

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О.О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГАБРІЄЛЯН АРТУР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.12-008-085-089.882:616.12-008.315-089.843

ДИСЕРТАЦІЯ

**КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ НАСОСНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ У ХВОРИХ
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ,
ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ**

14.01.08 «Трансплантологія та штучні органи»
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора наук

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело А. В. Габрієлян

Науковий керівник:
Усенко Олександр Юрійович,
доктор медичних наук, професор
член-кореспондент НАМН України

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Габрієлян А. В. Комплексна корекція насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 «Трансплантологія та штучні органи». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2020.

В дисертаційній роботі проведено оцінку ефективності та безпеки комплексної корекції функцій серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю та зниженою скоротливістю лівого шлуночка, що перебувають в листі очікування трансплантації серця, при тривалому 1-річному проспективному спостереженні.

Для досягнення поставленої мети з 2011 по 2016 рр. на базі відділу трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України було проведено дослідження, що лягло в основу дисертаційної роботи.

Перший вид дослідження включав у себе проспективне клінічне спостереження, з включенням 166 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної (113 чол.) або дилатаційної кардіоміопатії (53 чол.), що перебували в листі очікування трансплантації серця. В групі ішемічної кардіоміопатії у 38 (33,6 %) пацієнтів було проведено коронарне шунтування, у 35 – стентування коронарних артерій (31,0 %), а також у 20 хворих, додатково хірургічної ревазуляризації, була проведена процедура трансплантації стовбурових клітин (17,7 %). Окремо було виділено групу порівняння (20 чол., 17,7 %), де призначалась тільки консервативна терапія. В групі дилатаційної кардіоміопатії застосовувалась лівошлуночкова вентрикулопластика за Батистою (33 пацієнти) та трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові (20 чол.).

Другий тип дослідження – експериментальне, що проводилось шляхом створення ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду на 150 лабораторних мишах з подальшим аналізом ефективності та безпеки введення стовбурових клітин в експерименті.

Поставлені завдання вирішувалися за допомогою клінічних, функціональних, інструментальних, лабораторних, імунологічних та імуноферментних методів дослідження. Проводилась електрокардіографія та моніторинг за Холтером, ехокардіографія в М- та В-режимах, режимі тканинного Допплеру з оцінкою локальної скоротливості та картування деформації, застосовувалась коронароангіографія (КАГ). Лабораторні дослідження включали загальноклінічний та біохімічний аналізи, визначення рівня попередника натрійуретичного пептиду (pro-BNP), носійства збудників *Toxoplasma gondii*, *Rubella virus*, *Cytomegalovirus*, *Herpes-simplex 1-2*, *Epstein-Barr virus*. При імунологічному дослідженні вивчався вміст інтерлейкінів 2, 6, 10 (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10), показники фагоцитарної активності мононуклеарів (НСТ-тест спонтанний та стимульований, показники резерву).

На першому етапі, при оцінці особливостей перебігу кардіоміопатій у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця, встановлено, що вік 40–60 років є фактором ризику ішемічної кардіоміопатії (ІКМП), проте дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) частіше виникає у хворих до 40 років. Факторами ризику ІКМП є постінфарктний кардіосклероз в анамнезі, надмірна маса тіла та артеріальна гіпертензія. Серед лабораторних факторів, які вірогідно залежали від ФК серцевої недостатності при ІКМП, відмічено більш високий рівень натрію, калію, печінкових трансаміназ – аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази. За даними трансторакальної ехокардіографії при ІКМП абсолютну перевагу становив ІІІ тип діастолічної дисфункції (76,1 %) над ІІ типом (23,9 %), типу І дисфункції верифіковано не було. Виявлено вірогідно більші показники тиску в легеневій артерії та розміри нижньої порожнистої вени при більш важкому перебізі ІКМП, встановлено вірогідний прямий кореляційний

зв'язок між систолічним тиском в легеневій артерій та загальним 1-річним та 3-річним серцево-судинним ризиком за шкалою MAGGIC. Фракція викиду менше 30,0 % діагностувалась у 81,0 % хворих з ДКМП та 78,0 % пацієнтів з ІКМП, тому, дана ознака не була вірогідно значимою для диференційної діагностики цих двох станів. Під час проведення доплерографії при ДКМП доведено діагностичну цінність для наступних ознак: співвідношення кільце/передня стулка в діастолу (межове значення 1,3); розширення мітрального кільця (межове значення 35 мм); скоротливість мітрального кільця в систолу менше, ніж на 25,0 %. Частота міжшлуночкової асинхронії при дилатаційній кардіоміопатії була на 37,0 % більшою.

На другому етапі, при оцінці ефективності трансплантації клітин кордової крові в експерименті на ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду, ранніми побічними ефектами після ТСКПК: тахікардія ($p < 0,05$), поглиблення депресії сегменту ST ($p < 0,05$), розширення комплексу QRS ($p < 0,05$), невірогідне зниження вольтажу зубців R ($p > 0,05$), проте, всі зміни були тимчасовими та проходили до 11 тижня спостереження. Верифіковано покращення результатів навантажувальних тестів через 4 тижні, через 8 тижнів отримано позитивну динаміку щодо зменшення патологічних ЕКГ-ознак (тахікардія, розщеплення комплексу, депресія сегмента ST, $p < 0,05$). Доведено високу ефективність трансплантації СКПК щодо морфологічних ознак ураження міокарда (зменшення набряку ядер кардіоміоцитів, звивистості ланцюжків кардіоміоцитів, контрактур кардіоміоцитів, набряку периваскулярного простору, міграції клітин до периваскулярного простору, частоти морфологічних ознак фіброгенезу, $p < 0,05$).

На третьому етапі, при проведенні хірургічної корекції скоротливої функції серця у хворих з ІКМП, шанси виживаності впродовж 1-го року підвищувались в 1,636 та 1,667 разів при доповненні консервативного лікування хірургічним (АКШ та стентування КА); в 6,0 разів при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації стовбурових клітин

пуповинної крові. Також шанси зменшення 1-річної летальності склали 3,667 та 3,60 разів при доповненні хірургічного лікування (АКШ та стентування КА) процедурою трансплантації СКПК. Було встановлено ефективність комплексної терапії ІКМП із додаванням стовбурових клітин, доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 10,0 %, з вірогідними значеннями відносного ризику 4,0 [0,97–16,6] та відношення шансів 6,00 [1,08–33,3] проти групи, де застосовувалась консервативна терапія, зниження смертності на 18,9 % порівняно з АКШ, на 18,6 % – порівняно зі стентуванням. Через 6 місяців після хірургічної корекції із додаванням ТСКПК виявлено вірогідне зниження вмісту proBNP в порівнянні з групами, де проводилось хірургічне та консервативне лікування. За аналізу якості життя, застосування консервативної терапії не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності за 12 місяців. Впровадження коронарного шунтування та стентування коронарних артерій покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 6-му місяці спостереження, проте з наступним обмеженням активності через 12 місяців. Під час Ехо-КГ при додаванні терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові приріст ФВЛШ через 6 міс. становив 34,3% ($p < 0,05$), при цьому ефект зберігався впродовж 12 місяців спостереження. При вивченні показників локальної скоротливості відповідь на лікування стовбуровими клітинами пуповинної крові була найкращою в базальних та середніх сегментах ($p < 0,05$). Під час картування деформації хворі, за відповіддю на ТСКПК, були поділені на «добрих» та «задовільних» респондентів. В кластері «добрих» відповідачів верифіковано вірогідне покращення параметрів, що відображають повздожню та трансмуральну, проте не циркулярну деформацію.

У пацієнтів з ДКМП рання післяопераційна летальність складала 11,3 %. Всі випадки післяопераційної летальності були зареєстровані у хворих, що прооперовані за методом Батисти з лівошлуночковою вентрикулопластиком. В цій групі, в ранньому післяопераційному періоді

ризик ниркової дисфункції був вищим при застосуванні процедури ТСКПК – 25,0 проти 9,0 %.

За аналізу віддалених ефектів хірургічного лікування, ТСКПК та консервативної терапії через 6 місяців спостереження середня ФВ ЛШ в групі консервативного лікування знизилась через 1 рік на 10,5 % від вихідної ($p < 0,05$). В групі, де застосовувалась процедура Батисти, був характерним приріст ФВ ЛШ на 21,9 % через 6 місяців ($p < 0,05$), з наступним вірогідним зниженням ФВ на 38,1 % через 12 місяців ($p < 0,05$). При трансплантації СКПК характерним був приріст ФВЛШ на 21,8 % через 6 місяців ($p < 0,05$), з подальшим збереженням даної тенденції впродовж 12 місяців спостереження. При ТСКПК вірогідно покращувались параметри систолічної (S, v) та діастолічної (e, a) функцій лівого шлуночка, натомість за застосування консервативної терапії та вентрикулопластики за Батистою зміни були невірогідними. При оцінці показників посегментарної деформації лівого шлуночка після ТСКПК відмічено вірогідне покращення параметрів, що відображають повздовжню, трансмуральну, а також циркулярну деформацію.

На четвертому етапі, при корекції скоротливої функції серця при ДКМП, доведено, що застосування лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 40,3 % через 6 місяців спостереження, проте даний показник погіршувався до 12 місяця. Натомість застосування процедури трансплантації СКПК мало вірогідний ефект на 6-му місяці дослідження, а також стійкий ефект у хворих з ДКМП, що зберігався до 12 місяця спостереження. В порівнянні з групами, де проводились вентрикулопластика та консервативне лікування, на фоні ТСКПК при ДКМП отримано більшу ефективність як за середніми показниками вмісту proBNP, так і за показниками абсолютної ефективності, де за критерій приймали зниження на 50,0 % від вихідного.

Доведено, що 1-річна летальність серед пацієнтів з ДКМП знижується на 15,0 % при доповненні консервативного лікування процедурою

трансплантації. Натомість, результати лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою за показником 1-річної летальності були незадовільними.

На п'ятому етапі, за аналізу чинників, що впливають на ефективність та віддалений прогноз різних методів лікування у хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, розглянуто результати 1-річного проспективного спостереження. За цей період у 34,9 % виникли гострі серцево-судинні ускладнення (летальні випадки та декомпенсація ХСН) у 67,0 % – хронічні ускладнення (повторна госпіталізація, розвиток кардіоренального синдрому).

Доведено, що вік старше 60 років у хворих, які перебувають в листі очікування може бути обмеженням до вибору метода лікування при ІКМП. Зокрема, найвищий ризик смертності в цій групі при тривалому спостереженні відмічено в групі консервативної терапії, а також при коронарному стентуванні. В той же час, цей показник не може бути критерієм відбору в групі ДКМП,

Важливим супутнім станом, що підвищує частоту серцево-судинної смертності при кардіоміопатії, є наявність цукрового діабету типу 2, з достовірними показниками RR та OR як в групах ІКМП, так і ДКМП. Тому, для покращення прогнозу, при відборі таких хворих на інтервенційні методики або ТСКПК потрібно забезпечити максимальну компенсацію ЦД типу 2.

Наявність ХСН IV функціонального класу вірогідно корелювало з загальною та серцево-судинною смертністю при кардіоміопатії впродовж року зі збільшенням абсолютного ризику на 38,0 %, $p < 0,05$. Значно кращим при ІКМП був прогноз в разі прийняття на інтервенційне втручання, а також комплексне лікування з ТСКПК пацієнтів з ФКІІІ ХСН. Тому важливим аспектом була максимально можлива компенсація функціонального класу ХСН при прийнятті рішення відносно інтервенції. Несприятливим фактором при відборі на інтервенцію була фракція викиду нижче 30,0 %, проте кращий прогноз для таких пацієнтів був в разі застосування комплексного лікування

з ТСКПК, порівняно з іншими методами лікування. Доведено, що більш низький рівень гемоглобіну ($p < 0,05$), гематокриту ($p < 0,05$), більш високі показники ШОЕ ($p < 0,05$) та лейкоцитів ($p < 0,05$) асоціюються з гіршим прогнозом щодо серцево-судинної смертності у пацієнтів з кардіоміопатією впродовж 12 місяців спостереження. При рівні гемоглобіну до 120 г/л абсолютний ризик прогресування серцевої недостатності зростав на 27,0 %, ($p < 0,05$). Тому, при відборі на інтервенційне втручання або комплексну терапію з ТСКПК, важливим була корекція анемічного синдрому.

Верифіковано, що в групі ІКМП летальні випадки були зареєстровані серед пацієнтів, первинно стратифікованих як «задовільні відповідачі». Аналізуючи імунологічні показники серед групи «задовільні відповідачів» виявлено вірогідно вищий показник спонтанного та стимульованого НСТ-тесту ($p < 0,05$), зниження показників резерву до $4,76 \pm 1,25$ % порівняно з «добрими відповідачами». Також несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком, вірогідними RR та OR, були асоціації з персистенцією *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* та *Herpes simplex 1-2*.

В групі ДКМП несприятливою асоціацією, з високим додатковим ризиком, вірогідними RR та OR для кардіальної летальності при ДКМП, були асоціації з *Cytomegalovirus* та *Epstein-Barr virus*. Тому необхідним є обстеження пацієнтів на виявлення даного носійства та призначення відповідної етіотропної терапії.

Таким чином, новизною дисертаційного дослідження є те, що вперше, при тривалому проспективному спостереженні у хворих з ІКМП, при комплексній корекції систолічної дисфункції лівого шлуночка, було встановлено, що шанси виживаності при доповненні хірургічної реваскуляризації ТСКПК впродовж 1-го року підвищувались в 1,636 проти АКШ, в 1,667 разів проти стентування, в 6,0 разів проти консервативної терапії; летальні випадки були зареєстровані серед пацієнтів, первинно стратифікованих як «задовільні відповідачі», а несприятливою асоціацією для віддаленого прогнозу була персистенція *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr*

virus ($p < 0,05$) та *Herpes simplex* 1-2 ($p < 0,05$).

Вперше у вітчизняній кардіохірургії встановлено незадовільні результати лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою у хворих з ДКМП, з ризиком лівошлуночкової недостатності у 51,5 % пацієнтів, потребою в інотропній підтримці у 100,0 % хворих, постішемичною аноксичною енцефалопатією (11,3 %), транзиторною АВ-блокадою ІІВ-ІІІ ступенів (12,0 %), ранньою післяопераційною летальністю на рівні 11,3 %. Виявлено, що при трансплантації стовбурових клітин важких побічних ефектів та ранньої летальності не спостерігається, проте абсолютний ризик ниркової дисфункції в перші 7 діб становить 25,0 %.

Вперше доведено, що несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком для кардіальної летальності є асоціації з *Cytomegalovirus* ($p < 0,05$) та *Epstein-Barr virus* ($p < 0,05$).

Практичною цінністю роботи є розробка рекомендацій та критеріїв відбору щодо комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Ключові слова: скоротливість лівого шлуночка, ішемічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, лист очікування, хірургічна реваскуляризація, вентрикулопластика, трансплантація стовбурових клітин, критерії відбору.

Gabriyelyan A. V. Complex correction of heart pump function in patients with chronic heart failure in a heart transplantation waiting list. – Qualificating scientific paper on the right of manuscript.

Thesis for the degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.08 "Transplantology and artificial organs". – State Institute «National Shalimov Institute of Surgery and Transplantation» to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

In the thesis an estimation of efficiency and safety of complex correction of cardiac functions of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle contractility who have set in the list of expectation for cardiac transplantation with one-year long prospective observation has been evaluated.

To achieve the aim the thesis the research was based and conducted in Department of Transplantation and Heart Surgery State Institute "National Shalimov Institute of Surgery and Transplantation" to National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2011 to 2016.

The first type of study was presented by prospective clinical observation with the inclusion of 166 patients with chronic heart failure on the background of ischemic (113 persons) and dilated cardiomyopathies (53 people) whom were set in the waiting list for heart transplantation. 38 (33,6 %) patients from the group of ischemic cardiomyopathy underwent by aortic coronary artery bypass grafting, 35 (31,0 %) – coronary artery stenting (35 %). In 20 patients (17,7 %) the stem cell transplantation was used in addition of surgical revascularization. Separately, a control group (20 people, 17,7 %) was allocated, where only conservative therapy was prescribed. In patients with dilated cardiomyopathy, the left ventricular ventriculoplasty by Batista (33 patients) and transplantation of umbilical cord blood stem cells (20 people) were used.

The second type of study was presented by experimental one conducted on the isoproterenol-induced myocardial injury model in 150 laboratory mice with a further analysis of the experimental efficiency and safety of the stem cells administration.

The tasks of thesis were solved with the use of clinical, functional, instrumental, laboratory, immunological and immunoassay methods of investigation. Electrocardiography and Holter monitoring, echocardiography in M- and B-modes, tissue Doppler mode with the estimation of local contractility and mapping of deformation were performed, coronary angiography (KG) was used. Laboratory investigations included general clinical and biochemical analyzes detection of the plasma level of pro-BNP, the carriage of Toxoplasma Gondi,

Rubella virus, Cytomegalovirus, Herpes simplex 1-2, Epstein-Barr virus strains. In the immunological study, the content of interleukins 2, 6, 10 (IL-2, IL-6, IL-10), the parameters of phagocyte activity of mononuclear cells (spontaneous and stimulated NST-test, reserve phagocyte parameters) were studied.

At the first stage, in assessing the peculiarities of the course of cardiomyopathy in patients presenting in the heart transplant waiting list, it has been established that the age of 40–60 years is a risk factor for ischemic cardiomyopathy (ICMP), but dilatation cardiomyopathy (DCMP) is more common in patients under 40 years of age. The risk factors of ICMP are post-infarction atherosclerosis, excessive body weight and arterial hypertension. Among the laboratory factors that were probably depend on FC of heart failure in ICMP, a significantly higher levels of sodium and potassium, liver transaminases activity – alanine aminotransferases and aspartate aminotransferases were observed. According to transthoracic echocardiography in ICMP patients, the absolute superiority of III type diastolic dysfunction (76,1 %) over Type II (23,9 %) with the absence of type I diastolic dysfunction. Significant pulmonary arterial pressure values and lower inferior vein sizes were detected in a more severe course of ICMP, a reliable direct correlation between lung artery systolic pressure and a total 1 year and 3 year cardiovascular risk by the MAGGIC scale was found. The ejection fraction less than 30,0 % was diagnosed in 81,0 % of patients with DCMP and 78,0 % of patients with ICMP, therefore this attribute was not significantly different for differential diagnosis of these two conditions. During the Doppler examination, the diagnostic value for DCMP has been proved for the following indexes: ratio of the mitral ring / anterior valve fold in diastole (boundary value 1,3); expansion of mitral ring (boundary value 35 mm); contractility of the mitral ring in systole which is less than 25,0 %. The frequency of intraventricular asynchrony in dilated cardiomyopathy was higher than 37,0 %.

In the second stage in the evaluation of the efficiency of cord blood stem cells transplantation in an experiment on an isoproterenol-induced model of myocardial injury, the early side effects after procedure were set: tachycardia

($p < 0,05$), gain the depression of the ST segment ($p < 0,05$), spread of the complex QRS ($p < 0,05$), an unreliable decrease in the voltage of the R-wave ($p > 0,05$). However, all these changes were temporary and completed after 11 weeks of observation. The improvement of the results of loading tests was verified after 4 weeks, after 8 weeks positive dynamics were obtained for the reduction of pathological ECG-signs (tachycardia, splitting of the QRS-complex, depression of the segment of ST, $p < 0,05$). The high efficacy of stem blood cord cells transplantation on the morphological signs of myocardial injury was proved: the reduction of edema of cardiomyocyte nuclei, corneal conduction of cardiomyocytes was verified, cardiomyocyte contracture, edema of perivascular space, cell migration to perivascular space, frequency of morphological signs of fibrosis, ($p < 0,05$).

In the third stage after the surgical correction of contractile function of heart in patients with ICMP, the odds of survival during the first year increased 1,636 and 1,667 fold in the reason of additional surgical intervention to conservative treatment (CABG and stenting of CA), and in 6,0 folds in case of additional procedure of transplantation of stem umbilical cord blood cells to conservative treatment. Also, the reducing of the 1-year mortality rate odds in 3,667 and 3,60 times were set in case to add to surgical treatment (CABG and stenting of CA accordingly) the procedure of the stem blood cord cells transplantation. The effectiveness of complex ICMP treatment with the additional delivering of stem cells has been shown in reducing cardiovascular and total mortality rate by 10,0 %, with probable relative risk 4,0 [0,97–16,6] and the odd ratio 6,00 [1,08–33,3] against the group where only conservative therapy was used. The reduction of mortality in 18,9 % was set for the same group compared to CABG, and in 18,6 % – compared with patients with stenting. Six months after the surgical intervention with additional stem blood cord cells delivering a probable decrease in the proBNP content was found in comparison with the groups where only surgical and conservative treatment was performed. In the quality of life analysis, the use of conservative therapy did not reduce the restriction of physical and social activity

for 12 months. The undergoing of coronary artery bypass grafting and coronary artery stenting has improved the quality of life by the Minnesota Survey on the 6th month of observation, but with subsequent activity limitation after 12 months. During cardiac ultrasound investigation in case of additional umbilical stem cells blood cord treatment, an increase in EFLV after 6 months was set at 34,3 % ($p < 0,05$), with the duration of this effect for the 12 months of observation. In the study of indices of local contractility, the response to treatment of umbilical cord blood stem cells was the best in basal and middle segments ($p < 0,05$). During cardiac tissue deformation mapping, the patients were divided into “good” and “satisfactory” respondents after administration of stem blood cord cells (SBCC). In the cluster of “good” respondents, the probable improvement of the parameters reflecting longitudinal and transmural, but not circular strain is verified.

In patients with DCMP, early postoperative morbidity was set at 11,3 %. All cases of postoperative death were registered in patients operated using the Batista method with left ventricular ventriculoplasty. In this group, in the early postoperative period, the risk of renal dysfunction was higher when using the SBCC procedure – 25,0 vs. 9,0 %.

In analysis of the follow-up effects of surgical treatment, SBCC and conservative therapy after 6 months of observation, the mean EFLV in the conservative group decreased on 10,5 % from the basic value ($p < 0,05$). In the group of patients where the Batista procedure was used, the reliable increase of EFLV was set at 21,9 % in 6 months ($p < 0,05$), followed by a reliable decrease in the value of EF at 38,1 % after 12 months ($p < 0,05$). In the group with procedure of SBCC transplantation, an increase in value of EFLV was 21,8 % in 6 months ($p < 0,05$), with the subsequent preservation of this trend during the next 12 months of observation. After the SBCC, the parameters of systolic (S, v) and diastolic (e, a) left ventricular function were reliably improved, whereas conservative therapy and ventriculoplasty by Batista followed to the unreliable changes in these parameters. In assessing the parameters of the segmental strain of the left ventricle after SBCC, a reliable improvement of parameters of longitudinal, transmural, and

circular strain was noted.

In the fourth stage, where the correction of contractile function of the heart at the DCMP was learnt, it has been proved that the use of left ventricular ventriculoplasty by Batista improved the quality of life by the Minnesota Survey at 40,3 % after 6 months of follow-up, but this index worsened until 12 months of the observation. On the contrary, the use of the SBCC transplantation procedure has had a reliable effect on the 6th month of the study, as well as a sustained effect in patients with DCMP maintained up to 12 months of follow-up. Compared with the groups where ventriculoplasty and conservative treatment were performed, on the background of SBCC in the DCMP, greater efficacy was obtained both by the average proBNP content and by absolute efficiency, where the reduction was set at 50,0 % below the baseline.

It is proved that 1 year mortality among patients with DCMP decreases at 15,0% with the addition of the transplant procedure to the conservative treatment. Instead, the results of the left ventricular ventriculoplasty by Batista in the 1-year mortality rate were unsatisfactory.

At the fifth stage, the review of the results of a 1-year prospective observation of the factors which influenced on the efficacy and follow-up prognosis of different methods of treatment the patients with cardiomyopathy, which are included in the list of the expectation of cardiac transplantation are considered. During this period, in 34,9 % of patients, acute cardiovascular complications (fatal cases and decompensation of chronic HF) were described, in 67,0 % patients was occurred the chronic complications: re-hospitalization, development of cardiorenal syndrome.

It has been shown that the age of over 60 years in patients who are in the waiting list of heart transplantation may be a constraint to the choice of treatment method in ICMP. In particular, the highest risk of death in this group during long-term observation was noted in the group of conservative therapy, as well as in subgroup with coronary stenting. At the same time, this indicator cannot be a criterion for selection in the DCMP group,

An important concomitant condition that increases the incidence of cardiovascular mortality in cardiomyopathy is the presence of type 2 diabetes mellitus, with reliable RR and OR both in ICMP and in DCMP groups. Therefore, in order to improve the prognosis, in the selection of such patients for interventional procedures or SBCC, it is necessary to provide maximal compensation of type 2 diabetes.

The presence of IV functional class chronic HF correlates with total and cardiovascular mortality of cardiomyopathy during the year of observation with an increase in absolute risk at 38,0 %, $p < 0,05$. Significantly better in ICMP was the prognosis in the case of acceptance for interventional intervention, as well as a comprehensive treatment with interventional method and SBCC in patients with III FC of chronic HF. Therefore, an important aspect was the maximal possible compensation by the functional class of HF when decision on intervention was started. An unfavorable factor of the selection for intervention was the value of ejection fraction below 30.0%, but the best prognosis for such patients was found in the case of a comprehensive treatment with SBCC compared to other treatments. It has been proved that lower level of hemoglobin ($p < 0,05$), low hematocrit ($p < 0,05$), higher rates of ESR ($p < 0,05$) and leukocytes count ($p < 0,05$) are associated with worsen prognosis of the cardiovascular mortality in patients with cardiomyopathy after 12 months of follow-up. At a hemoglobin level of 120 g/l, the absolute risk of heart failure progression increased at 27,0 % ($p < 0,05$). So, the correction of anemic syndrome was important in selecting on interventional procedure or complex therapy with SBCC.

It was verified that in the ICMP group, fatal cases were registered among patients initially stratified as “satisfactory responders” Analyzing the immunological indexes among the group of “satisfactory responders”, a significantly higher rate of spontaneous and stimulated NST test ($p < 0,05$) was found, reducing the parameters of the phagocyte reserve to $4,76 \pm 1,25$ % compared with “good responders”. Also, the unfavorable association with high additional risk, reliable levels of RR and OR, was set with the persistence of

Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and Herpes simplex 1-2.

In the DCMP group, a disadvantageous association with high additional risk, reliable levels of RR and OR for cardiac mortality, was set with presence *Cytomegalovirus* and *Epstein-Barr virus*. Therefore, it is necessary to diagnose patients in detection of virus carrier and the administration of appropriate etiologic therapy.

Thus, in dissertation research we estimated some novel data. For the first time, in the long prospective observation of patients with ICMP, with a comprehensive correction of systolic dysfunction of the left ventricle, it was established that the chances of survival with the addition by SBCC to surgical revascularization during the 1 year increased in 1,636 folds against the CABG, in 1,667 times against stenting, and in 6,0 times against conservative therapy. Fatal episodes were reported among patients who were firstly stratified as “satisfactory responders”, and the unfavorable association for the follow-up prognosis was the persistence of *Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus* ($p < 0,05$) and *Herpes simplex 1-2* ($p < 0,05$).

For the first time in national cardiac surgery unsatisfactory results of LV ventriculoplasty by Batista in patients with DCMP were set, with the risk of left ventricular heart failure in 51,5 % of patients, with the need for inotropic maintenance in 100,0% of patients, post-ischemic anoxic encephalopathy (11,3 %), transient IIB-III degrees of AV-block (12,0 %), early postoperative morbidity at the level of 11,3 %. It has been found that stem cell transplantation has no serious side effects and early mortality, but the absolute risk of renal dysfunction in the first 7 days was set at 25,0 %.

For the first time it has been proved that the persistency of *Cytomegalovirus* ($p < 0,05$) and *Epstein-Barr virus* ($p < 0,05$) has an unfavorable association with high positive risk for cardiac mortality.

The practical value of the work is the development of recommendations and selection criteria for the comprehensive correction of the contractile function of the

left ventricle in patients with cardiomyopathy, which are included the waiting list of heart transplantation.

Keywords: left ventricular contractility, ischemic cardiomyopathy, dilatation cardiomyopathy, waiting list, surgical revascularization, ventriculoplasty, stem cell transplantation, selection criteria.

Список публікацій здобувача:

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Габрієлян А. В.,** Сморжевский В. Й., Оніщенко В. Ф., Лукач П. М., Белейович В. В., Доманский Т. М. Коронарне шунтування у хворих ІХС з хронічною серцевою недостатністю. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 2009. Вип. 17. С. 103–107. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, підбір хворих, запропоновано розподіл хворих на 3 групи в залежності від фракції викиду, проведено узагальнення результатів, написано статтю).*

2. **Габрієлян А. В.,** Сморжевський В. Й., Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Джерела стовбурових клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда. Серце і судини. 2011. №3 (35). С. 89–92. *(Здобувачем обґрунтовано доцільність застосування стовбурових клітин саме пуповинної крові, здійснено узагальнення результатів та написано статтю).*

3. **Габрієлян А. В.,** Сморжевський В. Й., Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Стовбурові клітини в комплексі лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда. Медицина сьогодні і завтра. 2011. №1-2(50-51). С. 19–21. *(Здобувачем запропоновано ідею диференційованого підходу лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією стовбуровими клітинами, внутрішньовенний спосіб введення, підготовлено статтю до друку).*

4. **Габрієлян А. В.,** Сморжевский В. Й., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Сучасні підходи до можливості застосування стовбурових

клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарду. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 2012. Вип. 20. С. 89–95. *(Здобувачем запропоновано концепцію проведення клітинної терапії у хворих з ішемічної кардіоміопатією, обґрунтовано ефективність трансваскулярного введення, написано статтю).*

5. Шаблій В., Кучма М., Кирик В., Оніщенко Г., Цупиков О., Клименко П., Кучук О., **Габрієлян А.**, Доманський Т., Оніщенко В., Лукаш Л., Лобинцева Г. Мезенхимальністромальні клітини з нативної і кріоконсервованої плаценти людини: фенотип, мультипотентність і міграційний потенціал *in vivo*. Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2012. №22 (2). С. 157–160. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, здійснено забір мікробіологічного матеріалу, підготовку його для мікроскопічного дослідження, підготовлено статтю до друку).*

6. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Смержевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Цупиков О. М., Кучук О. В., Кирик В. М. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на експериментальну модель хронічних уражень міокарду. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 2013. Вип. 21. С. 376–380. *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено порівняльну оцінку суми балів морфологічних ознак ураження у досліджуваних групах, підготовлено статтю до друку).*

7. **Габрієлян А. В.**, Салютін Р. В., Якушев А. В., Доманський Т. М., Шаблій В. М., Миронюк О. І., Оніщенко В. Ф. Ускладнення процедури трансплантації стовбурових клітин. Вісник серцево-судинної хірургії. 2014. №22. С. 56–61. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження, проаналізовано причини виникнення ускладнень, проведено розподіл ускладнень на місцеві та загальні, підготовлено статтю до друку).*

8. **Габрієлян А. В.**, Власенко О. А., Якушев А. В., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Перебіг клінічних проявів ішемічної хвороби серця у

пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2015. №23. С. 28–31. *(Здобувачем проведено аналіз клінічних та електрокардіографічних даних 12 хворих до, та після трансплантації стовбурових клітин, написано статтю).*

9. Усенко О. Ю., Якушев А. В., Смержевський В. Й., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Романова С. В. Побічні явища та місцеві ускладнення при трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів зі зниженою функцією скорочення міокарду. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2015. №1 (51). С. 254–258. *(Здобувачем запропоновано ідею поділення ускладнень на групи в залежності від виду ускладнень, здійснено аналіз імовірності виникнення побічних явищ, підготовлено статтю до друку).*

10. Усенко А. Ю., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Якушев А. В., Оніщенко В. Ф. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при рефрактерній стадії серцевої недостатності. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2016. №26(3). С. 90–91. *(Здобувачем сформульовано ідею, мету дослідження, здійснено аналіз даних 20 карток спостереження хворих з хронічною серцевою недостатністю, сформульовано висновки та рекомендації, написано статтю).*

11. **Габрієлян А. В.** Порівняльний аналіз результатів лікування хворих з кардіоміопатією, що перебувають у листі очікування трансплантації серця залежно від етіології захворювання та обраного методу лікування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019. №3(36). С. 29–34.

Статті у наукових фахових виданнях України,

включених до міжнародних наукометричних баз даних:

12. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Смержевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Побережний П. А., Кирик В. М. Експериментальна модель ізопротеренол-індукованого ушкодження

міокарду. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. №2(44). С. 147–153. *(Здобувачу належить ідея та мета дослідження, запропонована бальна оцінка ознак ураження міокарду, проведено узагальнення результатів).*

13. Сморжевський В. Й., Якушев А. В., Салютін Р. В., **Габрієлян А. В.**, Шаблій В. М., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Кудлай І. В. Специфічні імунологічні ускладнення, при трансплантації стовбурових клітин. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. №4(46). С. 144–147. *(Здобувачем проведено аналіз впливу джерела стовбурових клітин на можливість розвитку імунологічної реакції по типу «трансплантат проти хазяїна», написано статтю).*

14. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Сморжевський В. Й., Мазур А. П., Оніщенко В. Ф., Миронюк О. І., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Лобинцева Г. С., Шаблій В. А., Соколов М. Ф., Салютін Р. В., Мартиненко С. І. Клінічне застосування стовбурових клітин у пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією. Клінічна хірургія. 2013. №4 (Додаток). С. 49–50. *(Здобувачем проведено аналіз та обробку даних клініко-інструментальних методів дослідження, узагальнення результатів, написано статтю).*

15. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Сморжевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Якушев А. В. Ефекти стовбурових клітин пуповинної крові при експериментальному ушкодженні міокарда. Клінічна хірургія. 2013. №7. С. 56–60. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження, проведено аналіз електрокардіографічних ознак ушкодження міокарду піддослідних тварин, написано статтю).*

16. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Сморжевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В. Перший досвід трансплантації стовбурових клітин при термінальній стадії хронічної серцевої недостатності. Клінічна хірургія. 2014. №1,2 (854). С. 70–72. *(Здобувачем запропоновано ідею та мету,*

обстежено та проведено аналіз клінічних даних, виконано узагальнення результатів).

17. **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Матящук А. С., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Шимова А. Ю. Зміни внутрішньо серцевої гемодинаміки у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Клітинна та органна трансплантологія. 2015. №1(3). С. 20–23. *(Здобувачем проаналізовано ехокардіографічні дані у хворих до, та через 6 місяців після трансплантації стовбурових клітин, проведено статистичний аналіз даних).*

18. **Габрієлян А. В.** Порівняльна оцінка ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові і парціальної резекції лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією. Клінічна хірургія. 2018. №85(5). С. 25–29.

19. **Габрієлян А. В.** Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією на розвиток аритмій в віддаленому періоді. Міжнародний медичний журнал. 2019. №1. С. 27–30.

20. **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М. Експериментальне обґрунтування ефективності трансплантації стовбурових клітин кордової крові при хронічному ураженні міокарду. Сучасні медичні технології. 2019. №2(41). С. 20–25. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету дослідження, проведено аналіз даних фізичного навантаження 10 піддослідних тварин, узагальнення результатів, написано статтю).*

21. **Габрієлян А. В.** Віддалені результати лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові. Клінічна хірургія. 2019. №86(3). С. 19–23.

22. **Габрієлян А. В.**, Романова С. В. Оцінка якості життя хворих з кардіоміопатією ішемічного генезу в залежності від методу лікування. Клінічна хірургія. 2019. № 86(10). С. 28–32. *(Здобувачем запропоновано ідею та мету, проаналізовано дані карток спостереження 113 хворих з*

ішемічною кардіоміопатією, виконано статистичну обробку та узагальнення результатів, написано основну частину та висновки).

Стаття у науковому виданні іншої держави:

23. **Gabrielyan A.** Left ventricular 2D speckle tracking echocardiography, quality of life and annual mortality in patients with dilated cardiomyopathy from cardiac transplant waiting list. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. №7(1). P. 384–388.

Статті в інших наукових виданнях:

24. **Габрієлян А. В.**, Салютін Р. В., Якушев А. В., Оніщенко В. Ф., Шаблій В. М., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Миронюк О. І. Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2014. №1(6). С. 8–12. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, патентно-інформаційний пошук, написано вступ та висновки).*

25. Габрієлян А. В. Сучасні методи хірургічного лікування рефрактерної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця. *Клінічна хірургія*. 2014. №1,2. С. 52–55.

26. Усенко О. Ю., Смержевський В. Й., **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В. Динаміка проявів серцевої недостатності в короткострокові терміни у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. №24 (2). С. 100–107. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, проаналізовано дані клініко-інструментальних досліджень б хворих з хронічною серцевою недостатністю до, та після трансплантації стовбурових клітин, написано статтю).*

Тези наукових доповідей:

27. **Gabrielyan A.** Cordbloodstemcells in a complex treatment of patients in a waiting list for heart transplantation. 13th European Cardiology Conference, Madrid,

Spain, December 5–6, 2016: abstracts book. J. Clin. Exp. Cardiol. 2016. №7. P. 11.

28. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Гарасимів Д. Ю., Топчу Є. І., Миронюк О. І., Доманський Т. М., Белейович В. В. Актуальні проблеми серцево-судинної хірургії. Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів: VII південноукраїнська науково-практична конференція, м. Одеса, 11 квітня 2012 року: тези доповіді. Одеса, 2012. С. 146. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення даних та написання тез доповідей).*

29. **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Оніщенко В. Ф. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на якість життя пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда. Перший досвід. Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 7 листопада 2014 року: тези доповіді. Київ, 2014. С. 4. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів їх обстеження та проспективне спостереження, створення бази даних, написання тез доповідей).*

30. **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Соколов М.Ф. Застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хронічної серцевої недостатності. Перший досвід. XXIII з'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. С. 279. *(Здобувачем проведено обстеження та спостереження за тематичними хворими, написання тез доповідей).*

31. Стасенко А. А., **Габрієлян А. В.**, Салютін Р. В., Якушев А. В., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Імунна відповідь на TORCH-інфекцію у хворих з вираженою серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека, присвяченої щорічним читанням пам'яті академіка Л. В. Громашевського: Науково-практична конференція, м. Київ,

15–16 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. С. 79–80. *(Автором здійснено обстеження пацієнтів, аналіз даних, написання тез доповідей).*

32. Усенко О. Ю., **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Оніщенко В. Ф. Стівбурові клітини пуповинної крові в комплексі лікування пацієнтів, що знаходяться на листі очікування трансплантації. Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 23–25 вересня 2015 року: тези доповіді. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1. С. 135. *(Здобувачем проведено спостереження тематичних хворих та написання тез доповідей).*

33. **Габрієлян А. В.** Трансплантація стівбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією як альтернатива хірургічному втручанню. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України: VII міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 25–27 квітня 2018 року: тези доповідей. Київ, 2018. С. 48–49.

34. **Габрієлян А. В.**, Кудлай І. В., Романова С. В. Вплив трансплантації стівбурових клітин пуповинної крові на розвиток аритмій у віддаленому періоді у хворих з дилатаційною та ішемічною кардіоміопатіями. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України: VII міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 25–27 квітня 2018 року: тези доповідей. Київ, 2018. С. 49. *(Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення та аналіз бази даних холтеровського моніторингу, написання тез доповідей).*

Патенти:

35. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й, Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Патент на корисну модель 62157 Україна, МПК G09B23/28 (2006.01). Спосіб моделювання ішемічної кардіоміопатії; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № u201102151; заявлено 24.02.2011; опубліковано 10.08.2011; Бюл. №15. *(Здобувачем запропоновано ідею та методу)*

модельовання ішемічної кардіоміопатії в експерименті, оформлено опис, формулу та реферат патенту).

36. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Патент на корисну модель 69310 Україна, МПК (2012.01): А61D 7/00. Спосіб реєстрації електрокардіограми у домашньої тварини; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № u201111921; заявлено 11.10.2011; опубліковано 25.04.2012; Бюл. №8. *(Здобувачем запропоновано методика реєстрації електрокардіограми у домашньої тварини, оформлено патент).*

37. **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Якушев А. В., Мазур А. П., Салютін Р. В., Соколов М. Ф. Патент на корисну модель 104019 Україна, МПК (2016.01): А61В 17/00, С12N 5/00, С12N 5/074 (2010.01). Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № a201112296; заявлено 26.06.2015; опубліковано 12.01.2016; Бюл. №1. *(Здобувачем запропоновано ідею лікування хронічної серцевої недостатності з застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові, оформлено опис, формулу та реферат патенту).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	28
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ПІДХОДИ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)	41
1.1. Епідеміологія та фактори ризику СН	41
1.2. Патогенез, клініка та діагностика СН	45
1.3. Лікування СН	56
1.4. Стівбурові клітини в комплексі лікування хворих з порушенням функції скорочення міокарду	62
1.4.1. Шляхи введення стівбурових клітин	64
1.4.2. Джерела стівбурових клітин	70
1.4.3. Ускладнення процедури ТСК	72
1.5. Заключення	78
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	83
2.1. Дизайн дослідження	83
2.2. Клінічна характеристика груп обстежених хворих	85
2.3. Методи клінічних досліджень	92
2.4. Методи лікування пацієнтів	106
2.5. Експериментальний матеріал	109
2.6. Методи експериментального дослідження	112
2.7. Методи статистичного аналізу	115
2.8. Забезпечення вимог біоетики	116
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРДІОМІОПАТІЙ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ	118
3.1. Характеристика вихідного стану пацієнтів з кардіоміопатією ішемічного генезу: функціональні, біохімічні, імунологічні, ехокардіографічні, коронаровентрикулографічні	

параметри та їх діагностична цінність для клінічного прогнозу	118
3.2. Особливості перебігу дилатаційної кардіоміопатії, значення біохімічних, імунологічних ехокардіографічних, коронаро-вентрикулографічних параметрів, їх діагностична цінність	146
3.3. Заключення	166
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	170
4.1. Ізопротеренол-індукована модель ураження міокарду: функціонально-морфологічні особливості та оцінка природнього перебігу моделі	170
4.2. Безпека введення стовбурових клітин кордової крові в експерименті	190
4.3. Заключення	216
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ	220
5.1. Характеристика та перебіг оперативних втручань у пацієнтів з кардіоміопатією ішемічного генезу	220
5.2. Безпосередні та віддалені результати традиційних та альтернативних методів лікування у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця	236
5.3. Заключення	269
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ	275
6.1. Оперативне лікування та трансплантація стовбурових клітин у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають у листі очікування трансплантації серця	275

6.2. Безпосередні та віддалені результати хірургічного, медикаментозного лікування, а також застосування стовбурових клітин кордової крові у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця	291
6.3. Заключення	316
6.4. Аналіз клінічних випадків ефективності застосування мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній та дилатаційній кардіоміопатіях	321
РОЗДІЛ 7. КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ ТА АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ, СТВОРЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ	333
7.1. Заключення	365
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	370
ВИСНОВКИ	397
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	401
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	402
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць	438
ДОДАТОК 2. Впровадження.....	447

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- BNP** – Мозковий натрійуретичний пептид
- BP** – Інтенсивність тілесного болю (Bodily Pain)
- CCS** – Канадське кардіологічне товариство (Canadian cardiology society)
- GH** – Загальний стан здоров'я (General Health)
- MAGGIC** – Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
- MLHFQ** – Мінесотський опитувальник якості життя хворих з серцевою недостатністю (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire)
- NT-proBNP** – Попередник мозкового натрій-уретичного пептиду
- NYHA** – Нью-Йоркська асоціація серця (New-York Heart Association)
- PF** – Фізичне функціонування (Physical Functioning)
- RE** – Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional)
- RP** – Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning)
- SF** – Соціальне функціонування (Social Functioning)
- VT** – Життєва активність (Vitality)
- ЕМК** – Екскурсія мітрального кільця
- ЕхоКГ** – Трансторакальна ехокардіографія
- ІЛ** – Інтерлейкін
- ІЛС** – Індекс локальної скоротливості
- ІМ** – Інфаркт міокарда
- ІХС** – Ішемічна хвороба серця
- КА** – Коронарна артерія
- КВГ** – Коронаровентрикулографія
- КД** – Картування деформації (Strain Rate Imaging)
- КДІ** – Кінцево-діастолічний індекс
- КДО** – Кінцево-діастолічний об'єм
- КСІ** – Кінцево-систолічний індекс

КСО – Кінцево-систолічний об'єм

ПКЗ – Психологічний компонент здоров'я (МН - Mental Health)

ПП – Праве передсердя

ПШ – Правий шлуночок

СК – Стовбурові клітини

ТСКПК – Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові

УІ – Ударний індекс

ФВ – Фракція викиду

ФІ – Фагоцитарний індекс

ФК – Функціональний клас

ФКЗ – Фізичний компонент здоров'я (РН – Physical Health)

ФЧ – Фагоцитарне число

ХСН – Хронічна серцева недостатність

ЧСС – Частота серцевих скорочень

ШЕС – Шлуночкові екстрасистоли

ШКФ – Швидкість клубочкової фільтрації

ЯЖ – Якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання серцево-судинної системи займають провідну позицію в структурі захворюваності і смертності населення світу (Воронков Л. Г., 2017). Обов'язковою складовою кінцевої стадії більшості захворювань серцево-судинної системи є хронічна серцева недостатність (Qureshi W. T. et al., 2018).

Методи лікування хронічної серцевої недостатності, що існують на сьогоднішній день, спрямовані, в основному, на симптоматичне лікування та механічну підтримку скоротливої функції серця і не вирішують повністю проблему серцевої недостатності (Ponikowski P. et al., 2016; Alba A. C. et al., 2018). Більш того, перебіг хронічної серцевої недостатності при виключно медикаментозному лікуванні характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та відповідним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (Nanayakkara S. et al. 2018).

Єдиним радикальним та найбільш ефективним методом лікування рефрактерної стадії хронічної серцевої недостатності залишається на сьогодні трансплантація серця (Крикунов О. А., Руденко К. В., 2015; Pava A. A. et al., 2017). Після трансплантації серця виживаність хворих понад один рік становить 70 %, понад п'ять років – 48 %, понад 10 років – 20,8 % (Shah S. et al., 2018; Serfas J. D. et al., 2018). У той же час, цей метод лікування не може отримати широкого розповсюдження, по-перше, у зв'язку з дефіцитом донорських органів, низьким рівнем віддаленої виживаності в результаті васкулопатії трансплантата, інфекційних ускладнень, виникнення злоякісних новоутворень, а по-друге, в зв'язку з достатньо значними витратами, пов'язаними із забезпеченням самої операції і післяопераційного періоду (Mukdad L. et al., 2018; Patel N. et al., 2018). Тобто, незважаючи на постійне збільшення хворих з рефрактерною стадією хронічною серцевою недостатністю, через низку суттєвих обмежень кількість трансплантацій серця залишається сталою в світі впродовж останнього десятиріччя (Lund L. H., 2013).

Також, зростає роль в лікуванні хворих методів допоміжного та замісного кровообігу. За останні кілька років вони зазнали значну модернізацію. Проте, тривале застосування механічних пристроїв допоміжного та замісного кровообігу обмежується інфекційними ускладненнями, тромбозами та емболіями (Blair A., 2018; Parameshwar J., 2018).

Як наслідок, в зв'язку з низькою річною виживаністю пацієнтів (65 %), прогноз при прогресуючій серцевій недостатності, є несприятливим (Blair A., 2018). Середня тривалість життя таких пацієнтів становить 1,7 років для чоловіків і 3,2 років для жінок, а 5-річна виживаність – 25 та 38 % відповідно (Schmidt T. et al., 2018). За даними статистики, в Україні показники серцево-судинної смертності в 2–4 рази вище, ніж у західноєвропейських країнах. (Никоненко А. С. и соавт., 2015) Тобто, для профілактики фатальних ускладнень, покращення якості життя та подовження виживаності у пацієнтів з синдромом хронічної серцевої недостатності на фоні систолічної дисфункції лівого шлуночка, сучасна лікарська терапія є малоефективною, а доступні хірургічні методи лікування мають ряд обмежень.

Враховуючи вищезазначене, в світі йде постійний пошук альтернативних методів, які б дозволили подовжити тривалість життя пацієнтів з рефрактерною стадією серцевої недостатності та покращити її якість (Крикунов О. А., Руденко К. В., 2015). Одним із варіантів може бути клітинна кардіоміопластика, яка ґрунтується на регенерації пулу міокардіальних скоротливих клітин за рахунок трансплантації донорських клітин. За даними літератури, трансплантація різних видів донорських клітин сприяє покращенню скоротливої функції ураженого міокарда. Але на сучасному етапі даний метод лікування знаходиться в стадії дослідження і розвитку.

Окрім того, накопичений досвід «клітинної терапії» продемонстрував, що трансплантація стовбурових клітин має певний ризик розвитку типових побічних явищ та ускладнень, таких як проаритмогенна дія (Liao S. Y. et al.,

2010), активація атеросклерозу (Felix A. et al., 2014) та маніфестація персистуючих в організмі вірусних інфекцій (Kedia S. et al., 2013). Через низьку мікроструктурних особливостей, перспективними, з точки зору поєднання безпеки та ефективності відновленні скоротливої здатності міокарда, можуть бути моноклеарні стовбурові клітини пуповинної крові. Проте, клінічних даних відносно даного типу стовбурових клітин у хворих з резистентною серцевою недостатністю залишається недостатньо. Залишається маловідомим вплив стовбурових клітин на прояви серцевої недостатності, можливість розвитку побічних явищ і ускладнень, типових для трансплантації стовбурових клітин, а також досі не існує єдиної думки щодо показань та протипоказань до проведення трансплантації стовбурових клітин. До теперішнього часу аналізу динаміки показників якості життя у пацієнтів з ураженнями серця після трансплантації стовбурових клітин присвячені лише поодинокі дослідження.

Тому, на сьогоднішній день залишається актуальним пошук нових альтернативних, хірургічних та комплексних методів лікування, спрямованих на відновлення або заміщення ураженого серцевого м'язу, залежно від етіології захворювання та стану міокарда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» і є фрагментом тем: «Розробити нові підходи до лікування порушеної скоротливої функції міокарду» (номер державної реєстрації 0111U001043), «Розробити та удосконалити методи корекції насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця» (номер державної реєстрації 0113U006511).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – покращення результатів лікування хворих на прогресуючу хронічну серцеву недостатність, які перебувають в листі очікування трансплантації серця,

шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методів корекції насосної функції серця.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Дослідити функціональні, біохімічні та імунологічні особливості ішемічної кардіоміопатії, вивчити їх вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності та обґрунтувати їх діагностичне та прогностичне значення при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

2. Вивчити значення біохімічних, імунологічних та лабораторно-інструментальних показників для діагностики порушень скоротливої здатності лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності неішемічного генезу та їх вплив на фактори ризику і особливості перебігу дилатаційної кардіоміопатії.

3. Виявити функціональні, електрофізіологічні, інструментальні та морфологічні зміни міокарду при експериментальній моделі ураження, їх адаптованість до природних змін при хронічній серцевій недостатності.

4. Дослідити особливості застосування стовбурових клітин пуповинної крові в експерименті, їх безпеку та потенційну ефективність.

5. Вивчити безпосередні та віддалені результати медикаментозної терапії, хірургічної реваскуляризації та комплексного лікування з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця та вивчити фактори, що характеризують ефективність та безпеку хірургічних втручань.

6. Вивчити особливості перебігу захворювання у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, після лівошлуночкової вентрикулопластики в порівнянні з медикаментозною терапією та процедурою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові та вивчити їх клінічну ефективність.

7. Створити прогностичну модель та розробити покази до трансплантації стовбурових клітин пуловинної крові у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

8. Розробити технологію комплексної корекції насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Об'єкт дослідження – хворі з хронічною серцевою недостатністю та зниженою скоротливістю лівого шлуночка, тварини з ізопротеренол-індукованою моделлю ураження міокарду.

Предмет дослідження – показники, які характеризують якість життя, клінічний перебіг, функціональні особливості, імунологічну реактивність, наявність поліорганної дисфункції та прогноз у хворих з серцевою недостатністю та зниженою скоротливістю лівого шлуночка.

Методи дослідження: поставлені завдання вирішувалися за допомогою клінічних, функціональних, лабораторних, імунологічних та імуноферментних методів дослідження. Інструментальні методи включали електрокардіографію, ехокардіографію, вектор-ехокардіографію, коронарорентрокулографію. Статистичний аналіз проводився з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. В даній роботі вивчені особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в залежності від етіології захворювання, виявлені клінічні та діагностичні особливості, характерні для різних форм кардіоміопатій. Встановлено, що у хворих з ішемічною кардіоміопатією частою ехокардіографічною ознакою є зменшення ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця; виявлено, що розвиток систолічної дисфункції при ішемічній кардіоміопатії супроводжується збільшенням тиску в легеневій артерії, розширенням нижньої порожнистої вени, з вірогідним ($p < 0,05$) прямим кореляційним зв'язком між систолічним тиском в легеневій артерії, загальним 1-річним

$r=0,25$ ($p<0,05$) та 3-річним серцево-судинним ризиком $r=0,28$ ($p<0,05$) за шкалою MAGGIC. Верифіковано, що рівень NT-proBNP від 812,2 до 1212,8 пг/мл є значимим для діагностики ішемічної кардіоміопатії.

Виявлено, що для верифікації дилатаційної кардіоміопатії діагностично цінними є співвідношення кільце/передня стулка в діастолу $\geq 1,3$ (81,0 %), розширення мітрального кільця ≥ 35 мм (98,0 %), скоротливість мітрального кільця в систолу $\leq 25,0$ % (85,0 %), а частота міжшлуночкової асинхронії при дилатаційній кардіоміопатії є на 37,0 % більшою, ніж при ішемічній кардіоміопатії.

При вивченні безпеки введення стовбурових клітин кордової крові в експерименті при ізопротереноловій моделі ураження міокарда, встановлені ранні побічні ефекти такі як: тахікардія, поглиблення депресії сегменту ST, розширення комплексу QRS. Ці зміни були транзиторними та зберігалися до 11 тижня спостереження ($p<0,05$). Доведено високу ефективність трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові при ізопротереноловій моделі ураження щодо морфологічних ознак – зменшення набряку ядер кардіоміоцитів, звивистості ланцюжків та контрактур кардіоміоцитів, набряку периваскулярного простору, міграції клітин до периваскулярного простору, частоти морфологічних ознак фіброзогенезу ($p<0,05$) (патенти на корисну модель №62157, №69310).

Встановлено, що у хворих з ішемічною кардіоміопатією при доповненні хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові, через 6 місяців спостерігався приріст скорочувальної функції міокарду, який проявлявся підвищенням фракції викиду лівого шлуночка на 34 % (з $24,8 \pm 4,5$ до $32,7 \pm 5,1$ %, $p<0,05$), зменшенням кінцевосистолічного індексу (з $79,7 \pm 39,1$ до $67 \pm 21,5$ мл/м², $p<0,05$). Зменшення кінцеводіастолічного індексу були невірогідним.

При доповненні хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові, за даними Міннесотського опитувача (MLHFQ) виявлено, що через 12 місяців спостереження має місце вірогідне

покращення якості життя на 75,0 % порівняно з консервативною терапією, 53,7 % – порівняно з коронарним шунтуванням та 48,6 % порівняно зі стентуванням коронарних артерій при ішемічній кардіоміопатії, з вірогідними показниками відносної ефективності та відношення шансів ($p < 0,001$). Доведено суттєве підвищення «шансів» досягнення даного ефекту, а також вірогідне Cumulative Odds Ratio – 4,85 [2,44–9,64]. Зниження проявів серцевої недостатності, підтверджено вірогідним зниженням вмісту proBNP на 51,6 % в порівнянні з групами, де проводилось хірургічне та консервативне лікування ($p = 0,001$). За показниками фізичного та психічного здоров'я анкети SF-36 доведено вірогідно більш високу ефективність комплексного лікування із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові ($p < 0,05$).

При тривалому проспективному спостереженні у хворих з ішемічною кардіоміопатією, при комплексній корекції систолічної дисфункції лівого шлуночка, було встановлено, що шанси виживаності при доповненні хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові впродовж 1-го року підвищувались у 1,636 проти коронарного шунтування, у 1,667 разів проти коронарного стентування, у 6,0 разів проти медикаментозної терапії.

Вперше у вітчизняній кардіохірургії встановлено незадовільні результати лівошлуночкової вентрикулопластики у хворих з дилатаційною кардіоміопатією з ризиком лівошлуночкової недостатності у 51,5 % пацієнтів, потребою в інотропній підтримці у 100,0 % хворих, транзиторною АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів (12,0 %), ранньою післяопераційною летальністю на рівні 11,3 %.

Верифіковано, що при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією вірогідно покращуються параметри систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, параметри повздожньої, трансмуральної та циркулярної деформації, на відміну від консервативної терапії та процедури вентрикулопластики.

Доведено, що при 1-річному проспективному спостереженні у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, в групі лівошлуночкової вентрикулопластики відмічався характерний приріст фракції викиду лівого шлуночка через 6 місяців на 21,9 % (з $28,2 \pm 3,98$ до $34,4 \pm 4,11$ %, $p < 0,05$), з наступним значним та вірогідним зниженням фракції викиду на 38,1 % через 12 міс (до $24,9 \pm 5,19$ %, $p < 0,05$); натомість, при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові був характерним приріст фракції викиду лівого шлуночка на 21,8 % через 6 місяців (з $27,5 \pm 4,10$ до $33,5 \pm 3,89$ %, $p < 0,05$), з подальшим збереженням даної тенденції та наступним приростом фракції викиду ще на 4,2 % (до $34,9 \pm 3,12$ %) впродовж 12 місяців спостереження. Загальний приріст фракції викиду лівого шлуночка при трансплантації стовбурових клітин на фоні дилатаційної кардіоміопатії за перший рік становив 26,9 % та був достатньо стійким.

При комплексній терапії дилатаційної кардіоміопатії із застосуванням трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, отримано вірогідне зменшення проявів серцевої недостатності зі зниженням вмісту proBNP, покращення показника якості життя за Міннесотським опитувачем й опитувачем SF-36 та збереження ефекту через 12 місяців спостереження.

Обґрунтоване виділення супутніх станів, що повинні враховуватись для прогнозу ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові: цукрового діабету типу 2, хронічної серцевої недостатності IV функціонального класу, фракції викиду лівого шлуночка менше 30,0 %, рівня гемоглобіну менше 120 г/л, персистенції збудників Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, вірусу Rubella та Epstein-Barr virus.

Запропоновано прогностичну модель виживання при комплексній корекції скоротливої функції лівого шлуночка із застосуванням процедури трансплантації стовбурових клітин. Рекомендовано динамічне спостереження за пацієнтами через 1, 3 та 6 місяців. У пацієнтів з «задовільною відповіддю» на трансплантацію доцільним є повторне введення стовбурових клітин через

12 місяців після первинного введення. У хворих з «незадовільною відповіддю» необхідно розглянути можливість трансплантації серця.

Практичне значення одержаних результатів. Практична цінність роботи полягає у розробці рекомендацій щодо комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка хворих з кардіоміопатією та створенні прогностичної моделі при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Проведена експериментальна частина дослідження на ізопротереноловій моделі ураження міокарду показала відсутність значущих побічних ефектів, безпеку та ефективність застосування стовбурових клітин пуповинної крові для корекції скорочувальної функції ураженого міокарда.

Доповнена хірургічною реваскуляризацією трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ішемічною кардіоміопатією дозволила досягти покращення скорочувальної функції міокарду, зниження проявів серцевої недостатності та збільшити шанси виживаності при тривалому проспективному спостереженні (патент на корисну модель №104019 Україна).

Виділення супутніх станів у хворих з ішемічною кардіоміопатією дозволило ідентифікувати групи хворих як «задовільні» та «незадовільні відповідачі». Це дозволяє прогнозувати ефективність трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Запропонована методика трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією дозволила знизити серцево-судинну та загальну смертність на 15,0 % проти групи консервативної терапії та на 29,5 % проти вентрикулопластики. Вентрикулопластика за Батистою не може бути рекомендована в зв'язку з високою смертністю таких хворих у перші 6 місяців після оперативного втручання.

Результати цього дослідження впроваджені в практику і широко використовуються в лікувальному процесі відділу трансплантації та хірургії

серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України. Результати дослідження включені в навчальний процес циклу по спеціальності «Трансплантологія» Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним науковим дослідженням здобувача. Автору дисертації належить розробка ідеї та шляхів реалізації поставленої наукової задачі. Здобувач самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання дослідження, розробив основні теоретичні і практичні положення роботи. Дисертантом зібрано клінічний матеріал дослідження та проведено його аналіз, самостійно вивчено дані інструментальних та лабораторних досліджень, здійснене тривале проспективне спостереження. Автор брав участь у виконанні оперативних втручань більшості хворих, включених в дослідження. Науковий аналіз, статистична обробка даних, узагальнення результатів дослідження виконано безпосередньо дисертантом. Здобувач підготував до друку статті, написав всі розділи дисертаційної роботи і автореферат.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали й положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на VII південноукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів» (м. Одеса, 2012 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє» (м. Київ, 2014 р.); XXIII з'їзді хірургів України (м. Київ, 2015 р.); конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні» (м. Київ, 2015 р.); XVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2015 р.); 13 Європейській конференції кардіологів (Мадрид, Іспанія, 2016 р.); VII міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праць, з яких 11 статей у наукових фахових виданнях України, 11 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, стаття у науковому виданні іншої держави, 3 статті в інших наукових виданнях, 8 тез наукових доповідей, 3 патенти на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ПІДХОДИ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

1.1. Епідеміологія та фактори ризику СН

Поширеність СН у популяції коливається від 1 до 5 %. Щороку в США при виписці зі стаціонару діагноз СН є основним приблизно в 1 млн випадків, супутнім – ще в 2 млн. Частота ранніх повторних госпіталізацій з приводу СН досить висока і становить близько 20 % протягом 30 діб після виписки і 50 % протягом 6 місяців. Середня тривалість перебування в стаціонарі становить 10 днів. Витрати на лікування пацієнтів з СН становлять 1–2 % від загальних витрат на охорону здоров'я, приблизно 75 % витрат пов'язані з лікуванням у стаціонарі [8, 14, 49]. Тяжка СН і гостра декомпенсація є найбільш витратними невідкладними станами в кардіології.

Захворюваність – кількість випадків вперше діагностованої СН протягом року в популяції – згідно з різними даними становить від 150 до 500 випадків на 100 тис. населення (0,15–0,5 %), причому серед осіб у віці понад 45 років цей показник кожні 10 років подвоюється [22, 68, 86]. Фремінгемське популяційне спостереження, тривалістю 40 років (спостереження з 1948 по 1988 р.), показало, що захворюваність СН серед чоловіків підвищується від 0,3 % у віковому проміжку 35–65 років до 1,2 % у віці 85–94 роки, а серед жінок – від 0,2 до 0,9 % відповідно.

За різними підрахунками ХСН на сьогодні хворіють щонайменше від 15 до 23 млн чоловік. За даними національних реєстрів різних країн середній (без врахування віку) показник поширеності ХСН у популяції коливається від 1 до 5 %. Зазначені коливання можуть бути, зокрема, пов'язані з відсутністю уніфікованих міжнародних епідеміологічних критеріїв СН [86]. З віком поширеність СН прогресивно зростає. Так, за даними Фремінгемського дослідження поширеність СН серед чоловіків зростає від 0,8 % у віковій

категорії 50–59 років до 6,6 % – у віці 80–89 років (у жінок від 0,8 до 7,9 % відповідно).

Аналіз результатів довгострокового популяційного спостереження, здійсненого в рамках того ж Фремінгемського дослідження, показав, що ризик виникнення СН протягом життя становить 21 % у чоловіків і 20 % – у жінок і є істотним навіть за умови відсутності розвитку ІМ (11 і 15 % відповідно).

Протягом останніх 30–40 років у Європі та Північній Америці, незважаючи на зниження смертності від серцево-судинних причин, відзначають постійне зростання розповсюженості ХСН. У США кількість госпіталізацій з приводу СН за період з 1971–1994 рр. збільшилася в 4 рази, а кількість смертельних випадків внаслідок СН у період 1970–1993 рр. – у 3 рази [51]. У наступні 20–30 років у Європі та Америці прогнозують ріст розповсюженості ХСН на 30–40 %, що пов'язують з постійною тенденцією до збільшення питомої ваги населення старших вікових груп і збільшенням (внаслідок поліпшення лікування) тривалості життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом [88, 93, 95].

Прогноз хворих із клінічними проявами ХСН дуже серйозний, що відображає таку її фундаментальну ознаку, як прогресуючий характер. За даними Фремінгемського дослідження середня тривалість життя з моменту встановлення діагнозу ХСН становила 1,7 року для чоловіків і 3,2 року для жінок, а показник 5-річної виживаності – 25 і 38 % відповідно. Навіть у сучасних умовах (за даними Британії на 2010 р.) виживаність пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН протягом 5 років нижча, ніж у хворих із вперше діагностованими злоякісними епітеліальними пухлинами різних локалізацій, крім раку легені.

Клінічний прогноз ХСН тим гірше, чим вище ступінь її клінічної тяжкості. Так, показник смертності протягом 1 року у хворих із ХСН I–II функціонального класу (ФК) за NYHA (New-York Heart Association New-

York Heart Association) становить 6–10 %, зростаючи до 25–40 % у хворих з тяжкою (IV ФК за NYHA) ХСН [95, 106].

Пацієнти із симптомною ХСН, але відносно збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) серця (ФВ<40–45 %) характеризуються кращою (приблизно вдвічі — за даними 5-річного спостереження) виживаністю, ніж пацієнти з ХСН і зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ.

Кращу виживаність жінок порівняно із чоловіками з ХСН пояснюють декількома причинами, зокрема меншою поширеністю серед них ІХС, більшою часткою хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ і, можливо, кращими компенсаторними можливостями організму щодо протидії зниженню серцевого викиду.

Згідно з сучасними епідеміологічними і статистичними даними у хворих із ХСН 75–80 % смертельних випадків мають кардіальну природу, причому приблизно в половині випадків вони відповідають критеріям раптової смерті, інша половина пацієнтів помирає від прогресуючої насосної СН. Інші 20–25 % смертельних випадків серед хворих із ХСН доводиться на некардіальні причини, серед яких провідна роль належить пневмонії, тромбоемболії легеневої артерії (ЛА) і мозковому інсульту [106,151].

Епідеміологічні дослідження чітко продемонстрували провідну роль артеріальної гіпертензії (АГ) і ІХС як популяційних факторів ризику СН. Втім виділення ролі кожного із зазначених факторів у виникненні ХСН є проблематичним, оскільки АГ та ІХС співіснують приблизно у 40 % таких хворих. За даними як епідеміологічних, так і сучасних багатоцентрових досліджень ХСН поєднана з ІХС у 60–65 % хворих. [19,22]

За останній час збільшилась кількість даних щодо більш вагомого, ніж це уявляли раніше, значення АГ як фактора ризику розвитку СН. Результати аналізу, проведеного Національним інститутом серця, легень і крові США, свідчать, що у 75 % хворих із ХСН раніше відзначали АГ. Остання підвищує ризик розвитку СН пропорційно ступеню підвищення артеріального тиску (АТ) [95].

Вагомими факторами ризику ХСН є також цукровий діабет, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), клапанні вади серця. Серед пацієнтів із АГ, цукровим діабетом і наявністю ГЛШ у жінок відзначають більш високий ризик виникнення СН. За даними Фремінгемського дослідження серед пацієнтів із ІХС і/або ГЛШ фактором ризику ХСН виступає зменшення життєвої ємкості легень (підвищення ризику у жінок у 2,3 рази, у чоловіків – у 1,8). Рівень загального ХС у плазмі крові є відносно слабким предиктором розвитку ХСН, проте високе значення співвідношення рівня загального ХС до ХС ЛПВЩ у плазмі крові виступає значимим фактором ризику ХСН. Останнє стосується і наявності ожиріння, що є опосередкованим чинником ризику СН з урахуванням його патогенетичного зв'язку з АГ, цукровим діабетом, ГЛШ і дисліпідемією [95,134,173].

Серед інших причин розвитку ХСН провідними є ДКМП. ДКМП є однією з найбільш поширених кардіоміопатій, етіологія якої не завжди відома, і яка характеризується дилатацією і порушенням скоротливості або ЛШ, або обох шлуночків. ДКМП домінує серед всіх видів КМП [8]. За даними аутопсії (при 90-відсотковому показнику розтинів), причиною 3,7 % всіх смертей від серцево-судинних захворювань є різного роду КМП, серед яких 60% складає ДКМП [5].

Частота виявлення ДКМП у різних регіонах неоднакова, тому визначити її справжню поширеність важко. Ідіопатичну ДКМП відзначають у 0,4 випадку на 1 тис. населення, щорічно виявляють 0,08 нового випадку на 1 тис. населення, що становить приблизно 25 % всіх випадків кардіоміопатій і є причиною смерті 10 тис. хворих. Чоловіки хворіють у середньому в 3 рази частіше, ніж жінки [22].

Прогноз хворих з ДКМП залишається несприятливим. Більшість таких пацієнтів помирає протягом перших трьох років від початку появи симптомів захворювання, ще 4–10 % пацієнтів помирає щорічно в результаті прогресування захворювання [168, 223].

ДКМП зустрічається у більшості країн світу і в зв'язку з високою летальністю в даний час є основним показом до трансплантації серця. [93]

За даними міжнародної асоціації з трансплантації серця і легенів (ISHLT) етіологічні причини, через які виконувалася трансплантація серця за останнє десятиліття змінилися. Якщо за період з 1982 по 2016 рр. частка неішемічної кардіопатії становила 46% а ішемічної кардіоміопатії 41 %, то за останнє десятиліття частка неішемічної кардіоміопатії збільшилася до 50 %, а ішемічної кардіопатії скоротилося до 34 %.

Причому, при аналізі розподілу патології по віковим групам виявлено, що найбільша кількість пацієнтів з неішемічної кардіоміопатією виявлено у віці 18–39 років. Їх частка склала 64%, а частка ішемічної кардіоміопатії – 6 %. Зі збільшенням віку зменшується частка пацієнтів з неішемічною кардіоміопатією і збільшується відсоток хворих з ішемічною кардіоміопатією. У віці 70+ частка хворих склала 31 і 54 % відповідно. Тобто, на ДКМП хворіють люди переважно молодого, працездатного віку. На інші причини ХСН у розвинених країнах припадає в цілому не більше 5 % випадків [86]. Т.ч., різні за етіологічними причинами виникнення і протікання стану захворювання призводять до розвитку різних видів кардіоміопатій, результатом яких є розвиток СН.

1.2. Патогенез, клініка та діагностика СН

За визначенням Робочої групи по серцевій недостатності Української асоціації кардіологів (2006) ХСН – це клінічний синдром з прогресуючим характером, типовими рисами якого є зниження толерантності до фізичних навантажень, затримка в організмі рідини і обмеження тривалості життя [22]. За формулюванням з Європейських рекомендацій по діагностиці та лікуванню ХСН, СН – «це патофізіологічний синдром, при якому в результаті того чи іншого захворювання серцево-судинної системи відбувається зниження насосної функції, що призводить до дисбалансу між гемодинамічною потребою організму і можливостями серця» [223, 233].

Про лівосерцеву СН мова йде у випадках, коли внаслідок насосної недостатності серця, що виникає на рівні його лівих відділів, спостерігаються симптоми та ознаки легенево-венозного застою (гіперволемія малого кола кровообігу). У більшості випадків ліво-серцева СН за своїм механізмом лівошлуночкова, оскільки є наслідком хронічної або гострої декомпенсації ЛШ (при ІХС, гіпертензивному серці, мітральній та аортальній регургіаціях) [8]. При довгостроково існуючій поступово прогресуючій лівосерцевій недостатності створюються умови для виникнення супутньої насосної недостатності правих відділів серця [192]. До таких факторів належать:

а) ремоделювання та порушення скорочувальної функції міжшлуночкової перетинки як загального для обох шлуночків анатомічного утворення;

б) хронічне підвищення тиску наповнення правого шлуночка (ПШ), зумовлене дилатацією ЛШ;

в) збільшення навантаження на ПШ внаслідок підвищення системного тиску в ЛА за рахунок підвищення тонуусу її артеріол (рефлекторний захисний механізм, спрямований на обмеження кровотоку в легенях з метою зниження легенево-венозного тиску – рефлекс Китаєва).

З появою у таких хворих ознак насосної недостатності ПШ у вигляді застійних явищ у великому колі кровообігу, мова йде про приєднання до наявної недостатності лівих відділів серця ще і правошлуночкової недостатності, що за механізмом свого виникнення носить вторинний характер [192]. У подібному випадку часто застосовують термін «бівентрикулярна», або тотальна СН. Разом з тим бівентрикулярна СН може виникати і на початку захворювання, коли виражене ураження міокарда обох шлуночків виникає одночасно (при ДКМП, дифузному міокардиті). При появі правошлуночкової недостатності рано формується венозна гіпертензія і венозний застій з депонуванням крові в печінці та інших органах черевної порожнини [223].

Діагноз СН базується на двох глобальних критеріях:

- а) наявності тих або інших суб'єктивних та об'єктивних симптомів СН;
- б) об'єктивізації за допомогою інструментальних методів структурних змін серця і його дисфункції (сistolічної або діастолічної) у стані спокою.

Останній момент має принциповий характер, оскільки виключає випадки транзиторного погіршення функції серця під час фізичного навантаження внаслідок інших причин [22]. Додатковим критерієм є позитивна клінічна відповідь на лікування СН [121].

У більшості випадків клінічні прояви СН зумовлені зниженням систолічної здатності ЛШ, показником якої є істотне зменшення величини його ФВ (<40–45 %) [59]. Разом з тим зменшення ударного об'єму крові може бути викликане і неадекватним наповненням одного або обох шлуночків внаслідок порушень процесів їх активного розслаблення або/і пасивного розтягнення, скорочення діастолі, а також механічних перешкод. При цьому скорочувальна здатність шлуночків істотно не порушується, про що свідчить нормальна величина їх ФВ. ХСН із збереженою ФВ ЛШ поєднує всі випадки клінічно маніфестованої ХСН із ФВ ЛШ >45 %. За даними різних досліджень ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ виявляють у 22–50 % випадків цього синдрому [8].

Більш ніж в 95 % випадків ХСН виникає внаслідок невідповідності серцевого викиду метаболічним потребам тканин. Хоча при деяких клінічних станах, що характеризуються гіперкінетичним типом кровообігу, вищевказана неадекватність і відповідно клінічні ознаки СН можуть з'являтися при підвищеному хвилинному об'ємі крові. До патогенетичних факторів розвитку цієї форми СН належать хронічне перевантаження серця об'ємом, хронічна симпатoadреналова активація, вторинна метаболічна кардіоміопатія, викликана основним захворюванням (тиреотоксикозом, анемією, септицемією). Серцевий індекс у таких хворих зазвичай помірно підвищений (>4 л·хв/·м²), проте нижчий того, який був до появи у них СН [22].

Застійна серцева недостатність є синонімом клінічно вираженої СН із об'єктивними ознаками затримки рідини в організмі, – «гемодинамічно стабільна ХСН» [95].

Відповідно сучасним визначенням, КМП – це хвороби міокарда, пов'язані з порушенням функції серця. Залежно від провідного патофізіологічного механізму або, по можливості, етіологічного (патогенетичного) фактора вони поділяються на 4 форми: дилатаційну, гіпертрофічну, рестриктивну КМП і аритмогенну правошлуночкову КМП [22]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ 2006 р для позначення ураження міокарда з відомою етіологією і патогенезом, слід використовувати термін "специфічні КМП". До специфічних КМП відносять ішемічну, клапанну, гіпертензивну, запальну, метаболічну, алкогольну як окремий випадок токсичної, післяпологову і КМП при системних і нейром'язових захворюваннях [22, 232].

В основі розвитку СН ішемічного генезу лежить ремоделювання лівого шлуночка – складний, динамічний процес, який включає зміни на молекулярному, клітинному, інтерстиціальному, генному рівні, і супроводжується зміною розміру, форми і функції серця після пошкодження міокарда [37]. Робочі моделі СН включають кардіоренальну модель (надмірна затримка солей і води), гемодинамічну модель (недостатність насосної функції і надмірна вазоконстрикція), і нейрогормональну модель (надмірна експресія біологічно активних речовин, здатних до несприятливого впливу на серце і кровообіг). Кожна з них окремо не пояснює всі причини розвитку хвороби при серцевій недостатності. Основні характеристики геометрії ЛШ – це форма, обсяг, і маса міокарда. Ішемічне ураження міокарда призводить до послідовності структурних змін в результаті збільшення навантаження, за рахунок появи нефункціонуючих акінетичних або дискінетичних сегментів в наслідок пошкодження кардіоміоцитів, загибелі кардіоміоцитів, некрозу, апоптозу [23].

Зміни в геометрії лівого шлуночка: дилатація ЛШ; збільшення сферичності ЛШ; витончення стінок ЛШ; недостатність мітрального клапана. На думку ряду авторів [27, 32] на початковому етапі постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка, розтягнення інтактних ділянок міокарда необхідно для підтримки адекватної насосної функції серця, це компенсує відсутність скоротливості «вибулих» міокардіальних сегментів [165]. Збільшення після ІМ розміру ЛШ супроводжується розвитком адаптивної тоногенної дилатації і наростанням м'язової маси без потовщення стінки ЛШ (ексцентрична гіпертрофія міокарда) [14, 18, 22, 23, 160].

За сучасної теорії, спочатку постінфарктне ремоделювання є компенсаторним процесом, який спрямований на підтримку насосної функції серця за рахунок гіпертрофії міокарда і збільшення обсягу камер серця [10, 19]. З плином часу компенсаторні можливості міокарда з подолання зростаючого навантаження виснажуються, і у значній кількості хворих тоногена дилатація переходить в прогресуючу міогенну дилатацію, яка веде до зміни фізіологічної геометричної форми шлуночка, збільшенню напруги його стінок, і, як наслідок, зниження насосної функції серця і розвитку ХСН [22]. Якщо швидкість дилатації переважає над процесом гіпертрофії міокарда, то стоншується стінка ЛШ, порушується геометрична форма його порожнини із зсувом до гемодинамічно не вигідної сферичної форми [19]. Постінфарктне ремоделювання ЛШ стає дезадаптивним [14, 18, 19].

Порушення скоротності і подовження кардіоміоцитів в зоні інфаркту веде до дисфункції ремоделювання шлуночка. На тлі недостатнього кровопостачання регіонарне механічне перевантаження, що супроводжується напругою і розтягуванням стінки ЛШ, веде до порушення сегментарної скоротливості та кінетики віддалених ділянок нормального міокарда: не тільки тих, які кровопостачаються ураженими коронарними артеріями, а й тих, перфузія яких залишається нормальною [18]. Забігаючи вперед, слід сказати, що саме ці ділянки міокарда зі збереженою коронарною перфузією, на думку ряду дослідників, є точкою докладання на яку можуть впливати

стовбурові клітини. Поліпшення скоротливої здатності саме цих ділянок, а не рубцево-зміненого міокарда може поліпшити скоротливу здатність всього серця [38].

Виявлення порушень скоротливості за сегментами міокарда та діагностика асинхронності в скороченні ЛШ важливі для з'ясування вираженості патологічних змін в міокарді і аналізу результатів лікування ІХС [14, 37]. Гіпоконтрактильність є однією з причин, які можуть призвести до декомпенсації серцевої діяльності. При цьому, порушення скоротливості міокарда є тільки одним з факторів поряд з порушеннями в геометрії і змінами об'ємів ЛШ, гіпертрофією міокарда і збільшенням напруги стінок [14]. Прогресуюча дилатація порожнини ЛШ за законом Лапласа призводить до збільшення напруги стінки ЛШ, що посилює скоротливу дисфункцію і замикає «порочне коло» [46].

Збільшення ЛШ у пацієнтів, які перенесли інфаркт, на початковому етапі ремоделювання є ранньою компенсаторною реакцією у відповідь на зниження скоротливості і кінетики стінок ЛШ, спрямованою на підтримку задовільних УО і ФВ ЛШ за рахунок роботи закону Франка-Старлінг [16, 22]. Надалі зростання структурно-геометричних порушень веде до зменшення ефективності скорочення ЛШ. На цьому етапі дилатація ЛШ йде зі зниженням його ФВ [88]. Але внаслідок збільшення обсягу порожнини ЛШ і зростання внутрішлуночкового тиску навіть при низькій ФВ зберігається задовільний УО. У такій ситуації, коли спостерігається тенденція до збільшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ і зниження ФВ, зазвичай починає розвиватися клініка серцевої недостатності [26]. У ряді наукових робіт процес ремоделювання ЛШ розглядається на ультраструктурному рівні. Стверджується, що пошкодження мітохондрій в кардіоміоцитах, супроводжується утворенням активних радикалів кисню і порушення струму іонів всередині кардіоміоцитів. Це сприяє прогресуванню постінфарктного ремоделювання ЛШ і маніфестації СН. Важливе значення відводиться гіперактивації протеолітичних ферментів. Посилений синтез металопротеїназ

веде до руйнування позаклітинного матриксу і грає важливу роль в постінфарктному ремоделюванні ЛШ [83, 132].

Значну вагу серед некоронарогенних захворювань серця, що призводять до ХСН, має дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Середня тривалість життя таких пацієнтів становить 1,7 років для чоловіків і 3,2 років для жінок, а 5-річна виживаність – 25 і 38 % відповідно [153].

В даний час відомо кілька причинних, або певних, факторів ДКМП. До них відносяться вірусна інфекція, вагітність і пологи, спадкова схильність, токсичні фактори, аліментарний дефіцит мікро- і макроелементів, вітамінів і, можливо, деяких інших речовин. Роль жодного з них у виникненні захворювання не може вважатися доведеною і, ймовірно, неоднакова [22].

В останні роки найбільшого поширення набуло представлення про вірусну етіологію ДКМП, яка розглядається, тим самим, як результат вірусного міокардиту, головним чином ентеровірусного [191, 220]. Підставами для гіпотези про зв'язок виникнення ДКМП з ентеровірусної інфекцією є: 1) дані проспективних клінічних спостережень випадків розвитку ДКМП після перенесеного вірусного міокардиту; 2) результати ретроспективних серологічних досліджень; 3) безпосереднє виявлення вірусної РНК в міокарді хворих ДКМП; 4) створення експериментальної моделі ДКМП у мишей як результату міокардиту, що викликається вірусами.

Однією з причин виникнення ДКМП ряд дослідників вважають спадкову схильність [22].

Ґрунтуючись на результатах ретроспективних спостережень, до недавнього часу прийнято було вважати, що питома вага сімейних випадків ДКМП відносно невелика – від 2 до 8 %.

За даними найбільших подібних досліджень, частота сімейних форм ДКМП становить 20–25 % [99, 223, 233].

Спираючись на вірусоімуннологічну гіпотезу розвитку ДКМП, більш обґрунтованим є припущення про генетично обумовлене порушення

імунологічної реактивності, що обумовлює схильність міокарда до вірусної інфекції.

Єдиним варіантом сімейної ДКМП, для якого ідентифіковано ген, відповідальний за виникнення захворювання, є зчеплення з X-хромосоною ДКМП. Захворювання передається через жінок за домінантним або рецесивним типом і характеризується раннім (в підлітковому віці) виникненням і швидким прогресуванням у чоловіків-гомозигот і більш пізнім початком і уповільненим прогресуванням у жінок-гетерозигот [99].

Пошук генів, відповідальних за виникнення ДКМП, триває. Очевидно, що їх ідентифікація буде сприяти ранній, доклінічній, діагностиці ДКМП.

Результати численних епідеміологічних досліджень вказують на зв'язок ДКМП з м'якою артеріальною гіпертензією, про що свідчить її виявлення у 20–40 % таких хворих, тобто значно частіше, ніж в популяції в цілому [40].

Роль артеріальної гіпертензії в розвитку ДКМП залишається неясною. Оскільки м'яка артеріальна гіпертензія у хворих спостерігається, як правило, лише на ранніх стадіях захворювання і до часу розвитку розгорнутої клінічної картини ДКМП зазвичай зникає, очевидно, що підвищення артеріального тиску не є основною причиною серцевої недостатності.

Таким чином, є підстави припускати існування при ДКМП декількох можливих причинних факторів, які в ряді випадків можуть викликати розвиток захворювання лише в поєднанні один з одним.

Більшість розглянутих факторів, безумовно, не є першопричиною ДКМП, а грають, ймовірно, лише другорядну роль, посилюючи ураження міокарда, що обумовлено якимись іншими етіологічними впливами, в тому числі поки не відомими нам.

Поряд з пошуками причин виникнення ДКМП велика увага приділяється спробам встановити механізми розвитку неухильно прогресуючого ураження міокарда.

Подання про аутоімунний патогенез ДКМП в значній мірі впливає з вірусної теорії її етіології і отримало досить широке визнання [39].

Механізм вірусної індукції імунної альтерації міокарда не цілком ясний.

З урахуванням наявних фактів про зв'язок ДКМП з вірусним міокардитом можливо говорити про те, що, принаймні, у частини хворих це захворювання може бути пізньою стадією прогресуючої аутоімунної патології. При цьому персистенція вірусної РНК в кардіоміоцитах сприяє продовженню розвитку в них неоантигена [31, 39].

Припущення про провідну роль в патогенезі ДКМП проходящого спазму судин мікроциркуляції з подальшим розвитком вогнищ некрозу і замісного склерозу було висловлено S. Factor і E. Sonnenblick в 1982.

Причиною минушого спазму судин мікроциркуляторного русла дослідники вважають підвищену чутливість до катехоламінів, а обов'язковою умовою для розвитку некрозу кардіоміоцитів – генетично обумовлену патологію сарколеми, що сприяє надмірному накопиченню іонів Ca^{2+} і загибелі клітин в результаті повторюваних епізодів реперфузії [27, 220].

У той же час гіпотеза про загибель кардіоміоцитів в результаті спазму артеріол піддається серйозній критиці. Оскільки мікроциркуляторне русло серця являє собою густу мережу судин, що анастомозують, можливість розвитку некрозу м'язових волокон виключно в результаті минушого спазму артеріол є малоімовірною [99, 132, 142].

Для пояснення прогресуючого характеру загибелі кардіоміоцитів у хворих ДКМП в останні роки висловлено припущення про розвиток апоптозу як "самогубства" клітин міокарда, які не страждають від нестачі енергії і поживних речовин [5, 37, 84, 93, 229].

Вважають, що до числа стимулів, що викликають "розгальмовування" генів апоптозу і програмовану загибель кардіоміоцитів при ДКМП, відносяться ангіотензин II, агоністи, фактор некрозу пухлин і окис азоту [172].

Коротко підсумовуючи етіопатологічні механізми розвитку ДКМП, можна сказати, що в основі морфогенезу ДКМП лежить поширене

незворотне пошкодження кардіоміоцитів, головним чином у вигляді гідропічної дистрофії, розвиток якої у частини хворих, мабуть, пов'язано з аутоімунними реакціями, викликаними вірусом. Прогресуюча альтерація клітин міокарда призводить до зниження його енергозабезпечення, що створює умови для реалізації кальцієвих механізмів ушкодження кардіоміоцитів. Енергодефіцит сприяє розвитку атрофії клітин скорочувального міокарда, помітно переважає над виразністю їх гіпертрофії. Вторинні дистрофічні зміни стінок артеріальних судин і дисциркуляторні розлади зумовлюють можливість вторинного осередкового ішемічного пошкодження міокарда.

Найпоширеніше пошкодження кардіоміоцитів тягне за собою порушення кардіогемодинаміки, незалежно від характеру можливого причинного фактора ДКМП. Різка дилатація порожнини лівого шлуночка в діастолу призводить до значного підвищення кінцево-діастолічної напруги стінки. Це є однією з найбільш характерних ознак ДКМП і спостерігається в 100% випадків, розвиваючись відповідно до компенсаторного механізму Франка-Старлінга, щоб уникнути критичного падіння серцевого викиду. Збільшення КДО лівого шлуночка супроводжується підвищенням тиску його наповнення, яке тягне за собою застій крові в малому колі кровообігу і розвиток пасивної легеневої гіпертензії [37].

Характер морфологічних змін в міокарді, властивих ДКМП, дає підстави припускати, що однією з основних причин порушення насосної функції міокарда у таких хворих є зниження скорочувальної здатності.

На це вказує і зменшення рівнів показників скоротливості в фазу вигнання – FB і Vcf , що спостерігалось у всіх обстежених пацієнтів [19, 26].

Зниження викиду і скорочувальної здатності міокарда, незважаючи на виражену дилатацію порожнини лівого шлуночка і підвищення КДО, свідчить, очевидно, про вичерпання компенсаторних резервів механізму Франка-Старлінга і інотропної стимуляції.

Серед механізмів довготривалої адаптації серця до навантаження, яке зросло, провідна роль належить гіпертрофії [14, 22]. У хворих на ДКМП спостерігається значне збільшення маси лівого шлуночка при відносно меншому, хоча і статистично достовірному, потовщенню його задньої стінки. Однак співвідношення КДО лівого шлуночка з об'ємом його міокарда в кінці діастоли у всіх хворих виявляється значно збільшеним.

Нездатність міокарда до розвитку адекватної гіпертрофії, як основного механізму довготривалої компенсації систолічної дисфункції, обумовлює стійке і часто прогресуюче зниження скоротливості шлуночків і їх дилатацію, які спостерігаються при ДКМП.

Характерна для ДКМП дилатація шлуночків закономірно призводить до розтягування фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів і їх відносної недостатності.

Дані літератури щодо ведучого механізму недостатності атріовентрикулярних клапанів при ДКМП суперечливі. Так, в результаті ретельного ЕхоКГ дослідження [78] було показано, що основна роль у виникненні регургітації крові через мітральний клапан належить дилатації лівого шлуночка, в той час як розширення і порушення руху клапанного кільця та збільшення відстані між папілярними м'язами в систолу не пов'язані з розвитком зворотного потоку. У той же час, за даними С. Voltwood з співавторами (1983), регургітація зумовлена переважно розтягуванням кільця мітрального клапана, а не підвищенням КДО лівого шлуночка [19].

Орієнтовна оцінка прогнозу виживаності хворого із ХСН актуальна тому, що це допомагає визначити показання для застосування методів лікування (ресинхронізуюча електрокардіостимуляція (РЕКС) шлуночків, імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД), трансплантація серця) [60].

Предиктор того або іншого клінічного ускладнення це певний параметр стану хворого, що дозволяє з достатнім ступенем імовірності прогнозувати виникнення ускладнення (при ХСН – насамперед летального кінця) через певний проміжок часу. Такі клінічні предиктори визначають на підставі

даних клініко-інструментального дослідження і спостереження пацієнтів, використовуючи відповідні математичні методи (модель пропорційних ризиків Кокса, множинна регресія, побудова так званих актуарних кривих виживаності у групах із різними значеннями досліджуваного показника та ін.) [50].

Можливості індивідуального прогнозування перебігу ХСН є обмеженими, оскільки прогностичні маркери відображають імовірність виживаності великих груп хворих, а не окремих пацієнтів [55]. Сучасні заходи попередження розвитку СН у різних категорій кардіологічних хворих, ґрунтуються, насамперед, на відповідних даних доказової медицини.

1.3. Лікування СН

Результати масштабних багатоцентрових плацебо-контрольованих клінічних досліджень свідчать, що комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів (інгібітори АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент) або антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи альдостерону) дозволяє істотно знизити смертність хворих із клінічно маніфестованою ХСН до 6–10 % на рік. Після встановлення діагнозу СН необхідно вирішити:

а) чи можливе усунення самої СН за рахунок радикальної (хірургічної) корекції її причини;

б) у випадку відсутності такої можливості, чи використані всі наявні можливості оптимізації поточного лікування етіологічної причини СН.

У більшості випадків радикальне усунення причини ХСН неможливе, що визначає необхідність постійного, протягом всього життя, лікування хворого [50]. Мета лікування при ХСН полягає в:

а) забезпечення максимально можливого для хворого рівня якості життя передбачає:

1) зменшення або, краще, усунення основних клінічних симптомів СН;

2) зменшення кількості повторних госпіталізацій хворого з приводу декомпенсації кровообігу;

3) досягнення двох зазначених вище цілей при хорошій переносимості відповідного лікування;

4) сприяння максимально можливій соціальній адаптації пацієнта шляхом високоякісного диспансерного спостереження;

б) збільшення тривалості життя хворого.

Ця мета повинна досягатися за рахунок застосування тих фармакологічних засобів, які здатні впливати на патофізіологічні механізми прогресування ХСН і виникнення раптової серцевої смерті і у такий спосіб знижувати ризик смерті цих хворих [8].

Вищевказані цілі можуть бути досягнуті за рахунок:

а) цілеспрямованої модифікації пацієнтом способу життя та дотримання відповідних спеціальних настанов;

б) немедикаментозних лікувальних заходів;

в) медикаментозного лікування;

г) хірургічних, механічних та електрофізіологічних засобів лікування.

Фармакотерапія є основним лікувальним підходом при ХСН. На сьогодні детально розроблений алгоритм лікування пацієнтів із ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ, який базується на плацебо-контрольованих дослідженнях [50]. Нейрогуморальні антагоністи виконують роль наріжного каменя в сучасному консервативному лікуванні при ХСН.

За даними різних авторів, поширеність ускладнень (таких, як постінфарктна аневризма ЛШ (ПАЛШ), ішемічна мітральна недостатність (ІМН), постінфарктний дефект міжшлуночкової перегородки (ПДМШП) та ішемічна кардіоміопатія) у пацієнтів, які перенесли ІМ, варіює від 10 до 35 % [61]. Незважаючи на використання найсучаснішого спектра фармакотерапії, прогноз природного перебігу захворювання несприятливий. П'ятирічна виживаність у хворих з вираженим постінфарктним ремоделюванням ЛШ і ІМН, за різними даними, становить від 25 до 60 % [62]. Основними

причинами летальності є важка рефрактерна до медикаментозної терапії СН, повторні коронарні події, фатальні шлуночкові аритмії [63]. Таким чином, одного лише консервативного лікування ускладнених форм ІХС недостатньо, у зв'язку з чим, в даний час, все більший розвиток одержують методи хірургічної корекції даної патології.

ІМ, особливо трансмуральний інфаркт, призводить до ряду структурних змін, пов'язаних з власне зоною інфаркту і перинфарктною зоною [64]. Ремоделювання ЛШ зазвичай починається протягом перших кількох годин після ІМ і прогресує з плином часу. Аномальне витончення (так зване "розширення інфаркту») та дилатація ділянки некрозу є компенсаторним механізмом, спрямованим на збереження ударного об'єму та фракції викиду. Описані зміни супроводжуються вторинною ексцентричною гіпертрофією інтактних зон, що протидіє подальшому збільшенню навантаження на стінки та зменшує подальшу дилатацію [65, 66]. Проте значно більший розмір інфаркту та значна втрата кардіоміоцитів переважають над гіпертрофованою частиною ЛШ, що в результаті веде до подальшої дилатації та глобальної систолічної дисфункції [64]. Структурні та геометричні зміни лівого шлуночка ведуть до збільшення нейрогормональної активації, синтезу колагену, фіброзу і ремоделювання позаклітинного матриксу, що призводить до подальшого погіршення функції серця [67].

Хронічна МН, будучи безпосереднім результатом постінфарктного ремоделювання порожнини ЛШ, має широке поширення, а безперспективність використання однієї лише медикаментозної терапії у цих хворих ставить завдання хірургічного лікування МН на одне з провідних місць [70, 71]. Безліч досліджень, присвячених лікуванню МН, в більшості випадків орієнтовані на усунення тієї чи іншої причини неспроможності клапана. При цьому система поглядів на дану патологію, немає об'єднуючої концепції, що характеризує, порушення внутрішньошлуночкових структурних взаємовідносин, яка визначала б показання до різних видів корекції МН, а також, безпосередній і віддалений результат операції.

Результати аналізу хірургічного лікування СН ішемічного генезу показали клінічне покращення та зниження смертності у випадках, коли процедура surgical ventricular restoration (SVR – хірургічне відновлення геометрії лівого шлуночка) доповнювалась коронарним шунтуванням (КШ), якщо кінцево-діастолічний об'єм (КСО) ЛШ був меншим за 70 мл/м² поверхні тіла [70].

Останнім часом спостерігається зростання доказів того, що додавання в обсяг операції пластики мітрального клапана шляхом редуційної аннулопластики, при наявності значної МН, посилює зворотне ремоделювання ЛШ [71]. Таким чином, надмірне розширення ЛШ обмежує коротко- і середньострокові результати, через рецидив мітральної недостатності [71, 72]. Раніше вже було продемонстровано зворотне ремоделювання ЛШ після хірургічної реваскуляризації з аннулопластикою мітрального клапана та / або SVR [73–76]. Вторинне розширення ЛШ може відбутися протягом першого року, чому може сприяти рецидив мітральної недостатності [74].

МН є грізним ускладненням СН, особливо при КМП, що призводить до значного перевантаження об'ємом ЛШ. Анатомічна перебудова камер серця займає тривалий час і супроводжується збільшенням об'єму, зміною форми та товщини стінок камер серця [77–80]. Функціональна спроможність МК залежить від стану та взаємодії фіброзного кільця клапану, стулок, хорд, папілярних м'язів, стану лівого передсердя та лівого шлуночка [81–83]. За умов нормальної геометрії ЛШ, папілярні м'язи та хорди ЛШ дають можливість стулкам МК змикатись, проте попереджують їх пролапс в систолу шлуночків. Дисфункція одного та більше компонентів МК можуть призводити до мітральної регургітації.

Функціональна МН, що виникає в умовах структурно інтактних стулок МК, виникає внаслідок неповного змикання стулок МК у пацієнтів з дисфункцією і дилатацією ЛШ [84, 85]. Carpentier et al. виділив три типи мітральної регургітації, що базуються на рухливості стулок і хорд МК. При

першому типі стулки нормально рухомі, при другому – пролабують або занадто рухомі, при третьому типі рух ступок обмежений [86, 87].

Результати найбільшого на сьогоднішній день багатоцентрового рандомізованого дослідження STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) [101] викликали багато суперечок в науковому співтоваристві. У дослідження були включені 1000 пацієнтів з ІХС відповідних для КШ з ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Завданням дослідження була порівняльна оцінка ефективності хірургічної реставрації лівого шлуночка (ХРЛШ) в поєднанні з КШ і ізольованого КШ в періоді спостереження 48 місяців. В результатах не було знайдено статистично значущих відмінностей по летальності, частоті госпіталізацій, толерантності до фізичного навантаження і якості життя між групами ізольованого КШ і ХРЛШ в поєднанні з КШ [88]. Багато авторитетних дослідників сприйняли результати дослідження STICH з недовірою, так як попередні не такі об'ємні, але численні дослідження говорили про сприятливий вплив ХРЛШ на функцію ЛШ, виживаність, якість життя [108, 130, 161, 163]. Серед вад дослідження STICH виділяють недостатньо адекватне зменшення обсягів ЛШ під час операції (КСІ зменшувався на 19 %), можливість визначення більш важких пацієнтів в групу ХРЛШ, різний хірургічний підхід до ХРЛШ в різних клініках, включення в дослідження пацієнтів без інфаркту в анамнезі [108]. Ці недоліки могли не дати продемонструвати ХРЛШ свої потенційні переваги над КШ. Однак, беручи до уваги результати дослідження STICH, можна зробити висновок, що ХРЛШ показана не всім пацієнтам з ІКМП. Питання ефективності тієї чи іншої методики геометричної реконструкції ЛШ в іноземній і вітчизняній літературі у достатній мірі не висвітлені. Тому це питання потребує подальшого вивчення.

У запобіганні фатальних ускладнень серед пацієнтів з ДКМП сучасна лікарська терапія малоефективна, а доступні хірургічні методи мають значні обмеження. Тому на сьогоднішній день залишається актуальним пошук

нових альтернативних хірургічних методів лікування, спрямованих на відновлення або заміщення серця в залежності від стану міокарда [187].

Ортотопічна трансплантація серця є єдиним радикальним хірургічним методом лікування хворих в термінальній стадії серцевої недостатності, включаючи пацієнтів з ДКМП. Після трансплантації серця 1-річна виживаність хворих з ДКМП становить 70 %, 5-річна – 48 %, 10-річна – 20,8 % [45].

До органозберігаючих операцій з відновленням насосної функції серця відноситься також парціальна вентрикулектомія (операція Батисти), яка полягає в зменшенні порожнини ЛШ за рахунок дозованого висічення стінки з подальшим ушиванням лінійним безперервним швом.

У 1994 р. бразильським хірургом Р. Батиста запропонований новий хірургічний підхід у лікуванні хворих з вираженою ХСН – геометрична реконструкція лівого шлуночка [57]. При цьому резекція передньо-бічної стінки ЛШ забезпечувала зменшення його порожнини. Крім того, надання шлуночку еліпсоподібної форми і зміна гідродинамічних умов його функціонування сприяли підвищенню його скорочувальної здатності. Встановлено, що у деяких ситуаціях хірургічне ремоделювання ЛШ і нормалізація внутрішньосерцевої гемодинаміки не тільки виявилися «містком» до ТС, а й дозволили зняти деяких пацієнтів з «листа очікування».

Проте, під час оцінки летальності після операції Батисти з'ясувалося, що у строки до 6 міс вона досягає 43–56,7 % [89]. І хоча актуарні показники виживання протягом 2 років становили близько 60%, відсутність ХСН відзначено лише у 26 % хворих [167, 217].

Проте, цільова група АСС / АНА і Європейське товариство кардіологів не рекомендують виконання цієї операції в зв'язку низькою ефективністю [77].

За аналогією з ІКМП лікування мітральної недостатності є одним з можливих варіантів надання хірургічної допомоги хворим з ДКМП. Однак ціла серія проведених досліджень показала, що ізольована корекція функції

мітрального клапана має нетривалий позитивний ефект, при цьому супроводжується порівняно високою летальністю. Слід зазначити, що результати операцій при пластиці мітрального клапана краще, ніж при протезуванні.

Таким чином в арсеналі сучасної медицини для лікування ДКМП крім трансплантації серця немає ефективних методів лікування. Тому за останнє десятиліття все більшу увагу дослідники в усьому світі приділяють вивченню можливості застосування стовбурових клітин в лікуванні хворих з СН.

1.4. Ствобурові клітини в комплексі лікування хворих з порушенням функції скорочення міокарду

В світі йде постійний пошук альтернативних методів, які б дозволили подовжити тривалість життя пацієнтів з кардіоміопатією та рефрактерною стадією СН. На думку деяких авторів, перспективним паліативним напрямком в лікуванні хронічної СН (ХСН) є клітинна терапія [72, 230].

Аналіз даних численних досліджень показав ефективність застосування стовбурових клітин (СК) в тваринних моделях [216] та в клінічних дослідженнях [167]. Зокрема в дослідженні POSEIDON (The Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects of Neomyogenesis Pilot Study), першому рандомізованому клінічному трайлі із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин продемонстровано дозозалежність підвищення фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту [120]. В трайлі TRIDENT (Transendocardial Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis Study), що є рандомізованим сліпим дослідженням, представлено дані щодо безпеки та ефективності ендоміокардіального введення стовбурових клітин при хронічній лівошлуночкової дисфункції [102]. Натомість, даних відносно ефективності та безпеки кордових клітин при ішемічній кардіоміопатії на сьогодні недостатньо. Немає даних щодо порівняльної характеристики інтервенційних втручань та процедури трансплантації СК в даній категорії хворих.

Перші доповіді про застосування СК в експерименті були опубліковані понад 10 років тому [9, 215], вони продемонстрували перспективи клінічного застосування СК, як нового методу лікування. Було визначено, що застосування СК для хворих, що страждають на гострий ІМ та/або ХСН це перспективний напрямок у лікуванні даної групи пацієнтів. Незважаючи на це, ще не достатньо вивчені механізми їх впливу на ушкоджений міокард [9, 11, 20, 21].

Дослідження застосування СК при порушенні функції скорочення міокарду були розпочаті у 90-х роки. Вони продемонстрували перспективи нового методу лікування – клітинної терапії гострого ІМ та ХСН [35] Було доведено, що СК у пошкодженому міокарді завдяки трансдиференціюванню викликають активну регенерацію міокарду [20, 21, 54, 80] та можуть стимулювати неоангіогенез [11]. Низка досліджень продемонструвала також наявність інших механізмів регенерації серця [66, 70, 73].

На думку багатьох науковців введення СК у пошкоджений міокард призводить до активної регенерації міокарду, через трансдиференціювання введених СК [202, 228, 232, 237]. Ряд досліджень показали існування ще і альтернативного механізму впливу екзогенних СК, які можуть також стимулювати проліферацію ендогенних клітин попередників кардіоміоцитів або власних СК через неоангіогенез [11, 208].

Отримані факти в доклінічних і клінічних дослідженнях дозволили сформулювати нову концепцію клітинної терапії, яка ґрунтується на можливості відновлення ніші СК, тим самим, полегшуючи здатність самостійної регенерації серця [200]. Низка досліджень продемонструвала наявність інших механізмів: екзогенні СК можуть призвести до припинення регенерації через злиття донорських клітин з приймаючими кардіоміоцитами [198]. Крім того припускають, що застосування СК опосередковано, змінюючи механічні властивості, змінюють післяінфарктний рубець, що призводить до поліпшення серцевої функції [190].

Доцільність та ефективність використання СК при різних ураженнях серцевого м'язу – головне питання всіх клінічних досліджень, що проводяться [11, 14, 35, 48, 54]. Низка клінічних досліджень у пацієнтів з гострим ІМ, у терміни від 5 до 14 днів, показали покращення регіональної скоротливості стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та покращення вінцевого кровотоку, зменшення розміру зони ІМ та покращення перфузії.

Ефективність застосування СК у терапії ішемічної кардіоміопатії було продемонстровано в численних дослідженнях [232, 237, 238]. В цих дослідженнях було доведено, що введення СК після перенесеного ІМ у терміни 3–14 місяців відбувається покращення регіонального скорочення стінки ЛШ, збільшення його ФВ та зменшення його КДО.

1.4.1. Шляхи введення стовбурових клітин

Одним з актуальних питань застосування СК є способи їх доставки та мобілізація СК в ураженій ділянці. Від методики введення залежить кількість клітин, що потраплять в осередок ураження, їх виживання в процесі введення та після нього, вплив клітин на інші тканини, тощо. До сьогодні відсутній єдиний погляд на визначення найкращої методики трансплантації СК (ТСК). Проаналізувавши існуючі на сьогодні методи ТСК, можна виділити два основні їх напрямки: інфузійний та ін'єкційний методи введення. Здатність СК до самонаведення до ураженої ділянки міокарда стала підґрунтям для дослідження ін'єкційного способу їх введення в експериментальних дослідженнях. Дослідження ін'єкційного введення СК при ІМ показали, що завдяки хемотаксису виражена клітинна адгезія та розвивається реперфузія в ураженій ділянці [221]. Методики ін'єкційного введення, в залежності від способу доставки клітин в міокард, можна поділити на внутрішньовінцеві (внутрішньоартеріальний, внутрішньовенний та внутрішньосинусний) і інтраміокардіальні (прямий, черезкамерний, транссудинний артеріальний та транссудинний венозний).

Інфузійний метод введення був одним з перших методів ТСК. Цей метод не втратив актуальність і по сьогоднішній день. Не дивлячись на отримані позитивні експериментальні результати, внутрішньовенний метод не став головним, оскільки тропність клітин до інших органів обмежує клінічне застосування цього методу [218,219]. Внутрішньовенне введення СК – це техніка, що застосовується, переважно, для пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарду. У вогнищі ішемії виникають фізіологічні хоумінг-сигнали, що сприймаються рецепторами хоумінгу введених СК. Це призводить до самонаведення та затримки СК в ішемізованих ділянках, тому вважається, що ця методика має певні обмеження при застосуванні у пацієнтів з ХСН. Перевагою цього методу є легкість застосування та мінімальна інвазивність, що дає можливість багатократно повторювати процедуру при мінімальному ризику. Безпечність цього методу була підтверджена в експериментах на тваринах [237] та в I фазі клінічних випробувань (NCT00114452, NCT01502514, NCT01739777, NCT01770613) з позитивними результатами після 12-місячного спостереження [120]. Проте, за деякими даними [218], при внутрішньовенному методі введення, СК залишаються в ушкодженому міокарді в незначній кількості. Зменшенню кількості СК в міокарді сприяє їх затримка в інших органах (особливо в легенях) та елімінація ретикулоендотеліальною системою [218, 219].

В ін'єкційних методах ТСК важливу роль відіграє система візуального контролю, під яким здійснюється прицільне введення клітин. Першою методикою прицільної доставки СК в ушкоджену ділянку міокарду було рентгенендоваскулярне оперативне втручання. Але, незважаючи на значний набутий досвід, ця методика має обмежене застосування в клініці через інвазивність та значне променеве навантаження на хірурга і пацієнта. На даний момент використовується магнітно-резонансна томографія (МРТ), що дає можливість отримати 3D зображення в реальному часі та відрізнити зону інфаркту від здорового міокарду за допомогою технік контрастування або внутрішньосудинне УЗД (IVUS) [123]. Альтернативою МРТ та IVUS є

система навігації NOGA (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Як і МРТ ця система уловлює зміни в магнітному полі, уникаючи застосування рентгенівських променів, але даючи чітку та якісну візуалізацію інфарктних зон міокарду [125]. Однак, в порівнянні з МРТ, дослідження на апаратах NOGA триваліші та потребують більш високої кваліфікації персоналу.

Внутрішньоартеріальне вінцеве введення. Використовуючи стандартні балонні катетери, та доступ через стегнову або променеву артерію СК можливо ввести в будь-яку ділянку міокарду через відповідну коронарну артерію. Ця методика є найбільш практичною [125], особливо при гострому інфаркті міокарду, оскільки може бути виконана одночасно з черезшкірним коронарним втручанням [126]. Селективне внутрішньокоронарне застосування забезпечує максимальну концентрацію клітин у певному місці протягом найближчого часу. Strauer та співавтори [99] показали поліпшення регіонального скорочення стінки ЛШ, зменшення розміру інфаркту та покращення перфузії при інтракоронарному введенні моноклеарів кісткового мозку (МКМ) у пацієнтів з гострим ІМ. СК вводяться через катетер двома способами: перший – неоклюзивна ангіопластика при збереженні коронарного кровотоку, другий – з зупинкою кровотоку в коронарній артерії за допомогою балона [127]. Недоліком методики є труднощі доставки СК в ділянки міокарду з недостатнім кровопостачанням та несприятливе середовище (гіпоксія, ацидоз) для виживання введених СК. Для периваскулярного коронарного введення СК було розроблено спеціальний мікроінфузійний катетер, що вводиться через стінку судини в глибші тканини на 3–5 мм, з мінімальною травматизацією судинної стінки [128]. Попередні дані свідчать про покращення функції шлуночків, яка оцінювалася за фракцією викиду та об'ємом рубця через 4 місяці після інфаркту [129]. Дослідження TOPCARE-AMI продемонструвало значне покращення регіональної скоротливості стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та покращення вінцевого кровотоку після інтракоронарного введення МКМ та клітин попередників отриманих з циркулюючої крові, у пацієнтів з гострим

ІМ [105, 106]. Інтракоронарне введенням МКМ призводить до покращення регіонального скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ [100, 130]. Kuethe та співавтори, на відміну від попередників, показали відсутність змін регіональної скоротливості стінки ЛШ та ФВ ЛШ [101].

У клінічному дослідженні при інтракоронарному введенні мезенхімальних СК було продемонстроване покращення регіонального скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ, зменшення КДО ЛШ та розміру ІМ [101]. При інтракоронарному введенні СК CD133+ пацієнтам з гострим ІМ було зафіксовано покращення регіонального скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та покращення перфузії міокарду [102]. У пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією інтракоронарне застосування МКМ призвело до збільшення ФВ ЛШ [113].

Внутрішньовенне вінцеве введення. Ця методика була вперше застосована Thompson et al. а навігація здійснювалася під контролем внутрішньо судинного УЗД [131]. Через декілька років Siminiak et al. довів безпечність цього методу для пацієнтів [132]. 6 та 12 – місячні результати показали відсутність аритмій та загальне покращення функції шлуночків та ФК по класифікації NYHA [133]. Метод введення СК через венозну систему серця розроблений для пацієнтів з численними та значущими стенозами коронарних артерій. Недоліками методу є складнощі з введенням СК в ділянку міокарду, що кровопостачається правою коронарною артерією, та варіабельною анатомією серцевих вен у різних пацієнтів. Перевагою методу є паралельне введення СК, на відміну від інтраміокардіального методу, де клітини вводяться перпендикулярно до стінки шлуночка, що на думку деяких авторів [132, 133] може позитивно впливати на затримку СК в зоні ішемії міокарду.

Внутрішньосинусне введення. Ще одним методом доставки СК в ішемізовану ділянку міокарду є їх введення через коронарний синус. Цей метод застосовується під час кардіохірургічних втручань для перфузії тканини серця артеріальною кров'ю або розчинами для захисту міокарду з

метою профілактики ятрогенного ушкодження. Дана методика може використовуватися ізольовано для ТСК, особливо у пацієнтів із значними стенозами коронарних артерій. Але перед інфузією СК необхідно виконати венограму коронарного синуса. В тваринній моделі ушкодження міокарду Vicario et al. в 2002 р. [134] та Yokooyama et al. в 2006 р. [139] показали, що цей метод не призводить до гемодинамічних порушень, але значно підвищує ангиогенез [136]. Недоліком методики є важкість навігації в венозній системі пацієнта [131].

Пряме інтраміокардіальне введення СК зазвичай може бути виконано під час торакотомії для відкритих операцій на серці [137], або як окрема процедура, що не потребує зупинки серця та виконується через латеральну мінітоработомію [138]. Таким підходом досягається точне та контрольоване введення клітинного препарату в визначену ділянку міокарду без реакції навколишніх тканин та судин. Пряме введення СК є кращим методом для доставки у пацієнтів з хронічною оклюзією коронарних артерій, яка виключає трансваскулярний спосіб доставки клітин. Пряме впорскуванням клітин в ішемічний або склерозований міокард де є острівцеві клітин з обмеженим кровопостачанням, може, в низці випадків, супроводжуватись погіршенням виживання клітин в осередку [139]. Окрім цього, цей метод дає можливість уникати проблеми мобілізації та хоумінгу трансплантованих клітин а також такого можливого ускладнення, як мікроемболізація. Це в першу чергу стосується клітин великих розмірів, зокрема стромальних стовбурових клітин кісткового мозку.

Найбільшим недоліком цього методу, в порівнянні з іншими системами доставки, є інвазивність методу. Існують значні ризики виникнення ускладнень, таких як перфорація міокарду в місці ін'єкції, розвиток системних емболій, виникнення загрозливих для життя аритмій, а в окремих випадках можливі, навіть, летальні випадки [140]. В експериментах на свинях, були зареєстровані випадки кровотечі з місця проколу міокарду під час та після виконання процедури, що призводило до зменшення пулу

захоплених міокардом клітин, в порівнянні з ендоміокардіальним введенням через катетер, що буде розглянуто нижче [141]. Період відновлення також суттєво подовжений. З цих причин багатократне введення СК одному пацієнту є небажаним. Клінічне застосування міобластів у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією методом прямого, трансепікардіально введення, продемонструвало покращення регіонального скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ [36, 108]. Трансепікардіальне введення (під час КШ) міобластів пацієнтам з ішемічною кардіоміопатією призвело до покращення регіонального скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та збільшення життєздатності міокарду [107, 109]. Результатом трансепікардіального застосування CD133+ та міобластів у хворих з ішемічною кардіоміопатією (під час КШ) є покращення регіонального скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ, зменшення КДО ЛШ та покращення перфузії [87, 111, 113].

Черезкамерний інтраміокардіальний шлях введення. З появою нових катетерів та систем візуалізації стало можливим застосування інтраміокардіальних ін'єкцій з порожнини камер серця. Такий підхід дозволяє виконувати точне введення СК через катетер під контролем NOGA. Крім того, електромеханічні характеристики міокарду можуть бути використані для розмежування життєздатного, ішемічного чи склерозованого осередків [42, 142]. Цей метод вперше застосував на тваринах Fuchs et al. і продемонстрував покращення серцевої функції [143]. Недоліком цього методу, як і інших ін'єкційних технік, є ризик перфорації стінки шлуночка та виникнення загрозливих для життя аритмій.

Транссудинний інтраміокардіальний шлях введення. Черезшкірний транс судинний інтраміокардіальний шлях введення СК частіше застосовується у пацієнтів з ХСН (що виникла як ускладнення ІХС), оскільки більша частина коронарних артерій стенозована [125]. В даний час доступно два варіанти методики введення: перший – транссудинний венозний підхід, другий – транссудинний артеріальний підхід. На відміну від хірургічного методу, інтраміокардіальне введення СК через вінцеві судини може

застосовуватися у пацієнтів з високим ризиком хірургічного втручання та, при потребі, використовуватися багатократно [144]. Важливою складовою даної методики є оптимізація системи наведення та спостереження. Транссудинне інтраміокардіальне введення СК потребує точний візуальний контроль в порожнині шлуночка для належного встановлення катетера в місце ін'єкції.

Трансплантація шарів СК на штучних носіях є одним з новітніх методів. Суть цього методу – регенерація ушкоджених кардіоміоцитів, шляхом трансплантації носія донорських чи аутологічних СК, або ростових факторів, що стимулюють проліферацію кардіоміоцитів. Sui et al. в 2011 р. повідомили про відкриття декількох природних матеріалів (желатин, Matrigel, колаген) та 7 синтетичних матеріалів, що можуть бути використані для тканинної інженерії [146]. Z. Li et al. спроектували новий термочутливий ін'єкційний гідрогель, який прискорював диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин в кардіоміоцити на 76 % [147]. Ведуться розробки створення багатошарових трансплантатів клітин. Це дасть можливість трансплантувати шари клітин зі збереженими контактами та мінімізувати втрати клітин під час доставки до ішемізованих ділянок [147]. В своєму дослідженні на мишах в 2006 році Miyahara et al. показали, що шар клітин, трансплантований на ділянку ішемізованого міокарду, виживає, закріплюється, в ньому формуються судини та утворюються кардіоміоцити [148]. Автори показали, що через паракринну регуляцію, шар трансплантованих клітин стимулює ангиогенез в ішемізованому регіоні та призводить до покращення серцевої функції.

1.4.2. Джерела стовбурових клітин

Мезенхімальні СК (МСК) вигідно відрізняються імуносупресивними та імуномодуляторними властивостями [169]. Ці клітини інгібують імунну відповідь організму реципієнта. Імуномодуляторні властивості МСК проявляються через низький рівень експресії молекул головного комплексу

гістосумісності I типу та відсутність експресії молекул основного комплексу гістосумісності II типу на їх поверхні. МСК впливають на функції Т, В – лімфоцитів, дендритних клітин та природних кіллерів через пряму клітинну дію, або різноманітні шляхи, опосередковані цитокінами. Показано, що МСК можуть пригнічувати проліферацію та продукцію цитокінів Т-лімфоцитами, стимульованими мітогенами або впливом алогенних клітин. Ці властивості роблять МСК кандидатом для універсальної клітинної терапії [170].

Окремої уваги заслуговують СК отримані з ембріонів раннього терміну гестації, які експресують лейкоцитарний антиген людини I типу та антигени другорядного комплексу гістосумісності. Обидва класи антигенів здатні призводити до реакції імунного відторгнення СК [171]. Крім того, ці СК містять на своїй поверхні ембріо-специфічні антигени, які в нормі існують тільки на ембріональній стадії розвитку, тому дорослий сформований організм розпізнає ці антигени як чужорідні [172].

На сьогоднішній день все частіше застосовуються СК периферійної крові, зібрані від родинних та неродинних донорів. Існує думка, основана на мета-аналізах, що в порівнянні з МСК кісткового мозку, використання СК периферійної крові підвищує частоту виникнення РТПХ і погіршує загальний прогноз [173]. На даний момент не завершено жодного рандомізованого клінічного дослідження, щодо зв'язку трансплантації СК периферичної крові в порівнянні з іншими типами.

СК отримані з пуповинної крові (ПК), в клітинній терапії стали важливою альтернативою МСК кісткового мозку завдяки унікальним властивостям. Імунологічна незрілість цих клітин дозволяє їх використання при більшому ступені неспівпадіння донора та реципієнта. Реципієнти неродинних клітин пуповидної крові, які не співпадають за системою HLA, мають таку ж частоту розвитку гострих РТПХ та такий самий прогноз, як і ті, хто отримував співпадаючі за системою HLA родинні СК. До того ж, ряд авторів показали, що СК ПК супресують розвиток імунологічних реакцій, мають менший потенціал розвитку імунологічної відповіді на стимули та не

призводять до вираженої цитотоксичності, в порівнянні з дорослими СК [174].

1.4.3. Ускладнення процедури ТСК

Як будь яка інвазивна методика ТСК несе певний ризик виникнення ускладнень та небажаних явищ, що повинні враховуватись при визначенні методу лікування.

Катетеризація судин часто призводить до їх травматизації. Найтипівішим ускладненням пункції центральної вени є пункція відповідної артерії [149]. Перфорації або канюляція підключичних та сонних артерій трапляється в 0,1–1,0 % випадків [150]. Приблизно, у 30 % таких пацієнтів виникає клінічно значима кровотеча та неврологічна симптоматика. Найчастішими неврологічними ускладненнями катетеризації центральної вени є травматизація плечового нервового сплетіння та синдром Горнера [151]. Це ураження, інколи виникає разом з іншими неврологічними проявами [152]. Частота пункції плечового сплетіння становить 1,7 % [153].

Порушення ритму виникають при катетеризації центральної вени та легеневої артерії у 72 % пацієнтів, з яких 65–68 % становлять шлуночкові аритмії [154]. Шлуночкові ектопічні комплекси виникають у 25 % пацієнтів і часто вони передують розвитку загрозливих для життя аритмій [155]. У 0,9 % пацієнтів для купування аритмії необхідне не тільки видалення катетеру, але й застосування фармакологічних засобів [156].

Ускладнення, пов'язані з перебуванням катетеру *in vivo* (розвиток інфекцій, виникнення ерозії та перфорації, стенозування судини, тощо), безпосередньо не мають прямого відношення до ТСК, але мають бути враховані, якщо для ТСК використовується катетер, що перебуває в судині пацієнта тривалий час. Розвиток інфекцій залежить від часу перебування катетеру в просвіті судини [157]. При перебуванні катетеру від 4 до 14 діб існує ризик розвитку тромбозу, частота виникнення якого становить 1,9 % для підключичної вени та 22–29 % для стегнової вени [158]. Особливістю

пацієнтів з онкологічними захворюваннями є наявність гострого тромбоемболічного синдрому внаслідок променевої та хіміотерапії. У цих пацієнтів катетеризація центральної вени супроводжується її тромбозом в 41 % випадків і розвитком постфлеботичного синдрому у 15–30 % [159].

Імунологічні ускладнення ТСК. Під час та після ТСК існує ризик розвитку низки специфічних ускладнень та реакцій. Серед них найбільше клінічне значення мають реакція імунного відторгнення трансплантованих СК, реакція трансплантат проти хазяїна (РТПХ) та активізація інфекції на тлі зміненого імунного статусу реципієнта.

Реакція імунного відторгнення виникає у випадках, коли СК розпізнаються організмом реципієнта як чужорідний матеріал. Шлях запуску імунологічної реакції відторгнення обумовлений антигенним профілем, та відповідно, типом СК.

Зі інтенсивністю перебігу реакції відторгнення можна поділити на найгостріші, гострі та хронічні. **Найгостріші реакції** відторгнення відбуваються в найкоротші терміни, коли вже існують антитіла до тканин донора [160]. Гострі реакції відторгнення, зазвичай, проявляються через тиждень після трансплантації і виникають через неспівпадіння тканин донора і реципієнта за головними комплексами гістосумісності системи НЛА (Human Leukocyte Antigen). Реакції хронічного відторгнення виникають через неспівпадіння за другорядним комплексом гістосумісності, що призводить до довгострокового відторгнення трансплантату [161].

Гостра РТПХ проявляється після алогенної трансплантації і являє собою імунну реакцію активованих Т-лімфоцитів донора проти клітин реципієнта. Клінічна картина гострої РТПХ залежить від уражених органів. Найпершим і найтипівішим проявом є шкірна форма гострої РТПХ. Згодом приєднуються гастроінтестинальні прояви гострої РТПХ [162]. Прояви гіпербілірубінемії, гіперферментемії та жовтяниці свідчать про розвиток печінкової форми гострої РТПХ [163]. Вказані ускладнення, зазвичай, проявляються до 100 дня після ТСК, але можуть виникати і пізніше. Ризик

розвитку гострої РТПХ підвищується при використанні клітинного препарату не родинного донора, що не співпадає за групою крові, при значному віці донора або реципієнта, якщо донором є жінка, яка мала декілька вагітностей. Також ризик залежить від виду трансплантованого препарату (наприклад, СК пуповинної крові (ПК) мають менший ризик, ніж СК периферичної крові) [164].

Хронічна РТПХ є типовим і частим ускладненням ТСК [165], до того ж її виникнення є предиктором використання тривалої імуносупресантної терапії та майбутнього погіршення якості життя [173]. Хронічна РТПХ виявляється у 60–80 % пацієнтів, які прожили 100 і більше днів після ТСК [171]. Клінічно хронічна РТПХ найчастіше проявляється у вигляді уражень шкіри, очей, ротової порожнини та печінки. В деяких літературних джерелах описується облітеруючий бронхіоліт як прояв хронічної РТПХ.

Активация цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції, на думку багатьох дослідників, є результатом змін імунної системи реципієнта після ТСК. У 30 % серопозитивних реципієнтів спостерігається активізація ЦМВ [168]. В групі ризику знаходяться ЦМВ-серонегативні пацієнти, яким виконується трансплантація алогенних СК або кісткового мозку, оскільки їх імунітет знижено внаслідок розвитку РТПХ, або її лікування чи профілактики цитостатиками. Прогресування ЦМВ-інфекції цілком залежить від протікання РТПХ. Розвиток ЦМВ-інфекції майже не спостерігається серед пацієнтів, яким виконувалася аутологічна ТСК, що, напевно, пояснюється низькою частотою виникнення РТПХ. Розвиток розглянутих реакцій та ускладнень у реципієнта в значній мірі залежить від походження СК, що трансплантуються та, відповідно, від вираженості імунологічної несумісності.

Аритмії після ТСК. Через декілька років після проведення перших ТСК було висловлено думку, що трансплантовані СК можуть чинити певний проаритмогенний ефект. Дані низки досліджень показали збільшення частоти виникнення нестійких шлуночкових тахікардій після ТСК у пацієнтів, яким

вводились аутологічні скелетні міобласти (СМ) [108, 112, 175]. Причиною проаритмогенної дії СМ є те, що вони диференціюються в міотубули (незрілі м'язові клітини). Внаслідок цього, міотубули не мають електричного зв'язку з оточуючими кардіоміоцитами (КМЦ), що веде до затримки хвилі збудження та створення умов для формування хвиль ре-ентрі [43].

Ще однією особливістю СМ є те, що вони здатні до автоматизму. Незважаючи на те, що утворені міотубули електрично не зв'язані з оточуючими КМЦ, вони мають внутрішню скоротливу та електричну активність, що через електротонічні взаємодії може призводити підвищення збудливості міокарда в цілому [44]. Спонтанна електрична активність енграфтованих СМ веде до виникнення постдеполяризацій і підвищує ризик виникнення шлуночкових аритмій [45].

Деякі автори вважають, що частота розвитку порушень ритму пропорційно корелює з дозою імплантованих в міокард СК [176]. Загалом, проаритмогенні ефекти частіше спостерігається у пацієнтів, яким вводили скелетні міобласти [35, 36].

В експериментах було показано, що імплантація МСК в міокард також призводять до зниження швидкості проведення збудження, що веде до підвищення частоти виникнення ре-ентрі хвиль і шлуночкових порушень ритму [46]. Пояснити виникнення хвиль ре-ентрі можна тим, що незважаючи на утворення щільних контактів, МСК не проводять хвилю збудження. Крім того, на тваринних моделях було продемонстровано, що ін'єкція МСК в інфарктний міокард призводить до підвищення симпатичної активності, що також підвищує ризик виникнення порушень ритму [177]. Незважаючи на меншу аритмогенність МСК, в порівнянні з СМ, вони все ж таки несуть значний ризик розвитку порушень ритму. Тому, з точки зору електрофізіології, а ні СМ, а ні СК КМ не є безпечними [47].

Після виявлення проаритмогенних особливостей СМ, почались пошуки більш безпечних типів СК.

З розвитком трансплантаційних технологій, з'явилась думка, що для того щоб СК були безпечні, з точки зору порушень ритму, вони повинні мати програму диференціації в КМЦ. Такими є КМЦ – похідні ембріональних СК (ЕСК), які можуть виявляти синхронну електро-механічну активність з КМЦ реципієнта [178]. На практиці, ЕСК під впливом місцевих сигналів можуть проявляти КМЦ-подібний фенотип, включаючи здатність до утворення функціонуючих з'єднань з КМЦ реципієнта [179]. Перспективними, з точки зору електрофізіологічної безпеки, є СК ПК, оскільки вони теж можуть проявляти КМЦ-подібний фенотип.

Роль способу доставки СК в аритмогенезі досліджував Fukushima [180]. Він показав, що інтроміокардіальні ін'єкції призводять до утворення конгломератів похідних трансплантованих СК та запальних клітин реципієнта в зоні ін'єкції. Це підтверджується клінічними даними: введення СК внутрішньовенним шляхом, майже не призводить до порушень ритму [181]. При ін'єкційному способі введення СК велике значення має об'єм ін'єкту. Чим більший об'єм – тим більша травма міокарду і більший ризик виникнення порушення ритму [182].

Рестеноз, прискорення атеросклерозу та коронарна обструкція. В літературі описані суперечливі факти про можливість виникнення рестенозу після ТСК. В першому дослідженні високий рівень рестенозування спостерігався при інтракоронарному введенні стовбурових клітин периферійної крові, мобілізованих гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, при постановці стенту хворому з інфарктом міокарду [33]. В іншому дослідженні клітини CD133⁺ вводились інтракоронарним шляхом пацієнтам з інфарктом міокарду, рестеноз стенту було відмічено в 37 % випадків, а реоклюзія – в 11 % [35]. Відносно мала кількість рестенозів спостерігалася в ранніх стадіях клінічних досліджень з використанням стовбурових клітин-дериватів кісткового мозку [36]. Існує імовірність, що додатково до рестенозу, ТСК ініціює або виникнення нових ушкоджень *de novo*, або прогресування атеросклеротичних бляшок. Після проведення двох

нещодавніх досліджень, виявилось що після ТСК в нестентованих судинах спостерігається значна кількість уражень [35].

Також не виключають можливість того, що при введенні СК в достатній концентрації в артеріальне коронарне русло можливе формування агрегатів, що призводить до мікротромбозів. В дослідженні, де тваринам вводили мезенхімальні СК інтракоронарно, спостерігали збільшення частоти виникнення оклюзій мікро- та макросудин [187].

Синдром синусоїдної обструкції печінки (ССОП) – це токсичне ураження печінки, що включає обструкцію синусоїдів та інтрапечінкових венул з пошкодженням централобулярних гепатоцитів. Токсичний вплив на ендотелій печінкових синусоїдів призводить до вивільнення агресивних цитокінів, активації системи коагуляції та осідання фібрину в просвіті синусоїдів і венул, а як наслідок – до підвищення тиску в системі воротної вени [188]. При подальшому прогресуванні синдрому розвивається концентричний фіброз центрилобулярних зон, атрофія прилеглих гепатоцитів, що веде до печінкової недостатності [190]. У хворих з онкологічними захворюваннями, які отримують високі дози хіміотерапії та променевого навантаження, частота виникнення ССОП після ТСК складає до 50 % [190]. Крім того ризик ССОП підвищується при неродинній ТСК, або при неспівпадінні донора та реципієнта за системою людського лейкоцитарного антигену [190, 191]. Зазвичай, ССОП проявляються на протязі місяця після ТСК, проте можуть виникати і під час інфузії СК [191].

Інтерстиційний пневмоніт (ІП) характеризується неінфекційним дифузним запаленням інтерстицію легень, що швидко призводить до дихальної недостатності. ІП розвивається у 35 % реципієнтів алогенних СК, яким було проведено імуносупресію або променеву терапію з приводу онкологічного захворювання [192]. Серед реципієнтів аутологічних СК частота розвитку ІП значно менше [193].

Синдром енграфтації може спостерігатись у пацієнтів з онкологічними захворюваннями після цитотоксичної хіміотерапії, яким була

проведена ТСК кісткового мозку. Після ТСК спостерігається збільшення кількості нейтрофілів, а як наслідок – і частоти їх де грануляцій, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів в кров та активації системи комплементу [194]. Прозапальні цитокіни призводять до місцевого та генералізованого ушкодження тканин, що клінічно проявляється лихоманкою, підвищенням проникності капілярів, висипанням, некардіогенним набряком легенів, нирковою недостатністю, судомами [195]. Частота розвитку синдрому енграфтації після аутологічної ТСК, за даними різних авторів, становить 7–59 %, а смертність – 18–60 % [195].

Передача перехресних atopічних реакцій від донора реципієнту з імунodefіцитом на фоні хіміо- або променевої терапії можлива через трансфузію Т-клітин пам'яті, або передача алерген специфічної IgE-опосередкованої реакції гіперчутливості через В-лімфоцити [196]. Масштабних досліджень, які б вивчали можливість передачі atopічних реакцій через клітинний трансплантат онкохворому реципієнту після хіміо-, або променевої терапії, який попередньо не мав гіперчутливості, ще не було проведено, проте, в літературі описані поодинокі подібні випадки.

1.5. Заключення

Серцева недостатність залишається основною причиною захворюваності та смертності серед патології серцево-судинної системи і вважається провідною проблемою системи охорони здоров'я. Кардіоміопатії є найпоширеніші захворювання, що призводять до серцевої недостатності. Прогресування ДКМП та ІКМП призводить до розвитку вираженої дилатації порожнин серця, формуванню недостатності мітрального та тристулкового клапанів, прогресуючого зниження скорочувальної здатності міокарда і, як наслідок, розвитку недостатності кровообігу по лівошлуночковому та правошлуночковому типу.

Незважаючи на адекватну медикаментозну терапію, річна виживаність пацієнтів з серцевою недостатністю IV функціонального класу по NYHA

складає лише 40 %. У випадках, коли фракція викиду лівого шлуночка становить менше 25 % тривалість життя не перевищує одного року.

Таким чином, СН є непростю проблемою. Проте кожне нове дослідження як з позитивними, так і нейтральними / негативними результатами наближає нас до розуміння того, що «не так» із серцем (або іншими органами мішенями) при СН і як на це можна вплинути.

Зниження частоти госпіталізацій з причини погіршення СН є глобальним завданням для системи охорони здоров'я в цілому [197].

Сучасні дані щодо діагностики та лікування СН за останні 10 років істотно збагатилися. Оновлені показання до ресинхронізуючої терапії та коронарної реваскуляризації при СН; визнано зростаюче значення допоміжних пристроїв у підтримці серцевої функції у хворих, що готуються до трансплантації.

Незважаючи на постійну появу нових даних з діагностики та лікування СН, до повної їх оптимізації ще дуже далеко. Захворюваність і смертність при СН все ще залишаються неприйнятно високими, що диктує необхідність розробки нових підходів до лікування захворювання. Згідно результатам обсерваційного дослідження PИLOT, проведеного на базі 136 кардіологічних центрів 12 європейських країн, смертність від усіх причин і частота госпіталізації, пов'язаних з СН склала 35,8 % для гострої СН і 17,6 % – для ХСН) [197].

Впровадження більш сучасних, заснованих на доказових даних методів ведення пацієнтів з СН сьогодні є пріоритетним завданням. Тому, незважаючи на постійну увагу, є питання, які потребують додаткових досліджень.

Незважаючи на величезний досвід, накопичений за останні десятиліття в сучасній кардіохірургії, питання ефективного хірургічного лікування постінфарктних ускладнень ІХС, залишаються одними з найскладніших. Це обумовлено не тільки поширеністю і труднощами діагностики даних станів, а й відсутністю загальноприйнятих підходів до їх лікування. В той же час

ефективних хірургічних методів лікування ДКМП, крім трансплантації серця, на сьогоднішній день немає.

Доцільність та ефективність використання СК при різних ураженнях серцевого м'язу – головне питання всіх клінічних досліджень, що проводяться. Узагальнюючи накопичений матеріал експериментальних та клінічних досліджень, можна сказати, що використання СК є перспективним напрямком лікування ІМ та ХСН. На сьогодні, ймовірно, одним з найбільш перспективних і безпечних джерел клітинних препаратів для компенсаторної терапії слід вважати МСК та СК ПК. Незважаючи на здобуті суттєві досягнення, продовжує залишатись низка питань, що потребує вирішення.

СК ПК мають цілу низку переваг, порівняно з клітинами з інших джерел. Вони мають меншу імуногенність при алогенних трансплантаціях. Успішна трансплантація може бути виконана навіть при частковій несумісності донора і реципієнта, що недосяжно в разі використання клітин отриманих з кісткового мозку. СК ПК володіють найбільшим потенціалом до поділу і диференціювання. Їх доза, що необхідна для проведення ефективною трансплантації, у кілька разів нижча порівнянної за ефектом дози клітин з кісткового мозку дорослої людини, які вже вичерпали частину свого потенціалу.

Різноманітність запропонованих способів доставки СК до ділянки ураженого міокарду свідчить про відсутність остаточного рішення щодо вибору способу введення СК. Результати, отримані у клінічних дослідженнях, дають підстави вважати доцільним продовжувати дослідження для розробки методики клінічного застосування при ХСН. Слід констатувати, що до теперішнього часу ще не розроблено диференційований підхід до вибору тактики лікування СК. Потребують додаткового вивчення питання термінів введення СК після перенесеного ІМ та при ХСН, способів введення СК, ефективності використання СК різних за походженням.

Клітинна терапія, крім позитивних ефектів, несе ризик розвитку низки ускладнень та побічних явищ. Їх можна поділити на ускладнення методу

доставки СК в міокард, специфічні ускладнення, пов'язані з впливом власне СК на макроорганізм та неспецифічні ускладнення. Будь-яке інтервенційне втручання при ТСК пов'язане з ризиком розвитку ускладнень, безпосередньо, цієї процедури. Чим вище складність обраної процедури – тим вище вірогідність виникнення небажаних побічних явищ та ускладнень. Зменшити цей ризик можна шляхом оптимального підбору методики ТСК. Розвиток специфічних ускладнень тісно пов'язаний з типом трансплантованих СК та особливостями їх антигенної будови. Необхідно ретельно зважувати очікувану користь ТСК та можливість розвитку цих ускладнень. Неспецифічні ускладнення ТСК проявляються досить рідко і пов'язані з порушеннями протоколів та регламенту ТСК і супутніх медичних маніпуляцій.

Узагальнюючи накопичений матеріал експериментальних та клінічних досліджень, можна вважати, що використання стовбурових клітин є перспективним напрямком лікування хворих на СН. Незважаючи на здобуті досягнення, продовжує залишатись низка питань, що потребує вирішення. До теперішнього часу ще не розроблено диференційований підхід до вибору тактики лікування хворих з СН. До теперішнього часу не визначені чіткі критерії вибору того чи іншого методу лікування у кожної групи хворих, чи застосування їх комбінації. Багаточисельні експериментальні дослідження показали позитивний ефект використанням СК для відновлення та активації регенеративних процесів в ушкодженому міокарді піддослідних тварин. Це явилось підґрунтям для застосування СК в комплексному лікуванні хворих з СН.

Результати, отримані у клінічних дослідженнях, дають підстави вважати необхідним продовжувати дослідження для розробки методики клінічного застосування СК ПК при ХСН. До сьогодні залишається відкритим ряд важливих питань клітинної терапії. Немає загально визнаних показів та протипоказів до клітинної терапії, які б базувалися на оцінці очікуваних позитивних ефектів та ризику небажаних наслідків ТСК.

Достеменно невідомий вплив СК на супутню патологію у хворих з СН, дози та взаємодії СК з традиційними видами лікування та інші.

Таким чином, на сьогоднішній день залишається актуальним пошук нових альтернативних, хірургічних та комплексних методів лікування, спрямованих на відновлення або заміщення ураженого серцевого м'язу, залежно від етіології захворювання та стану міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Робота проводилась на базі відділу трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України.

В основу роботи покладене дослідження – клінічне та експериментальне.

Перший вид дослідження включав у себе проспективне клінічне спостереження, до якого включено 166 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної або дилатаційної кардіоміопатії, що перебували в листі очікування трансплантації серця. Всіх досліджуваних хворих було розподілено на групи згідно конкретної мети, задач, а також типів та етапів дослідження. На початку дослідження всім хворим проводились клінічні (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження), функціональні (електрокардіографія, ЕхоКГ), лабораторні (загальноклінічний та біохімічний аналіз) та імуноферментне дослідження (вміст натрійуретичного пептиду та його попередника).

Загальний дизайн дослідження на цьому етапі роботи наведено в таблиці 2.1.

Всім пацієнтам проводили обов'язкові скринінгові методи дослідження. Верифікацію хронічної серцевої недостатності та визначення функціонального класу проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів в 2016 році [204].

Скарги, об'єктивний статус та ефективність лікування контролювались при надходженні, в ранньому (7 діб) та пізньому (30 діб) післяопераційному періодах, а також через кожні 3 місяці лікування впродовж 12 місяців. Дані вносились до спеціально сформованої статистичної бази дослідження та індивідуальної реєстраційної форми. Час візиту на амбулаторному етапі

спостереження попередньо узгоджувався або співпадав з госпіталізацією хворого.

Таблиця 2.1

Дизайн дослідження (проспективне клінічне спостереження)

Обстеження	1	3	4	5	6
Час	1–3 добу	7 добу	30 добу	амбулаторне спостереження	
				6 місяців	12 місяців
Включення / виключення	+				
Згода пацієнта	+				
Клінічне обстеження	+	+	+	+	
Лабораторне дослідження: • натрій, калій; • ліпідограма; • коагулограма.	+	+	+	+	+
Імунологічне дослідження: • натрійуретичний пептид	+				
ЕхоКГ	+	+	+	+	+
<i>Клінічні наслідки</i>	+	+	+	+	
• загальна кардіальна смертність		+	+	+	+
• нефатальний ІМ		+	+	+	+
• зміна функціонального класу ХСН			+	+	+

Під час повторних візитів проводилось опитування хворих, враховувались динаміка лікування, якість життя, зміни лабораторно-інструментальних показників, а також наявність та ступінь проявів несприятливих подій, прогнозованих та несподіваних побічних реакцій. В

групі з трансплантацією стовбурових клітин проводився постійний моніторинг специфічних ускладнень, таких як проаритмогенна дія стовбурових клітин, прогресування ІХС та активація персистуючих вірусних інфекцій.

Другий тип дослідження – експериментальне, що проводилось шляхом створення ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду на 75 лабораторних мишах з подальшим аналізом ефективності та безпеки введення стовбурових клітин в експерименті.

Усі параметри, що вивчалися, були внесені до статистичної бази даних зі збереженням принципу конфіденційності персональних даних.

2.2. Клінічна характеристика груп обстежених хворих

Робота заснована на проспективному спостереженні та аналізі результатів обстеження 166 хворих з ХСН, які перебували в листі очікування трансплантації серця та знаходились на лікуванні з 2002 р. по серпень 2016 р. у відділі трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України.

Критеріями включення в дослідження були:

- письмова інформована згода на участь в дослідженні;
- згода на проведення оперативного втручання та/або висока комплаєнтність щодо консервативної терапії;
- III–IV функціональний клас серцевої недостатності за NYHA;
- наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка (фракція викиду до 40,0 %).

Критерії виключення з дослідження:

- гостра серцева недостатність та кардіогенний шок;
- вагітність, лактація;
- відмова пацієнта від участі у дослідженні;
- захворювання печінки, нирок та легенева патологія в стадії декомпенсації;

- ендокринні захворювання в стадії декомпенсації;
- онкологічна патологія;
- травматичні ушкодження центральної нервової системи та психіатричні захворювання;
- наявність набутих вад серця;
- запальні захворювання суглобів та гострі інфекційні захворювання.

За результатами клінічного спостереження, характером перебігу, даними клініко-функціональних та лабораторних обстежень хворі, що були включені в проспективне дослідження, були розподілені на наступні групи: у 113 (68,1%) пацієнтів верифіковано ішемічну кардіоміопатію, у 53 (31,9 %) – дилатаційну (рис. 2.1.)

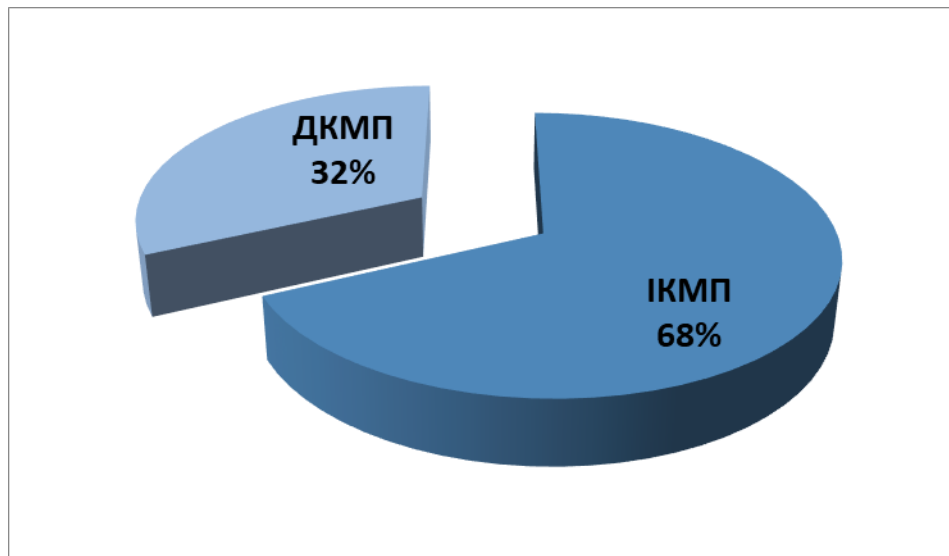


Рис. 2.1. Розподіл хворих, включених в дослідження залежно від патології.

Середній вік обстежених хворих становив $49,7 \pm 12,3$ років. Згідно гендерного розподілу було відмічено значну перевагу хворих чоловічої статі – 95,7 % (159 чоловіків) до 4,3 % (7 жінок).

В усіх хворих, включених в дослідження, було верифіковано III (88 чол., 53,0 %) та IV (78 чол., 47,0 %) функціональні класи за NYHA (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих, включених в дослідження та функціональними класами та стадіями ХСН

	ІКМП n=113	ДКМП n=53	Всього n=166
ФК за NYHA:			
• ФК III;	75 (66,4 %)	13 (24,5 %)	88 (53,0 %)
• ФК IV	38 (33,6 %)	40 (75,5 %)	78 (47,0 %)

Основними скаргами в обох групах спостереження були – задишка при мінімальному фізичному навантаженні та/або в спокої (139 чол., 83,7 %) та зниження толерантності до фізичного навантаження (166 чол., 100,0 %), хронічна втома (151 чол., 90,9 %), пастозність (45 чол., 27,1 %) або набряки нижніх кінцівок (121 чол., 72,8 %), серцебиття (116 чол., 69,9 %), перебої (64 чол., 38,6 %). В ряді випадків відмічався біль в ділянці серця стискаючого (124 чол., 74,6 %) або колючого характеру (25 чол., 15,1 %).

Із об'єктивних симптомів: збільшення печінки встановлено у 131 пацієнтів (78,9 %), асцит – у 42 (25,3 %), гідроторакс – 29 (17,5 %), хрипи в нижніх відділах легень застійного характеру – 11 (6,6 %).

У хворих з ІКМП серед супутніх захворювань відмічено наявність різних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) – стенокардії напруження III–IV функціонального класу (95 чол., 84,0 %), інфаркт міокарду в анамнезі та післяінфарктний кардіосклероз (75 чол., 66,3 %), атеросклеротичний кардіосклероз (37 чол., 33,7 %).

У 34 (64,2 %) пацієнтів з ДКМП вірогідну причину захворювання не встановлено, в 7 (13,2 %) випадках вона носила сімейних характер, у 12 (22,6 %) знаходили зв'язок з гострою респіраторною вірусною інфекцією.

У 66 (39,7 %) осіб була виявлена супутня патологія, яка посилювала перебіг основного захворювання. Зокрема, артеріальну гіпертензію встановлено у 38 хворих (22,8 %), цукровий діабет II типу – у 16 (9,6 %),

виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії ремісії – у 8 (4,8 %), хронічний необструктивний бронхіт – у 10 чол. (6,0 %), сечокам'яну хворобу – у 5 (3,0%), хронічний некам'яневий холецистит – у 7 чол. (4,2 %). Поєднану супутню патологію верифіковано у 19 хворих (11,4 %).

З метою встановлення особливостей клінічного перебігу ХСН та кардіоміопатії проводились ЕКГ (166 чол., 100,0 %), ЕхоКГ (у 166 обстежених – 100 %) з доплерографією (166 чол., 100 %) та картуванням деформації (112 чол., 67,5 %), Холтерівський моніторинг (98 чол., 59,0 %), коронарорентрикулографія (166 чол., 100,0 %), магнітно-резонансна томографія (37 чол., 22,2 %).

Рівень базальної ЧСС при надходженні склав $78,62 \pm 10,85$ уд/хв., відповідно $77,08 \pm 10,17$ уд/хв в групі ІКМП та $79,77 \pm 11,26$ в групі ДКМП уд/хв. ($p=0,12$).

На ЕКГ реєструвалися ознаки широкого зубця $P > 0,12$ сек. в I, AVL, V1 та V6 відведеннях. Індекс Макруза був більш 1,7. Відмічалось переміщення перехідної зони до V2, депресія сегмента ST в AVL, V5 і V6, відведеннях більш ніж на 0,5 мм горизонтального (ІКМП) або косонисхідного (ДКМП) характеру.

Також реєструвалися ознаки порушення ритму і провідності. Найбільш часто зустрічалися шлуночкові екстрасистоли різних градацій (37 чол., 22,2 %), миготлива аритмія (42 чол., 25,3 %), блокада лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ – 27 16,2 %), а також блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ – 18 чол., 10,8 %).

Фракція викиду лівого шлуночка коливалась від 18,0 до 35,0 %, середнє значення – $26,0 \pm 8,5$ %.

Загальноклінічні лабораторні обстеження (рівень холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ, фібриногену) проведені всім 166 хворим (100,0 %).

Аналіз рівня натрійуретичного пептиду та/або його попередника

проведений у 108 хворих (65,0 %).

Всім хворим включеним в дослідження було проведено лікування. Залежно від виду лікування та вихідного стану, пацієнти були розподілені на наступні підгрупи (рис. 2.2).

Зокрема, в групі ішемічної кардіоміопатії у 38 (33,6 %) пацієнтів було проведено коронарне шунтування, у 35 – стентування коронарних артерій (31,0 %), а також у 20 хворих, додатково до хірургічної реваскуляризації, була проведена процедура трансплантації стовбурових клітин (17,7 %). Окремо було виділено групу порівняння (20 чол., 17,7 %), де призначалась тільки консервативна терапія [204]. Таким чином, серед пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, залежно від обраного методу лікування, було виділено 4 підгруп пацієнтів (рис. 2.2).

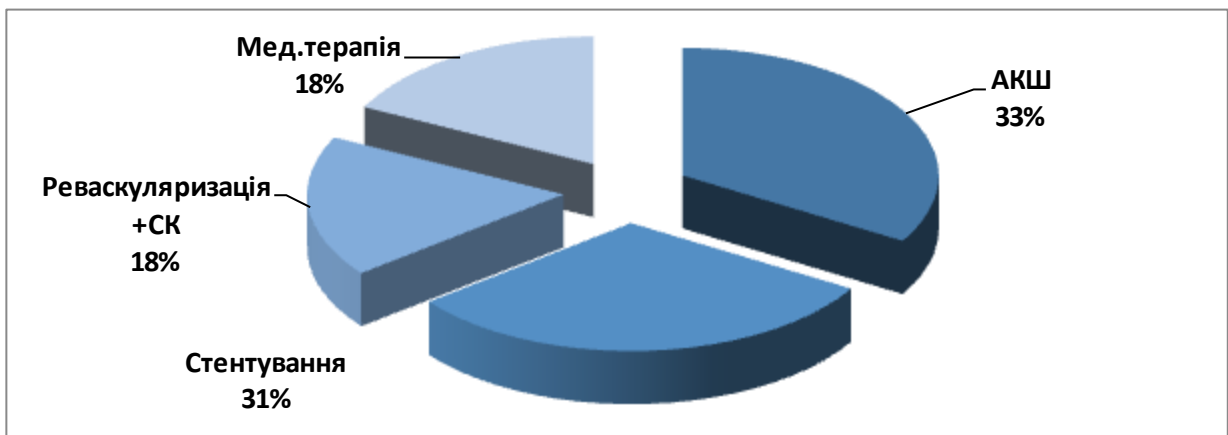


Рис. 2.2. Розподіл хворих з ішемічною кардіоміопатією, залежно від призначеного методу лікування.

У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією було виділено дві групи, залежно від обраного методу лікування: хворі, яким проводилась хірургічна корекція та зменшення порожнини лівого шлуночка за методом операція Батисти (33 пацієнти) та пацієнти, яким проведено трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові (20 чол.) (рис. 2.3).

Моніторинг пацієнтів, контроль параметрів кардіогемодинаміки проводився в умовах реанімаційного відділення під час втручання та

впродовж 2–48 годин ($34,5 \pm 8,12$ год.) після вентрикулектомії або процедури ТСКПК.

Таблиця 2.3

Характеристика хворих досліджуваних груп за клінічними, антропометричними та віковими характеристиками

Параметр	АКШ	Стентування	Реваскуляризація+ ТСКПС	Група порівн.	χ^2 , p
ФК III	25 (65,8%)	23 (65,8%)	13 (65,0%)	14 (70,0%)	$\chi^2=0,147$ p=0,986
ФК IV	13 (34,2%)	12 (34,2%)	7 (35,0%)	6 (30,0%)	$\chi^2=0,147$ p=0,986
Артеріальна гіпертензія	21 (55,2%)	19 (54,3%)	11 (55,0%)	9 (45,0%)	$\chi^2=0,647$ p=0,886
Цукровий діабет	5 (13,2%)	3 (8,6%)	2 (10,0%)	2 (10,0%)	$\chi^2=0,429$ p=0,934
ВХ шлунку	2 (5,3%)	2 (5,7%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	$\chi^2=0,019$ p=0,999
Хронічний бронхіт	3 (7,9%)	3 (8,6%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	$\chi^2=0,420$ p=0,936
Захворювання нирок (СКХ)	2 (5,3%)	1 (2,8)	1 (5,0%)	0	$\chi^2=1,237$ p=0,744
Стабільна стенокардія	32 (84,2%)	30 (85,7%)	16 (80,0%)	17 (85,0%)	$\chi^2=0,332$ p=0,954
Післяінфарктний кардіосклероз	25 (92,1%)	23 (65,7%)	13 (65,0%)	14 (70,0%)	$\chi^2=0,147$ p=0,986
Вік більше 60 років	12 (31,6%)	10 (28,6%)	6 (30,0%)	6 (30,0%)	$\chi^2=0,079$ p=0,994
ІМТ більше 24,9 кг/м ²	7 (18,4%)	6 (17,1%)	3 (15,0%)	4 (20,0%)	$\chi^2=0,194$ p=0,979

Примітка: χ^2 – за Пірсоном; p – вірогідність різниці при міжгруповому розподілі.

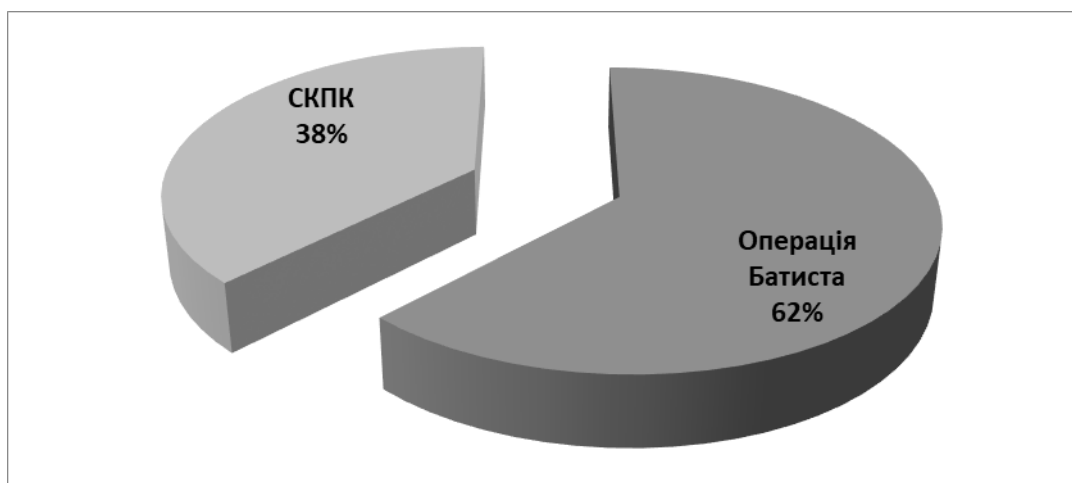


Рис. 2.3. Розподіл хворих з дилатаційною кардіоміопатією, залежно від методу лікування.

Таблиця 2.4

Характеристика хворих досліджуваних груп за клінічними, антропометричними та віковими характеристиками

Параметр	ТСКПК	Операція Батиста	χ^2 , p
ФК III	5 (25,0%)	8 (24,2%)	$\chi^2=0,004$ p=0,950
ФК IV	15 (75,0%)	25 (75,8%)	$\chi^2=0,004$ p=0,950
Артеріальна гіпертензія	3 (15,0%)	5 (15,1%)	$\chi^2=0,000$ p=0,988
Цукровий діабет	2 (10,0%)	2 (6,1%)	$\chi^2=0,272$ p=0,602
ВХ шлунку	1 (5,0%)	1 (3,0%)	$\chi^2=0,131$ p=0,718
Хронічний бронхіт	1 (5,0%)	1 (3,0%)	$\chi^2=0,131$ p=0,718
Захворювання нирок (СКХ)	1 (5,0%)	0	$\chi^2=1,650$ p=0,199
Стабільна стенокардія	5 (25,0%)	8 (24,2%)	$\chi^2=0,004$ p=0,950
Післяінфарктний кардіосклероз	2 (10,0%)	2 (6,1%)	$\chi^2=0,272$ p=0,602

Примітка: χ^2 – за Пірсоном; p – вірогідність різниці при міжгруповому розподілі.

Надалі безперервний моніторинг проводився під час оперативного втручання, в ранньому та пізньому післяопераційному періодах.

Трансплантація стовбурових клітин проводилась у 20 хворих в асептичних умовах.

Вентрикулопластика проводилась зі зменшенням об'єму лівого шлуночка за рахунок висічення постеролатеральної ділянки. Розріз проводився у верхівці лівого шлуночка і простягався до основи, з клиновидною резекцією частини лівого шлуночка. По можливості, папілярні м'язи зберігалися, в разі необхідності проводилася корекція мітрального клапану за допомогою анулопластики.

Співвідношення чоловіків та жінок з ДКМП становило 22 чоловіки (95,7 %) проти 1 жінки (4,3 %).

Всі хворі, яким проведено інвазивне лікування кардіоміопатії, додатково отримували медикаментозне лікування згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів при лікуванні хворих з гострою та хронічною серцевою недостатністю (2016) [204].

2.3. Методи клінічних досліджень

Методи обстеження пацієнтів включали загальноклінічні (оцінку скарг, анамнезу, об'єктивного статусу, якості життя), лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, коагулограма, біохімічний, імуноферментний аналіз), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ЕКГ-моніторинг), ехокардіографічне дослідження, коронароангіографію (КАГ), вентрикулографію, магнітно-резонансну томографію.

Шляхом опитування кожного хворого були зібрані скарги, анамнез основного захворювання та супутньої патології.

Обстеження хворих проводилося при надходженні, до оперативного втручання, через 30 діб після втручання та через кожні 3 місяці. Загальний період спостереження становив 12 місяців.

Об'єктивний огляд, фізикальні методи дослідження з вимірюванням артеріального тиску та оцінкою ступеня декомпенсації кровообігу проводилися за загальноприйнятими принципами.

Функціональний клас ХСН визначався за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації кардіологів (NYHA). Для верифікації функціонального класу ХСН використовувався тест з 6-хвилинною ходьбою. Дослідження полягає на вимірюванні пройденої відстані впродовж 6-хвилинної ходьби (6-minutes walking distance – 6MWD) з поворотами по довгому рівному коридору (≥ 30 м), у власному темпі пацієнта. Всі хворі виконували пробу в ранкові години, не раніше ніж через 3 години після прийому легкої їжі. Впродовж 2 год. перед тестом пацієнт не повинен був виконувати інтенсивних фізичних навантажень, а перед початком проби – відпочивати сидячи не менше 10 хвилин. В цей час перевіряли відсутність протипоказань до тесту та проводили інструктаж.

Критеріями припинення тесту були: 1) біль в грудній клітці; 2) нестерпна задишка; 3) судоми в м'язах нижніх кінцівок; 4) втрата рівноваги; 5) рясне потовиділення; 5) раптова блідість шкіри чи зниження насичення гемоглобіну киснем.

По завершенню 6 хвилин хворим пропонували зайняти сидяче положення та проводили неінвазійне вимірювання АТ, ЧСС та пульсоксиметрію. Пройдену за 6 хвилин відстань вимірювали шляхом множення 30 метрів на кількість пройдених 30-метрових відрізків та додавали відстань, пройдену від кінця відрізка до команди «стоп».

Аналіз результатів проби з 6-ти хвилинної ходьбою проводився за **загальноприйнятими критеріями:**

- *Відсутність ХСН* – дистанція більше 551,0 м;
- *Клас I* – дистанція 426,0–5500 м;
- *Клас II* – дистанція 300,0–425,0 м;
- *Клас III* – дистанція 151,0–300,0 м;
- *Клас IV* – дистанція менше 150,0 м.

При госпіталізації всім хворим проводили антропометричні дослідження (визначення зросту і ваги). Індекс маси тіла розраховувався як відношення маси тіла у кілограмах до подвійного добутку зросту у метрах (ІМТ). Для оцінки ступеня ожиріння використовувались критерії, розроблені Міжнародною групою з ожиріння (IOTF WHO).

Лабораторні дослідження крові проводили в акредитованій лабораторії за уніфікованими методиками.

Загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі проводився на автоматичному аналізаторі.

Кров для виконання біохімічного та імуноферментного дослідження брали у хворих вранці, натще, з ліктьової вени, використовуючи як стабілізатор крові гепарин або 3,8 % розчин цитрату натрію, у вакуумні стерильні пробірки. Для отримання плазми, кров центрифугували при 3000 обертах за хвилину протягом 10 хвилин. Отриману плазму розподіляли на аліквоти по 0,5 мл та заморожували у морозильній камері при температурі – 24 °С. У день обстеження алікватовані зразки розморожували, перемішували и проводили вимірювання зразків.

Визначення рівня мозкового натрій-уретичного пептиду (BNP) та його попередника (NT-proBNP) в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів "BCM Diagnostics" (США).

Отримані результати трактували відповідно до останніх Європейських рекомендацій (2016): ймовірний діагноз СН відповідав рівню NT-proBNP більше 400 пг/мл та рівню BNP більше 2000 пг/мл.

Біохімічні показники плазми, що включали глюкозу крові, холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), а також сечовину, креатинін, залишковий азот, аланінамінотрансферазу (АлАТ) й аспартатамінотрансферазу (АсАТ), визначали на автоматичному аналізаторі.

Для коагулометричних досліджень – аналізу рівнів фібриногену, парціального активованого тромбoplastинового часу, протромбінового часу та і кількості тромбоцитів використовували апарат еластометр.

Рівень якості життя (ЯЖ) пацієнтів оцінювали за Міннесотським опитувачем якості життя хворих з ХСН. Загальноприйнятим стандартним підходом при аналізі результатів заповнення анкети було визначення загальної суми балів (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Міннесотський опитувач якості життя
у хворих з хронічною серцевою недостатністю**

Цей опитувач призначений для оцінки того, як серцева недостатність обмежувала ваші можливості в цьому місяці. Якщо ви впевнені, що цього симптому у вас немає, або він не спричинив істотного впливу на ваше життя цього місяця, обведіть знак "0" (Ні). Якщо ж вказаний симптом є і заважає вам жити так, як ви б хотіли, обведіть цифри від 1 до 5 відповідно до тяжкості симптому.						
<i>Хронічна серцева недостатність не дозволяла вам жити в цьому місяці так, як ви хочете, в зв'язку з:</i>						
набряклістю стоп, гомілок і т. д.?	0	1	2	3	4	5
необхідністю відпочивати сидячи або лежачи впродовж дня?	0	1	2	3	4	5
труднощів при ходьбі або при підйомі по сходах	0	1	2	3	4	5
обмежень під час роботи по будинку або на дачній ділянці?	0	1	2	3	4	5
неможливості далеких поїздок?	0	1	2	3	4	5
порушення повноцінного сну в нічний час?	0	1	2	3	4	5
труднощів у взаємовідносинах з членами родини або друзями?	0	1	2	3	4	5
обмеженою можливістю заробляти на життя?	0	1	2	3	4	5
неможливістю повноцінного активного відпочинку та зайняття спортом?	0	1	2	3	4	5
неможливістю повноцінного статевого життя?	0	1	2	3	4	5
дотриманням дієти, що обмежує кількість та різноманітність продуктів, що вживаються?	0	1	2	3	4	5
відчуттям нестачі повітря?	0	1	2	3	4	5
відчуттям втоми, стомлення, відсутності енергії?	0	1	2	3	4	5
необхідністю періодично знаходитися в лікарні?	0	1	2	3	4	5
витрат на ліки?	0	1	2	3	4	5
побічної дії ліків?	0	1	2	3	4	5

Продовження таблиці 2.5

відчуттям, що ви є тягарем для сім'ї?	0	1	2	3	4	5
відчуттям безпорадності?	0	1	2	3	4	5
відчуттям занепокоєння?	0	1	2	3	4	5
нездатністю сконцентруватися та погіршенням пам'яті?	0	1	2	3	4	5
депресією?	0	1	2	3	4	5

Аналіз результатів проводився за принципом: 0 балів – відмінна якість життя, 105 балів – максимально погана якість.

Опитувальник якості життя SF-36 є неспецифічним та відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, які впливають на стан здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що вищі значення показника (від 0 до 100) означають кращу оцінку за обраною шкалою. З них формували два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я.

1. Складові шкали фізичного компонента здоров'я (Physical health – PH):

- фізичне функціонування – **PF (Physical Functioning)**;
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом – **RP (Role-Physical Functioning)**;
- інтенсивність болю – **BP (Bodily pain)**;
- загальний стан здоров'я – **GH (General Health)**.

2. Складові шкали психологічного компонента здоров'я (Mental Health – MH):

- психічне здоров'я – **MH (Mental Health)**;
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – **RE (Role-Emotional)**;
- соціальне функціонування **SF (Social Functioning)**;
- життєва активність **VT (Vitality)**.

Традиційне електрокардіографічне дослідження проводилося в 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі ЮКАРД-100 (ВАТ “Компанія Ютас”, Україна) за стандартною методикою. ЕКГ виконувалось у

12 відведеннях, які включали стандартні відведення I, II та III, підсилені однополюсні відведення від кінцівок aVL, aVR, aVF і 6 грудних відведень VI–V6.

Аналізувалась наявність наступних ЕКГ-ознак, що можуть впливати на клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності:

- ознаки перевантаження лівого шлуночка (зсув сегмента ST нижче ізоелектричної лінії, інверсія або двофазність зубця T в лівих відведеннях – I, aVL, V5 і V6);
- порушення провідності по лівій ніжці пучка Гіса з повною або неповною блокадами, відхиленням електричної осі серця;
- ознаки перевантаження правого шлуночка зі зсувом сегмента ST нижче ізоелектричної лінії (інверсія або двофазність зубця T в правих відведеннях – aVR, V1 і V2, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса);
- ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (збільшення R V5, V6, зубця S в VI, V2, зсув перехідної зони до V2);
- порушення проведення імпульсу по передсердях (розширений двогорбий P в I, II, aVL, V4–V6 відведеннях, двофазний зубець P у V1, збільшення тривалості P до 0,12–0,14 сек. та більше);
- ознаки рубцевого кардіосклерозу ЛШ (наявність патологічного зубця Q \geq 0,02 с або комплексу QS у відведеннях V2 і V3; Q \geq 0,03 с і глибиною \geq 1 мм або комплексів QS в 2 I, aVL, V4–V6; II, III, aVF);
- наявність тахіаритмій (в тому числі – фібриляції та тріпотіння передсердь).

Добовий моніторинг за Холтером проводили в 3-х модифікованих грудних відведеннях. Оцінювали ектопічну активність (абсолютну та відносну кількість екстрасистол, їх морфологію, парність, умови виникнення, співвідношення з комплексами QRS). Для опису шлуночкових екстрасистол використовували класифікацію за B. Lown та M. Wolf в модифікації M. Ryan та W. McKenna.

Під час добового моніторингу аналізували наявність ЕКГ-ознак ішемії міокарда, їх зв'язок з фізичним навантаженням. Використовували стандартний критерій ішемічної події (правило $1\div 1\div 1$):

- 1) депресія сегмента ST на 1 мм і більше;
- 2) тривалість депресії ST не менше 1 хвилини;
- 3) відокремлюючий інтервал від сусіднього епізоду не менше 1 хвилини.

Оцінку варіабельності серцевого ритму проводили в режимі часового аналізу (time domain) з калькуляцією та оцінкою тривалості інтервалів RR, ширини комплексів QRS, зсувів сегментів ST та тривалості інтервалів QT.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували в горизонтальному положенні хворого на спині та/чи на лівому боці в другому-четвертому міжребір'ях, в М- та В-режимах, а також у режимах імпульсно-хвильової та кольорової доплерографії за стандартною методикою [92] на апаратах «Toshiba SSA-380A» (Японія), «Toshiba-Applio» (Японія) з використанням секторальних датчиків з частотою випромінювання 2,5–5,0 МГц. Додатково проводилось картування деформації.

Використовували загальноприйняті позиції: апікальну 4-камерну, модифіковану апікальну 4-камерну, парастернальну позицію по довгій (PLAX) та короткій осі ЛШ (PSAX), парастернальну позицію вихідного тракту ТТТТі та субкостальні позиції, що забезпечували зображення для комплексної оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ, а також для оцінки систолічного тиску в ПШ.

Оцінювали наступні показники стану систолічної функції міокарду: кінцевий діастолічний розмір (КДР) – максимальний розмір (у см) ЛШ у діастолу відповідно зубця R на ЕКГ; кінцевий систолічний розмір (КСР) – розмір порожнини ЛШ (у см) у систолу відповідно зубця T на ЕКГ, товщину задньої стінки ЛШ (см) в систолу та діастолу (ТЗСЛШс, ТЗСЛШд), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) (см) в систолу та діастолу (ТМШПс, ТМШПд), розмір кореня аорти (Ао) та ЛП (см). Для подальшої роботи

використовували наступні розрахунки показників функціонального стану міокарда, кардіальної та системної гемодинаміки, структурного стану міокарда та камер серця:

– КДО і КСО розраховували за формулою L. E. Teicholz:

$$\text{КДО} = (7 \times \text{КДР}^3) / (2,4 + \text{КДР}),$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм (мл); КДР – кінцевий діастолічний розмір (см).

$$\text{КСО} = (7 \times \text{КСР}^3) / (2,4 + \text{КСР}),$$

де КСО – кінцевий систолічний об'єм (мл); КСР – кінцевий систолічний розмір (см).

– Індекс КДО та індекс КСО [92]:

$$\text{ІКДО} = \text{КДО} / S,$$

$$\text{ІКСО} = \text{КСО} / S,$$

де S – площа поверхні тіла (м²).

– Індекс ЛП [136]:

$$\text{ІЛП} = \text{ЛП} / S,$$

де S – площа поверхні тіла (м²).

– Площа поверхні тіла розраховувалась за формулою DuBois:

$$S_{\text{body}} = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425},$$

де H – зріст в м; W – вага в кг.

– Ударний об'єм крові (УО):

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО} \text{ (мл)},$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм; КСО – кінцевий систолічний об'єм.

Розрахунок об'єму та фракції викиду ЛШ проводили за модифікованим методом Симпсона. Ендокард шлуночку обкресливали вручну. Метод припускає наявність обертальної симетрії ЛШ. Таким чином, об'єм шлуночку можна вважати рівним сумі об'ємів циліндрів, які вписуються в обкреслену межу ендокарду.

– Ударний індекс (УІ) [92]:

$$UI = UO/S \text{ (мл/м}^2\text{)},$$

де UO – ударний об'єм; S – площа поверхні тіла.

– Хвилинний об'єм крові (ХОК) [92]:

$$ХОК = UO \times ЧСС \text{ (мл)},$$

де UO – ударний об'єм; $ЧСС$ – частота серцевих скорочень.

– Серцевий індекс (СІ) [92]:

$$СІ = UI \times ЧСС \text{ (мл на с/см}^2\text{)},$$

де UI – ударний індекс; $ЧСС$ – частота серцевих скорочень.

– Ступінь укорочення передньозаднього розміру ЛШ в систолу (ΔS) [92]:

$$\Delta S = [(КДР - КСР)/КДР] \times 100 \text{ (\%)};$$

де $КДР$ – кінцевий діастолічний розмір; $КСР$ – кінцевий систолічний розмір.

– Ступінь потовщення задньої стінки ЛШ [92]:

$$\Delta TЗСЛШ = [(TЗСЛШс - TЗСЛШд / TЗСЛШд) \cdot 100\% \text{ (\%)}];$$

де $TЗСЛШс$ – товщина задньої стінки ЛШ в систолу; $TЗСЛШд$ – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу.

– Ступінь потовщення міжшлуночкової перетинки ЛШ [92]:

$$\Delta TМПЛШ = [(TМПЛШс - TМПЛШд / TМПЛШд) \cdot 100\% \text{ (\%)}];$$

де $TМПЛШс$ – товщина міжшлуночкової перетинки ЛШ в систолу; $TМПЛШд$ – товщина міжшлуночкової перетинки ЛШ в діастолу.

Індекс асиметричності гіпертрофії (ІА) [Денисюк, Іванов]:

$$ІА = TМПЛШд/TЗСЛШд,$$

де $TМПЛШд$ – товщина міжшлуночкової перетинки ЛШ в діастолу; $TЗСЛШд$ – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу.

– Індекс систолічної напруги (ІСН) (Індекс М.Quinens'а) [92]:

$$ІСН = (КСР+КДР) \times АТс/(TЗСЛШс+TЗСЛШд+TМПЛШс+TМПЛШд),$$

де $АТс$ – середній артеріальний тиск; $АТс = 0,42ПАТ + ДАТ$, $ПАТ$ – пульсовий тиск, $ДАТ$ – діастолічний тиск; $КСР$ – кінцевий систолічний розмір; $КДР$ – кінцевий діастолічний розмір; $TЗСЛШс$ – товщина задньої

стілки лівого шлуночка у систолу; ТЗСЛШД – товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу; ТМПЛШс – товщина міжшлуночкової перетинки у систолу;

– Індекс внутрішньоміокардіальної напруги – відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини (Δp) [63]:

$$\Delta p = [(ТМПЛШД + ТЗСЛШД) / КДР] \times 100 (\%),$$

де ТМПЛШД – товщина МШПі наприкінці діастолу; ТЗСЛШД – товщина задньої стінки наприкінці діастолу; КДР – кінцевий діастолічний розмір.

Масу міокарда ЛШ (ММ) визначали за класичною формулою сфероїду [136]:

$$M_{пл} = 1,05 \times \left\{ \left[\frac{5}{6} A_1 (a + d + t) \right] - \left[\frac{5}{6} A_2 (a + d) \right] \right\} \quad (2.2)$$

$$M_{ел} = 1,05 \pi \left\{ (b + t)^2 \times \left[\frac{2}{3} (a + t) + d - \frac{d^3}{3(a + t)^2} \right] - b^2 \times \left[\frac{2}{3} a + d - \frac{d^3}{3a^2} \right] \right\} \quad (2.3)$$

де $M_{пл}$ – маса ЛШ за методом площа-довжина (гр.); $M_{ел}$ – маса ЛШ за формулою усіченого еліпсоїду (гр.); A_1 – загальна площа ЛШ, виміряна у парастернальній позиції по короткій вісі на рівні папілярних м'язів (см²); A_2 – площа порожнини ЛШ, виміряна у тій самій проекції (см²); a – велика напіввісь від малої напіввісі до верхівки (см); d – усічена велика напіввісь від малої напіввісі до площини мітрального кільця (см); b – розрахунковий радіус за короткою віссю $b = \sqrt{A_2/\pi}$ (см); t – розрахункова середня товщина стінки $t = \sqrt{A_1/\pi} - b$ (см) [173].

За критерії діагностики гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) було взято Фремінгемські критерії (ІММЛШ для чоловіків більше 134 г/м², для жінок більше 110 г/м²) та критерії Європейської асоціації кардіологів [140].

– Відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ):

$$VTCLШ = [2 \times TЗСЛШд]/KДР,$$

де ТЗСд – задньої стінки ЛШ в діастолу; КДР – кінцевий діастолічний розмір.

Виявлення порушень діастолічної функції ЛШ за допомогою ЕхоКГ було основою ідентифікації діастолічного типу СН. Проводилась оцінка окремих показників трансмітрального діастолічного кровотоку, кровотоку у виносному тракті лівого шлуночка, та кровотоку у аорті на рівні її висхідного відділу та дуги.

Аналізувались наступні параметри:

- V_e – максимальна швидкість раннього піку Е (швидкість раннього діастолічного наповнення);
- V_a – максимальна швидкість пізнього піку А (швидкість пізнього діастолічного наповнення підчас систоли передсердя);
- співвідношення V_e/V_a , час IVRT – тривалість ізовольметричного розслаблення лівого шлуночка;
- AT_m – час прискорення трансмітрального потоку;
- DT_m – час уповільнення трансмітрального потоку;
- ET_m – загальна тривалість діастолі;
- VT_{Ia} та VT_{Ie} – інтеграли лінійної швидкості відповідно ранньої та пізньої фази трансмітрального потоку;
- V_{meanA} та V_{meanE} – середні швидкості ранньої та пізньої фази трансмітрального потоку [136].

Діагностичне значення ЕхоКГ параметрів трактувалось відповідно до «Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2016)» [250].

Для виявлення *локальних порушень* скоротливості ЛШ, відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії, проводився умовний поділ на 16 сегментів, що розташовувались на трьох рівнях між площинами, що перетинають серце перпендикулярно до його поздовжньої осі:

1. SAX MV – базальні сегменти (на рівні стулок мітрального клапана): передній (A), передньоперетинковий (AS), задньо-перетинковий (IS), задній (I), задньобочковий (IL), передньобочковий (AL).

2. SAX PL – середні сегменти (на рівні папілярних м'язів): передній (A), передньоперетинковий (AS), задньо-перетинковий (IS), задній (I), задньобочковий (IL), передньобочковий (AL).

3. SAX AP – верхівкові сегменти (на рівні верхівки серця): передній (A), перетинковий (S), задній (I), боковий (L).

Порушення локальної скоротливості окремих сегментів ЛШ у хворих оцінювали за п'ятибальною шкалою: нормальна скоротливість (1 бал); помірна гіпокінезія (2 бали); виражена гіпокінезія (3 бали); акінезія (4 бали); дискінезія (5 балів).

Для напівкількісної оцінки порушень локальної скоротливості розраховували індекс локальної скоротливості (ІЛС), який являє собою суму бальної оцінки скоротливості кожного сегмента (S), поділену на загальне число досліджених сегментів ЛШ (n): $ІЛС = LS/n$.

Картування деформації (КД) виконувалося всім хворим після стандартної ЕхоКГ та доплерографії. Серце виводилося в апікальній 4-х камерній проекції. Частота датчика, загальне посилення, посилення по глибині та крайове посилення коректувалися задля отримання зображення найкращої якості. Базальні сегменти бічної стінки та міжшлуночкової перетинки розташувалися на однаковій глибині при нахилі датчика. При виборі сектора сканування зовнішній контур лівого шлуночка не виходив за межі ультразвукового вікна Кінопетля записувалася із трьома циклами серцевих скорочень в В-режимі. Надалі застосовувалась програмна оболонка «Wall Motion Tracking» (WMT), обиралася опція «4Ch Tracking». Обирався найкращий із трьох циклів і на ньому обводилися внутрішній та зовнішній кінцеводіастолічний контур ЛШ) [24, 27].

Після завершення операції програма автоматично будувала графіки повздожнього зміщення, швидкості, Д та ШД окремо для кожного сегменту

даної проєкції: базального, середнього та апікального бічних і базального, середнього та апікального перетинкових.

Для отримання показників циркулярної та трансмуральної Д серце виводилося у парастернальній позиції по короткій вісі. Кінопетля зберігалася у трьох проєкціях: на рівні мітрального клапану, папілярних м'язів та верхівки ЛШ. Далі обводилися систолічний зовнішній та внутрішній контури ЛШ. Після розрахунку показників Д результати зберігалися у форматі «raw».

Результати досліджень зберігалися та оброблялися за допомогою прикладної програми «Ехокардіографія», створеної у стандартному пакеті комп'ютерної програми Microsoft Visual Basic 6.0. [24, 27]

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини виконували всім хворим з метою оцінки загальних розмірів серця та окремих дуг, виявлення ознаки застою та легеневої гіпертензії. Кардіоторакальний індекс (КТІ) вираховували за формулою:

$$КТІ = (M_r + M_l) / D,$$

де M_r – відстань від середньої лінії тіла, проведеної через остисті відростки хребців на прямій рентгенограмі, до найбільш віддаленої точки по правому контуру серцевої тіні (см); M_l – відстань від середньої лінії до найбільш віддаленої точки по лівому контуру (см); D – діаметр грудної клітки по дотичній лінії до правого купола діафрагми (см).

Магнітно-резонансну томографію проводили на апараті “Magnaview” (Фінляндія), застосовуючи метод PS при імпульсній послідовності TR – 250–800 мс, TE – 20–40 мс, отримуючи “Т-1” та “середньовзважені” томограми в кінцево-діастолічну фазу в аксіальній та фронтальних площинах при товщині зрізів 7-10 мм, при кількості їх від 3 до 11.

На аксіальних МРТ визначали:

- діастолічні розміри правого та лівого шлуночків серця на рівні хорд (РПШ, РЛШ) у см;
- співвідношення РПШ/РЛШ в у.о.;

- кут нахилу міжшлуночкової перетинки до сагітальної осі в градусах (КМШП);
- товщину – МШП, міокарда шлуночка, задньої стінки лівого шлуночка (відповідно ТМШП, ТМПШ, ТМЛШ);
- співвідношення ТМПШ/ТМЛШ;
- розміри передсердь – правого, лівого (ПП, ЛП);
- співвідношення ПП/ЛП, РПШ/ПП, РЛШ/ЛП:
 - діаметри аорти (АО),
 - легеневого стовбура (ЛС),
 - правої та лівої його гілок (ПЛА, ЛЛА),
 - порожнистих вен (ВПВ, НПВ),
- легневих вен – верхніх, нижніх, справа та зліва (ВПЛВ, ВЛЛВ, НПЛВ, НЛЛВ);
- співвідношення ЛС/АО;
- розмір ретростернального простору (РСП);
- дистанцію ЛШ – ДЛШ.

Для об'єктивізації досліджень наведені показники відносились до сагітального розміру тіл Th5-6 (рівень 4-х порожнинного серця).

Коронаровентрикулографію (КВГ) проводили за допомогою ангиографа TOSHIBA INFINIX VF-i / SP (Японія) в плановому порядку за стандартною методикою.

Методика зберігання та отримання клітинного трансплантату. Клітинний трансплантат «Препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини» являє собою кріоконсервовану при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензію клітин, які виділені методом фракціонування на компоненти ПК людини. Виробництво препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» проводили у відповідності до СОП (стандартні операційні процедури), що були затверджені належним чином, ТОВ «Інститут клітинної терапії». Клітинний препарат містить стовбурові та комітовані кровотворні клітини. В залежності

від донора, популяція клітин представлена різними паростками кровотворення і відрізняється клітинним і кількісним складом колонієутворюючих одиниць гемопоетичних клітин (КУО-ГМ).

Концентрація клітин:

- 1) Кількість клітин у загальному об'ємі: від $0,890 \cdot 10^9$ до $0,950 \cdot 10^9$.
- 2) Кількість мононуклеарів: від $0,486 \cdot 10^9$ до $0,520 \cdot 10^9$.
- 3) CD34+ клітин - не менше $1,0 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /мл.

Як видно з наведеного складу клітинного препарату, що визначено при узагальненні даних аналітичних паспортів, в ПК містяться клітини з фенотипом CD34+, які не мають маркерів лінійного диференціювання. Отримані показники відповідають даним інших дослідників (Di Guisto, 1996). Рівень клітинних субпопуляцій з профілем фенотипу CD34+/Lin- в ПК людини складає близько 1% від всієї кількості CD34-позитивних клітин.

Суспензію зберігали в герметичних кріоампулах об'ємом 4,5 і 1,5 мл з відповідним маркуванням при температурі -196°C в спеціалізованих нішах сховища типу «Кріосховище 38K w/Kryos Controler» або «ХБ 05». Для збереження життєздатності клітин не допускалося розморожування і повторне заморожування зразків. Препарат проходив дослідження на наявність збудників TORCH-інфекції (Toxoplasma gondii (ТГ), вірус краснухи (ВК), ЦМВ, вірус простого герпесу (ВПГ) 1 та 2 типів, вірус Епштейн-Барр і ВЕБ), сифілісу, ВІЛ-1 та ВІЛ-2, гепатитів В та С, мікоплазми.

Досліджувані препарати передавалися в клініку за запитом. Паспорти клітинного матеріалу додавались до індивідуальної реєстраційної карти досліджуваного хворого, а копія підшивалась до історії хвороби.

2.4. Методи лікування пацієнтів

Застосовувались наступні методи лікування хворих: коронарне шунтування (38 чол.), стентування коронарних артерій (35 чол.), операція Батисти (33 пацієнти з ДКМП), трансплантація стовбурових клітин (40 чол.) та консервативна терапія (20 чол.).

Методики виконання хірургічних втручань.

Всі операції проводилися в умовах комбінованої анестезії.

Коронарне шунтування виконане у 38 хворих. Доступ до серця виконувався шляхом серединної стернотомії з широким розкриттям перикарду дугоподібним розрізом. Одночасно здійснювалось виділення лівої внутрішньої грудної артерії (або обох артерій) та великої підшкірної вени в якості аутовенозних трансплантатів для шунтування КА.

Використовувався метод OPCAB (Off Pump Coronary Artery Bypass), який дозволяє виконувати втручання на працюючому серці.

Проводилось як аутоартеріальне так і аутовенозне шунтування коронарних артерій за стандартною методикою.

При необхідності штучний кровообіг здійснювався за схемою «висхідна аорта – праве передсердя» за допомогою апаратів «Terumo system I» (Японія).

При стабілізації показників системної гемодинаміки та зігріванні пацієнта припиняли штучний кровообіг, проводили деканюляцію правого передсердя. Після введення протаміну здійснювали деканюляцію аорти. Зшиття операційної рани проводили пошарово із залишенням активних дренажів в порожнині перикарду та загрудинному просторі.

У 35 пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією проведено **стентування коронарних артерій** в плановому порядку. Пацієнти, які піддавалися стентуванню, за 72 години до втручання отримували 300 мг клопідогрелю на добу. Стандартна премедикація включала: 2 мл (0,5% розчину) сибазону в/в за 30 хв. до втручання. Після встановлення інтрод'юсера внутрішньовенно вводили гепарин в дозі 100 Од/кг тіла. Використовуючи провідник діаметром 0,035" або 0,038" у висхідний відділ аорти встановлювали гайд-катетер. Використовувалися стенти з лікарським антипроліферативним покриттям. Інтрод'юсер витягався того ж дня через три години після операції, і накладалася давляча пов'язка, яка знімалася на наступний ранок.

У 33 хворих з дилатаційною кардіоміопатією була проведена **операція**

Батисти. Операція полягала в зменшенні об'єму лівого шлуночка шляхом висічення частини його бічної стінки. Розріз виконувався від верхівки ЛШ в бік передсердно-шлуночкової борозни, не доходячи 2–3 см до фіброзного кільця мітрального клапана. Фізіологічні принципи, що полягають в основі «операції Батиста», ґрунтуються на законі Лапласа ($P=17r$, де P – тиск вигнання визначається відношенням T , кривизни серцевої стінки, до r , радіусу камери).

Процедура трансплантації стовбурових клітин. Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові (СКПК) проведена у 40 хворих. Операція відбувалась в асептичних умовах, у відділенні реанімації при моніторингу серцевої діяльності. Дозу препарату розморожували, розводили в 200 мл фізіологічного розчину.

СК вводили в ліктьову вену крапельно зі швидкістю 20-25 крапель на хвилину через систему для внутрішньовенної інфузії. Пацієнтам щогодини проводили моніторинг артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та рівня SpO_2 . Після трансплантації СКПК хворих в той же день переводили у відділення стаціонару, де вони перебували під наглядом кардіолога ще 1 добу.

Консервативне лікування. До та після оперативного втручання, а також в групі порівняння всім хворим проводилось лікування з використанням базисної терапії, де в якості інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту, залежно від індивідуальної переносимості, використовувався раміприл в дозі 2,5–10 мг/добу, серед блокарів рецептора ангіотензину II – вальсартан 40–160 мг/добу, бета-блокаторів – бісопролол (1,25–10 мг) або карведилол (3,125–12,5 мг), серед антагоністів альдостерону – спіронолактон 25 мг/добу. За потреби антиагрегантної терапії призначались клопідогрель (75–150 мг) та аспірин (75–325 мг), із статинів – аторвастатин в дозі 20 мг.

Прихильність до лікування впродовж періоду спостереження була абсолютною. Основними критеріями корекції дози бісопрололу,

карведилолу, вальсартану та раміприлу були індивідуальна переносимість, включаючи частоту серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ). Загальний період проспективного спостереження склав 12 місяців. В усіх групах проводився аналіз загальної смертності, частоти прогресування серцевої недостатності, частоти госпіталізації, показники якості життя, дані ЕхоКГ.

2.5. Експериментальний матеріал

Експериментальні дослідження проведено на 75 білих статевозрілих мишах-самках лінії FVB з вихідною масою тіла 25–30 г. При виборі тварин виходили з того, що білі миші є найбільш зручними для групового експерименту.

Для вирішення поставлених завдань проведено дві серії експериментів: I серія – з метою дослідження морфологічних змін при ізопротеренол-індукованому ураженні міокарду, оцінки функцій збудження та проведення міокарда у тварин, толерантності до фізичного навантаження в експериментальних тварин; II серія – визначення морфофункціонального стану серцевого м'язу, зміни функцій збудження та проведення, в умовах стресу на фоні фізіологічної функції, динаміки толерантності до фізичного навантаження, локалізації та динаміки кількості стовбурових клітин після їх трансплантації тваринам в ізопротеренол-індукованій моделі (табл. 2.6).

У всіх серіях досліджу тварини були розподілені на дві експериментальні групи: 1-ша група (порівняння, 25 мишей) – інтактні миші, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними для визначення контрольних показників; 2 група – тварини, які піддавалися ізопротеренол-індукованому ураженню міокарду (50 мишей).

В серії I сформована група «Модель», в якій проведено моделювання кардіоміопатії, де на 3-му тижні вводили розчин-носій, що містив компоненти кріопротектора та седиментаційного розчину – 0,5 % желатину, 2,5 % декстрану – 40 (мол. маса 40 000 Да), 2,5 % ДМСО. В серії II

експерименту сформована група спостереження, де тваринам через 3 тижні після моделювання кардіоміопатії внутрішньовенно вводили суспензію, яка містила стовбурові клітини пуповинної крові людини («Модель+СКПК»). В усіх групах розчини вводились в хвостову вену тварин.

Таблиця 2.6

Дизайн експериментального дослідження

	Мета	Кількість тварин
Серія I	Дослідити функціонально-морфологічні особливості перебігу ішемічної кардіоміопатії в експерименті	25
Серія II	Дослідити ефективність та безпеку застосування поліпотентних стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній кардіоміопатії на доклінічному етапі дослідження	50

Таким чином, співвідношення тварин групи «Порівняння», «Модель» та «Модель+СКПК» становило 25÷25÷25 (рис. 2.4).

Всі тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до їжі та води. Дослідження виконували у спеціальному приміщенні при температурі оточуючого повітря 18–20 °С та вологістю 40–45 %.

Перед початком експерименту впродовж тижня тварин адаптували до нових умов існування та харчового раціону. Впродовж цього періоду у мишей щодня контролювали стан шляхом візуального огляду.

Морфо-функціональні дослідження проводили на певних етапах: на 4, 7 та 11 тижнях від моделювання ураження міокарда («Модель»), а також на 1, 4 та 8 тижнях після трансплантації («Модель+СКПК»).

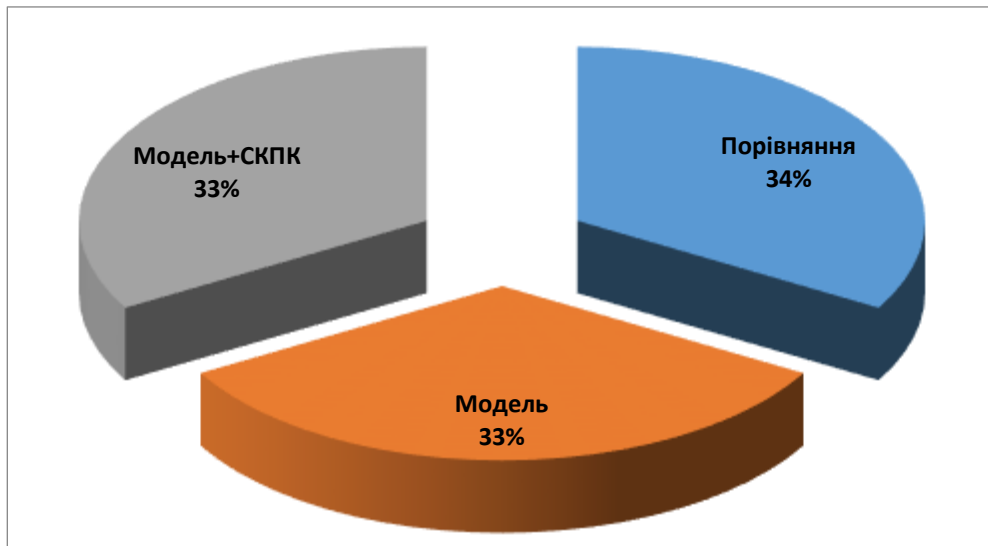


Рис. 2.4. Співвідношення тварин в групах дослідження.

Для годування використовували корми для лабораторних тварин за ДОСТ 3 502.58-92 виробництва ТОВ "МСТ". Основні правила по догляду за тваринами виконували відповідно до «Санітарних правил утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)».

Перед гістологічними дослідженнями тварини підлягали евтаназії шляхом цервікальної дислокації після попередньої наркотизації в парах ефіру.

Тваринам до початку експерименту та на етапах спостереження (4, 7 та 11 тиж. після моделювання, 2-га доба, 4 та 8 тиж. після трансплантації СКПК) проводили дослідження електрокардіографію (75 тварин, 100,0 %, групи «Порівняння», «Модель» та «Модель+СКПК»), модифікований тест примусового плавання для визначення толерантності до фізичного навантаження (75 тварин, 100,0 %, групи «Порівняння», «Модель» та «Модель+СКПК»), морфологічні дослідження препаратів міокарда (75 тварин, 100,0 %, групи «Порівняння», «Модель» та «Модель+СКПК»), проточну цитофлуориметрію (25 тварин, 33,3 %, «Модель+СКПК»), фенотипування клітин міокарда для виявлення донорських клітин (25 тварин, 33,3 %, «Модель+СКПК»), флуоресцентну мікроскопію (25 тварин, 33,3 %, «Модель+СКПК») для визначення локалізації СКПК.

2.6. Методи експериментального дослідження

Для формування моделі серцевої недостатності (СН) в експерименті використовувалось парентеральне введення гістотоксичних доз адреноміметиків – розчин ізопротеренолу (L-ізопротеренолу гідрохлорид, Sigma, США) в дозі 100 мг/кг 5 діб поспіль підшкірно. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин натрію хлориду в еквівалентних об'ємах.

Для трансплантації препарати кріоконсервованих СКПК, які не містять трансмісивних інфекційних агентів, бактерійної та грибової флори, розморожували на водяній бані при температурі 38–40 °С до появи рідкої фази у подальшому – при кімнатній температурі. До суспензії СКПК після розморожування повільно додавали ізотонічний розчин натрію хлориду до кінцевої концентрації ДМСО 2,5 %, після чого $1 \cdot 10^6$ СКПК вводили в об'ємі 100 мкл в хвостову вену тварин.

ЕКГ реєстрували за допомогою електрокардіографа у стандартних відведеннях I, II, III, aVR, aVL, aVF. Для реєстрації ЕКГ тварин вводили в наркоз шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції 2,5 % розчину авертину в дозі 400 мг/кг, фіксували на спині та накладали голкові електроди в аксілярних і пахових ділянках. Контроль ЕКГ-показників проводили не раніше, ніж через 24 години після останньої ін'єкції ізопротеренолу в умовах наркозу (хлоралгідрат 400 мг/кг) на комп'ютерному електрокардіографі «Поли Спектр 8/В». Результати оцінювали за змінами основних параметрів ЕКГ. Враховували: тахікардію; екстрасистолю; електричну альтернацію комплексу QRS; розширення комплексу QRS; розщеплення комплексу QRS; елевацію сегмента ST; депресію сегмента ST; негативний зубець T; зниження вольтажу зубців.

Важкість змін оцінювали в балах (табл. 2.7).

Для визначення динаміки змін толерантності до фізичного навантаження застосовували модифікований тест примусового плавання (Порсолт, 1977).

Таблиця 2.7

Критерії оцінки важкості ушкодження міокарда за показниками ЕКГ у мишей при формуванні ізопротеренолової моделі ішемічної кардіоміопатії

Показник ЕКГ	Норма	Критерії бальної оцінки			
		1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Елевація ST, мм	0	2,0–7,0	8,0–13,0	14,0–18,0	>18,0
Амплітуда R, мВ	0,3–0,8	0,3–0,2	0,2–0,1	<0,1	–
P, мс	12,0–20,0	21,0–26,0	27,0–32,0	33,0–38,0	>38,0
QRS, мс	10,0–16,0	17,0–22,0	23,0–28,0	29,0–34,0	>34,0
QT, мс	62,0–85,0	86,0–91,0	92,0–97,0	97,0–102,0	103,0–108,0

При тестуванні тварин по одній поміщали у білий пластиковий циліндр висотою 60,0 см та діаметром 50,0 см, заповнений водою (температура 27,0–28,0 °С) таким чином, щоб тварина не мала можливості опиратися задніми кінцівками чи хвостом на дно. Під час тесту реєстрували параметри поведінки: тривалість активного плавання до першого періоду пасивного плавання. Під «пасивним плаванням» розуміли повну відсутність плавальних рухів при пасивному утриманні тварини на воді. Після цього фіксували загальний час плавання до стомлення, про яке свідчить занурення тварини.

Для гістологічного дослідження матеріал забирали у тварин всіх груп. Перед гістологічними дослідженнями тварини підлягали евтаназії шляхом цервікальної дислокації після попередньої наркотизації в парах ефіру. Одразу ж після видалення серцевого м'язу його зважували та розтинали за методикою Г. Г. Автандилова, розділюючи його на 4 частини: лівий та правий шлуночки, міжшлуночкову перегородку та передсердя. Окремо зважували частини серця за W. Muller з урахуванням модифікації R. M. Fulton зі співавторами та Г. І. Ільїна, використовували непряму планіметрію ендокардіальних поверхонь шлуночків серця.

Для гістологічного дослідження матеріал фіксували протягом 2–3 тижнів в 10%-ному розчині нейтрального формаліну з трьохразовою зміною фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, після чого заливали у парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–6 мкм та зафарбовували гематоксилін-еозином. Гістологічні препарати досліджували у світлооптичному мікроскопі „БІОЛАМ Р-12” і документували. Ці методи дають можливість вивчити структуру в нормі, а також характер і глибину морфологічних змін. Отримані зразки забарвлювали гематоксилін-еозином та досліджували під світлооптичним мікроскопом AxioLab (Carl Zeiss, Німеччина) за стандартною методикою.

Для об'єктивної характеристики морфологічних змін серцевого м'язу його морфометрію використовували програми для аналізу зображень „ВидеоТест-Размер 5.0” (ООО ВидеоТест). Зображення зрізів міокарду отримували за допомогою відеосистеми, що складається з цифрової фотокамери „OLYMPUS μ[mju:] 410 digital” (Японія), мікроскопа „БІОЛАМ Р-12”, та персонального комп'ютера.

Прояв кожної ознаки, що реєстрували, умовно позначили балами (0 балів – ознака не виражена, 0,5 балів – поодинокі та слабо виражені ознаки, 1 бал – ознака виражена, 2 бали – значний прояв ознаки). При гістологічному дослідженні реєстрували: набряк ядер кардіоміоцитів (КМЦ); гетерохроматизацію ядер КМЦ; гіпертрофію ядер КМЦ; набряк цитоплазми КМЦ; розриви ланцюжків КМЦ; звивистість ланцюжків КМЦ; контрактури КМЦ; набряк периваскулярного простору; міграцію клітин до периваскулярного простору; повнокров'я капілярів; кровонаповнення артеріол та венул; фіброз. Визначали такий морфометричний показник як об'ємну щільність фуксинофільних кардіоміоцитів. Для кількісної оцінки стану скоротливого апарату кардіоміоцитів визначали об'ємну щільність міофібрил, площу зрізу мітохондрій, їхню кількісну та об'ємну щільність.

Фенотипування клітин з міокарда миші для виявлення донорських клітин проводили за імуногістохімічним методом з використанням

первинних моноклональних антитіл до мембранних антигенів HLA людини та вторинних антитіл, мічених флуорохромом PerCP, за рекомендаціями фірм-виробників.

Для кількісної оцінки донорських ядровмісних стовбурових клітин в міокарді використовували методи проточної цитометрії за допомогою лазерного проточного цитофлуориметра-сортера BD FACSAria (Becton Dickinson, США).

Для оцінки життєздатності клітин підраховували кількість клітин, які не поглинали 7-AAD, за допомогою проточного цитофлуориметра-сортера BD FACSAria (Becton Dickinson, США) та визначали колонієутворювальну активність гемопоетичних прогеніторних/СК в напіврідкому комерційному середовищі Methocult H4435 (StemCellTechnologies, США) до і після кріоконсервування.

Для визначення локалізації ЯК в міокарді проводили флуоресцентну мікроскопію та дослідження в фазовому контрасті на лазерному скануючому конфокальному мікроскопі Olympus FV1000-BX61 Wi (Японія) з використанням прикладного програмного забезпечення.

2.7. Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США) та програмний пакет Epi Info 2000, версія 3.3.2. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – H-критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна-Уїтні (у випадку незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному

розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді $\text{середнє} \pm \text{стандартне відхилення}$. При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани як міри положення, верхнього і нижнього кuartилів як міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона.

Оцінка ефективності лікування проводилась з врахуванням наслідків лікування, абсолютного (AR) та відносного (RR) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі – різниці абсолютного ризику (ARR), змін відносного ризику (RRR), також відношення шансів (OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR.

Аналіз вірогідності настання результату, що вивчається, виконувався за методом Каплана-Мейєра. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

2.8. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих був затверджений на засіданні комітету біоетики ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

Протокол складений відповідно до основних принципів Хельсінкської декларації по біомедичним дослідженням (1974-2017), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), Експериментальне дослідження виконане з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від

24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Застосування стовбурових клітин в дослідженні проведено з дотриманням вимог спільного акредитаційного комітету Міжнародного товариства клітинної терапії та Європейської групи з трансплантації крові та кісткового мозку (JACIE – Joint Accreditation Committee International Society for Cell Therapy & European Group for Blood and Marrow Transplantation), Європейської Директиви про трансплантацію клітин і тканин.

Двостороння угода на використання поліпотентних стовбурових клітин підписана між ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» та Інститутом клітинної терапії з дотриманням вимог Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині», Наказу МОЗ України «Про затвердження порядку забору та тимчасового зберігання пуповинної (плацентарної) крові», Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я», Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», Постанови Кабінету Міністрів України «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин», Закону України «Про донорство крові та її компонентів».

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРДІОМІОПАТІЙ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

3.1. Характеристика вихідного стану пацієнтів з кардіоміопатією ішемічного генезу: функціональні, біохімічні, імунологічні, ехокардіографічні, коронаровентрикулографічні параметри та їх діагностична цінність для клінічного прогнозу

Ішемічна кардіоміопатія (ІКМП) є одним із важких ускладнень ішемічної хвороби серця, де в умовах хронічного кисневого голодування індукуються патологічні метаболічні реакції, що призводить до дифузного розвитку сполучної тканини, розширення камер серця, кульмінаційної ознакою є розвиток хронічної серцевої недостатності.

Принципи діагностики ІКМП, оцінка функціональних, біохімічних, імунологічних, інструментальних критеріїв ІКМП, особливості взаємозв'язку між даними показниками та їх діагностичної значущості є важливою та актуальною медичною проблемою, що склало основу завдання даного розділу.

Для вивчення особливостей перебігу ІКМП було обстежено 113 пацієнтів з даною патологією, що перебували на лікуванні у відділі трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України. Досліджувались загальноклінічні, лабораторні, функціональні показники, ехокардіографічні параметри, в тому числі картування деформації, а також якість життя.

За даними гендерного розподілу серед пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією було відмічено значну перевагу хворих чоловічої статі – 95,6 % (108 чоловіків) до 4,4 % (5 жінок).

За оцінки абсолютного та відносного ризиків, а також шансів розвитку ішемічної кардіоміопатії залежно від гендерного розподілу, були отримані результати, що наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Показники абсолютного та відносного ризиків, діагностична цінність та шанси розвитку ішемічної кардіоміопатії серед пацієнтів чоловічої статі

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	95,5	[90,0–98,1]
Специфічність	30,0	[21,8–39,6]
Вірогідність хибно-позитивного тесту	70,0	[60,4–78,1]
Вірогідність хибно-негативного тесту	4,42	[1,90–9,94]
Відношення шансів	1,47	[1,27–1,71]
Відносний ризик	11,6	[4,34–31,3]

За віковим розподілом було виділено три групи – до 40 років, 40–60 років та більше 60 років. Співвідношення становило 25, 54 та 34 особи. Тобто переважали пацієнти віком від 40 до 50 років (рис. 3.1).

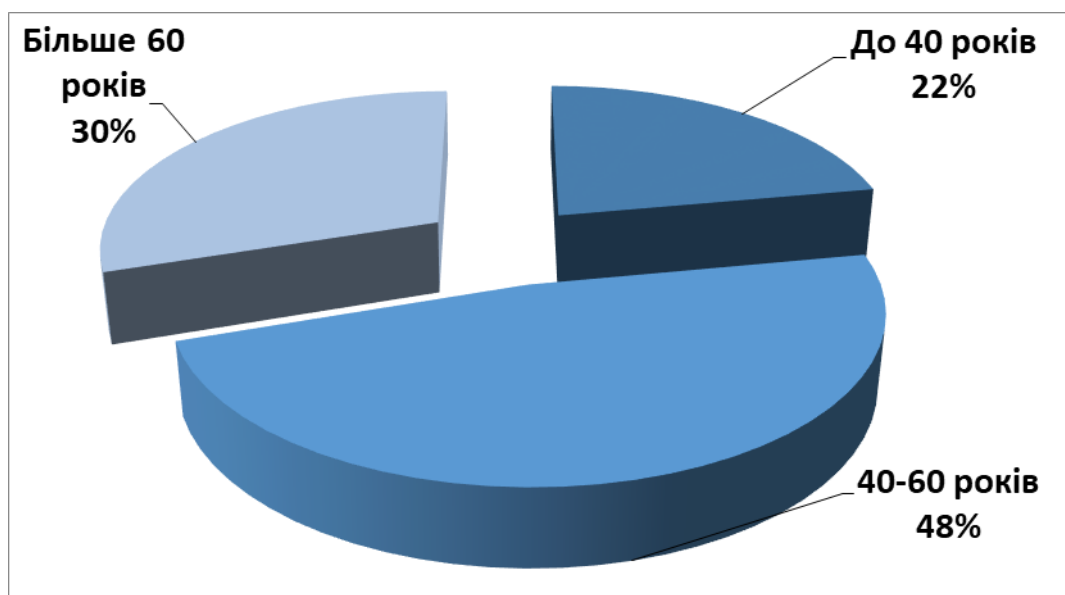


Рис. 3.1. Розподіл хворих з ішемічною кардіоміопатією за віком.

Аналізуючи вік 40–60 років як фактор ризику ішемічної кардіоміопатії [147] були отримані результати, які наведені в таблиці 3.2. Як бачимо, для розвитку даного захворювання найбільш несприятливим є вік 40–60 років.

Таблиця 3.2

Шанси розвитку ішемічної кардіоміопатії залежно від віку хворих

Віковий показник	OR	p
Вік до 40 років & Вік 40–60 років	1,99 [1,03–2,21]	<0,05
Вік 40–60 років & Вік більше 60 років	2,15 [1,56–2,93]	<0,05
Вік до 40 років & Вік більше 60 років	0,45 [0,33–1,65]	>0,05

В анамнезі у пацієнтів з ІКМП відмічено наявність стенокардії напруження III-IV функціонального класу (95 чол., 84,0 %), інфаркту міокарду та післяінфарктного кардіосклерозу (75 чол., 66,3 %), атеросклеротичного кардіосклерозу (37 чол., 33,7 %). Порівнюючи вірогідність формування ІКМП на фоні післяінфарктного або атеросклеротичного кардіосклерозу, були отримані наступні дані (табл. 3.3–3.4).

Встановлено, що наявність післяінфарктного кардіосклерозу було вірогідним фактором ризику ІКМП – relative risk (RR) 1,67 [1,27–2,20] та odds ratio (OR) 3,04 [1,74–5,34].

Таблиця 3.3

Вірогідність розвитку ішемічної кардіоміопатії залежно від попередньої форми ІХС

Показник	AR, %	RR [95 % CI]	OR [95 % CI]
Післяінфарктний кардіосклероз	66,3	1,67 [1,27–2,20]	3,04 [1,74–5,34]
Атеросклеротичний кардіосклероз	33,7		

Діагностична цінність післяінфарктного кардіосклерозу була виражена у вигляді чутливості на рівні 66,9 % [57,8–74,9] та специфічності

на рівні 60,0 % [50,2–69,0].

Таблиця 3.4

Показники абсолютного та відносного ризиків, діагностична цінність та шанси розвитку ішемічної кардіоміопатії при післяінфарктному кардіосклерозі

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	66,9	[57,8–74,9]
Специфічність	60,0	[50,2–69,0]
Вірогідність хибно-позитивного тесту	40,0	[30,9–49,8]
Вірогідність хибно-негативного тесту	33,0	[25,0–42,2]

Факторами ризику в даній групі були надмірна маса тіла та артеріальна гіпертензія. Зокрема, середній індекс маси тіла (ІМТ) був $28,1 \pm 3,4$, ІМТ більше 24,9 – у 24 хворих (21,2 %). Артеріальна гіпертензія верифікована у 68 хворих (60,2 %) (рис. 3.2–3.3).

Таким чином, формуючи уявлення щодо пацієнта з ІКМП, можна сказати, що це пацієнти, в основному, чоловічої статі, віком 40–60 років, що перенесли інфаркт міокарда в анамнезі, часто – з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією.

Надалі, аналізуючи лінійну регресійну залежність щодо ризику смертності такого пацієнта було виявлено математичну закономірність, результати якої наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Дані лінійного регресійного аналізу щодо взаємодії між ризиком 1-річної смертності та віком пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією

	Beta	B	p-level
Intercept		4,246414	
Ризик 1-річної смертності	0,099453	0,49153	0,000686

та можуть бути представлені відповідним рівнянням:

$$\text{Ризик 1-річної смертності при ІКМП} = 4,246414 + \text{Вік} * 0,099453$$

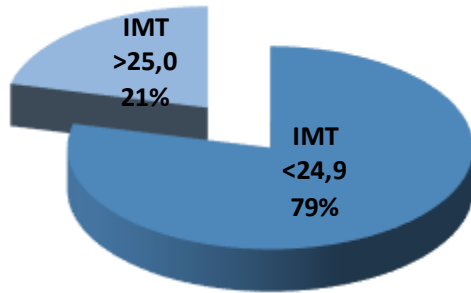


Рис. 3.2. Розподіл хворих з ІКМП за індексом маси тіла.

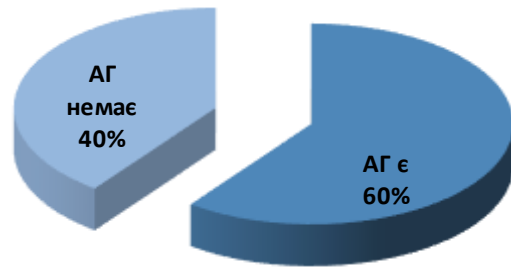


Рис. 3.3. Розподіл хворих з ІКМП за наявністю АГ в анамнезі.

І дійсно, прослідковуючи кореляційні відносини між параметрами ремоделювання міокарда, параметрами глобальної та сегментарної скоротливості та віком, були отримані наступні взаємозв'язки (рис. 3.4–3.7).

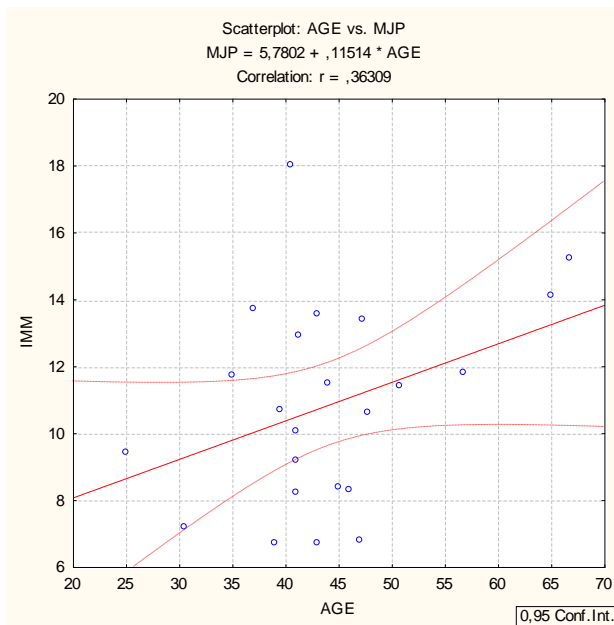


Рис. 3.4. Взаємозв'язок між індексом маси міокарда та віком у хворих з ІКМП.

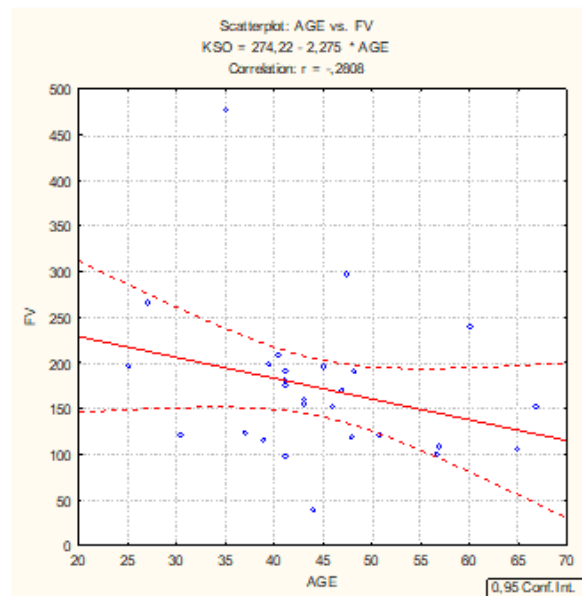


Рис. 3.5. Взаємозв'язок між віком та фракцією викиду ЛШ у хворих з ІКМП.

Співвідношення між віком та індексом маси міокарда (ІММ) було прямим та вірогідним ($r=0,36$, $p<0,05$, рис. 3.4), між віком та фракцією викиду – вірогідним зворотнім ($r=-0,28$, $p<0,05$, рис. 3.5).

Додатково встановлено зворотній зв'язок між віком та сегментарною скоротливістю ($r=-0,52$, $p<0,05$, рис. 3.6), проте прямий ($r=0,26$, $p<0,05$, рис. 3.7) – між віком та вмістом попередника натрійуретичного пептиду (proBNP).

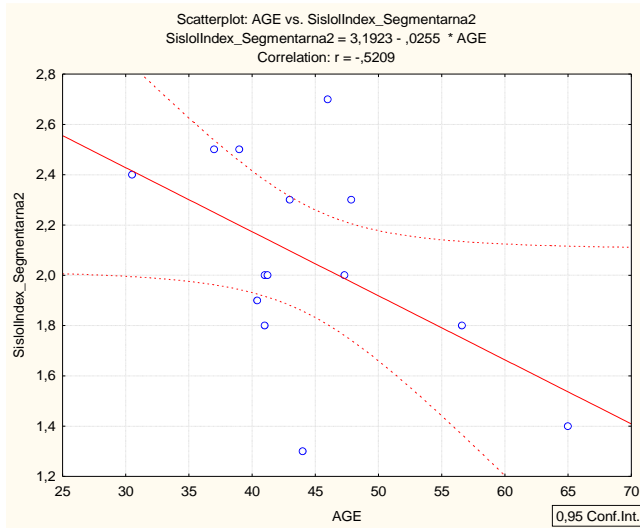


Рис. 3.6. Взаємозв'язок між сегментарною скоротливістю та віком у хворих з ІКМП.

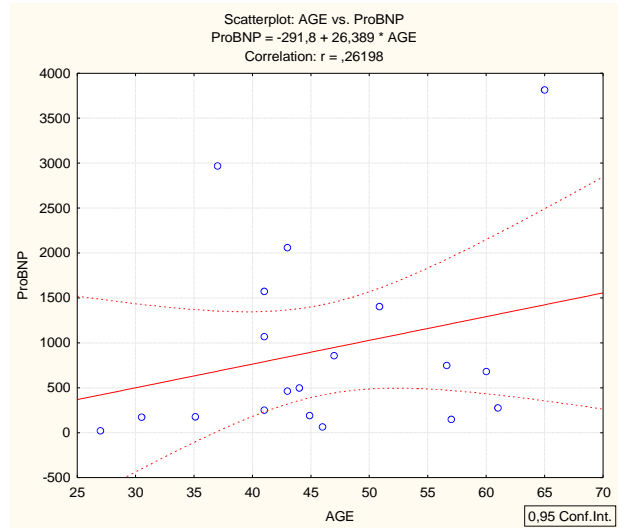


Рис. 3.7. Взаємозв'язок між рівнем натрійуретичного пептиду та віком у хворих з ІКМП.

Загальне число шлуночкових екстрасистол у хворих з ІКМП при добовому моніторингу становило $4534,5 \pm 948,7$ на добу та не залежало від ФК ХСН. Із рутинних лабораторних показників верифіковано вірогідну залежність віку хворих з рівнем натріємії та рівнем сечової кислоти (рис. 3.8. та 3.9). Зв'язок встановлений як $r=0,19$ ($p<0,05$) та $r=0,23$ ($p<0,05$).

Основні скарги хворих були обумовлені проявами СН та відповідали III–IV функціональним класам по NYHA: задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, загальна слабкість тощо. Співвідношення III та IV функціональних класів становило 66,4 % (75 чол.) до 33,6 % (38 чол.) (рис. 3.10). Толерантність до фізичного навантаження в пробі з 6-ти хвилинною ходьбою становила, в середньому $225,5 \pm 72,5$ м (від 125 до 290 м) та $68,9 \pm 16,8$ м (від 5 до 138 м), залежно від функціонального класу (рис. 3.11).

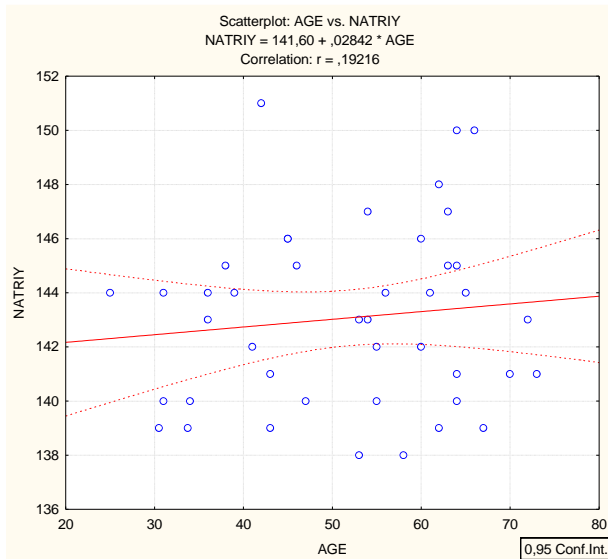


Рис. 3.8. Взаємозв'язок між рівнем натріємії та віком у хворих з ІКМП.

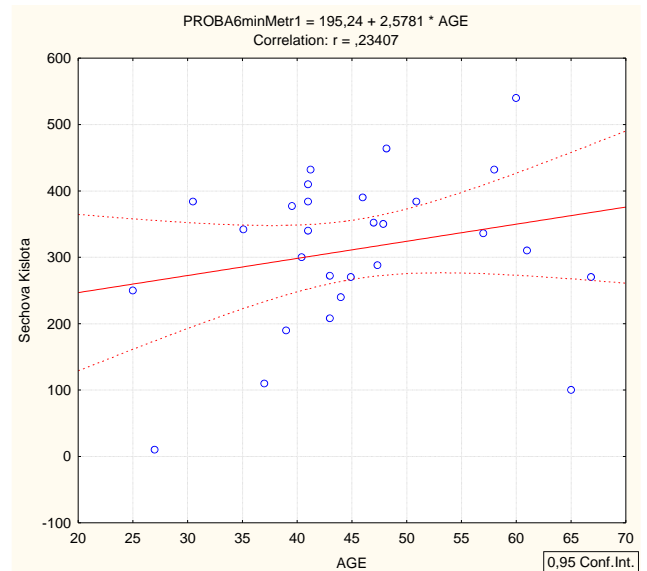


Рис. 3.9. Взаємозв'язок між рівнем натріємії та віком у хворих з ІКМП.

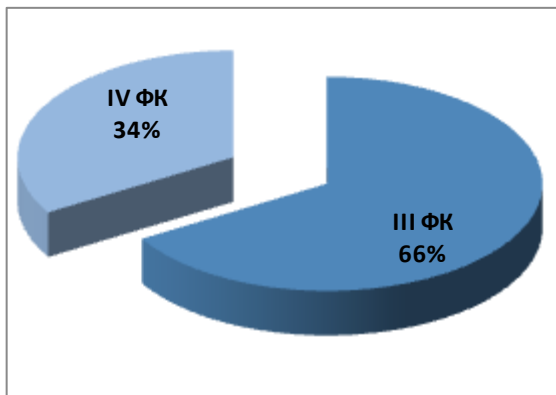


Рис. 3.10. Розподіл хворих з ІКМП за ФК серцевої недостатності по NYHA.

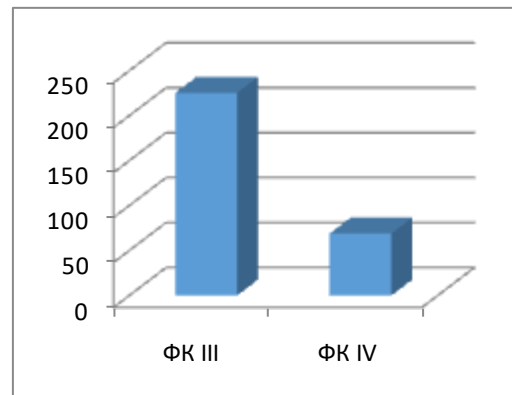


Рис. 3.11. Толерантність до фізичного навантаження у пробі з 6-хвилинною ходьбою.

Серед лабораторних показників слід відмітити вірогідно більш високий рівень натрію ($134,7 \pm 11,2$ проти $147,5 \pm 12,7$ ммоль/л), калію ($4,52 \pm 0,15$ проти $4,97 \pm 0,25$ ммоль/л) (рис. 3.12–3.13), печінкових трансаміназ – аланін-амінотрансферази ($38,1 \pm 9,18$ проти $52,2 \pm 8,91$ Од/л) та аспартат-амінотрансферази ($26,8 \pm 6,78$ проти $42,4 \pm 14,8$ Од/л) (рис. 3.14–3.15) в плазмі крові хворих ФК III та ФК IV відповідно.

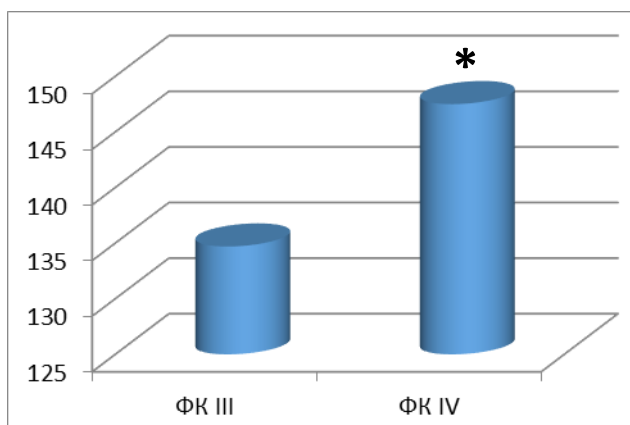


Рис. 3.12. Вміст натрію при ІКМП залежно від ФК серцевої недостатності по NYHA.

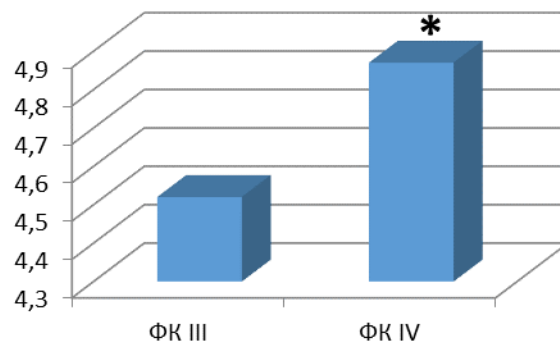


Рис. 3.13 Вміст калію при ІКМП залежно від ФК серцевої недостатності по NYHA.

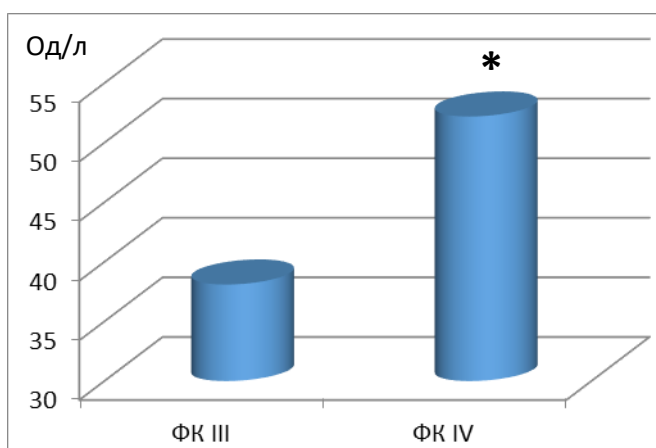


Рис. 3.14. Вміст АЛАТ при ІКМП залежно від ФК серцевої недостатності по NYHA.

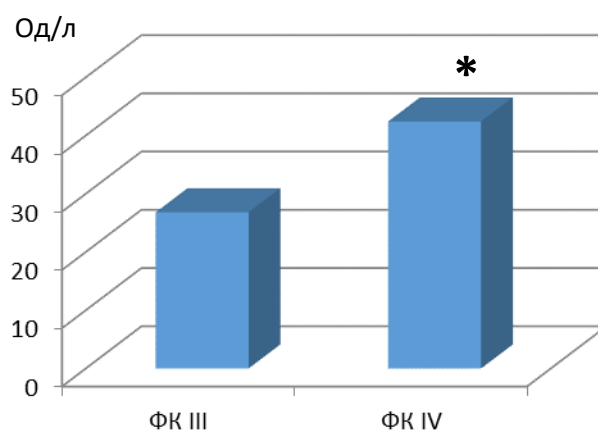


Рис. 3.15. Вміст АсАТ при ІКМП залежно від ФК серцевої недостатності по NYHA.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Також вірогідно збільшувався загальний ризик 1-річної смертності у хворих на ХСН за шкалою MAGGIC (рис. 3.16).

Зокрема 1-річний ризик смертності MAGGIC у хворих з ішемічною кардіоміопатією при ФК III за класифікацією NYHA становив $7,9 \pm 1,31$ %, при ФК IV $10,6 \pm 2,81$ % ($p < 0,05$).

Серед кардіогемодинамічних показників толерантність до фізичного навантаження була співставимою з фракцією викиду лівого шлуночка з прямою вірогідною залежністю ($r = 0,26$, $p < 0,05$, рис. 3.17) та зворотною –

відносно ранішньої частоти серцевих скорочень, зареєстрованої на ЕКГ в спокої – $r=-0,35$, $p<0,05$, (рис. 3.18). Ці дані співпадають з даними великих багатоцентрових досліджень щодо підвищення ризику серцево-судинних ускладнень при більш високій ЧСС [186].

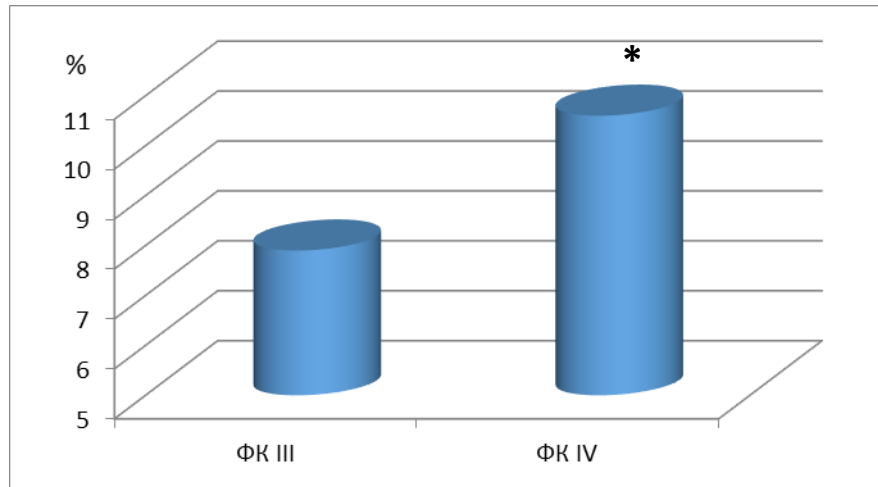


Рис. 3.16. Ризик 1-річної смертності за шкалою MAGGIC залежно від функціонального класу серцевої недостатності (NYHA) при ішемічній кардіоміопатії.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p<0,05$).

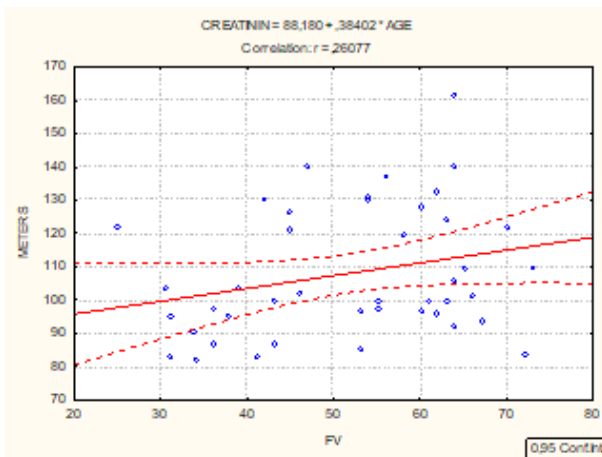


Рис. 3.17. Зв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та фракцією викиду лівого шлуночка при ІКМП.

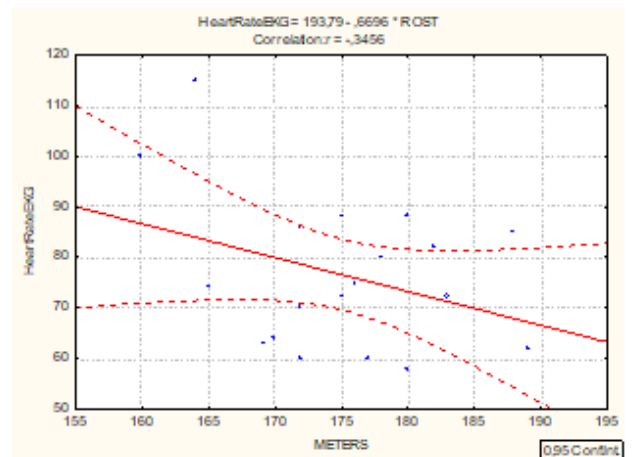


Рис. 3.18. Зв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та ранішньою частотою серцевих скорочень на ЕКГ.

За аналізу ехокардіографічних параметрів при ІКМП, вихідний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у всіх обстежених пацієнтів

характеризувався вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка з низькою фракцією викиду (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Вихідні параметри кардіогемодинаміки у пацієнтів при ішемічній кардіоміопатії

	Значення	Діапазон
ФВ ЛШ, %	25,57±11,94	10,0–42,0
КДО, мл	216,9±36,17	100,0–354,0
КСО, мл	172,9±51,13	58,0–277,0
КДІ, мл/м ²	109,6±37,8	53,0–282,0
КСІ, мл/м ²	83,7±36,6	40,0–182,0
УО, мл	58,3±18,8	24,0–98,0
УІ, мл/м ²	25,9±10,5	14,0–47,0

Окрім того, встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між деякими параметрами кардіогемодинаміки та толерантністю до фізичного навантаження в пробі з 6-тихвилинною ходьбою при ІКМП.

Зокрема, фракція викиду зворотно співвідносилась з кількістю пройдених метрів – $r=-0,21$, ($p<0,05$, рис. 3.19), кінцевосистолічний об'єм – на рівні $r=-0,25$, ($p<0,05$, рис. 3.20).

Значення кінцевосистолічного об'єму та індексу вірогідно співвідносились з ризиком 1-річної смертності (рис. 3.21–3.22).

Зокрема зв'язок між КСО та ризиком 1-річної смертності був виражений як $r=0,25$ ($p<0,05$, рис. 3.21), між КСІ та ризиком 1-річної смертності відповідно $r=0,38$ ($p<0,05$, рис. 3.22).

Зниження діастолічної функції серця у пацієнтів з ІКМП проявлялось зменшенням показника ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця (e') до $8,32\pm 0,37$ см/с (від 6,9 до 10,7). Це свідчило про сповільнення релаксації ЛШ. Середній показник співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) відповідав верхній

межі нормальних значень ($1,86 \pm 0,37$; діапазон 1,31–2,45).

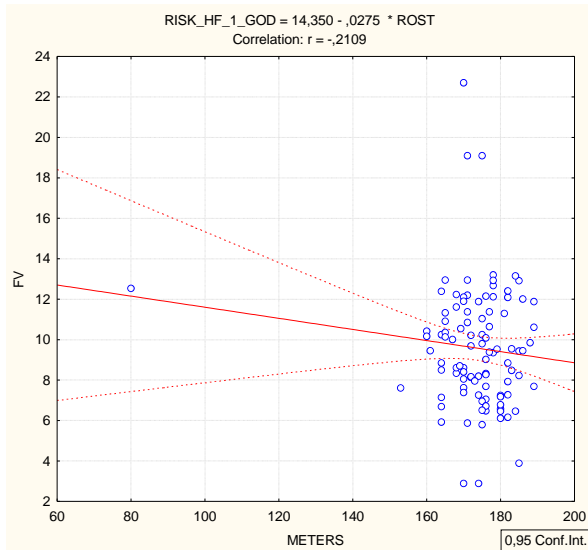


Рис. 3.19. Зв'язок між фракцією викиду лівого шлуночка та толерантністю до ФН при ІКМП.

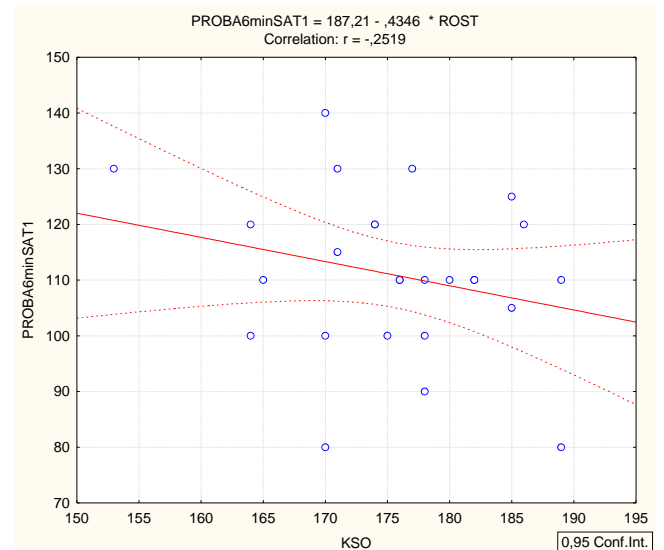


Рис. 3.20. Зв'язок між КСО лівого шлуночка та толерантністю до ФН при ІКМП.

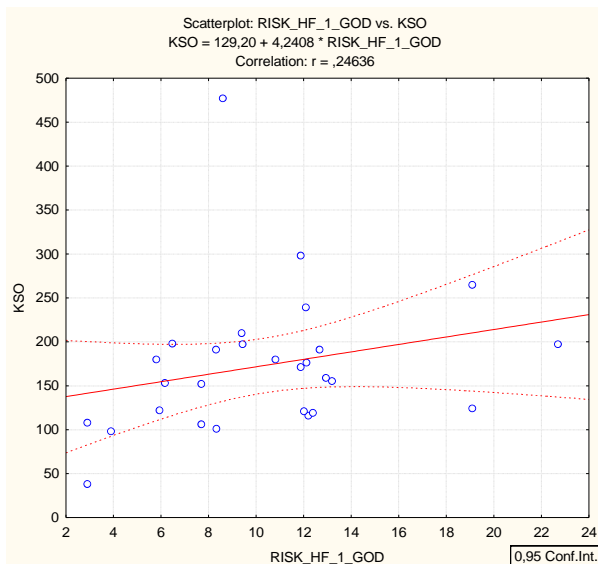


Рис. 3.21. Зв'язок між КСО лівого шлуночка та ризиком 1-річної смертності при ІКМП.

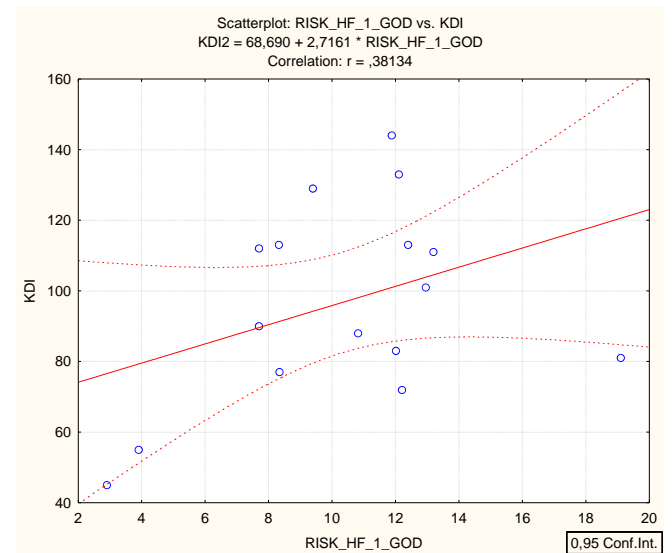


Рис. 3.22. Зв'язок між КСІ лівого шлуночка та ризиком 1-річної смертності при ІКМП.

Кількість хворих, в яких встановлено більш високе співвідношення пікових швидкостей, становило 76,1 % (86 чол.) проти 23,9 % пацієнтів, у

яких швидкість трансмітрального потоку відповідала значенням псевдонормалізації (27 чол.) (рис. 3.23).

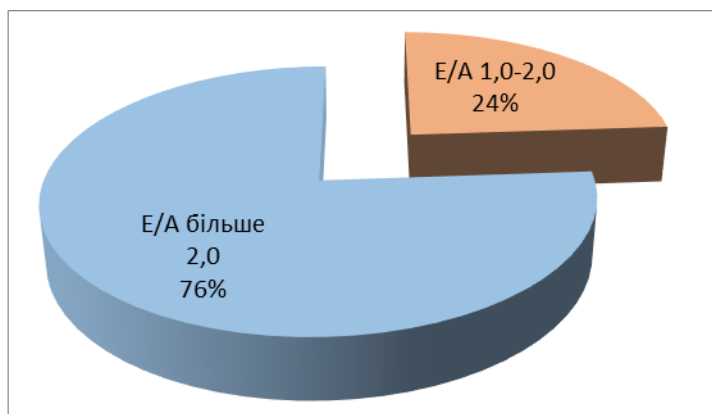


Рис. 3.23. Розподіл хворих за типом діастолічного наповнення лівого шлуночка.

За оцінки ризику та шансів підвищення швидкості трансмітрального потоку залежно від функціонального серцевої недостатності були отримані дані, що представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів приросту швидкості трансмітрального потоку залежно від функціонального класу серцевої недостатності при ІКМП

E/A > 2,0	AR, %	Приріст AR, %	RR	OR
ФК III	72,0	12,0	0,86	0,48
ФК IV	84,0		[0,70–1,04]	[0,18–1,32]

Примітка: AR – абсолютний ризик (absolute risk); RR – відносний ризик (relative risk); OR – відношення шансів (odds ratio).

І, хоча, відносний ризик та «шанси» підвищення швидкості трансмітрального потоку у пацієнтів з III та IV ФК вірогідно не розрізнялись, приріст абсолютного ризику при ФК IV становив 12,0 %.

Наступним показником, що аналізувався було IVRT (isovolumic relaxation time) – час ізовольюмічного розслаблення від моменту закриття аортального клапана до моменту відкриття мітрального клапана. Зокрема, у хворих, що мали IV ФК серцевої недостатності IVRT становило $51,3 \pm 6,91$ мс на противагу пацієнтам з ФК III – $59,3 \pm 7,26$ мс.

Також для характеристики діастолічної дисфункції лівого шлуночка використовується час уповільнення (deceleration time – DT) – від точки, коли досягнута максимальна швидкість ранньодіастолічного наповнення, до моменту його припинення.

Слід відмітити, що в усіх групах пацієнтів з ХСН час уповільнення (DT) ранньодіастолічного наповнення був нижче референсних значень ($140,0 \pm 20,0$ мс).

В усіх хворих з ІКМП було зареєстровано порушення функції клапанів серця (рис. 3.24–3.25). Так, на мітральному клапані у 34 пацієнтів (30,1 %) відмічалась помірна регургітація, у 28 чол. (24,8 %) – незначна, у 51 (45,1 %) – мінімальна (рис. 3.24). Регургітація на тристулковому клапані у 15 хворих (13,3 %) була вираженою, а ще у 25 чол. (22,1 %) – помірною (рис. 3.25). Регургітація на клапані аорти була мінімальною і клінічно незначущою.

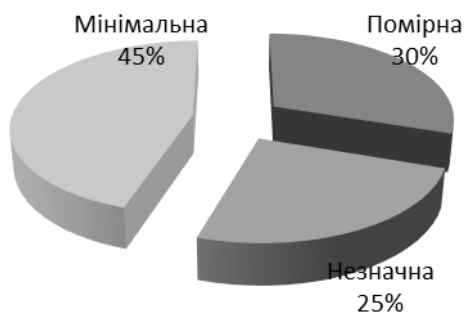


Рис. 3.24. Регургітація на мітральному клапані у хворих з ІКМП.

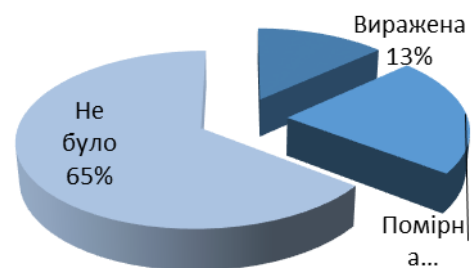


Рис. 3.25. Регургітація на трикуспідальному клапані у хворих з ІКМП.

Діаметр аорти на рівні висхідного відділу дорівнював $34,6 \pm 7,88$ мм (24,0–48,5 мм), середній діаметр легеневої артерії (ЛІА) – $22,3 \pm 2,08$ мм (20,0–24,0), середній показник систолічного тиску в легеневій артерії

становив $45,2 \pm 15,7$ мм. рт. ст. (від 22 до 79) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Вихідні розміри магістральних судин та показники кровотоку у пацієнтів при ішемічній кардіоміопатії

	Значення	Діапазон
Діаметр аорти, мм	$35,6 \pm 4,88$	24,0–48,5
Діаметр ЛА, мм	$22,3 \pm 2,08$	20,0–24,0
Тиск в ЛА	$45,2 \pm 15,7$	22,0–79,0
Діаметр НПВ, мм	$22,4 \pm 3,9$	14,8–33,9
Середній колапс НПВ на вдосі	$57,7 \pm 8,7$	14,8–33,9

Середній тиск у правому передсерді складав $13,8 \pm 4,71$ мм. рт. ст. (від 9,5 до 20). Середній діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) був $22,4 \pm 3,9$ мм. (від 14,8 до 33,9), а її середній колапс на вдосі – $57,7 \pm 8,7$ % (від 28,0 до 74,0).

Натомість, було виявлено вірогідно більші показники тиску в легеневій артерії при більш важкому перебігу ІКМП – $39,2 \pm 6,72$ при ФК III та $47,2 \pm 5,94$ при ФК IV, а також розміри нижньої порожнистої вени – $20,9 \pm 3,78$ та $26,8 \pm 4,52$ (рис. 3.26–3.27).

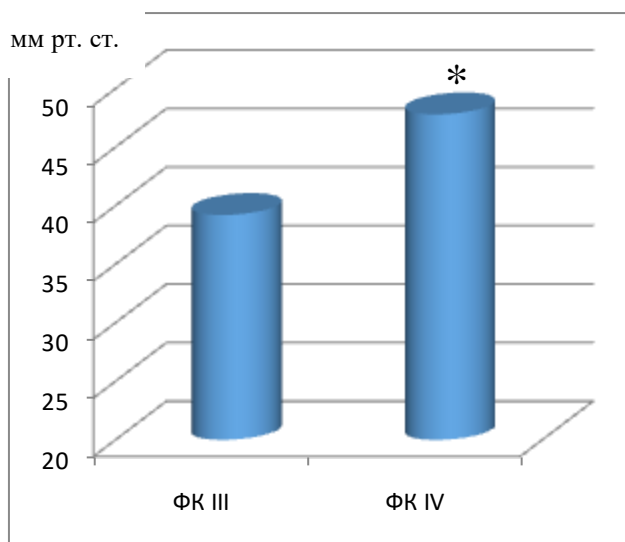


Рис. 3.26. Систолічний тиск в ЛА залежно від ФК серцевої недостатності при ІКМП (мм рт. ст.).

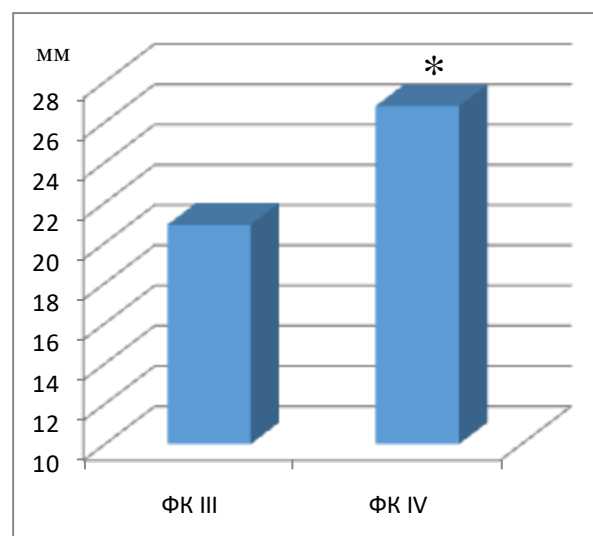


Рис. 3.27. Діаметр нижньої порожнистої вени залежно від ФК серцевої недостатності при ІКМП (мм).

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Систолічний тиск в легеневій артерії є вагомим прогностичним фактором при ХСН, в тому числі при ІКМП. Зокрема, в нашій роботі встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між систолічним тиском в легеневій артерій та загальним 1-річним та 3-річним серцево-судинним ризиком за шкалою MAGGIC (рис. 3.28–3.29).

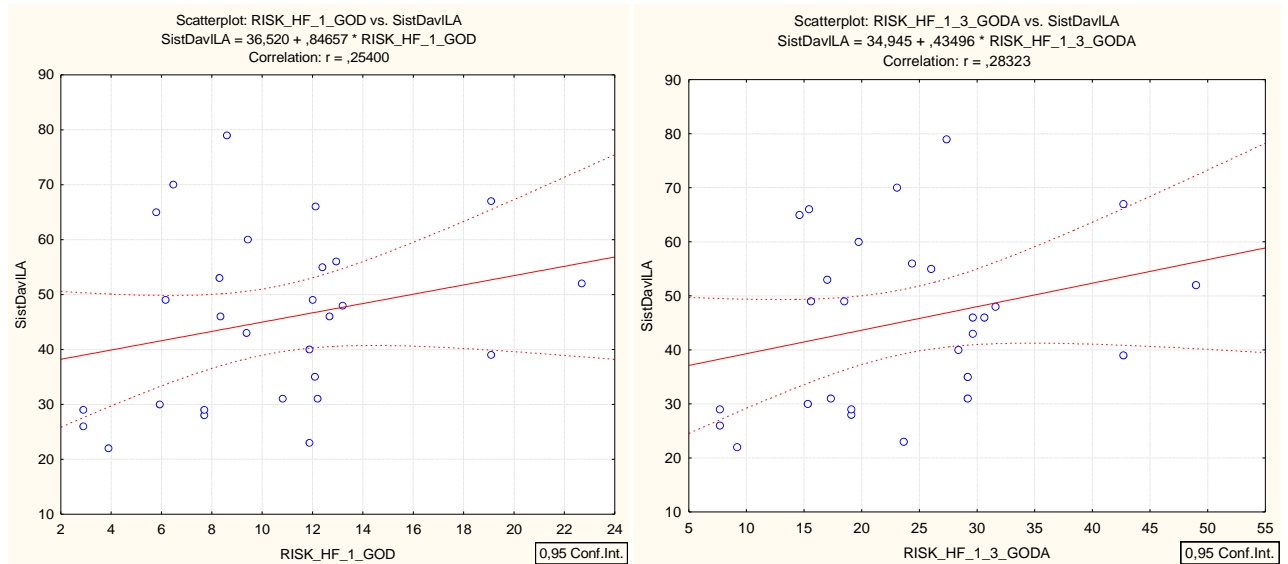


Рис. 3.28. Зв'язок між тиском в легеневій артерії та 1-річним ризиком смертності при ІКМП. **Рис. 3.29.** Зв'язок між тиском в легеневій артерії та 3-річним ризиком смертності при ІКМП.

Так, зв'язок між систолічним тиском в легеневій артерії та ризиком серцево-судинної смертності впродовж 1-го року становив $r=0,25$ ($p<0,05$, рис. 3.28), 3-річним ризиком смертності та систолічним тиском в легеневій артерії $r=0,28$ ($p<0,05$, рис. 3.29).

Відповідно, при вивченні залежності толерантності до фізичного навантаження в пробі з 6-хвилинною ходьбою від систолічного тиску в легеневій артерії було отримано негативний кореляційний зв'язок ($r=-0,18$, $p<0,05$) (рис. 3.30).

Відсоток ураження міокарда у пацієнтів з ІКМП був встановлений на рівні $80,7\pm 24,2\%$, без вірогідної залежності від класу серцевої недостатності, проте вірогідно впливаючи на рівень 1-річної летальності ($r=0,59$, $p<0,05$) (рис. 3.31).

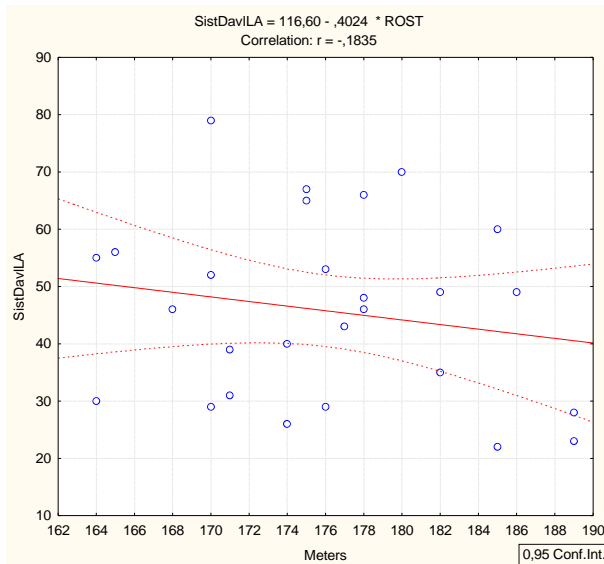


Рис. 3.30. Зв'язок між тиском в легеневій артерії та толерантністю до фізичного навантаження при ІКМП.

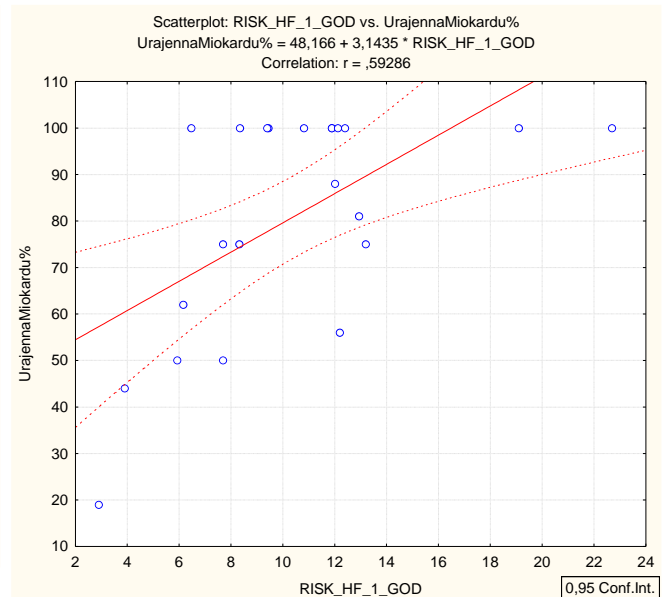


Рис. 3.31. Відсоток ураження міокарда та ризик 1-річної смертності у хворих з ІКМП.

Спекл-трекінг ехокардіографію проводили з вимірюванням поздовжньої, циркулярної та трансмуральної систолічної деформації, а також швидкості поздовжньої, швидкості циркулярної та швидкості трансмуральної систолічної деформації міокардіальних волокон лівого шлуночка. З цією метою проводили запис відеопетель з трьох стандартних апікальних доступів: чотирикамерної, трикамерної та двокамерної позицій з використанням 16-сегментної моделі.

Показники глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії наведені на рисунку 3.32.

Закономірно, що поряд з глобальною систолічною деформацією знижувались також показники швидкості глобальної деформації. Швидкість показників глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії при ІКМП наведено на рисунку 3.33.

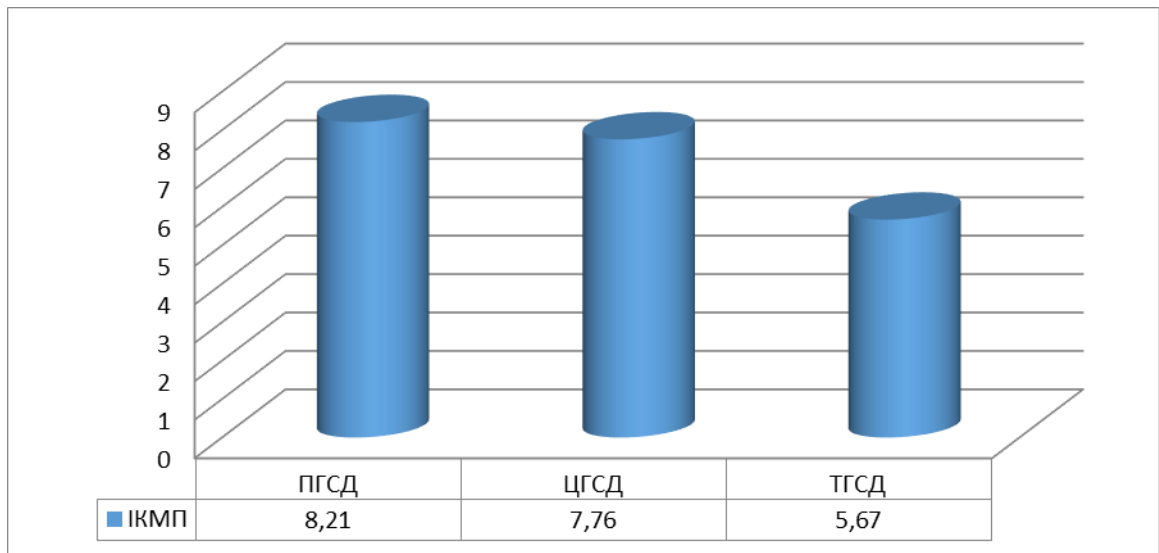


Рис. 3.32. Показники глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії при ІКМП.

Примітка: ПГСД – поздовжня глобальна систолічна деформація; ЦГСД – циркулярна глобальна систолічна деформація; ТГСД – трансмуральна глобальна систолічна деформація.

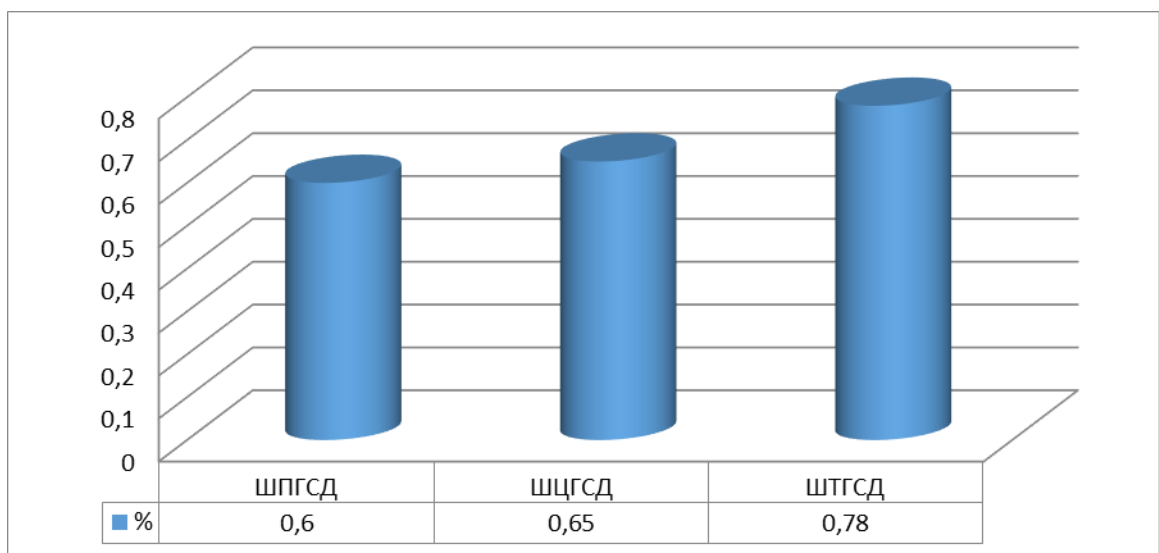


Рис. 3.33. Швидкість зміщення показників глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії при ІКМП.

Примітка: ШПГСД – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації; ШЦГСД – швидкість циркулярної глобальної систолічної деформації; ШТГСД – швидкість трансмуральної глобальної систолічної деформації, * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

При оцінці регіонарної скоротливості лівого шлуночка у 16 сегментах за даними спекл-трекінг ехокардіографії були отримані результати, що наведені на рисунках 3.34–3.36.

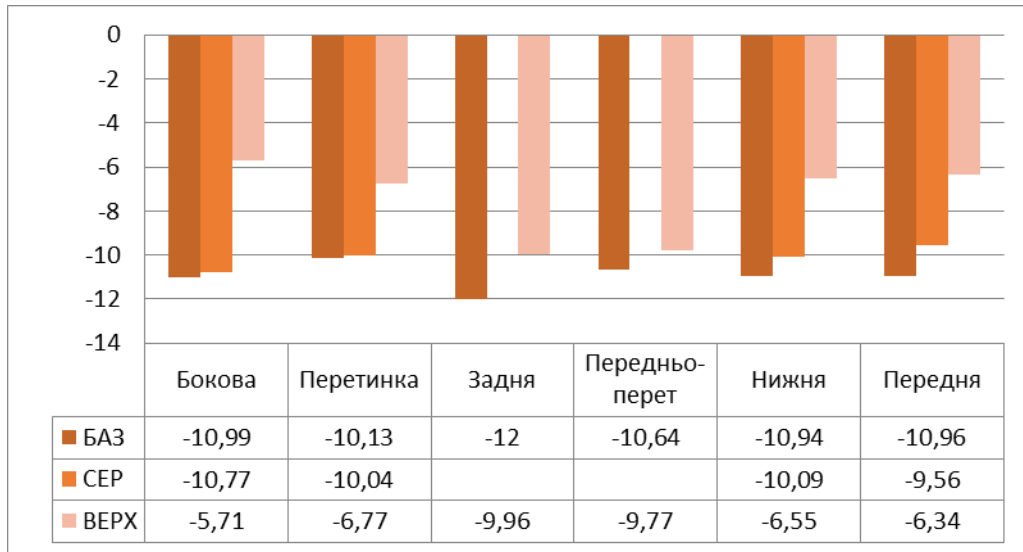


Рис. 3.34. Стан регіонарної скорочувальної функції сегментів лівого шлуночка за результатами визначення поздовжньої деформації (ϵ_l) при ІКМП.

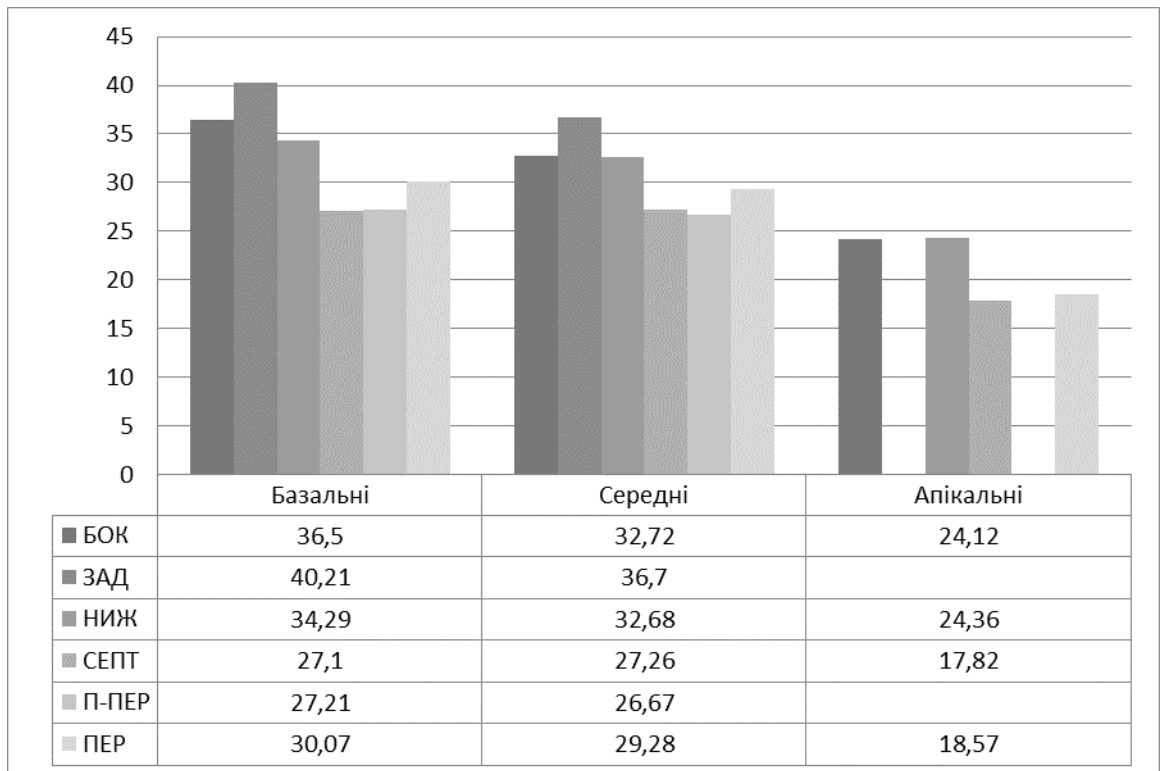


Рис. 3.35. Стан регіонарної скорочувальної функції сегментів лівого шлуночка за результатами визначення трансмуральної деформації (ϵ_t) при ІКМП.

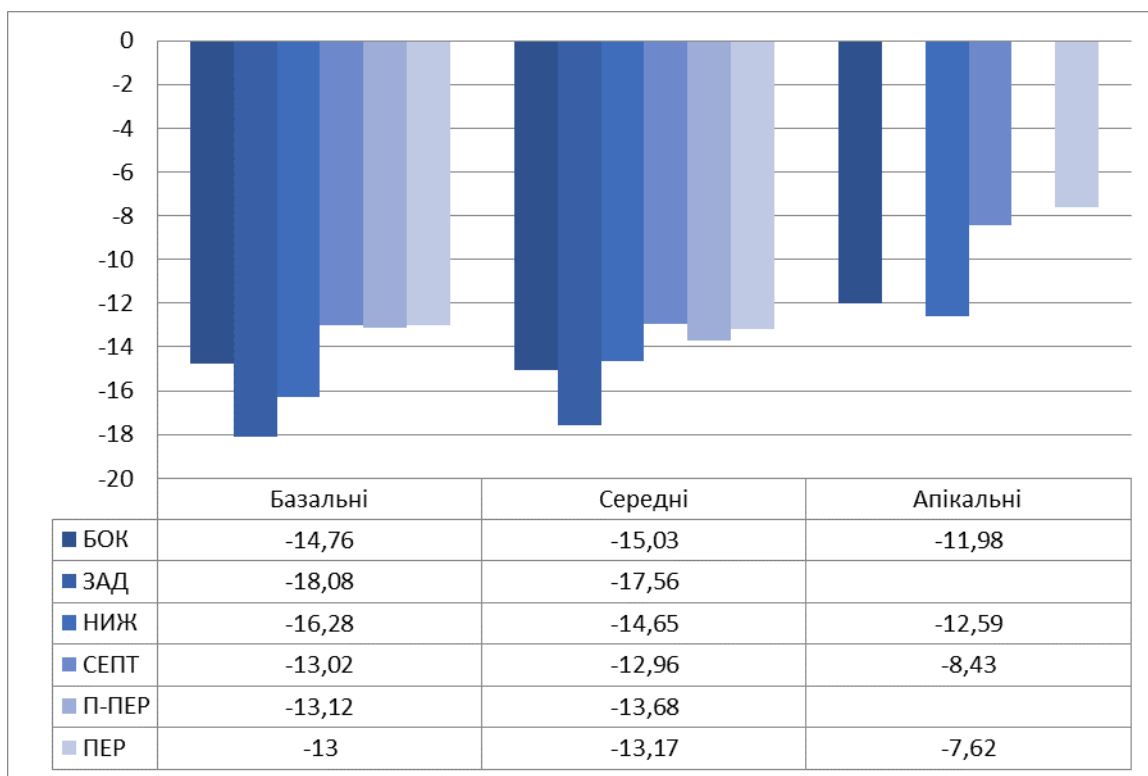


Рис. 3.36. Стан регіонарної скорочувальної функції сегментів лівого шлуночка за результатами визначення циркулярної деформації (ϵ_c) при ІКМП.

Сумарні індекси порушення локальної скоротливості (ІЛС) базальних, середніх та апікальних сегментів при ІКМП наведені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Індекси локальної скоротливості лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією

	Значення	Діапазон
ІЛС базальних сегментів	$1,87 \pm 0,37$	1,21–2,97
ІЛС середніх сегментів	$2,41 \pm 0,33$	1,33–3,44
ІЛС апікальних сегментів	$2,56 \pm 0,68$	2,12–5,21

Нині підвищена увага приділяється пошуку об'єктивних критеріїв для виявлення серцевої недостатності та оцінки її тяжкості, до числа яких можна віднести кількісне визначення вмісту в крові натрійуретичних пептидних

гормонів та їх похідних, зокрема N- кінцевого фрагмента пропептиду BNP (NT – proBNP).

Рівень NT-proBNP був об'єктивним підтвердженням вираженості ХСН при ІКМП та складав в середньому $917,9 \pm 499,9$ пг/мл (від 178,2 до 3010 пг/мл).

З метою оцінки порогових концентрацій proBNP для діагностики ІКМП ми використовували процедуру побудови ROC-кривих – графіку залежності чутливості від значення (1-специфічність). Прогностичну силу тесту визначали за показником AUC (Area Under the Curve), враховуючи його статистичну відмінність від величини 0,5 (50%) (значення, яке підкреслює відсутність прогностичної сили). За стандарт порівняння (т.з. «золотий стандарт») використали результати, отримані у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом, ускладненим ХСН без ІКМП. На першому етапі аналізу ми визначали ефективність вимірювання концентрації proBNP для діагностики серцевої недостатності на фоні ІХС. При підрахунку AUC нами отримано результат $77,3 \pm 6,18\%$ ($65,2-89,5\%$) ($p < 0,001$ при порівняння з показником 50 %) (рис. 3.37).

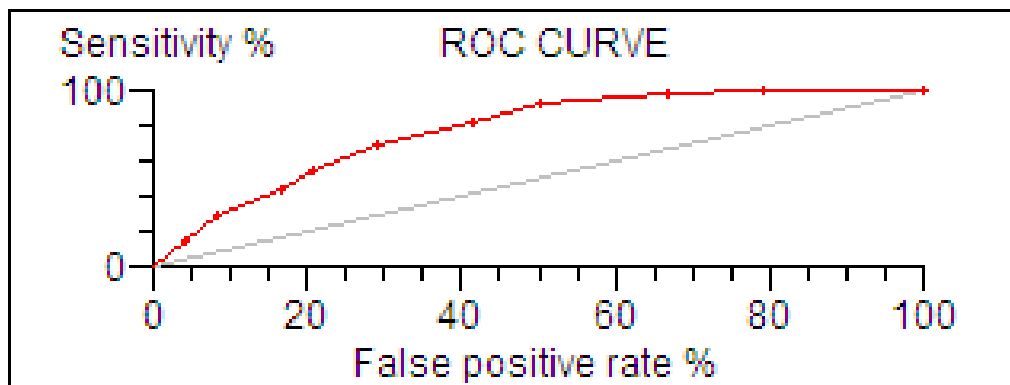


Рис. 3.37. ROC-крива для оцінки можливості визначення proBNP для діагностики ішемічної кардіоміопатії.

Враховуючи отриману величину AUC ми можемо констатувати доволі високу діагностичну значимість вимірювання proBNP для діагностики ІКМП. За допомогою побудови ROC-графіку та після розрахунку точок розподілу чутливості та специфічності, на різних рівнях результатів вимірювання

proBNP ми визначили граничні межі його концентрації для діагностики ішемічної кардіоміопатії. Розподіл на так звані «позитивні» та «негативні» результати вмісту proBNP з використанням різних «точок відсікання» представлено у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Дихотомічний розподіл оцінки вмісту proBNP з використанням точок відсікання з урахуванням протестової вірогідності

Точка відсікання вмісту proBNP	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Діагностичне відношення шансів (Diagnostic OR, DOR)	Індекс Йодена (%)
400,0	100,0	20,8	–	20,8
610,0	98,2	33,3	27,5	31,5
812,2	92,9	50,0	13,0	42,9
1000,28	82,1	58,3	6,4	40,5
1212,8	69,6	70,8	5,6	40,5
1440,4	55,4	79,2	4,7	34,5
1601,0	42,9	83,3	3,8	26,2
1807,8	28,6	91,7	4,4	20,2
2027,4	14,3	95,8	3,8	10,1

Використовуючи графічний режим (точка відсікання знаходиться у найближчому місці кривої відповідно до лівого верхнього кута графіку) визначено точку відсікання, яка дорівнює величині вмісту proBNP на рівні 812,2 пг/мл. Цій же величині відповідає й найвищий індекс Йодена (табл. 3.12), проте значення вищенаведеного індексу для величин вмісту proBNP у 1000,28 та 1212,8 пг/мл дуже мало відрізняються від попереднього (відповідно 42,5 та 40,5), до того ж у результаті в 1212,8 пг/мл спостерігаються приблизно однакові величини чутливості та специфічності (табл. 3.12). Крім того, ми додатково враховували коефіцієнти співвідношення 2:1 псевдонегативних результатів до псевдопозитивних і

навпаки – псевдопозитивних результатів до псевдонегативних, величини яких склали відповідно 610,0 та 812,2 пг/мл. Отже, фактично, найбільш оптимальною величиною в якості «точки відсікання» для діагностики ІКМП може бути вміст proBNP у кількості 812,2 пг/мл, але вірогідніше краще орієнтуватися на результати у межах коливання від 812,2 до 1212,8 пг/мл. Обчислена посттестова вірогідність отримати істинно позитивний результат для стратифікованих меж вимірювання вмісту proBNP представлено у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Посттестова вірогідність та відношення шансів для меж коливань вмісту proBNP

Межі вмісту proBNP (пг/мл)	Відношення шансів (95% ДІ)	Посттестова вірогідність на 1000 (95% ДІ)
400,0–610,0	0,14 (0,05–0,40)	250,0 (106,8–481,8)
812,2–1212,8	1,11 (0,45–2,78)	722,2(510,4–866,4)
1212,8–1601,0	2,14 (0,68–6,72)	833,3 (614,4–940,1)
1601,0–2027,4	2,57 (1,00–6,61)	857,1 (700,0–939,1)

На наступному етапі було проведено імунологічне дослідження рівнів IgG та IgM до збудників TORCH-інфекції – цитомегаловірусу (CMV), токсоплазми гондії (*Toxoplasma gondii*), вірусу краснухи (Rubella), Епштейн-Барра (Epstein-Barr) та вірусу простого герпесу (Herpes simplex 1-2). В усіх випадках позитивних ранніх антитіл (IgM) до TORCH-інфекції не було виявлено, що свідчить про відсутність гострого імунного процесу на час обстеження.

Вміст IgG наведений в таблиці 3.14. Було верифіковано підвищений рівень пізніх антитіл (IgG) в більше, ніж 50,0 % випадків, що, вірогідно, свідчить про перенесену раніше інфекцію. Так, високий рівень IgG до CMV та *Toxoplasma gondii* встановлено у 82,3 % (позитивний – 69,9 %, різко позитивний 12,4 %) та 62,9 % (позитивний – 45,1 %, різко позитивний

17,8 %) пацієнтів. У 79,7 % хворих було виявлено високий рівень IgG до вірусу *Epstein-Barr*, у 76,1 % – до *Virus rubella*. Пізні антитіла *Herpes simplex 1-2* верифіковані у 69,9 %.

Таблиця 3.14

Вміст IgG до збудників TORCH-інфекції у хворих з ішемічною кардіоміопатією

	Негативний		Сумнівний		Позитивний		Різно позитивний	
	Число	Відсоток	Число	Відсоток	Число	Відсоток	Число	Відсоток
<i>CMV</i>	13	11,5	7	6,2	79	69,9	14	12,4
<i>Toxoplasma gondii</i>	27	23,8	15	13,3	51	45,1	20	17,8
<i>Virus rubella</i>	13	11,5	14	12,4	29	25,7	57	50,4
<i>Epstein-Barr</i>	13	11,5	10	8,8	–	–	90	79,7
<i>Herpes simplex 1-2</i>	34	30,1	–	–	51	45,1	28	24,8

Наступною задачею був аналіз даних коронарографії у хворих з ішемічною кардіоміопатією. Гемодинамічно значимим, за даними коронароангіографії, вважалось звуження коронарної артерії на 70,0 % або більше. У 113,0 пацієнтів з ІКМП було виявлено 312,0 атеросклеротично уражених судин, що склало, в середньому, 2,76 судини на одного хворого (рис. 3.38).

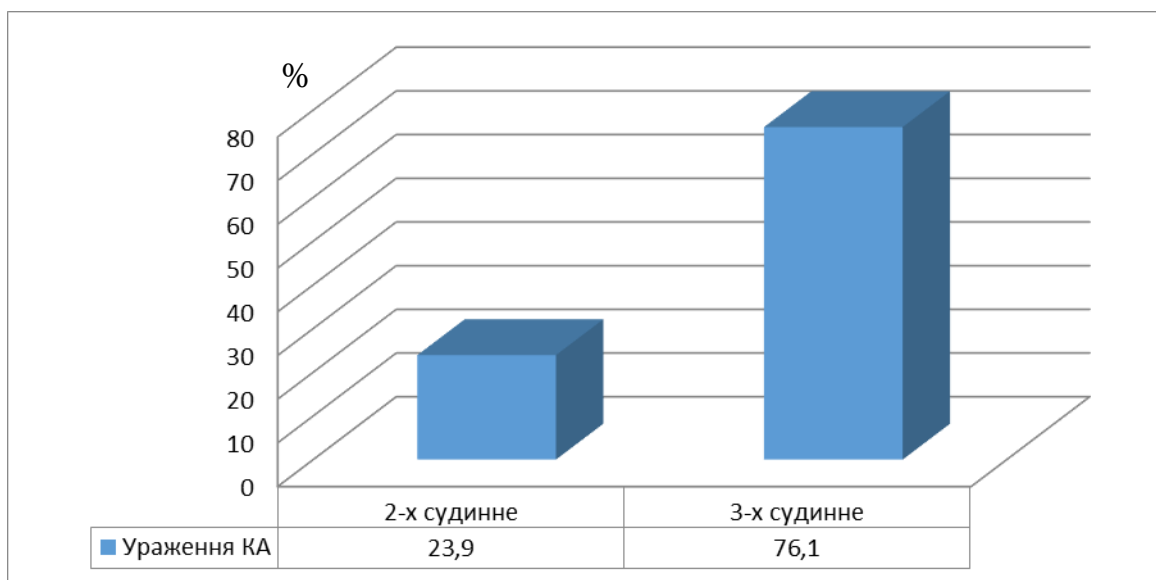


Рис. 3.38. Характер коронарного ураження у хворих з ішемічною кардіоміопатією (%).

Односудинного ураження коронарних артерій не виявлено, двохсудинне ураження встановлено у 27 пацієнтів (23,9 %), трьохсудинне – у 86 чол. (76,1 %).

За частотою характеру уражень коронарних артерій згідно класифікації АСС/АНА – дискретний (тип А), тубулярний (тип В) та дифузний (тип С) хворі розподілялися таким чином (рис. 3.39).

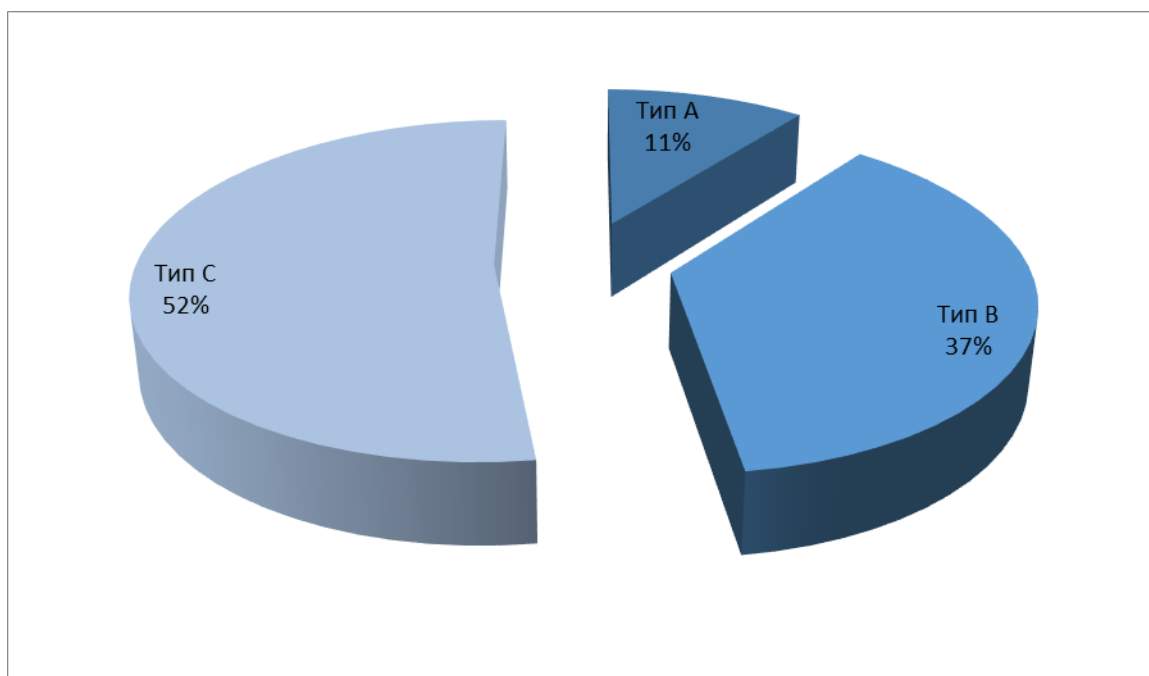


Рис. 3.39. Морфологічні типи ураження коронарних артерій у хворих з ішемічною кардіоміопатією.

Таким чином, частота типу С (59 чол., 52,2 %) ураження коронарних артерій переважала над іншими рентгеноморфологічними формами (тип А – 12,0 чол. (10,6 %), тип В – 42 чол., 37,2 %).

Якість життя є комплексною характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування людини, яка ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті людини, в медичному розумінні цей термін завжди пов'язаний зі здоров'ям. Зважаючи на те, що ішемічна кардіоміопатія з хронічною серцевою недостатністю є тим клінічним станом, який значно змінює ряд вагомих компонентів якості життя, актуальним є вивчення даного питання за наявності досліджуваної

патології.

Якість життя в роботі оцінювалося за критеріями опитувача якості життя (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire – MLHFQ), а також опитувальником Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire (SF – 36).

MLHF є доступним методом оцінки ЯЖ та корелює з результатами навантажувальних проб, що також підтверджено в нашій роботі (рис. 3.40).

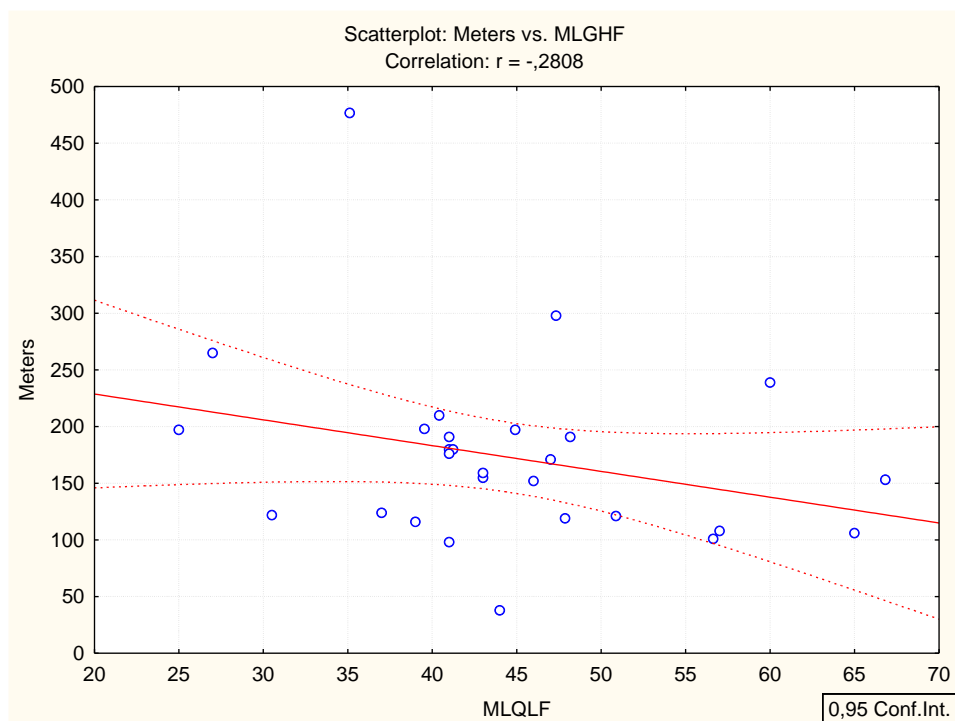


Рис. 3.40. Взаємозв'язок між якістю життя за MLHFQ та толерантністю до фізичного навантаження в пробі з 6-хвилинною ходьбою у хворих з ІКМП.

Опитувальник MLHFQ містить 21 питання (3 розділи по 7 питань), що відображають фізичний, психоемоційний і соціальний статуси. По кожному розділу індекс ЯЖ визначався в діапазоні від 0 (ідеальна ЯЖ) до 35 (найгірша ЯЖ).

У хворих з ІКМП та однаковим функціональним класом в рівному ступені страждала ЯЖ, що підтверджувалося збільшенням індексу ЯЖ при наростанні задишки.

При збільшенні ФК ХСН індекс ЯЖ змінювався таким чином: III ФКА – фізичний компонент ЯЖ – $19,9 \pm 5,3$, психоемоційний компонент ЯЖ – $25,8 \pm 6,9$, соціальний компонент ЯЖ – $30,2 \pm 6,9$. IV ФК – фізичний компонент ЯЖ – $35,0 \pm 4,0$, психоемоційний компонент ЯЖ – $25,7 \pm 7,1$, соціальний компонент ЯЖ – $31,7 \pm 7,0$ (рис. 3.41).

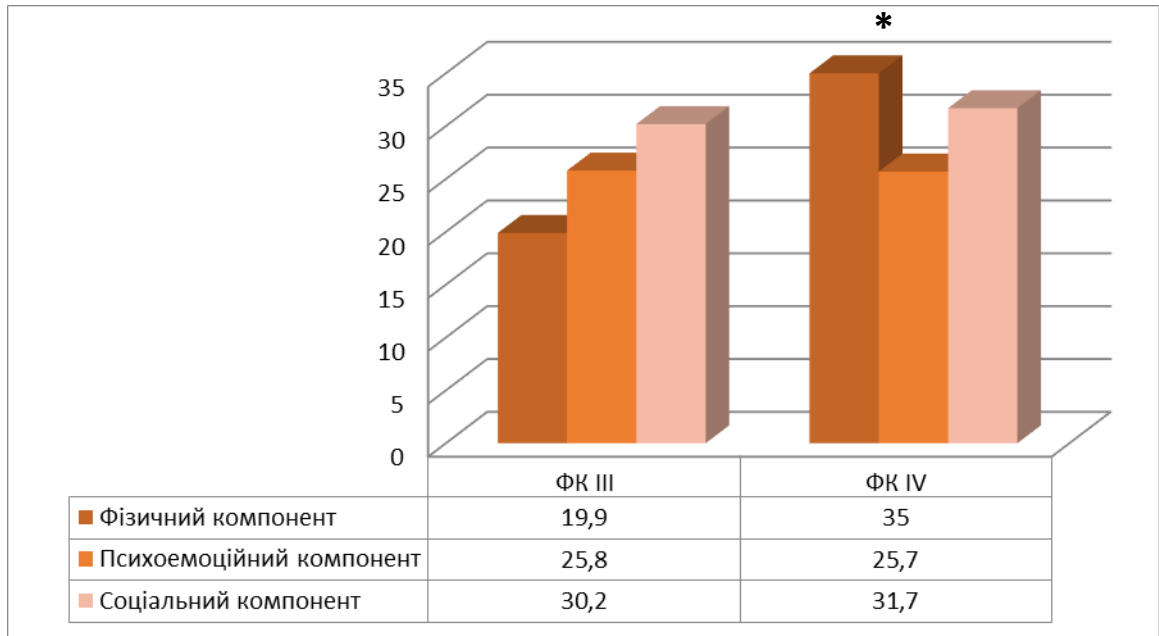


Рис. 3.41. Компоненти якості життя за MLHFQ при ІКМП залежно від функціональних класів ХСН.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Слід констатувати, що в першу чергу погіршення ЯЖ при ІКМП торкнулося фізичного компонента, потім психоемоційного та соціального компонентів.

Аналіз рівня NT-proBNP залежно від ЯЖ за опитувальником MHFLQ свідчив про вірогідну асоціацію рівня біомаркера ($r=0,66$, $p < 0,05$) з показниками ЯЖ, що характеризувалось суттєво вищим рівнем NT-proBNP у хворих із низьким рівнем ЯЖ (рис. 3.42).

Таким чином, отримані дані показали, що низька ЯЖ за опитувальником MHFLQ певною мірою асоційована із суттєво вищими рівнями NT-proBNP.

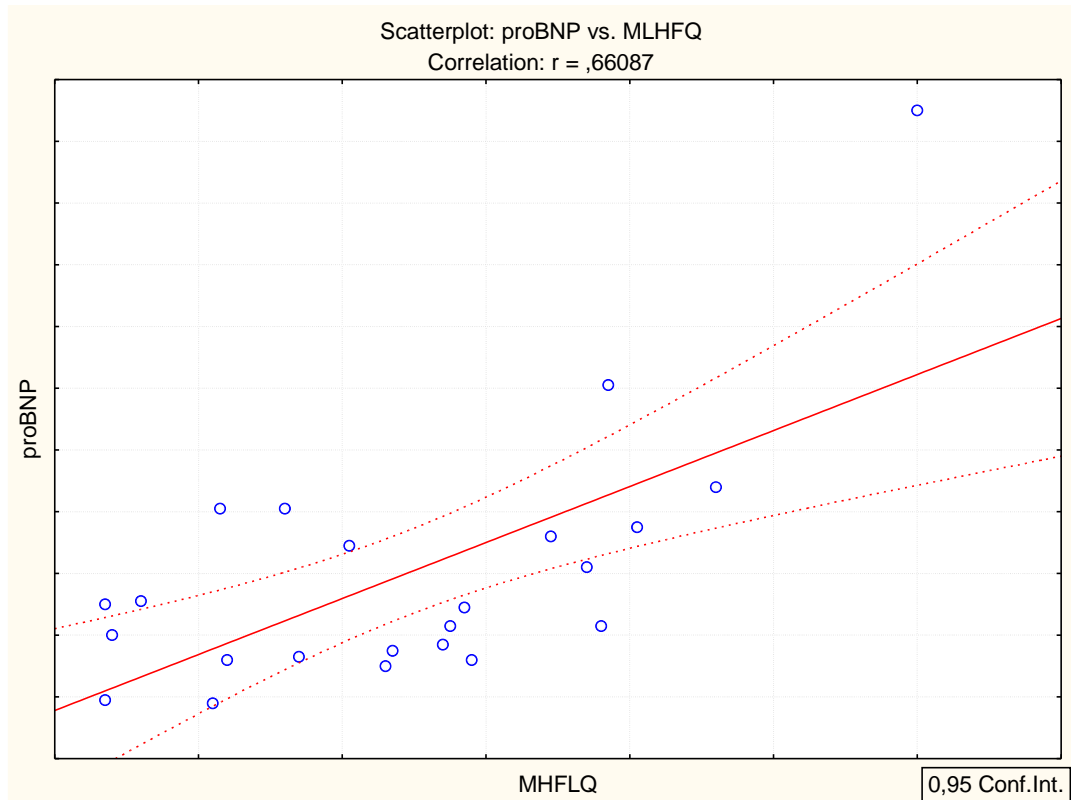


Рис. 3.42. Співвідношення якості життя за MLHFQ та рівня NT-proBNP при ішемічній кардіоміопатії.

Вимірювальна модель, що лежить в основі конструкції SF-36 має 3 рівні: 1) пункти (питання); 2) вісім шкал, кожна з яких об'єднує разом від 2 до 10 пунктів; 3) два сумарні вимірювання, які об'єднують разом шкали. При обробці результатів отримані відповіді за усіма 36 пунктами формують 8 шкал. Пункти, що відносяться до кожної певної шкали, підсумовуються і перетворюються в значення від 0 до 100, де 100 – максимальне значення, а 0 – мінімальне. Більш високі бали являють більш високий рівень здоров'я.

Кожний пункт використовувався в обробці лише однієї з шкал. На основі 8 шкал проводились сумарні оцінки фізичного та психічного здоров'я. Порівняння проводилось з даними середніх показників, отриманими в популяційних дослідженнях [Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36]. Результати представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Якість життя у пацієнтів з ІКМП за даними опитувальника SF-36

	Пацієнти з ІКМП n=113	Популяційний показник	p
Фізична активність (PF)	37,3±12,3	77,02±25,2	<0,05
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)	27,0±7,98	53,8±22,36	<0,05
Фізичний біль (BP)	19,5±5,81	61,3±26,2	<0,05
Загальне сприйняття здоров'я (GH)	30,5±13,5	56,6±19,3	<0,05
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE)	41,3±9,26	55,2±21,9	<0,05
Життєва сила (VE)	40,8±8,62	69,7±23,4	<0,05
Психічне здоров'я (MH)	46,4±10,7	57,2±18,9	<0,05
Соціальне функціонування (SF)	36,9±7,39	58,8±19,9	<0,05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників між групою дослідження та популяційними.

За аналізу отриманих результатів було доведено, що якість життя знижується в усіх хворих з ішемічною кардіоміопатією за всіма шкалами опитувальника SF-36.

Найнижчі показники були отримані за шкалами, що формують фізичний компонент здоров'я – фізичної активності (PF, $p<0,05$) ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP, $p<0,05$), фізичного болю (BP, $p<0,05$).

Окрім того, отримані результати свідчать про те, що фізичний стан у пацієнтів з ІКМП спричиняє значний негативний вплив на їх активність та повсякденну рольову діяльність ($p<0,05$).

Дані усереднених показників за шкалами рольового функціонування, обумовленого емоційним станом ($p < 0,05$), психічним здоров'ям ($p < 0,05$), соціальним функціонуванням ($p < 0,05$) свідчать про те, що наявність ІКМП спричиняє негативний вплив також на психологічний компонент здоров'я ($p < 0,05$), обмежуючи соціальні контакти ($p < 0,05$), виконання професійної ($p < 0,05$) та повсякденної роботи ($p < 0,05$), що обумовлює також погіршення емоційного благополуччя ($p < 0,05$) у таких хворих.

3.2. Особливості перебігу дилатаційної кардіоміопатії, значення біохімічних, імунологічних ехокардіографічних, коронарорентрикулографічних параметрів, їх діагностична цінність

На відміну від кардіоміопатії ішемічного генезу, дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) не має жодної специфічної клінічної, інструментальної та морфологічної ознаки та діагностується за їх сукупністю тільки після виключення іншої патології відомої етіології з подібними проявами. Тому, нажаль, діагностується ДКМП пізно, при розвитку вираженої недостатності кровообігу, тромбоемболічних ускладнень, фатальних аритмій.

Нечіткість клінічної картини і симптомів у багатьох пацієнтів ДКМП, як правило, ускладнює своєчасну діагностику цієї патології, що представляє собою гетерогенну групу захворювань.

Повноцінна діагностика ДКМП є складним завданням і вимагає застосування широкого арсеналу інструментальних та лабораторних методів дослідження.

Тому метою даного розділу було проаналізувати особливості перебігу дилатаційної кардіоміопатії, провести оцінку біохімічних, імунологічних ехокардіографічних та коронарорентрикулографічних параметрів, а також їх діагностичної цінності.

Для досягнення даної мети було досліджено 53 хворих з дилатаційною кардіоміопатією. Згідно гендерного розподілу серед обстежених хворих була

абсолютна перевага пацієнтів чоловічої статі (51 чол.) проти жіночої (2 чол.) (рис. 3.43).

У 34 (64,2 %) пацієнтів з ДКМП вірогідну причину захворювання не встановлено (ідіопатичний характер виникнення захворювання), в 7 (13,2 %) випадках вона носила сімейний характер, у 12 (22,6 %) знаходили зв'язок з гострою респіраторною вірусною інфекцією (рис. 3.44).



Рис. 3.43. Гендерне співвідношення хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

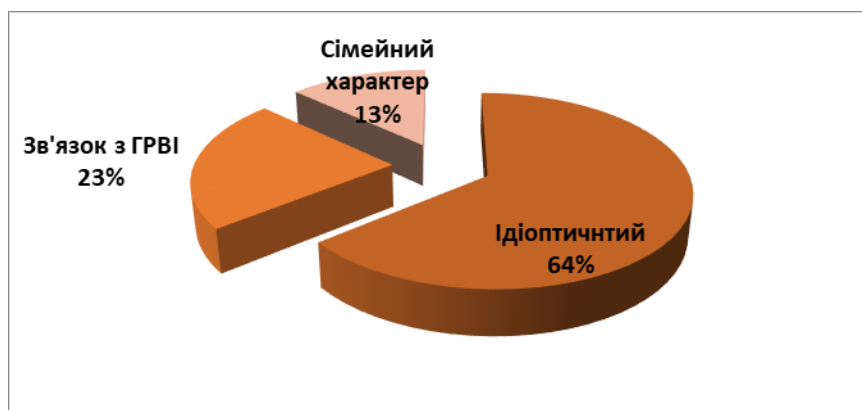


Рис. 3.44. Співвідношення хворих з дилатаційною кардіоміопатією за причинами захворювання.

За віковим розподілом було виділено три групи – до 40 років, 40–60 років та більше 60 років, співвідношення становило 23 чол., 17 чол. та 13 чол. Тобто найбільше переважали пацієнти віком до 40 років (рис. 3.45).

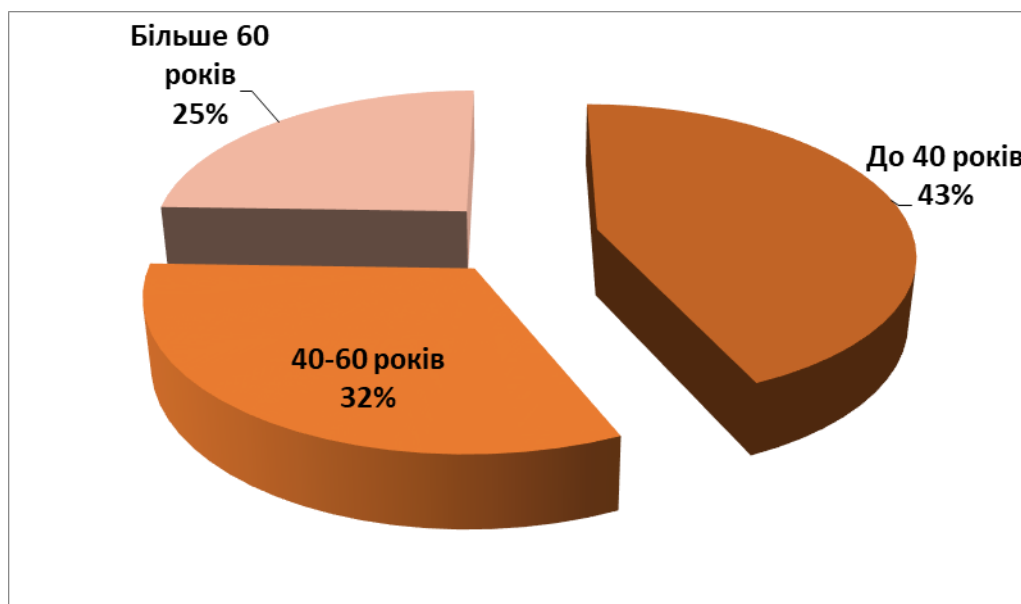


Рис. 3.45. Вікове співвідношення хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

Таким чином, найбільший ризик для розвитку дилатаційної кардіоміопатії був у хворих віком до 40 років, що наведено в таблиці 3.16. Відміною ДКМП від кардіоміопатії ішемічного генезу було те, що для ІКМП найбільш несприятливим періодом є вік 40–60 років (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Шанси розвитку дилатаційної кардіоміопатії залежно від віку хворих

Віковий показник	OR	χ^2	p
Вік до 40 років	1,962	7,328	0,020
Вік 40–60 років	0,671	4,182	0,118
Вік більше 60 років	0,815	0,215	0,957

Провідними скаргами були: задишка при фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок та м'язова слабкість, що було розцінено як прояви ХСН. Причому, серед хворих з дилатаційною кардіоміопатією 13 чол. (24,5 %) характеризувались III ФК по NYHA, при якому пацієнти мали захворювання серця та виражене обмеження фізичної активності. Скарги були відсутніми в стані спокою, проте виникали при незначних фізичних

навантаженнях – задишка, втома, серцебиття. У 40 чол. (75,5 %) вказані скарги виникали при будь-якому рівні фізичної активності та в стані спокою, тому пацієнти були віднесені до IV ФК за NYHA (рис. 3.46).

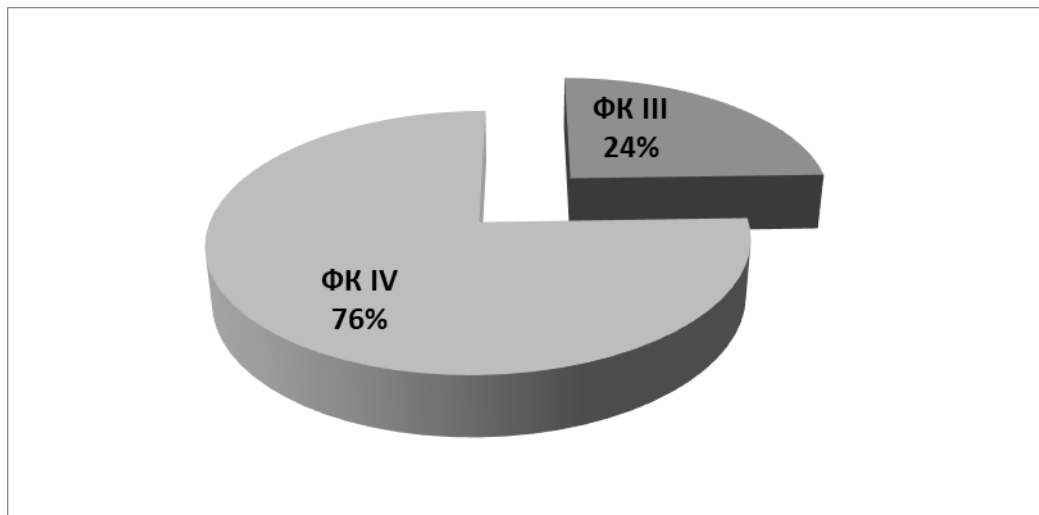


Рис. 3.46. Співвідношення хворих з дилатаційною кардіоміопатією за функціональним класом.

Для верифікації клінічного перебігу ДКМП серед додаткових методів обстеження застосовувались ЕхоКГ, рентгенографія органів грудної клітини, добовий моніторинг за Холтером, тест з 6-хвилинною ходою, імунологічне обстеження, коронарорентрикулографія (КВГ) та ПЛР-діагностика збудників TORCH інфекції.

За даними трансторакальної Ехо-КГ виявлено достовірне збільшення в порівнянні з нормальними величинами кінцево-діастолічного та кінцевосистолічного розмірів лівого шлуночка ($p < 0,05$), розширення правого шлуночка ($p < 0,05$), глобальне зниження насосної функції міокарда ЛШ зі зниженням фракції викиду (ФВ, %) ($p < 0,05$) та фракції укорочення (ФУ, %), підвищення систолічного тиску в легеневій артерії ($p < 0,05$) (табл. 3.17).

Зважаючи на те, що діагностика дилатаційної кардіоміопатії є утрудненою, особливою проблемою у даному випадку є проведення диференційної діагностики з ішемічною кардіоміопатією. Це було додатковим завданням подальшого етапу дослідження.

Таблиця 3.17

Параметри трансторакальної ехокардіографії у хворих з дилатаційною кардіоміопатією

	Значення	Діапазон
Ліве передсердя, см	6,81±0,26	5,42–7,21
КДР, см	7,36±0,22	6,8–9,2
КСР, см	5,9±0,35	5,4–6,2
КДО, мл	252,29±36,8	140–326
КДІ, мл/м ²	125,9±21,3	109,6–137,1
КСО, мл	182,3±28,7	112,7–233,0
КСІ, мл/м ²	104,2±29,3	90,1–195,6
ПП, см	5,9±0,78	5,12–6,45
ПШ, см	4,1±0,56	3,89–4,75
ФВ ЛШ, %	31,4±6,71	18,2–40,5
ФУ, %	17,1±5,82	10,0–24,0
Систолічний тиск в легеневій артерії, мм рт. ст.	49,1±7,03	42,1–53,9

Зокрема, аналізуючи діагностичну цінність критеріїв трансторакальної ехокардіографії ми проводили розрахунок чутливості, специфічності показника, а також діагностичної цінності позитивного та негативного результатів.

Для оцінки обирались наступні критерії: збільшення кінцеводіастолічного об'єму та індексу, фракція викиду та фракція вкорочення лівого шлуночка.

За межеве значення КДО приймалося 216 мл. При даному значенні КДО вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії, порівняно з ішемічною, зростає на 15,0 %, відносний ризик – 1,33 [0,99–1,77], відношення шансів – 1,87 [0,95–3,64] (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Вірогідність верифікації ДКМП при збільшенні КДО, порівняно з ІКМП

	AR, %	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ДКМП	62,0	15,0	1,33	1,87
ІКМП	47,0		[0,99–1,77]	[0,95–3,64]

Чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення, а також AUC для ознаки наведені в таблиці 3.19. Як бачимо, у випадку ДКМП збільшення КДО більше 216 мл може вважатися вірогідно значимою ознакою для комплексної діагностики.

Таблиця 3.19

Діагностична цінність збільшення КДО при ДКМП, порівняно з ІКМП

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	62,3	[48,8–74,0]
Специфічність	53,1	[43,9–62,0]
Позитивне прогностичне значення	46,9	[37,9–56,0]
Негативне прогностичне значення	37,7	[37,9–56,0]
AUC для ознаки	57,7	[49,7–65,7]

Додатково було проведено порівняння діагностичної цінності КДО, розрахованого на площу поверхні тіла (кінцево-діастолічний індекс) (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Вірогідність верифікації ДКМП при збільшенні КДІ, порівняно з ІКМП

	AR, %	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ДКМП	81,0	30,0	1,58	4,08
ІКМП	51,0		[1,27–1,97]	[1,87–8,91]

За критерій приймалося збільшення КДІ, порівняно з відповідним показником при ІКМП.

Ризик верифікації ДКМП при зростанні КДІ більше 109,6 мл/м² зростав на 30,0 % (табл. 3.20). Дана ознака була наділена високою діагностичною чутливістю (81,1 % [68,6–89,4]) та специфічністю на рівні 48,7 % [39,6–57,7] при співставленні з ІКМП (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Діагностична цінність збільшення КДІ при ДКМП, порівняно з ІКМП

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	81,1	[68,6–89,4]
Специфічність	48,7	[39,6–57,7]
Позитивне прогностичне значення	51,3	[42,2–60,4]
Негативне прогностичне значення	18,9	[10,6–31,4]
AUC для ознаки	64,9	[57,9–71,9]

Зважаючи на те, що систолічна дисфункція при трансторакальній ЕхоКГ верифікувалася в обох групах (ДКМП та ІКМП), а фракція викиду менше 30,0 % діагностувалась у 81,0 % хворих з ДКМП та 78,0 % пацієнтів з ІКМП, дана ознака не була вірогідно значимою для диференційної діагностики цих двох станів (RR – 1,04[0,88–1,22], OR – 1,19[0,53–2,71]) (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії при ФВ ЛШ менше 30,0%

	AR, %	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ДКМП	81,0	3,0	1,04	1,19
ІКМП	78,0		[0,88–1,22]	[0,53–2,71]

Дане положення підтверджується високою чутливістю (80,7[68,1–89,2]), проте низькою специфічністю (13,1[15,5–30,6]) цього показника для ДКМП, також вірогідно незначимою був показник АUC (Area under Curve) – 51,4[44,9–58,0] (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Діагностична цінність при ФВ ЛШ менше 30,0 %

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	80,7	[68,1–89,2]
Специфічність	13,1	[15,5–30,6]
Позитивне прогностичне значення	77,9	[69,4–84,5]
Негативне прогностичне значення	19,2	[10,8–31,9]
АUC для ознаки	51,4	[44,9–58,0]

При проведенні доплерехокардіографії відносна мітральна недостатність 1 ступеня була виявлена – у 21 (39,6 %) пацієнта, 2 ступеня – у 17 (32,1 %), 3 ступеня – у 14 (26,4 %), 4 ступеня – у 1 (1,9 %) (рис. 3.47).

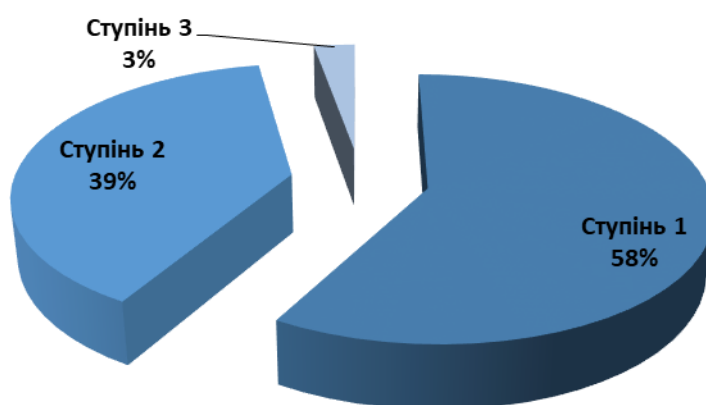


Рис. 3.47. Розподіл пацієнтів з ДКМП за ступенем мітральної регургітації.

Відносна трикуспідальна недостатність 1 ступеня – у 40 (75,5 %), 2 ступеня – у 10 (18,8 %), 3 ступеня – у 3 (5,7 %) (рис. 3.48).

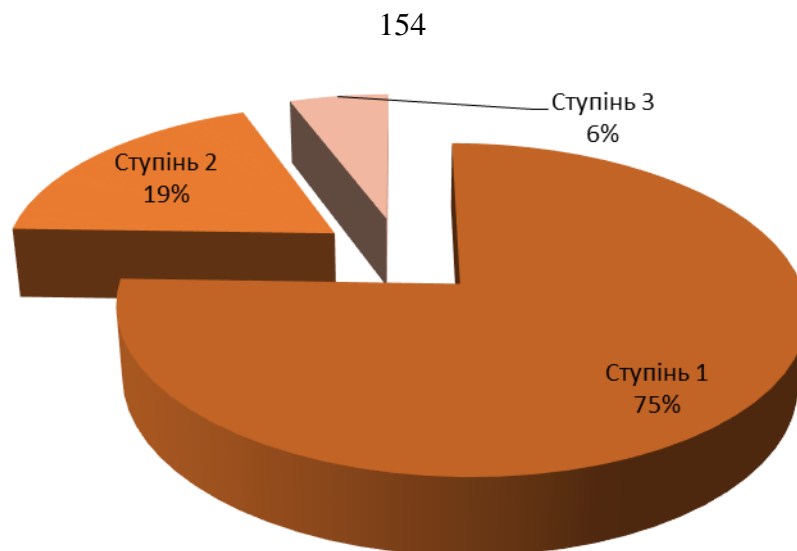


Рис. 3.48. Розподіл пацієнтів з ДКМП за ступенем трикуспідальної недостатності.

Для визначення діагностичної чутливості показників, що характеризують роботу мітрального клапану під час проведення доплерографії при ДКМП були обрані наступні ознаки: 1) співвідношення кільце/передня стулка в діастолу з межовим значенням 1,3 або більше; 2) розширення мітрального кільця з межовим значенням 35 мм; 3) скоротливість мітрального кільця в систолу менше, ніж на 25,0 %.

Зміни на мітральному клапані були вірогідною діагностичною ознакою при ДКМП відносно ІКМП. Зокрема частота верифікації ДКМП при співвідношенні кільце/передня стулка більше 1,3 становила 81,0 %, RR – 3,63[2,48–5,33], OR – 14,96 [6,53–34,4]) (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

**Частота верифікації дилатаційної кардіоміопатії
при співвідношенні кільце/передня стулка більше 1,3**

	AR, %	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ДКМП	81,0	59,0	3,63 [2,48–5,33]	14,96 [6,53–34,4]
ІКМП	22,0			

Окрім того, для співвідношення кільце/передня стулка на рівні 1,3 при ДКМП встановлено високу чутливість (81,1[68,6–89,41]), специфічність (77,7[68,7–84,6]), а також показник Area under Curve (79,4[72,8–86,0]) (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Діагностична цінність співвідношення кільце/передня стулка більше 1,3

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	81,1	[68,6–89,41]
Специфічність	77,7	[68,7–84,6]
Позитивне прогностичне значення	22,3	[15,4–31,2]
Негативне прогностичне значення	18,8	[10,6–31,4]
AUC для ознаки	79,4	[72,8–86,0]

Вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії при розширенні мітрального кільця більше 35 мм становила 98,0 %, RR – 1,95[1,61–2,35], OR – 51,09 [6,83–383,8] (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії при розширенні мітрального кільця більше 35 мм

	AR, %	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ДКМП	98,0	48,0	1,95	51,09
ІКМП	50,0		[1,61–2,35]	[6,83–383,8]

Для ознаки встановлено високу *прогностичну* цінність за показниками чутливості (98,1[90,0–99,6]) та специфічності (49,5[40,5–58,64]), AUC становило – 73,8% [68,9–78,8] (табл. 3.27).

Для верифікації показників спекл-трекінг ехокардіографії вимірювали поздовжню, циркулярну та трансмуральну систолічну деформації, а також

відповідні швидкості. Показники глобальної деформації міокарду при ДКМП за даними спекл-трекінг ехокардіографії були зниженими та наведені на рисунку 3.49.

Таблиця 3.27

Діагностична цінність розширення мітрального кільця більше 35 мм

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	98,1	[90,0–99,6]
Специфічність	49,5	[40,5–58,64]
Позитивне прогностичне значення	50,4	[41,3–59,4]
Негативне прогностичне значення	1,89	[41,3–59,4]
AUC для ознаки	73,8	[68,9–78,8]

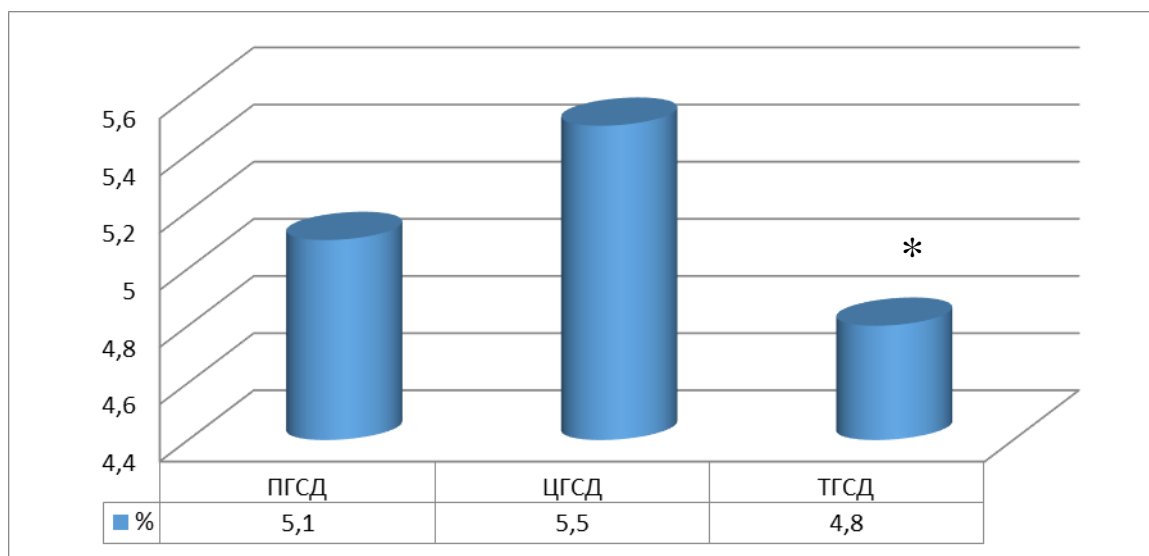


Рис. 3.49. Показники глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії при ДКМП.

Примітка: ПГСД – поздовжня глобальна систолічна деформація; ЦГСД – циркулярна глобальна систолічна деформація; ТГСД – трансмуральна глобальна систолічна деформація, * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Тобто, при ДКМП найбільш суттєво зменшувались показники поздовжньої глобальної систолічної деформації, на відміну від ІКМП, де найбільш вразливими були показники трансмуральної деформації.

Поряд з глобальною систолічною деформацією знижувались також показники швидкості глобальної деформації. Швидкісні показники глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії при ДКМП наведено на рисунку 3.50.

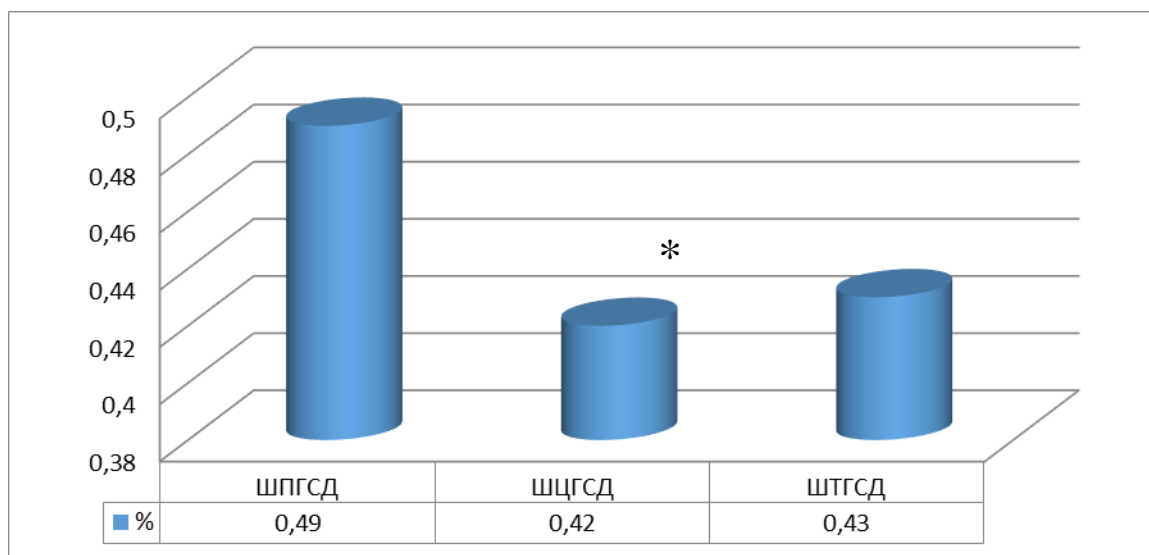


Рис. 3.50. Швидкість зміщення показники глобальної деформації міокарду за даними спекл-трекінг ехокардіографії при ДКМП.

Примітка: ШПГСД – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації; ШЦГСД – швидкість циркулярної глобальної систолічної деформації; ШТГСД – швидкість трансмуральної глобальної систолічної деформації, * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Міжшлуночкова асинхронія більше 40 мс при ДКМП була виявлена у 38 (71,7 %) пацієнтів, на відміну від ІКМП, де дана ознака виявлялась у 40 чол. (35,3 %). Діагностична цінність даної ознаки проаналізована в таблицях 3.28–3.29.

Частота міжшлуночкової асинхронії при дилатаційній кардіоміопатії була на 37,0 % більшою, ніж при ішемічній кардіоміопатії, RR та OR – вірогідні (табл. 3.28).

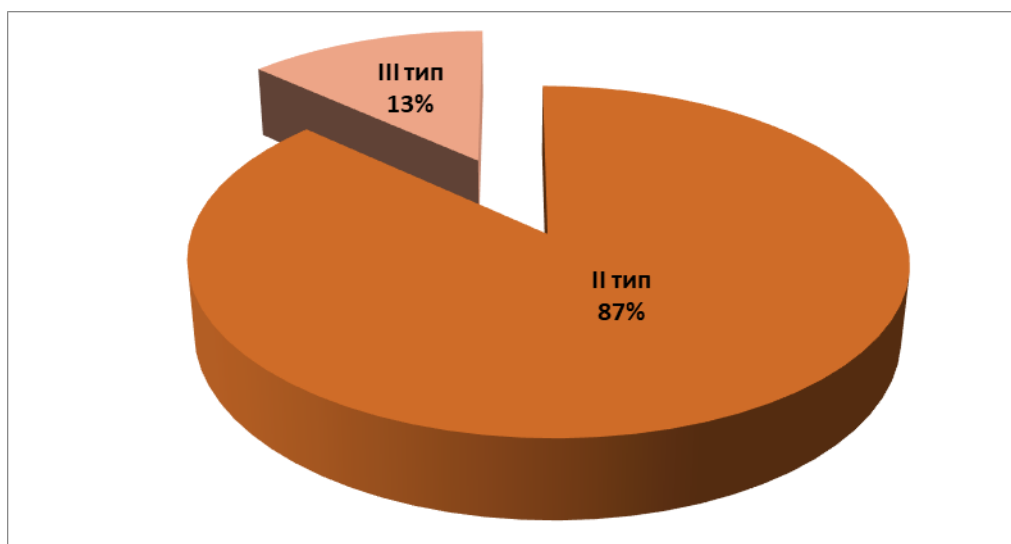


Рис. 3.51. Розподіл типів діастолічної дисфункції у хворих з ДКМП.

Таблиця 3.28

Вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії за наявності міжшлуночкової асинхронії

	AR, %	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ДКМП	72,0	37,0	2,03	4,62
ІКМП	35,0		[1,49–2,74]	[2,27–9,43]

Прогностична цінність міжшлуночкової асинхронії для верифікації ДКМП доведена високими показниками чутливості – 71,7 % [58,4–82,0], специфічності 64,6 % [55,4–72,8], а також AUC для даної ознаки 68,1 % [60,7–75,6] (табл. 3.29).

Тест 6 хвилинної ходьби був проведений в усіх випадках ДКМП. За даними таблиці 3.30 простежується закономірна тенденція відповідності пройденій відстані за результатами тесту і функціонального класу пацієнтів.

Окрім того, було встановлено негативний кореляційний зв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та фракцією укорочення ($r=-0,31$) у хворих з ДКМП (рис. 3.52).

Таблиця 3.29

**Діагностична цінність міжшлункової асинхронії для верифікації
ДКМП**

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	71,7	[58,4–82,0]
Специфічність	64,6	[55,4–72,8]
Позитивне прогностичне значення	35,4	[27,2–44,6]
Негативне прогностичне значення	28,3	[17,9–41,6]
AUC для ознаки	68,1	[60,7–75,6]

Таблиця 3.30

Результати тесту з 6-хвилинною ходою у хворих з ДКМП

ФК	Відстань, м	Діапазон, м
III	218,8±22,5	193,7–237,9
IV	107,5±18,9	70,2–144,8

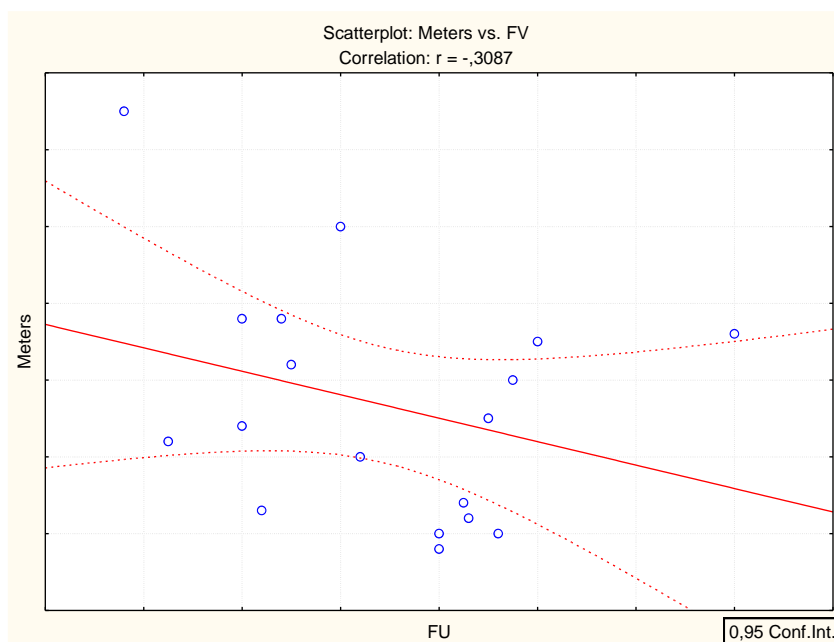


Рис. 3.52. Кореляційний зв'язок між фракцією укорочення ЛШ та толерантністю до фізичного навантаження у хворих з ДКМП.

При рентгенологічному обстеженні у 53 (100,0 %) пацієнтів були відмічені кардіомегалія та ознаки венозного застою в малому колі кровообігу, у 9 (16,9 % – односторонній гідроторакс, у 3 (5,7 % – перикардит) (рис. 3.53).

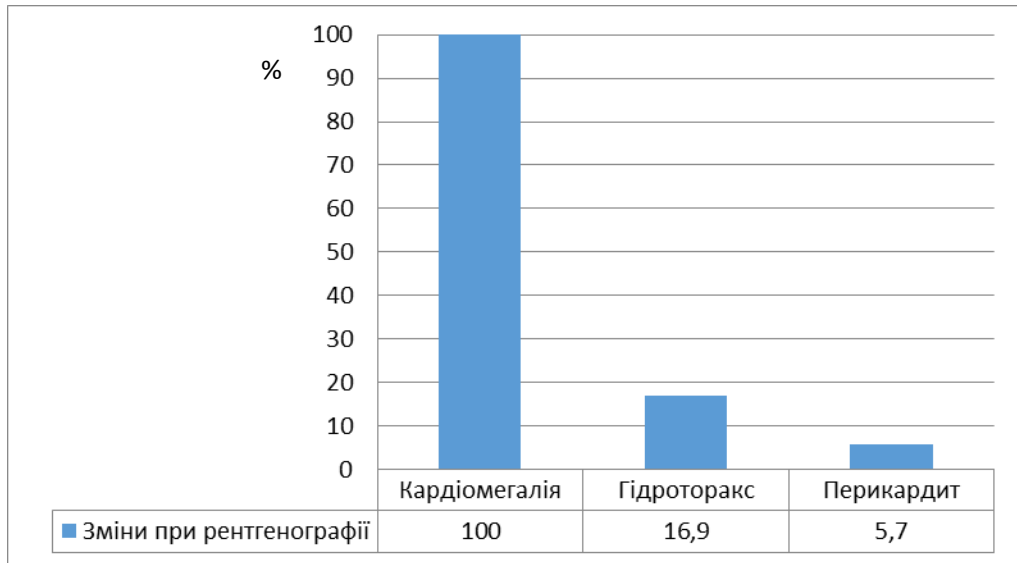


Рис. 3.53. Рентгенологічні ознаки у хворих з ДКМП.

ЕКГ виконувалася усім пацієнтам. В нашому дослідженні за даними ЕКГ у 28 (52,9 %) пацієнтів спостерігався синусовий ритм, у 25 (47,1 %) хворих виявлено порушення ритму серця за типом миготливої аритмії.

Шлуночкова екстрасистолія зареєстрована у 18 (33,9 %) пацієнтів, блокада лівої ніжки пучка Гіса у 34 (54,7 %) пацієнтів, блокада правої ніжки пучка Гіса у 6 (11,3 %), атріовентрикулярна блокада 1 ступеня – у 12 хворих (22,6 %), 2 ступеня – у 5 пацієнтів (9,4 %) (рис. 3.54).

Моніторинг за Холтером проводився у всіх хворих (94,3 %). Порушення ритму серця за типом шлуночкової екстрасистолії були відмічені в усіх 53 пацієнтів (100,0 %), у 8 (15,1 % – 3 клас по Лауну – поліморфні), у 23 (43,4 % – 4А клас по Лауну – парні), у 22 (41,5 % – 4Б клас по Лауну – групові) (рис. 3.55).

На підставі результатів холтеровського моніторування ЕКГ порушення ритму за типом постійної форми фібриляції передсердь діагностовано – у 16 (32,0%) хворих, пароксизмальна форма миготливої аритмії – у 10 (18,9 %).

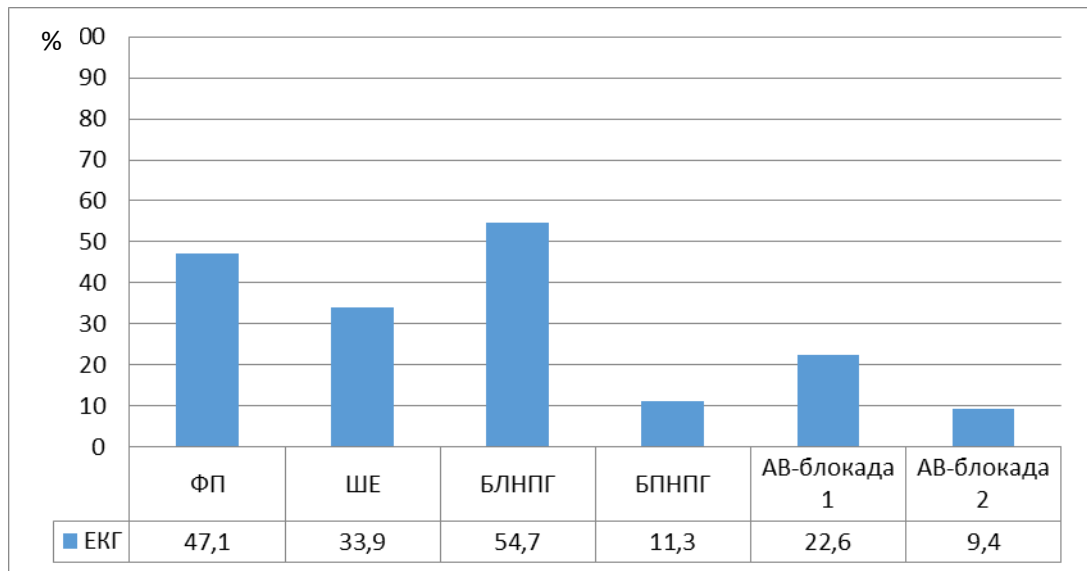


Рис. 3.54. ЕКГ-прояви у хворих з ДКМП.

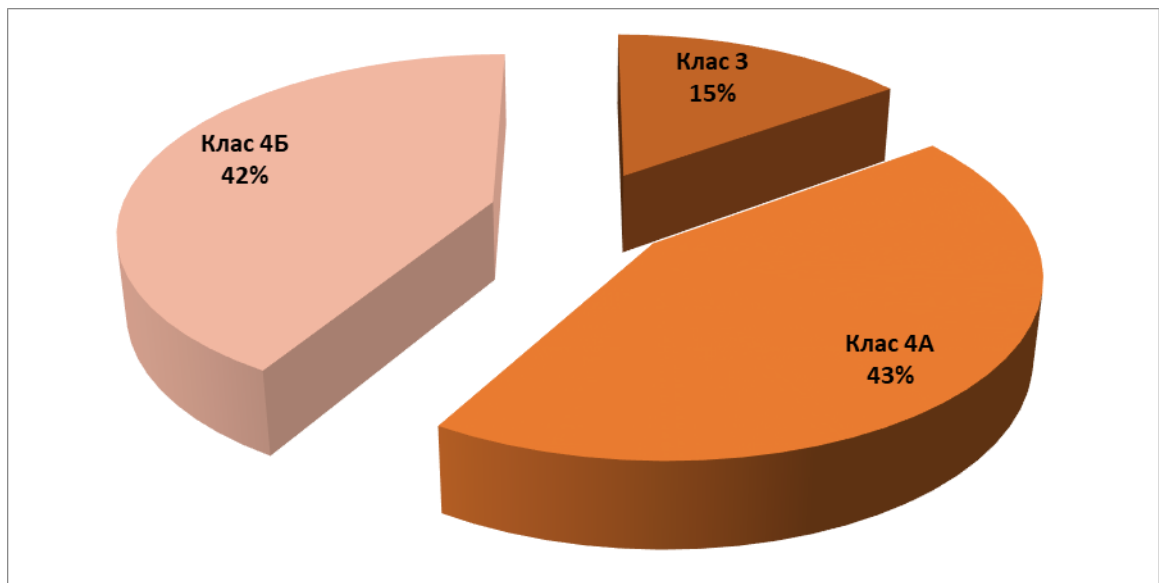


Рис. 3.55. Розподіл шлуночкових екстрасистол за класами по Лауну при ЕКГ-моніторингу у хворих з ДКМП.

Показники загального аналізу крові та біохімічні показники при ДКМП наведені в таблицях 3.31–3.32.

За показниками загального аналізу крові в ряді випадків спостерігався анемічний синдром 1 ст. (14 чол., 26,4 %), лімфоцитоз (16 чол., 30,2 %) та підвищення швидкості осідання еритроцитів (23 чол., 43,4 %).

Таблиця 3.31

Показники загального аналізу крові у хворих з ДКМП

Показник	M±m	Діапазон (min-max)
Еритроцити, Т/л	3,9±0,51	2,82–4,45
Гемоглобін, г/л	118,9±16,8	95,2–138,9
Лейкоцити, Г/л	9,95±3,78	5,21–13,5
Нейтрофіли юні, %	0,4±0,06	0–1
Нейтрофіли палички, %	5,18±1,89	3,0–7,0
Нейтрофіли сегменти, %	44,1±10,8	33–60
Моноцити, %	8,12±3,46	4–12
Еозинофіли	2,11±1,14	1–4
Базофіли, %	0,7±0,06	0–1
Лімфоцити, %	39,3±7,61	27–45
ШОЕ, мм/год	17,8±4,51	12–22

Таблиця 3.32

Біохімічні показники та іонограма у хворих з ДКМП

Показник	M±m	Діапазон (min-max)
Загальний білок, г/л	68,8±12,7	55,0–81,0
Сечовина, ммоль/л	7,4±2,21	6,5–8,6
Креатинін, мкмоль/л	122,0±18,1	101,0–154,0
Холестерин, ммоль/л	4,7±1,61	3,2–6,9
Тригліцериди, ммоль/л	1,6±0,78	1,1–2,1
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,8±9,51	13,6–27,0
АлАТ, ОД/л	32,0±10,9	21,0–45,0
АсАТ, ОД/л	29,0±8,9	22,0–45,0
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,79	4,64–5,70
Калій, ммоль/л	4,9±0,90	4,3–5,7
Натрій, ммоль/л	141,0±10,1	132,0–147,0

За біохімічними параметрами в ряді випадків спостерігалось збільшення рівня креатиніну, сечовини, вмісту калію, зниження вмісту загального білка нижче референсних значень (табл. 3.32).

Вірогідність розвитку ниркової дисфункції у хворих з кардіальною патологією значно вище, ніж у загальній популяції [168]. За даними дослідження RIUMA помірне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) веде до збільшення ризику кардіальної смерті вдвічі, окрім того виявлено незалежний зворотний зв'язок між зниженням швидкості клубочкової та збільшенням ризику смерті і серцево-судинних ускладнень.

В нашому дослідженні 47,2 % пацієнтів (25 чол.) при розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Голта було відмічено 2–3 стадії ХНН.

За аналізу кореляційних зв'язків між рівнем креатиніну ШКФ та ФВ ЛШ при ДКМП було встановлено вірогідні кореляційні зв'язки: зворотній між ФВ ЛШ та вмістом креатиніну, прямий – між ФВ ЛШ та ШКФ (рис. 3.56–3.57).

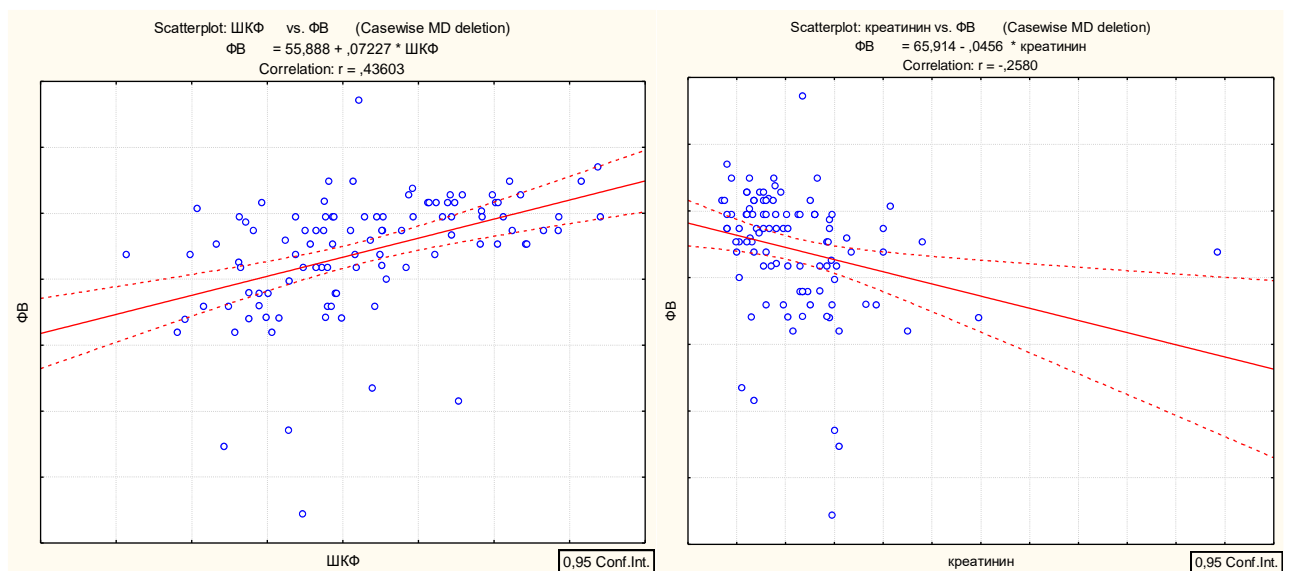


Рис. 3.56. Зв'язок між ФВ ЛШ та ШКФ у хворих з ДКМП. **Рис. 3.57.** Зв'язок між ФВ ЛШ та рівнем креатиніну у хворих з ДКМП.

Високий рівень proBNP – $1219,0 \pm 382,4$ пг/мл відображав перебіг ДКМП та співвідносився з важким контингентом пацієнтів з даною патологією. Окрім того, вміст pro-BNP при дилатаційній кардіоміопатії був вищим порівняно з ішемічною ($917,9 \pm 499,9$ пг/мл, $p < 0,05$) (рис. 3.58).

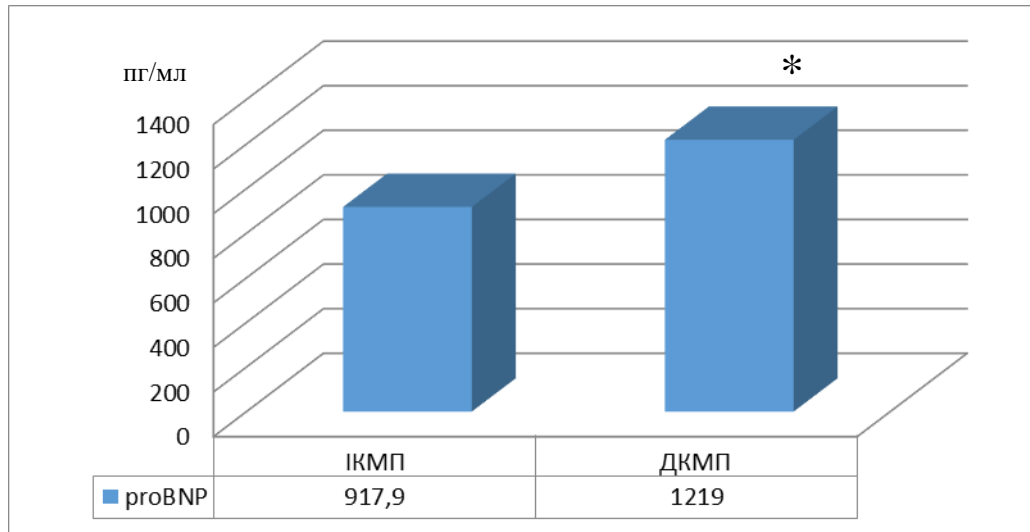


Рис. 3.58. Вміст proBNP при ішемічній та дилатаційній кардіоміопатії.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

За результатами лабораторного дослідження сироватки крові на визначення вмісту IgG до ДНК кардіотропних вірусів, а також до *Toxoplasma gondii*, виконаного 53 пацієнтам, персистенція герпесу 1 та 2-го типів була встановлена у 37 хворих (69,8 %), цитомегаловірусу у 17 (32,1 %), вірусу Епштейн-Барра у 43 (81,1 %), вірусу краснухи – у 27 (50,9 %). Позитивний титр IgG до збудника *Toxoplasma gondii* виявлено у 16 хворих (30,2 %) (рис. 3.59).

Градація показника якості життя для різних доменів SF-36 відповідала наступним інтервалам балів: низький показник ЯЖ – 0–20 балів; знижений показник ЯЖ – 21–40 балів; середній показник ЯЖ – 41–60 балів.

Було доведено, що сприйняття загального здоров'я хворими з ДКМП було низьким за всіма категоріями (загального, фізичного та психологічного компонентів здоров'я), а також вірогідно відрізнялася від популяційного показника (рис. 3.60).

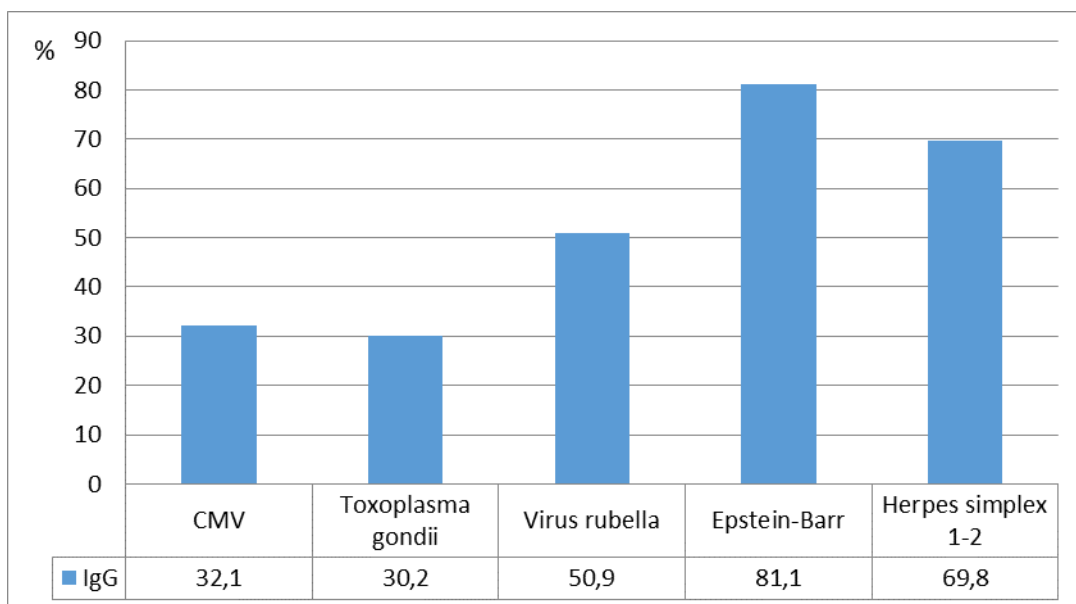


Рис. 3.59. Частота виявлення позитивних титрів IgG до збудників TORCH-інфекції.

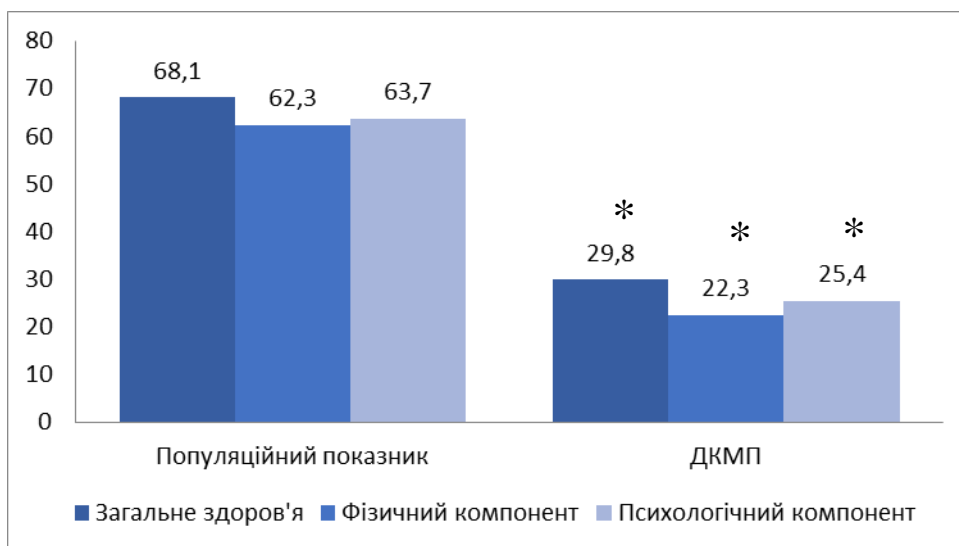


Рис. 3.60. Якість життя за категоріями загального, фізичного та психологічного компонентів здоров'я при використанні опитувальника SF-36 у хворих з ДКМП.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Найбільш негативний вплив ДКМП позначився на повсякденній фізичній активності (PF) та здійсненні рольової унаслідок поганого фізичного стану (RP), (РФФ від 23,4 до 62,5 балу), на здійсненні

повсякденної діяльності у зв'язку з болем (BP), внаслідок погіршення емоційного стану (RE), а також на соціальному функціонуванні (SF) (табл. 3.34).

Таблиця 3.34

Якість життя у пацієнтів з ДКМП за даними опитувальника SF-36

Показник	Пацієнти з ДКМП n=53	Популяційний показник	p
Фізична активність(PF)	29,3±16,6	77,02±25,2	<0,05
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)	23,1±15,9	53,8±22,36	<0,05
Фізичний біль (BP)	34,5±16,3	61,3±26,2	<0,05
Загальне сприйняття здоров'я (GH)	29,8±18,3	56,6±19,3	<0,05
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності(RE)	30,8±19,1	55,2±21,9	<0,05
Життєва сила (VE)	32,4±14,2	69,7±23,4	<0,05
Психічне здоров'я (MH)	40,4±10,7	57,2±18,9	<0,05
Соціальне функціонування (SF)	35,5±11,5	58,8±19,9	<0,05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників між групою дослідження та популяційними.

Окрім того, хворобо-специфічна оцінка ЯЖ у хворих з ДКМП здійснювалась за анкетною MLHFQ, де кількість балів за кожною ознакою відповідала обмеженню ЯЖ, в зв'язку з СН. Встановлено, що середній бал MLHFQ при ДКМП становив 65,6±15,4, що свідчило про значне обмеження життя пацієнтів та суттєве зниження його якості.

3.3. Заключення

Таким чином, в розділі 3 розглядаються клінічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, ехокардіографічні, коронарорентрикулографічні

особливості перебігу кардіоміопатій у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

З цією метою було обстежено 113 пацієнтів з ішемічною та 53 пацієнти з дилатаційною кардіоміопатією, що перебували на лікуванні у відділі трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України.

Встановлено, що вік 40–60 років є фактором ризику ішемічної кардіоміопатії, проте дилатаційна кардіоміопатія частіше виникає у хворих до 40 років.

Наявність післяінфарктного кардіосклерозу в анамнезі, надмірна маса тіла та артеріальна гіпертензія є суттєвими факторами ризику ІКМП. Співвідношення між віком та індексом маси міокарда при ішемічній кардіоміопатії було прямим та вірогідним ($r=0,36$), між віком та фракцією викиду – вірогідним зворотнім ($r=-0,28$), встановлено зворотній зв'язок між віком та сегментарною скоротливістю ($r=-0,52$), проте прямий ($r=0,26$) – між віком та вмістом proBNP.

Серед лабораторних факторів, які вірогідно залежали від ФК серцевої недостатності при ІКМП, слід відмітити вірогідно більш високий рівень натрію, калію, печінкових трансаміназ – аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази.

За аналізу лінійної регресійної залежності між толерантністю до фізичного навантаження та параметрами кардіогемодинаміки при ішемічній кардіоміопатії було виявлено закономірність між кількістю метрів у пробі з 6-тихвилинною ходою, фракцією викиду лівого шлуночка та кінцевосистолічним об'ємом. Зниження діастолічної функції серця у пацієнтів з СН проявлялось зменшенням показника ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця (e'). При ІКМП абсолютну перевагу становив III тип діастолічної дисфункції (76,1%) над II типом (23,9 %), типу I дисфункції верифіковано не було. Виявлено вірогідно більші показники тиску в легеневій артерії та розміри нижньої порожнистої вени при більш

важкому перебізі ІКМП. Систолічний тиск в легеневій артерії є вагомим прогностичним фактором при ІКМП – встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між систолічним тиском в легеневій артерії та загальним 1-річним та 3-річним серцево-судинним ризиком за шкалою MAGGIC.

При дилатаційній кардіоміопатії за даними трансторакальної Ехо-КГ виявлено достовірне збільшення в порівнянні з нормальними величинами кінцево-діастолічного збільшення розміру лівого шлуночка (межове значення КДО – 216 мл), збільшення КДІ на 117,0 % більше розрахункового, фракції укорочення лівого шлуночка з межовим значенням 17,1 % (вірогідність верифікації ДКМП – 83,0 %). Окрім того, було встановлено негативний кореляційний зв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та фракцією укорочення ($r=-0,31$) у хворих з ДКМП. Фракція викиду менше 30,0 % діагностувалась у 81,0 % хворих з ДКМП та 78,0 % пацієнтів з ІКМП, тому дана ознака не була вірогідно значимою для диференційної діагностики цих двох станів. Під час проведення доплерографії при ДКМП доведено діагностичну цінність для наступних ознак: співвідношення кільце/передня стулка в діастолу (межове значення 1,3 або більше, частота верифікації ДКМП 81,0 %); розширення мітрального кільця (межове значення 35 мм, верифікація ДКМП – 98,0 %); скоротливість мітрального кільця в систолу менше, ніж на 25,0 % (верифікація ДКМП – 85,0 %). Частота міжшлуночкової асинхронії при дилатаційній кардіоміопатії була на 37,0 % більшою, ніж при ішемічній кардіоміопатії, прогностична цінність є вірогідною.

Рівень NT-proBNP був об'єктивним підтвердженням вираженості ХСН при ДКМП, був значно вище прогностичного та складав в середньому $917,9 \pm 499,9$ пг/мл, проте для діагностики ІКМП, за результатами дослідження рекомендовані межі коливання від 812,2 до 1212,8 пг/мл.

За даними коронарографії при ІКМП верифіковано важке ураження коронарних артерій, з перевагою трьохсудинного ураження (76,1 %) та

дифузного типу С, на відміну від ДКМП, де найчастіше діагностувались інтактні коронарні артерії (84,9 %).

Найнижча якість життя при ішемічній та дилатаційній кардіоміопатії була отримана за шкалами, що формують фізичний компонент здоров'я – фізичної активності (PF, $p < 0,05$), ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP, $p < 0,05$), фізичного болю (BP, $p < 0,05$).

Основні положення розділу 3 опубліковані в роботах автора: [16], [151].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

4.1. Ізопротеренол-індукована модель ураження міокарду: функціонально-морфологічні особливості та оцінка природнього перебігу моделі

Розробка експериментальних моделей для відтворення захворювань серцевого м'язу в даний час є надзвичайно актуальною, оскільки адекватні моделі дозволять підтвердити або спростувати гіпотези про вплив окремих факторів на розвиток кардіоміопатії, патогенез захворювання, визначити безпеку та ефективність нових підходів до лікування, зокрема, стовбурових клітин та ін. В даний час використовуються численні моделі з використанням різних тварин (щури, хом'яки, кролики, собаки, примати), однак анатомія та патофізіологія тварин істотно відрізняється від людини, що ускладнює оцінку нових методів лікування.

Тобто, одним з етапів дослідження ефективності лікування кардіоміопатій є вибір коректних експериментальних моделей захворювання. Методика моделювання повинна створювати найбільш близьку модель в патогенетичному відношенні захворюванню людини з достатньо сталими та прогнозованими змінами. Протягом багатьох років, як інструмент для дослідження пошкодження міокарда, використовують моделі на гризунах.

Ізопротеренол, синтетичний неселективний стимулятор α, β -адренорецепторів, унаслідок його позитивного хроно- та інотропного ефектів, викликає ішемію, та інфарктоподібні пошкодження [98].

Незважаючи на набутий досвід використання ізопротеренол-індукованої моделі ушкодження міокарду, всебічний аналіз її природнього перебігу, з урахуванням морфологічних змін, порушення функцій збудження та проведення в серцевому м'язі та зниження толерантності до фізичного навантаження, відсутній.

З цією метою були проведені експериментальні дослідження з використанням 75 білих статевозрілих мишей-самок лінії FVB з вихідною масою тіла 25–30 г.

Для реалізації першого завдання дослідження – вивчення функціонально-морфологічних особливостей при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду, аналіз природнього перебігу моделі тварини були розподілені на дві експериментальні групи: 1-ша група – тварини, які піддавалися ізопротеренол-індукованому ураженню міокарду (50 мишей); 2 група, група порівняння (25 мишей) – інтактні миші, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними для визначення контрольних показників.

Застосовувались методи: електрокардіографія, модифікований тест примусового плавання для визначення толерантності до фізичного навантаження, а також проводилось морфологічне дослідження препаратів міокарда. В групі ізопротеренол-індукованої моделі ураження вводили у хвостову вену розчин ізопротеренола в дозі 100 мг/кг 5 діб поспіль. Початковою (0) добою створення моделі вважали останню добу введення ізопротеренола. В групі порівняння тварин, при порівнянні різних методик моделювання ураження, вводили 0,4 мл 0,9 % розчину NaCl.

Серед дослідної групи мишей на тлі створення ізопротеренол-індукованої моделі ураження число летальних випадків випадків склало 2,0 % (1 тварина) (рис. 4.1).

Вимір показників збудливості та провідності, толерантності до фізичного навантаження проводився до початку експерименту, на 4, 7 та 11 тижнях після моделювання. Результати навантажувальних тестів піддослідних тварин представлені на рисунках 4.2–4.3.

Час першого періоду активного плавання в групах піддослідних тварин наведено на рис. 4.2.

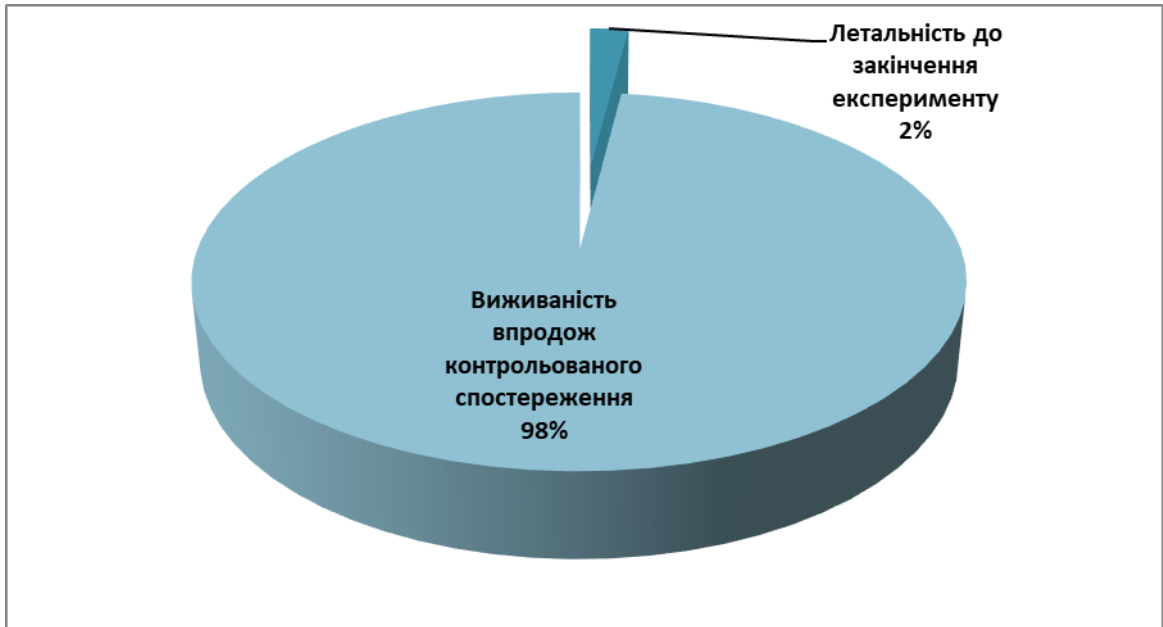


Рис. 4.1. Летальність тварин до закінчення експерименту на фоні ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду.

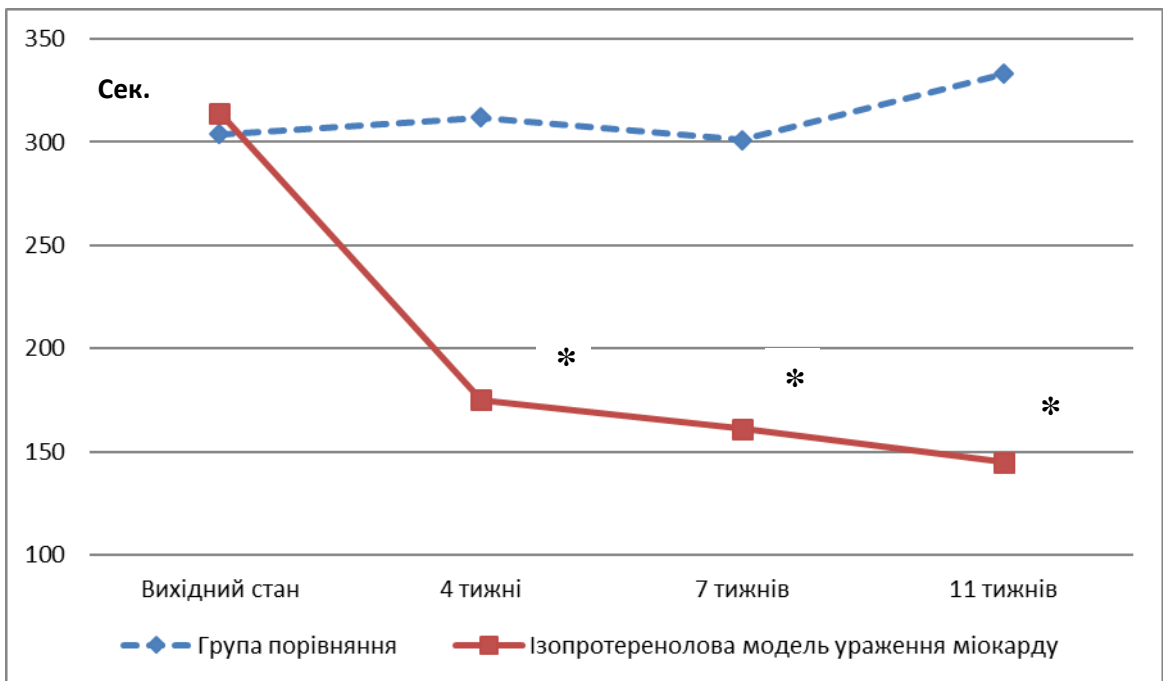


Рис. 4.2. Час першого періоду активного плавання в групі порівняння та при ізопротереноловій моделі ураження міокарда.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між дослідною групою та групою порівняння.

Як бачимо, час першого періоду активного плавання в групі контролю та при ізопротереноловій моделі ураження міокарда вірогідно не відрізнявся на початку дослідження та становив 304 ± 50 сек. проти 314 ± 58 сек.

Проте, через 4 тижні після формування ізопротеренол-індукованої моделі пошкодження міокарду час першого періоду активного плавання був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) та склав 175 ± 58 сек. проти 312 ± 102 сек. групи контролю.

Впродовж наступних періодів контрольованого спостереження – через 7 та 11 тижнів час першого періоду активного плавання залишався сталим в групі контролю, проте в групі, де проводилось моделювання ішемічної кардіоміопатії за рахунок введення ізопротеренолу, знизився в 1,95 та 2,16 разів порівняно з вихідним станом, та складав, відповідно 161 ± 34 сек. проти 301 ± 57 сек. та 145 ± 29 сек. проти 333 ± 84 сек, що було достовірно нижче ($p < 0,05$), ніж в групі контролю.

Загальний час плавання в групах піддослідних тварин зображено на рисунку 4.3.

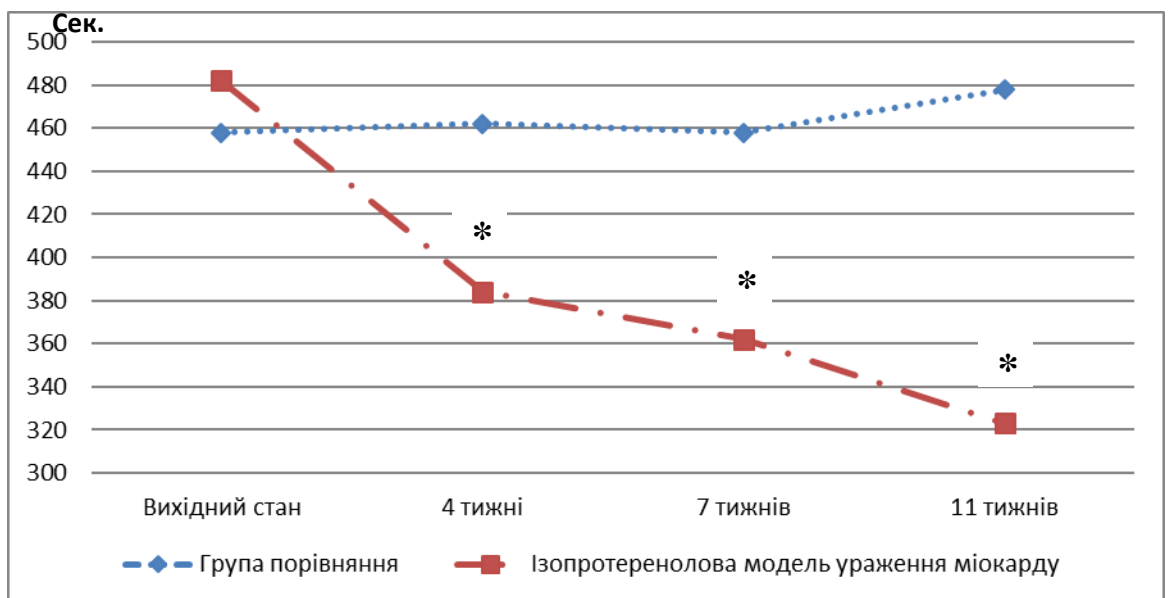


Рис. 4.3. Загальний час плавання в групі порівняння та при ізопротереноловій моделі ураження міокарда.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між дослідною групою та групою порівняння.

В групі порівняння загальний вихідний час плавання становив 458 ± 86 сек., що вірогідно не відрізнявся від дослідної групи (482 ± 94 сек., $p > 0,05$). Через 4 тижні показник становив 384 ± 67 сек. в дослідній групі проти 462 ± 54 сек. групі порівняння, знизившись в групі ізопротеренолової моделі ураження міокарда на 25,5 % ($p < 0,05$), через 7 тижнів – на 33,1 %, становивши 362 ± 65 сек. в дослідній групі проти 458 ± 74 сек. групи порівняння ($p < 0,05$). На 11 тижні контрольованого спостереження загальний час плавання складав в дослідній групі 323 ± 41 сек. проти 478 ± 48 сек. групи порівняння ($p < 0,05$).

Таким чином, загальний час плавання в групі ізопротеренолової моделі ураження міокарда знизився за 11 тижнів контрольованого спостереження на $159 \pm 22,7$ сек., на 49,2 %.

Серед лабораторних мишей із застосуванням ізопротеренолової моделі в нашій роботі не спостерігалось зниження толерантності до фізичного навантаження в пробі з модифікованим тестом примусового плавання у 3,38 разів. Натомість, було проведено оцінку діагностичної чутливості зменшення загального часу плавання через 11 тижнів контрольованого спостереження у лабораторних мишей та часу першого періоду активного плавання (критерій – зниження в 2 рази та більше порівняно з середнім показником, отриманим в групі порівняння при ізопротереноловій моделі ураження міокарда).

Дані діагностичної чутливості відображені в таблицях 4.1–4.2.

Діагностична цінність загального часу плавання через 11 тижнів контрольованого спостереження у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду відрізнялась невисокою, проте вірогідною чутливістю ($52,0[38,5-65,2]$), високою специфічністю ($92,0[75,0-97,7]$), вірогідними шансами ($12,5[2,7-58,6]$) та area under ROC curve ($72,0[63,3-80,7]$) (табл. 4.1).

Також, отримані вірогідні дані щодо діагностичної цінності часу першого періоду активного плавання у відтворенні ізопротеренолової моделі: чутливість є вищою, ніж для «загального часу плавання» ($76,0[62,5-85,7]$), специфічність – високою та вірогідною ($96,0[80,4-99,2]$), відношення

правдоподібності для позитивного тесту – 19,0[2,77–130,4], для негативного тесту – 0,25[0,15–0,41], відношення шансів – 76,0[9,3–622,5], area under ROC curve 86,0[78,9–93,1] (табл. 4.2).

Таблиця 4.1

Діагностична цінність загального часу плавання через 11 тижнів контролюваного спостереження у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду у співставленні з групою порівняння

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	52,0	[38,5–65,2]
Специфічність	92,0	[75,0–97,7]
Вірогідність хибно-позитивного тесту	8,0	[2,22–24,9]
Вірогідність хибно-негативного тесту	48,0	[34,8–61,4]
Відношення правдоподібності для позитивного тесту	6,50	[1,68–25,2]
Відношення правдоподібності для негативного тесту	0,52	[0,38–0,71]
Відношення шансів	12,5	[2,7–58,6]
Area under ROC curve	72,0	[63,3–80,7]

Таким чином, в цілому, за показником «толерантності до фізичного навантаження» ізопротеренолова модель ураження міокарду може використовуватись для відтворення моделі серцевої недостатності.

На наступному етапі проводився аналіз даних ЕКГ у мишей при формуванні ізопротеренолової моделі кардіоміопатії. Вихідні дані в групі порівняння та дослідній групах вірогідно не відрізнялись, що наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.2

Діагностична цінність часу першого періоду активного плавання через 11 тижнів контрольованого спостереження у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду у співставленні з групою порівняння

Показник	Прогностична цінність, %	[ДІ, 95 %]
Чутливість	76,0	[62,5–85,7]
Специфічність	96,0	[80,4–99,2]
Вірогідність хибно-позитивного тесту	4,0	[0,71–19,5]
Вірогідність хибно-негативного тесту	24,0	[14,3–37,4]
Відношення правдоподібності для позитивного тесту	19,0	[2,77–130,4]
Відношення правдоподібності для негативного тесту	0,25	[0,15–0,41]
Відношення шансів	76,0	[9,3–622,5]
Area under ROC curve	86,0	[78,9–93,1]

Таблиця 4.3

Вихідні дані ЕКГ в групі порівняння та ізопротеренолової моделі ішемічного ураження

Показник ЕКГ	Порівняння n=25	Дослід n=50	p
Частота серцевих скорочень/хв.	420±38,9	408±42,4	>0,05
Амплітуда R, мВ (II-III відведення)	0,27±0,11	0,28±0,09	>0,05
P, мс	15,6±5,61	16,2±4,81	>0,05
QRS, мс	13,8±3,41	13,4±4,11	>0,05
QT, мс	67,8±15,2	67,4±13,8	>0,05
T, мВ	0,09±0,04	0,08±0,03	>0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників в дослідній групі та групі порівняння.

В усіх тварин, при включенні в дослідження на ЕКГ верифіковано синусовий ритм. Частота серцевих скорочень в середньому складала $420 \pm 38,9$ та $408 \pm 42,4$ уд./хв. Ширина комплексу QRS – $13,8 \pm 3,41$ та $13,4 \pm 4,11$ мс. Окрім того, в усіх відведеннях зареєстровано позитивний зубець Р тривалістю $15,6 \pm 5,61$ та $16,2 \pm 4,81$ мс. Зубець R був присутній в усіх відведеннях висотою $0,27 \pm 0,11$ та $0,28 \pm 0,09$ мВ. Тривалість сегменту QT складала $67,8 \pm 15,2$ та $67,4 \pm 13,8$ мс. Амплітуда зубця Т складала $0,09 \pm 0,04$ та $0,08 \pm 0,03$ мВ.

Зміни частоти серцевих скорочень в ізопротереноловій моделі ураження міокарда за період контрольованого спостереження наведені на рисунку 4.4.

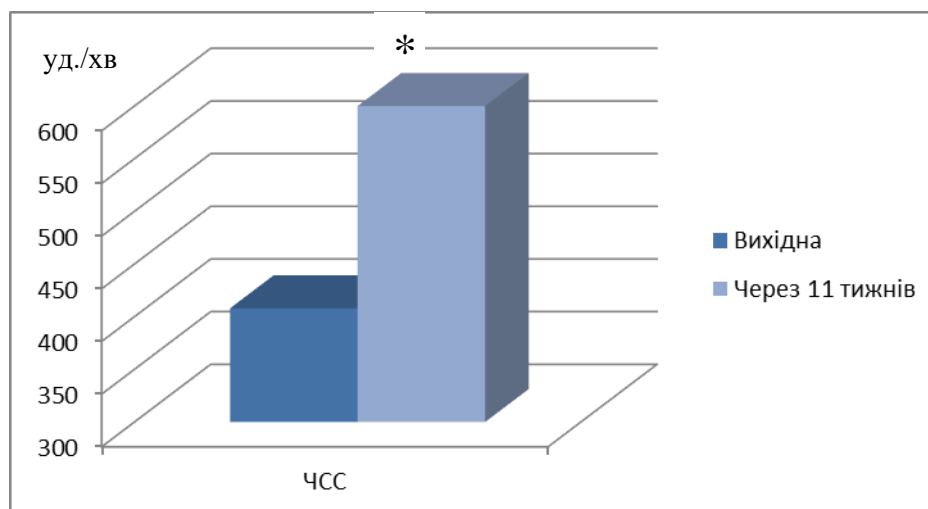


Рис. 4.4. Зміни частоти серцевих скорочень при створенні ізопротеренолової моделі ураження міокарда через 11 тижнів.

Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження.

Приріст ЧСС в динаміці спостереження становив 47,0% (з $408 \pm 37,9$ до $600 \pm 54,2$ уд./хв., $p < 0,05$).

Показники, що характеризують тривалість зубця Р, комплексу QRS та інтервалу QT (мс) в динаміці спостереження на моделі ізопротеренолового ішемічного ураження міокарда представлені на рисунках 4.5–4.6. Як бачимо, у мишей лінії FVB, після введення розчину ізопротеренола в дозі 100 мг/кг через 11 тижнів спостерігалось подовження тривалості зубця Р (з $16,2 \pm 1,27$

до $19,4 \pm 1,18$ мс, $p < 0,05$) та комплексу QRS (з $13,4 \pm 3,15$ до $18,7 \pm 2,92$ мс, $p < 0,05$) (рис. 4.5). Інтервал QT збільшувався з $67,4 \pm 6,78$ до $81,8 \pm 7,11$ ($p < 0,05$) в моделі ізопротеренолового ішемічного ураження (рис. 4.6).

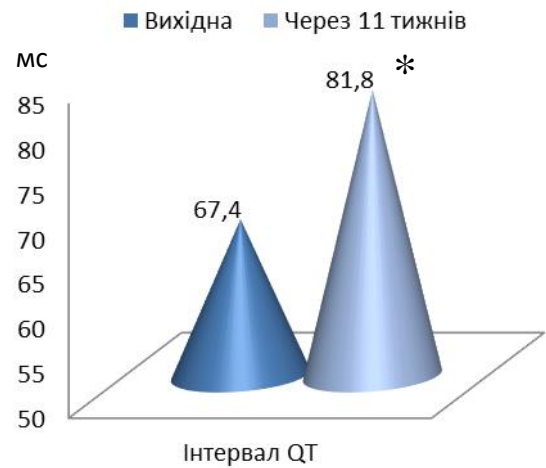
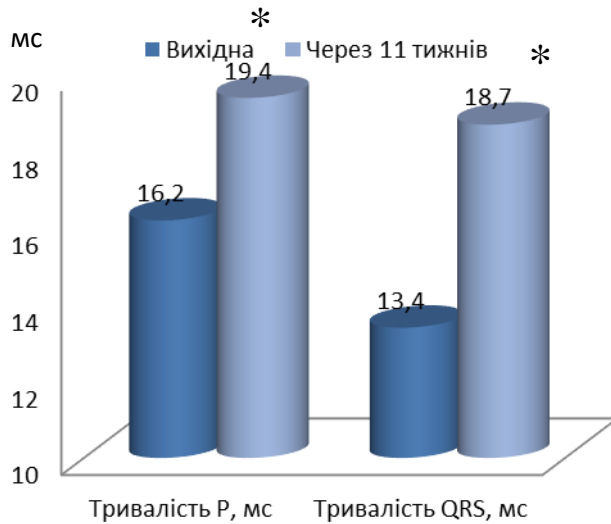


Рис. 4.5. Зміни тривалості зубця P та комплексу QRS при створенні ізопротеренолової моделі ураження міокарда через 11 тижнів.

Рис. 4.6. Зміни тривалості інтервалу QT при створенні ізопротеренолової моделі ураження міокарда через 11 тижнів.

Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження.

Амплітуда зубця R змінювалась наступним чином: спостерігалось зниження з $0,28 \pm 0,12$ до $0,18 \pm 0,09$ мВ ($p < 0,05$). Результати представлені на рисунку 4.7.

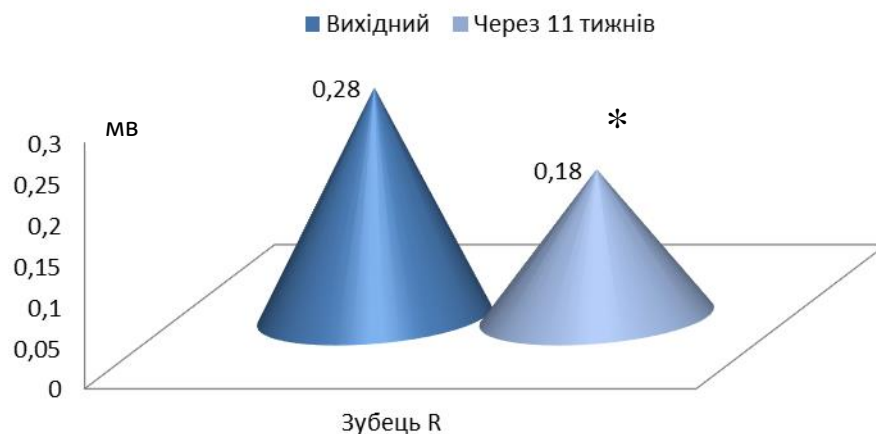


Рис. 4.7. Зміни амплітуди зубця R при створенні ізопротеренолової моделі ураження міокарда через 11 тижнів.

Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження.

В той же час, через 7 та 11 тижнів після введення фізіологічного розчину в групі порівняння не відзначали патологічних відхилень на електрокардіограмах тварин. Зберігався синусовий ритм з частотою серцевих скорочень 420 уд/хв., збереженням нормальною тривалості комплексу QRS, зубця Р та інтервалу QT. Порушень у провідності та збудження не верифіковано. Порушення коронарного кровотоку були відсутніми.

Таким чином, в групі тварин з ізопротеренол-індукованою моделлю при електрокардіографічному дослідженні виявлено значну тахікардію (47 тварин, 94,0 %), розширення (44 тварини, 88,0 %) і розщеплення (36 тварин, 72,0 %) комплексу QRS, поодинокі шлуночкові екстрасистоли (45 тварин, 90,0 %), у частини тварин даної групи спостерігалася внутрішньошлуночкова блокада, в ряді випадків – електричну альтернацію комплексу QRS (26 тварин, 52,0 %), рідше – депресію (18 тварин, 36,0 %) або елевацію (12 тварин, 24,0 %) сегмента ST, негативний Т (22 тварини, 44,0 %).

Частоту виникнення електрофізіологічних ознак ураження міокарда при ізопротереноловій моделі наведено на рисунку 4.8.

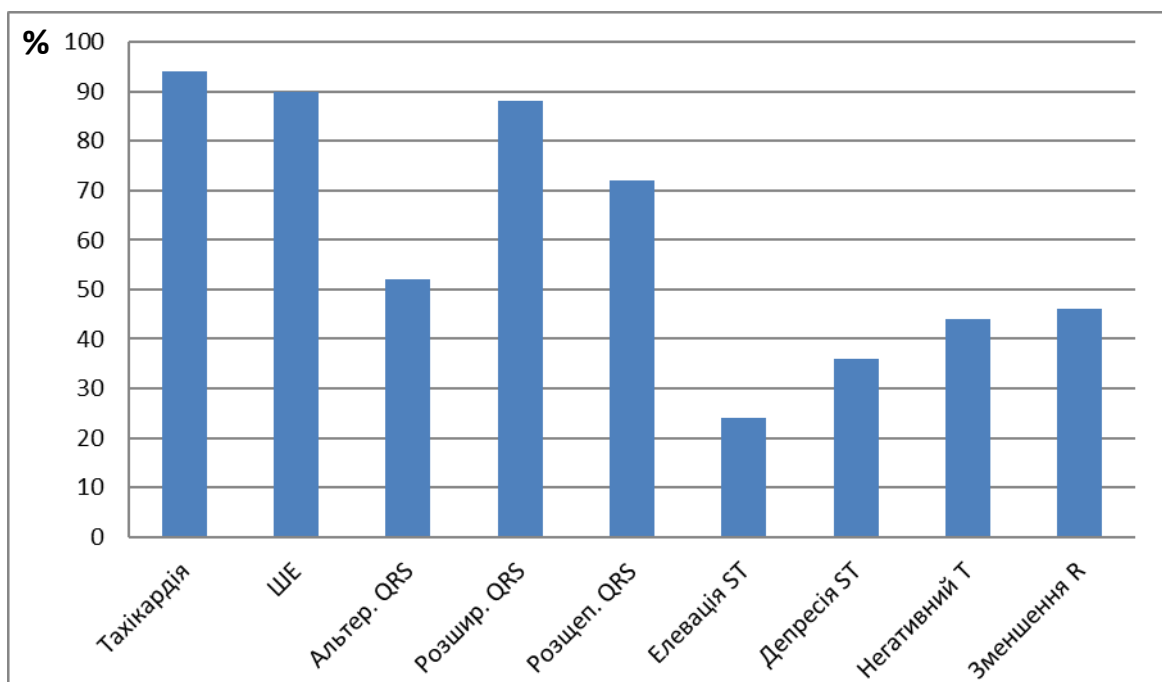


Рис. 4.8. Частота виникнення електрофізіологічних ознак ураження міокарда при ізопротереноловій моделі.

Діагностична цінність ЕКГ-ознак у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду наведена в таблиці 4.4.

Зокрема, в таблиці 4.4 представлено діагностичну цінність тахікардії (zareєстрованої на ЕКГ) через 11 тижнів контрольованого спостереження у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду. Дана ознака відрізнялась високою чутливістю (92,0 [81,1–96,8]) та специфічністю (84,0 [65,3–93,6]) з одночасно низькими показниками хибних результатів – як хибно-позитивного (16,0 [6,40–34,6]), так і хибно-негативного (8,0 [3,15–18,8]). Параметри, що характеризують відношення шансів та area under ROC curve були вірогідними та високими – 60,4[13,8–264,9] та 88,0[79,9–96,1].

Також високою була прогностична цінність виникнення шлуночкових екстрасистоли у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду: чутливість – 90,0 % [78,6–95,6], специфічність – 96,0 % [80,4–99,2], вірогідність хибно-позитивного тесту – 4,0 % [0,71–19,5], хибно-негативного – 10,0 % [4,35–21,3], з достовірними «шансами» (21,6 [2,39–195,6]) та area under ROC curve (93,0 [87,3–98,7]). Електрична альтернація комплексу QRS при введенні ізопротеренолу спостерігалась рідше, тому діагностична чутливість даної ознаки становила 52,0 % [38,5–65,2], з достатньою специфічністю – 88,0 % [70,0–95,8] та високим показником area under ROC curve – 70,0 % [60,6–79,4]. Розширення комплексу QRS через 11 тижнів при створенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду верифікувалось значно частіше, ніж альтернація, прогностична цінність ознаки наведена в таблиці 4.4. Як бачимо, чутливість – 88,0 % [76,2–94,3], специфічність – 96,0 % [80,4–99,2], низька вірогідність хибних результатів (позитивного тесту – 4,0 % [0,71–19,54], негативного – 12,0 % [5,62–23,8]). Також для цієї ознаки встановлено вірогідне «відношення шансів» (17,6[2,0–154,8]). Значення було більшим за 50,0 % та верифіковано на рівні 92,0 % [86,1–97,9]. Подібними були результати, що враховували діагностичну цінність розщеплення комплексу QRS через 11 тижнів після введення ізопротеренолу:

Таблиця 4.4

**Діагностична цінність ЕКГ-ознак через 11 тижнів контрольованого спостереження у відтворенні
ізопротеренолової моделі ураження міокарду**

Показник	Тахікардія	ЕС	Альтернація QRS	Розширення QRS	Розщеплення QRS	Елевація ST	Депресія ST	Вольтаж R
Чутливість	92,0 [81,1-96,8]	90,0 [78,6-95,6]	52,0 [38,5-65,2]	88,0 [76,2-94,3]	72,0 [58,3-82,5]	24,0 [14,3-37,4]	36,0 [24,1-49,8]	46,0 [32,9-59,6]
Специфічність	84,0 [65,3-93,6]	96,0 [80,4-99,2]	88,0 [70,0-95,8]	96,0 [80,4-99,2]	92,0 [75,0-97,7]	92,0 [75,0-97,7]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]
Вірогідність хибно- позитивного тесту	16,0 [6,40-34,6]	4,0 [0,71-19,5]	12,0 [4,17-29,9]	4,0 [0,71-19,54]	8,0 [2,22-24,9]	8,0 [2,22-24,9]	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,5]
Вірогідність хибно- негативного тесту	8,0 [3,15-18,8]	10,0 [4,35-21,3]	48,0 [34,8-61,4]	12,0 [5,62-23,8]	28,0 [17,4-41,6]	76,0 [62,5-85,7]	64,0 [50,1-75,8]	54,0 [40,4- 67,03]
Відношення правдоподібності для позитивного тесту	5,75 [2,33-14,1]	22,5 [3,29-153,8]	4,33 [1,45-12,9]	22,0 [3,22-150,5]	9,0 [2,36-34,3]	3,0 [0,73-12,3]	21,50 [3,14-147]	11,5 [1,65-80,3]
Відношення правдоподібності для негативного тесту	0,10 [0,04-0,25]	0,10 [0,05-0,24]	0,55 [0,39-0,75]	0,13 [0,06-0,27]	0,30 [0,19-0,48]	0,83 [0,68-1,0]	0,15 [0,07-0,29]	0,56 [0,43-0,74]
Відношення шансів	60,4 [13,8-264,9]	21,6 [2,39-195,6]	7,9 [2,1-30,0]	17,6 [2,0-154,8]	29,6 [6,1-142,3]	20,4 [4,3-96,9]	13,5 [1,7-108,3]	20,4 [2,6-163,0]
Area under ROC curve	88,0 [79,9-96,1]	93,0 [87,3-98,7]	70,0 [60,6-79,4]	92,0 [86,1-97,9]	82,0 [73,8-90,2]	58,0 [50,0-66,0]	66,0 [58,3-73,7]	71,0 [63,1-78,9]

чутливість 72,0 % [58,3–82,5], специфічність – 92,0 % [75,0–97,7], відношення шансів 29,6 % [6,1–142,3], area under ROC curve 82,0 % [73,8–90,2] (табл. 4.4). Натомість, прогностична цінність ознак, які є характерними для ішемічних змін міокарду в ізопротеренолової моделі була невисокою.

Зокрема, показник чутливості при розрахунку діагностичної цінності елевації сегмента ST становив 24,0 % [14,3–37,4], з низьким значенням хибно-позитивного тесту 8,0 % [2,22–24,9], проте високим – хибно-негативного (76,0 % [62,5–85,7]). Останній факт, а також показник area under ROC curve, що наближається до 50,0 % (58,0 % [50,0–66,0]) свідчить про те, що елевація сегмента ST не може використовуватись для оцінки хронічного ураження міокарда (табл. 4.4). Подібні результати отримані при оцінці прогностичної цінності депресії сегмента ST та наявності негативного зубця T (табл. 4.4). Діагностична чутливість для депресії сегмента ST встановлена на рівні 24,0 % [14,3–37,4], вірогідність хибно-негативного тесту – на рівні 76,0 % [62,5–85,7], показник area under ROC curve – 66,0 % [58,3–73,7]. Для негативного зубця T у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду показники діагностичної цінності були вищими, ніж для депресії та елевації сегмента ST (табл. 4.4).

Таким чином, динаміка ЕКГ ознак, яка відмічена у ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду є більш характерною для хронічних станів, тому ця модель може застосовуватись для відтворення ішемічної кардіоміопатії в експерименті.

Наступним кроком було вивчення морфологічних ознак ураження міокарду в ізопротеренол-індукованій моделі шляхом аналізу гістологічних зрізів, отриманих в порівняльній та дослідній групах мишей лінії FVB через 11 тижнів спостереження. Результати наведені на рисунка 4.9.1–4.9.4. та в таблицях 4.14–4.25.

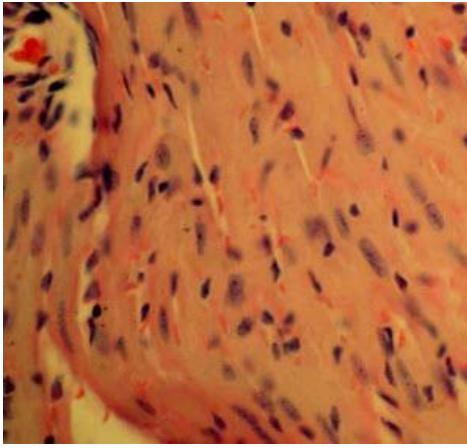


Рис. 4.9.1. Група порівняння, 11 тижнів спостереження. Забарвлення гемотаксилін-еозин, збільшення x400.

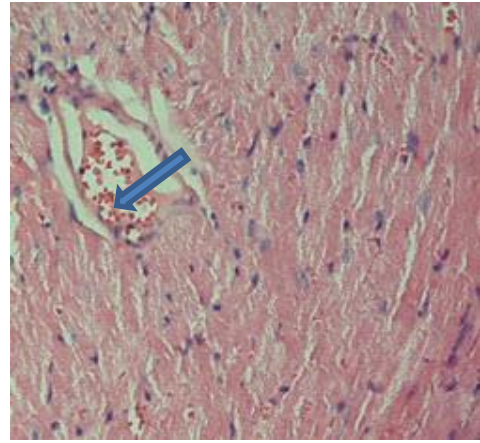


Рис. 4.9.2. Ізопротеренол-індукована модель ураження, 11 тижнів спостереження, набряк артеріоли. Забарвлення гемотаксилін-еозин, збільшення x200.

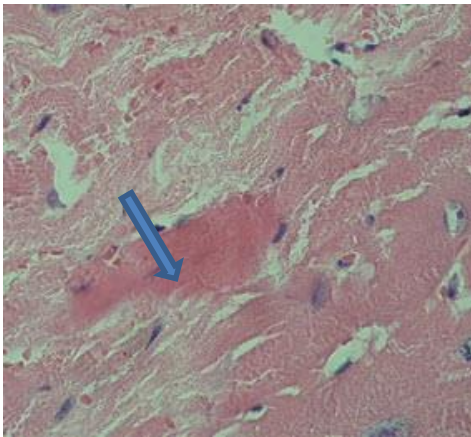


Рис. 4.9.3. Ізопротеренол-індукована модель ураження, 11 тижнів спостереження, розволокнення міофібрил. Забарвлення гемотаксилін-еозин, збільшення x400.

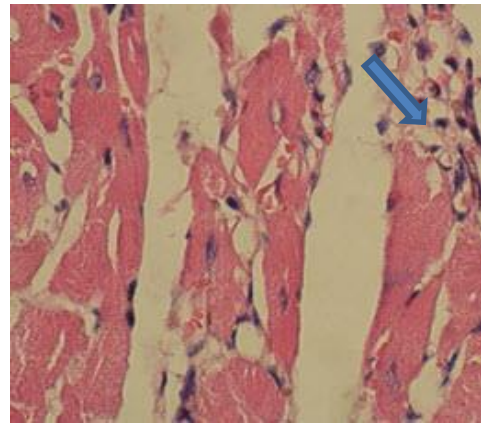


Рис. 4.9.4. Ізопротеренол-індукована модель ураження, 11 тижнів спостереження, набряк та некроліз кардіоміцитів, колагенізація зон некрозу. Забарвлення гемотаксилін-еозин, збільшення x400.

Зокрема, на гістологічному зрізі міокарду самки миші лінії FVB порівняльної групи (вік 6 міс.) на фоні введення фізіологічного розчину спостерігається нормальна морфологічна картина – з доброю візуалізацією еухроматину та ядер, кровонаповненням капілярів, судини не розширені, стінки без ознак спазму та набряку (рис. 4.9.1).

При відтворенні ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарда на 11 тижні спостереження (рис. 4.9.2–4.9.4) найбільш типовими ознакам

були: розширення, периваскулярний набряк артеріол та венул, набряк ендотеліоцитів (рис. 4.9.2); в ряді випадків верифікувалась конденсація ядерного хроматину кардіоміоцитів з набряком цитоплазми, розволокненням міофібрил (рис. 4.9.3), в інших випадках – набряк та некроліз кардіоміоцитів, колагенізація зон некрозу, набряк периваскулярного простору (рис. 4.9.4).

За аналізу всієї сукупності патологічних морфологічних змін та їх частоти серед тварин, на яких відтворювалась ізопротеренол-індукована модель ураження було отримано наступні результати (рис. 4.10). Як бачимо, набряк ядер кардіоміоцитів верифіковано у 26 випадках (52,0 %), гетерохоматизацію ядер кардіоміоцитів – у 29 тварин (58,0 %), гіпертрофію ядер кардіоміоцитів – у 9 (18,0 %), набряк цитоплазми кардіоміоцитів – 30 (60,0 %), розриви ланцюжків кардіоміоцитів – 31 (62,0 %), звивистість ланцюжків кардіоміоцитів – 34 (68,0 %), контрактури кардіоміоцитів – у 38 тварин (76,0 %), набряк периваскулярного простору – в 84,0 % (42 тварини), міграцію клітин – лімфоцитів та фібробластів до периваскулярного простору – у 45 тварин (90,0 %), кровонаповнення капілярів – у 22 (44,0 %), кровонаповнення артеріол та венул – у 24 (48,0 %), фіброзогенез – у 86,0 % випадків (43 тварини). Частота виникнення морфологічних ознак ураження міокарда при ізопротереноловій моделі (рис. 4.10).

На наступному етапі роботи було проведено оцінку діагностичної цінності морфологічних ознак при відтворенні ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду (табл. 4.5–4.6). Прогностична цінність набряку ядер кардіоміоцитів була виражена у вигляді чутливості на рівні 52,0 % [38,5–65,2], специфічності – 96,0 % [80,4–99,2], вірогідному відношенні шансів (26,0 % [3,3–207,3]) та високому значенні area under ROC curve (74,0 % [66,1–81,9]) (табл. 4.5). В той же час, даний показник давав високу вірогідність хибно-негативного результату – 48,0 % [34,8–61,4]. Гетерохоматизація ядер кардіоміоцитів у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду була представлена у вигляді 58,0 % [44,2–70,6]

чутливості, високій специфічності – 96,0 % [80,4–99,2], вірогідному «відношенні шансів» (33,1 % [4,2–264,7]) та високому показникові area under ROC curve (77,0 % [69,2–84,8]). Проте вірогідність хибно-негативного тесту також була високою та сягала 42,0 % [29,3–55,7], (табл. 4.5).

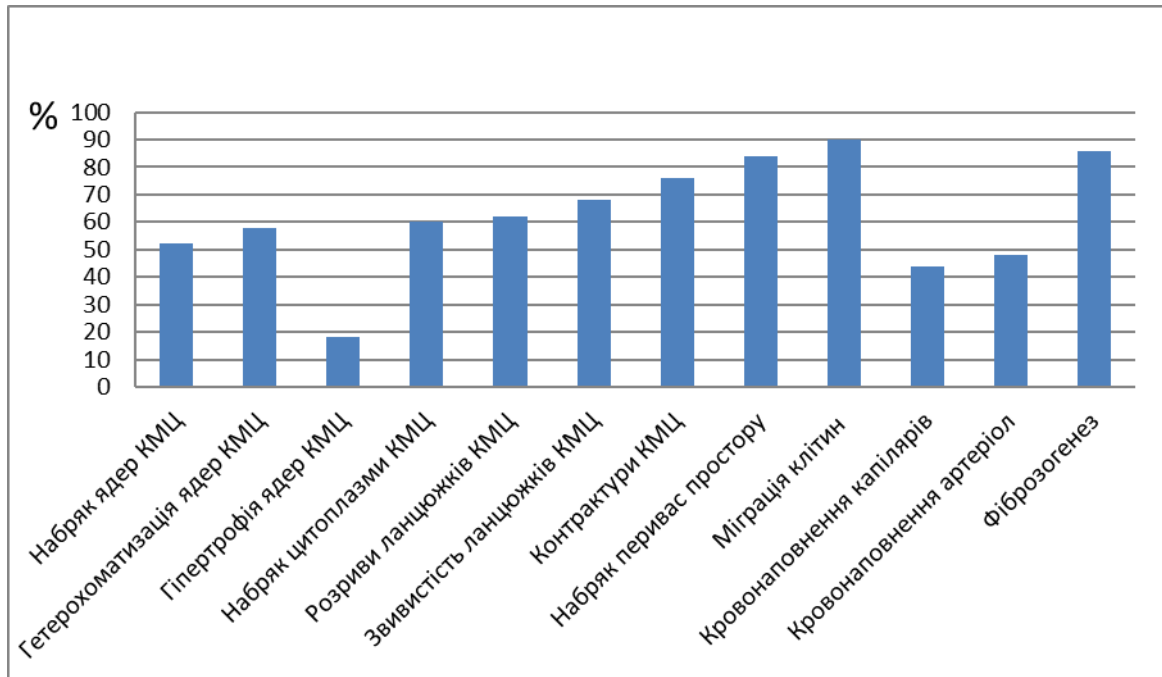


Рис. 4.10. Частота виникнення морфологічних ознак ураження міокарда при ізопротереноловій моделі.

Діагностична цінність гіпертрофії ядер кардіоміоцитів була найнижчою серед всіх морфологічних ознак, чутливість становила 18,0 % [9,77–30,8], відношення шансів було невірогідним – 5,3 % [0,6–44,2], area under ROC curve – наближалось до 50,0 % (57,0 % [50,4–63,6]), вірогідність хибно-негативного результату сягала 82,0 % [69,2–90,2] (табл. 4.5).

Набряк цитоплазми кардіоміоцитів у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду був частою морфологічною ознакою, його прогностична цінність була виражена високою чутливістю (60,0 % [46,1–72,3]) та специфічністю (96,0 % [80,46–99,29]), вірогідними «шансами» – 36,0 % [4,5–287,8] та високим area under ROC curve – 78,0 % [70,2–85,8]. Проте, також було високим значення хибно-негативного тесту (40,0 % [27,6–53,8]) (рис. 4.5).

Чутливість розривів ланцюжків кардіоміоцитів у відтворенні ізопротеренолової моделі становила 62,0 % [48,1–74,1], специфічність – 96,0 % [80,4–99,2], відношення шансів – 39,2 % [4,9–313,5], area under ROC curve – 79,0 % [71,3–86,7]. Вірогідність хибно-негативного тесту досягала 38,0 % [25,8–51,8] (табл. 4.5).

Звивистість ланцюжків кардіоміоцитів характеризувалась прогностичною цінністю на рівні чутливості 68,0 % [54,1–79,2], специфічності 96,0 % [80,4–99,2], вірогідним відношенням шансів (51,0 % [6,3–411,0]) та високим значенням area under ROC curve (82,0 % [74,5–89,5]). Проте, вірогідність хибно-негативного тесту для цього показника залишалась достатньо високою – 32,0 % [20,7–45,8] (табл. 4.5).

Контрактури кардіоміоцитів на гістологічних зрізах через 11 тижнів після введення ізопротеренолу були частою ознакою, з високою діагностичною цінністю: чутливість – 76,0 % [62,5–85,7], специфічність – 96,0 % [80,4–99,2], відношення шансів – 76,0 % [9,3–622,5], area under ROC curve – 86,0 % [78,9–93,1]. Вірогідність хибно-негативного тесту – на рівні 24,0 % [14,3–37,4] (табл. 4.5).

Чутливість набряку периваскулярного простору становила 84,0 % [71,4–91,6], специфічність – 96,0 % [80,4–99,2]. Виявлено також високі «шанси» 126,0 [14,8–1069,3] та area under ROC curve (90,0 % [83,6–96,4]), низьку вірогідність хибно-позитивного (4,0 % [0,71–19,5]) та хибно-негативного (16,0 % [8,34–28,5]) тестів (табл. 4.6). Міграція клітин (лімфоцити, фібробласти) до периваскулярного простору була наділена високою прогностичною цінністю у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду: висока чутливість (90,0 % [78,6–95,6]), висока специфічність (96,0 % [80,4–99,2]), вірогідне відношення шансів (21,6 % [2,39–195,6]), високе area under ROC curve (93,0 % [87,3–98,7]). Ці факти підтверджуються також низькою вірогідністю хибно-позитивного (4,0 % [0,71–19,5]) та хибно-негативного (10,0 % [4,35–21,3]) тестів (рис. 4.6).

Таблиця 4.5

Діагностична цінність морфологічних ознак у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду

Показник	Набряк ядер КМЦ	Гетерохроматизація ядер КМЦ	Гіпертрофія ядер КМЦ	Набряк цитоплазми КМЦ	Звивистість ланцюжків КМЦ	Розриви ланцюжків КМЦ	Контрактури КМЦ
Чутливість	52,0 [38,5-65,2]	58,0 [44,2-70,6]	18,0 [9,77-30,8]	60,0 [46,1-72,3]	62,0 [48,1-74,1]	68,0 [54,1-79,2]	76,0 [62,5-85,7]
Специфічність	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,46%-99,29]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]
Вірогідність хибно-позитивного тесту	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,54]	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,7-19,54]	4,0 [0,71-19,5]
Вірогідність хибно-негативного тесту	48,0 [34,8-61,4]	42,0 [29,3-55,7]	82,0 [69,2-90,2]	40,0 [27,6-53,8]	38,0 [25,8-51,8]	32,0 [20,7-45,8]	24,0 [14,3-37,4]
Відношення правдоподібності для позитивного тесту	13,0 [1,87-90,3]	14,5 [2,09-10,3]	4,50 [0,60-33,57]	15,0 [2,17-103,7]	15,5 [2,24-107,06]	17,0 [2,47-117,0]	19,0 [2,77-130,4]
Відношення правдоподібності для негативного тесту	0,50 [0,37-0,67]	0,44 [0,31-0,61]	0,85 [0,73-0,99]	0,42 [0,29-0,59]	0,40 [0,28-0,57]	0,33 [0,22-0,50]	0,25 [0,15-0,41]
Відношення шансів	26,0 [3,3-207,3]	33,1 [4,2-264,7]	5,3 [0,6-44,2]	36,0 [4,5-287,8]	39,2 [4,9-313,5]	51,0 [6,3-411,0]	76,0 [9,3-622,5]
Area under ROC curve	74,0 [66,1-81,9]	77,0 [69,2-84,8]	57,0 [50,4-63,6]	78,0 [70,2-85,8]	79,0 [71,3-86,7]	82,0 [74,5-89,5]	86,0 [78,9-93,1]

Таблиця 4.6

**Діагностична цінність морфологічних ознак у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду
(продовження)**

Показник	Набряк периваскулярного простору	Кровонаповнення капілярів	Кровонаповнення артеріол	Фіброзогенез
Чутливість	84,0 [71,4-91,6]	44,0 [31,1-57,6]	48,0 [34,8-61,4]	86,0 [73,8-93,0]
Специфічність	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]	96,0 [80,4-99,2]
Вірогідність хибно- позитивного тесту	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,5]	4,0 [0,71-19,5]
Вірогідність хибно- негативного тесту	16,0 [8,34-28,5]	56,0 [42,3-68,8]	52,0 [38,5-65,2]	14,0 [6,95-26,1]
Відношення правдоподібності для позитивного тесту	21,0 [3,07-143,8]	11,0 [1,57-76,9]	12,0 [1,72-83,6]	21,50 [3,14-147,1]
Відношення правдоподібності для негативного тесту	0,17 [0,09-0,32]	0,58 [0,45-0,76]	0,54 [0,41-0,72]	0,15 [0,07-0,29]
Відношення шансів	126,0 [14,8-1069,3]	18,9 [2,4-150,5]	22,2 [2,8-176,6]	14,7 [1,71-127,0]
Area under ROC curve	90,0 [83,6-96,4]	70,0 [62,1-77,9]	72,0 [64,1-79,9]	91,0 [84,8-97,2]

Кровонаповнення капілярів у відтворенні ізопротеренолової моделі було ознакою з низькою чутливістю – 44,0 % [31,1–57,6] та високою вірогідністю хибно-негативного тесту (56,0 % [42,3–68,8]). В той же час, відношення шансів було вірогідним – 18,9 % [2,4–150,5], area under ROC curve характеризувалось високим показником – 70,0 % [62,1–77,9] (рис. 4.7).

Подібні результати отримані також для такої ознаки як кровонаповнення артеріол та венул: чутливість – 48,0 % [34,8–61,4], вірогідність хибно-негативного тесту – 52,0 % [38,5–65,2] (табл. 4.6).

Проте, важливим у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду є діагностична цінність фіброзогенезу, що дозволяє проводити співставлення даної моделі з хронічним ішемічним ураженням міокарда, зокрема, ішемічною кардіоміопатією (табл. 4.7). Чутливість та специфічність фіброзогенезу при ураженні міокарда мишей ізопротеренолом була високою та становила 86,0 % [73,8–93,0] і 96,0 % [80,4–99,2] відповідно, вірогідність «хибних» тестів була низькою та становила 4,0 % [0,71–19,5] для хибно-позитивного 14,0 % [6,95–26,1] – для хибно-негативного тесту, відношення шансів було вірогідним та встановлено на рівні 14,7 % [1,71–127,0], area under ROC curve – на рівні 91,0 % [84,8–97,2] (табл. 4.6).

Таким чином, застосування в експерименті розчину ізопротеренолу (в дозі 100 мг/кг) в 0,1 мл. 0,9 % розчину NaCl, дозволило змодельовати пошкодження міокарду підтверджене електрофізіологічним та морфологічним методами.

Динаміка ЕКГ-ознак у ізопротеренол-індукованій моделі є більш характерною для хронічних патологічних станів. При гістологічному дослідженні у випадку ізопротеренол-індукованого пошкодження міокарду спостерігається як набряк, так і гетерохроматизація ядер кардіоміоцитів, гіпертрофія ядер кардіоміоцитів, зареєстрований виражений набряк цитоплазми кардіоміоцитів та звивистість ланцюжків кардіоміоцитів, загибель клітин, розрив ланцюжків кардіоміоцитів, що є проявом руйнування вставних дисків між кардіоміоцитами. Також спостерігаються виражені

контрактури кардіоміоцитів, що свідчить про значне ураження енергетичної системи клітин. Окрім того, верифіковано набряк периваскулярного простору, що є доказом виражених змін судинного ендотелію та проникності судинної стінки. Порушується кровонаповнення артеріол, капілярів та венул.

Все це формує передумови для порушення процесів нормального самовідновлення і є характерною ознакою хронічного ураження серцевого м'язу.

Таким чином, провівши аналіз ізопротеренолової моделі пошкодження міокарду в експерименті можна зробити висновок, що вона спричиняє глибокі та стійкі ураження кардіоміоцитів, що зберігаються до 11 тижня спостереження. Це свідчить про стабільність моделі, а також підтверджує той факт, що ізопротеренол-індуковане ураження відповідає змінам, характерним для хронічного ураження серця та може використовуватись для відтворення моделі серцевої недостатності в експерименті.

4.2. Безпека введення стовбурових клітин кордової крові в експерименті

Наступним завданням роботи було провести оцінку безпеки введення стовбурових клітин кордової крові в експерименті при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду, яка в достатньому ступені відповідає хронічному ураженню серця.

З цією метою було використано 25 білих статевозрілих мишах-самках лінії FVB з вихідною масою тіла 25–30 г. («Модель+СКПК»), з яких сформували основну групу, 25 –групу порівняння («Модель»).

Всім тваринам даної серії експерименту через 3 тижні після моделювання кардіоміопатії проводили трансплантацію СК в об'ємі 100 мкл ($1 \cdot 10^6$ ядромісних клітин), суспензію яких отримували шляхом розморожування зразків на водяній бані при температурі 40 °С.

Серед побічних дій після введення стовбурових клітин пуповинної крові було виявлено значну тахікардію (515–560 уд./хв., в середньому –

530±56,0), що, вочевидь, було обумовлено реакцією організму на трансплантацію (рис. 4.11).

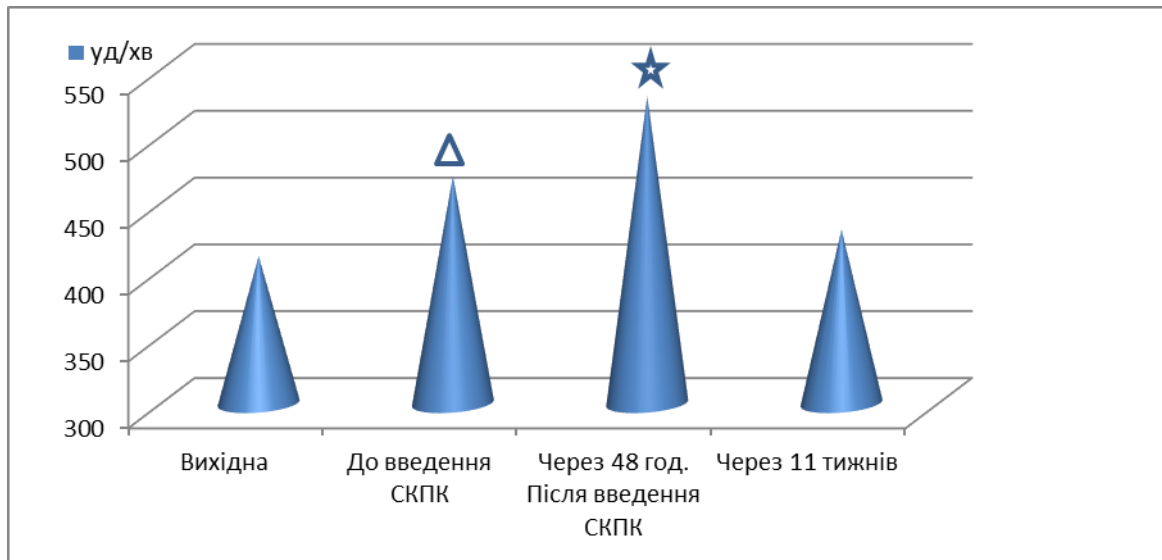


Рис. 4.11. Динаміка частоти серцевих скорочень в ранньому періоді після введення СКПК в ізопротеренолоновій моделі ураження міокарда.

Примітка: Δ – вірогідна різниця показників між вихідним станом та перед введенням СКПК ($p<0,05$); ☆ – вірогідна різниця показників на фоні сформованої ізопротеренолонової моделі ураження та через 48 годин після введення СКПК ($p_1<0,05$).

Як бачимо, вихідна ЧСС (до формування ізопротеренолонової моделі ураження) становила 410±35,0 уд./хв., через 3 тижні після введення СКПК – 470±41 уд./хв., через 48 годин після введення СКПК – 530±44 уд./хв., ($p_1<0,05$) (рис. 4.11).

Було також встановлено поглиблення депресії сегменту ST, у більшості піддослідних тварин спостерігалось більш виражене розширення комплексу QRS – до 24,3±4,5 мс (рис. 4.12, $p<0,05$).

Також відмічено незначне зниження вольтажу зубців R на ЕКГ, проте отримані зміни були невірогідними ($p>0,05$, рис. 4.13) – з 0,21±0,09 до 0,18±0,06 мВ ($p_1>0,05$), при співставленні з висотою зубця R, отриманій в ізопротеренолоновій моделі ураження міокарда. Результати представлені на рисунку 4.13.

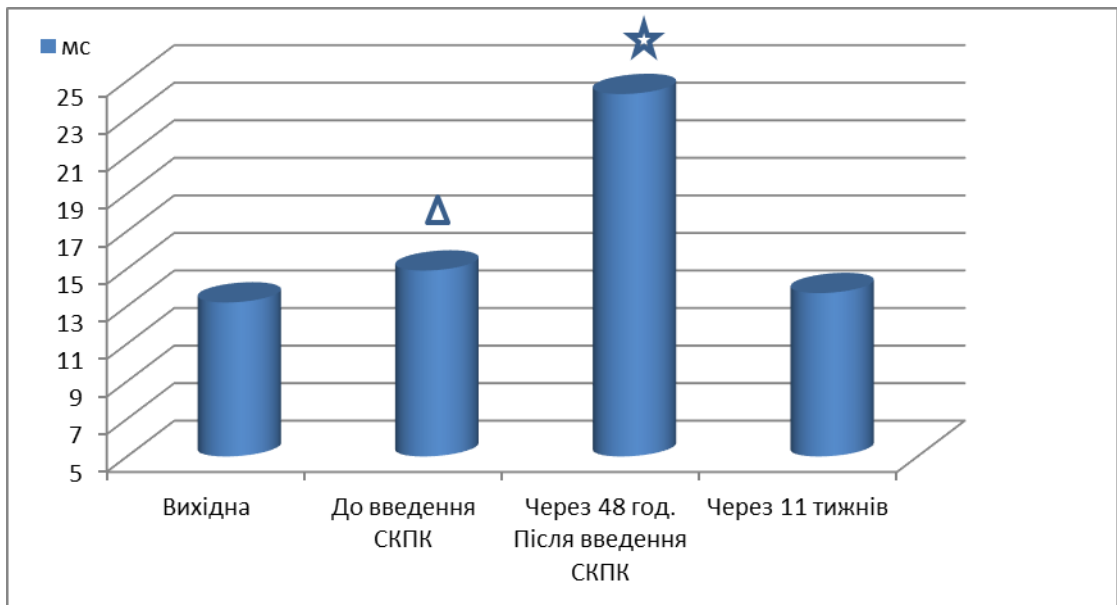


Рис. 4.12. Динаміка тривалості комплексу QRS в ранньому періоді після введення СКПК в ізопротеренолоновій моделі ураження міокарда.

Примітка: Δ – вірогідна різниця показників між вихідним станом та перед введенням СКПК ($p < 0,05$); \star – вірогідна різниця показників на фоні сформованої ізопротеренолонової моделі ураження та через 48 годин після введення СКПК ($p_1 < 0,05$).

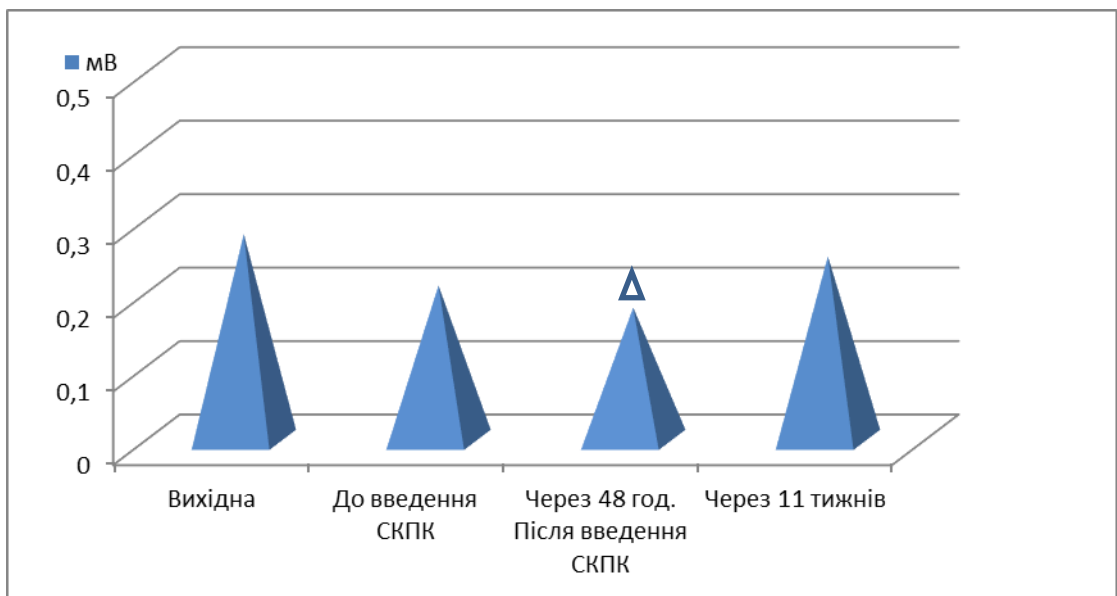


Рис. 4.13. Динаміка вольтажу зубця R в ранньому періоді після введення СКПК в ізопротеренолоновій моделі ураження міокарда.

Примітка: Δ – вірогідна різниця показників між вихідним станом та перед введенням СКПК ($p < 0,05$).

Розподіл частоти ранніх побічних реакцій в експерименті наведено на рисунку 4.14.

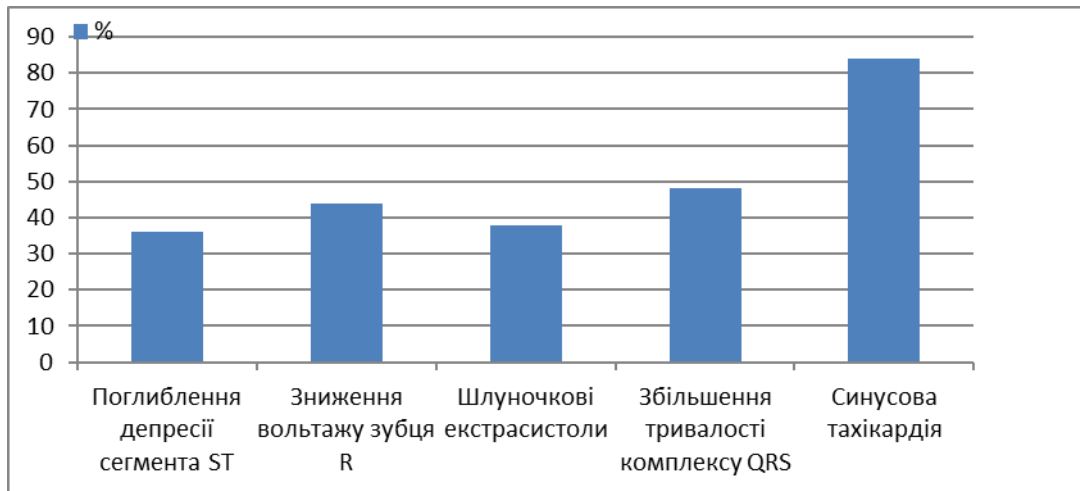


Рис. 4.14. Частота ранніх побічних реакцій при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові в експерименті.

Як бачимо, ранні побічні реакції були представлені поглибленням депресії сегменту ST в 36,0% (18 тварин), зниженням вольтажу зубця R – 44,0 % (22 тварини), подовженням тривалості комплексу QRS – 48,0 % (24 тварини), розвитком шлуночкових екстрасистол у 38,0 % (19 тварин), розвитком синусової тахікардії в 84,0 % випадків (42 тварини) (рис. 4.14). Проте, всі вони були тимчасовими та проходили до 11 тижня спостереження.

Окрім того, з метою оцінки присутності донорських клітин в міокарді мишей лінії FVB через 48 год. після трансплантації, було застосовано комбінацію флуоресцентної мікроскопії (рис. 4.15.1–4.15.2) та фазового контрасту, рис. 4.16.

Згідно отриманих результатів присутність донорських клітин в міокарді через 48 годин становила 0,0032 % (рис. 4.16).

Летальних випадків серед тварин, яким вводились СКПК впродовж контрольованого періоду спостереження зареєстровано не було. Таким чином, було доведено безпеку застосування СКПК в експерименті при ізопротереноловій моделі ураження міокарда, без розвитку фатальних побічних реакцій, проте за наявності ряду транзиторних реакцій.

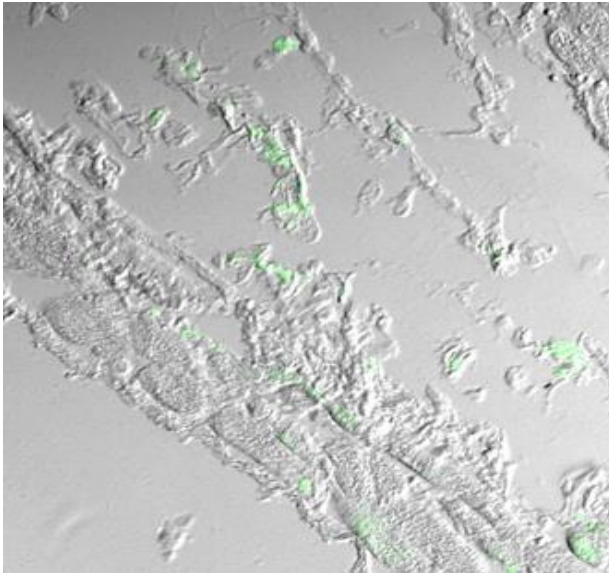


Рис. 4.15.1. Комбінація флуоресцентної мікроскопії та фазового контрасту, довжина хвилі 488 нм, збільшення x400. Міокард самки миші лінії FVB з ізопротеренол-індукованою моделлю ураження, 48 год. після трансплантації СКПК. Зелений колір - клітини мічені флюорохромом. Локалізація клітин в периваскулярному просторі та в зоні набряку інтерстицію міокарду.

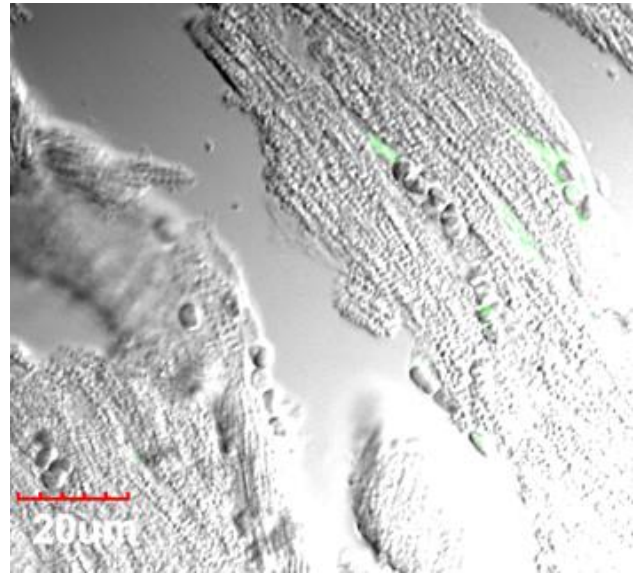
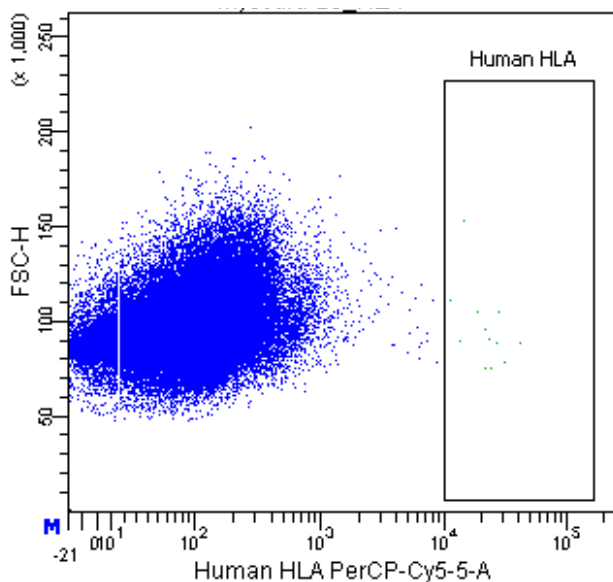


Рис. 4.15.2. Комбінація флуоресцентної мікроскопії та фазового контрасту, довжина хвилі 488 нм, збільшення x400. Міокард самки миші лінії FVB з ізопротеренол-індукованою моделлю ураження, вік 6,5 місяців, 48 год. після трансплантації. Локалізація клітин в просвіті капілярів міокарду.



Tube: 29_cardio_HLA	
Population	#Events
All Events	953,535
cells	288,763
dd-SSC	273,466
dd-FSC	273,382
Human HLA	12

Примітка: **Human-HLA** – трансплантовані СКПК людини; **dd-SSC** – дискримінація дуплетів клітин при боковому світлорозсіюванні; **FSC-H** – інтенсивність «свічення» при прямому світлорозсіюванні; **dd-FSC** – дискримінація дуплетів клітин при прямому світлорозсіюванні; **cells** – гейт всіх клітин при прямому та боковому світлорозсіюванні; **HLA PerCP-Cy5-5-A** – інтенсивність флюоресценції на каналі PerCP; **All events** – всі зареєстровані події.

Рис. 4.16. Метод проточної цитометрії. Двовимірна гістограма експресії антигенів HLA на СКПК в суспензії міокарду самки миші лінії FVB, ізопротеренол-індукована модель ураження через 3 тижні спостереження, 48 годин після трансплантації.

Наступним етапом був аналіз ефективності застосування стовбурових клітин кордової крові в експерименті.

Зокрема, найперше, було вивчено результати тесту примусового плавання через 11 тижнів після розвитку ізопротеренолової моделі ураження міокарда та, відповідно, через 8 тижнів після трансплантації (рис. 4.17–4.18).

Слід зазначити, що в дослідній групі було верифіковано покращення результатів навантажувальних тестів через 7 тижнів спостереження (рис. 4.17).

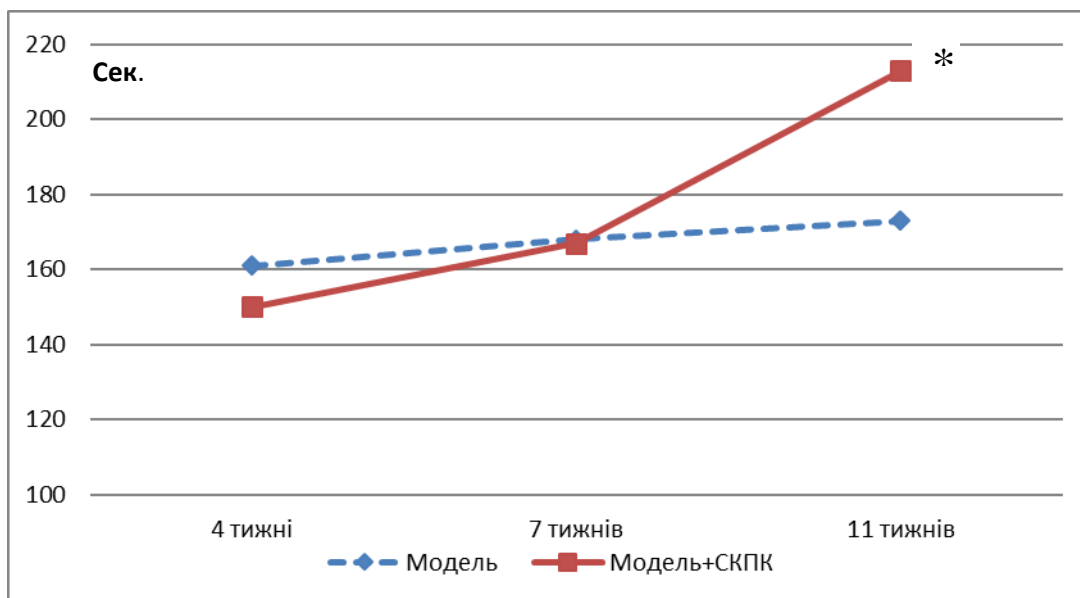


Рис. 4.17. Час першого періоду активного плавання в групах «Модель» та «Модель+СКПК» при ізопротереноловому ураженні міокарда.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами.

Загальний час плавання в групах піддослідних тварин зображено на рисунку 4.18.

В дослідній групі («Модель+СКПК») було зареєстровано вірогідний приріст часу першого періоду активного плавання з $150 \pm 24,0$ до $213 \pm 37,0$ сек. ($p < 0,05$). Вірогідні зміни також верифіковані для загального часу плавання після трансплантації, який змінився з $323 \pm 25,0$ до $417 \pm 31,0$ сек. в групі «Модель+СКПК» ($p < 0,05$), в порівнянні з приростом від $332 \pm 36,0$ до $352 \pm 39,1$ сек. в групі «Модель» ($p > 0,05$).

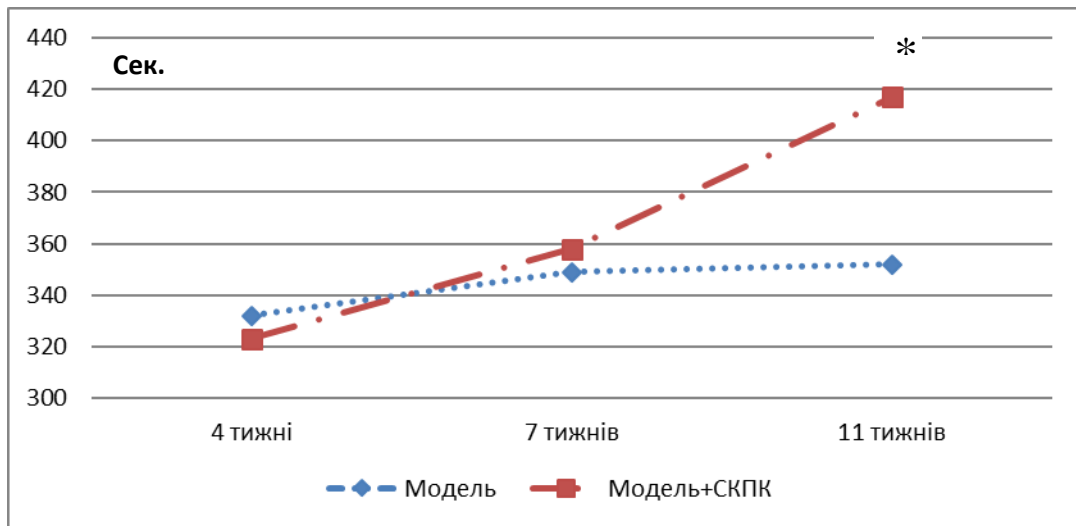


Рис. 4.18. Загальний час плавання в групах «Модель» та «Модель+СКПК» при ізопротереноловому ураженні міокарда. Примітка: * – вірогідна різниця показників між дослідною групою та групою порівняння.

Достовірність збереження ЕКГ-ознак порушення збудження та проведення в експериментальній ізопротереноловій моделі через 4 тижні, їх динаміку при трансплантації СКПК через 11 тижнів узагальнено на рисунках 4.19–4.21.

Розглядаючи більш ретельно ЕКГ-ознаки порушення ритму та провідності, до уваги бралися наступні прояви, частота яких впродовж контрольованого періоду спостереження змінювалась в ізопротереноловій моделі ураження міокарду наступним чином (рис. 4.20): частота синусової тахікардії вар'ювала з 80,0 % (20 випадків) до 64,0 % (16 випадків), екстрасистол – з 92,0 % (23 тварини) до 28,0 % (7 тварин, $p < 0,05$), електричної альтернації комплексу QRS – з 68,0 % (17 мишей) до 60,0 % (15 мишей), розширення комплексу QRS – 88,0 % (22 абс.) проти 44,0 % (11 абс., $p < 0,05$), депресії сегмента ST з 84,0 % (21 абс.) до 76,0 % (19 абс.), негативного зубця T – з 48,0 % (12 тварин) до 16,0 % (4 тварини, $p < 0,05$), зниженого вольтажу зубців R – з 60,0 % (15 мишей) до 24,0 % (6 мишей, $p < 0,05$). Верифіковано також збільшення частоти розщеплення комплексу

QRS з 68,0 % (17 випадків) до 72,0 % (18 випадків) та елевації сегмента ST з 52,0 % (13 тварин) до 60,0 % (15 тварин).

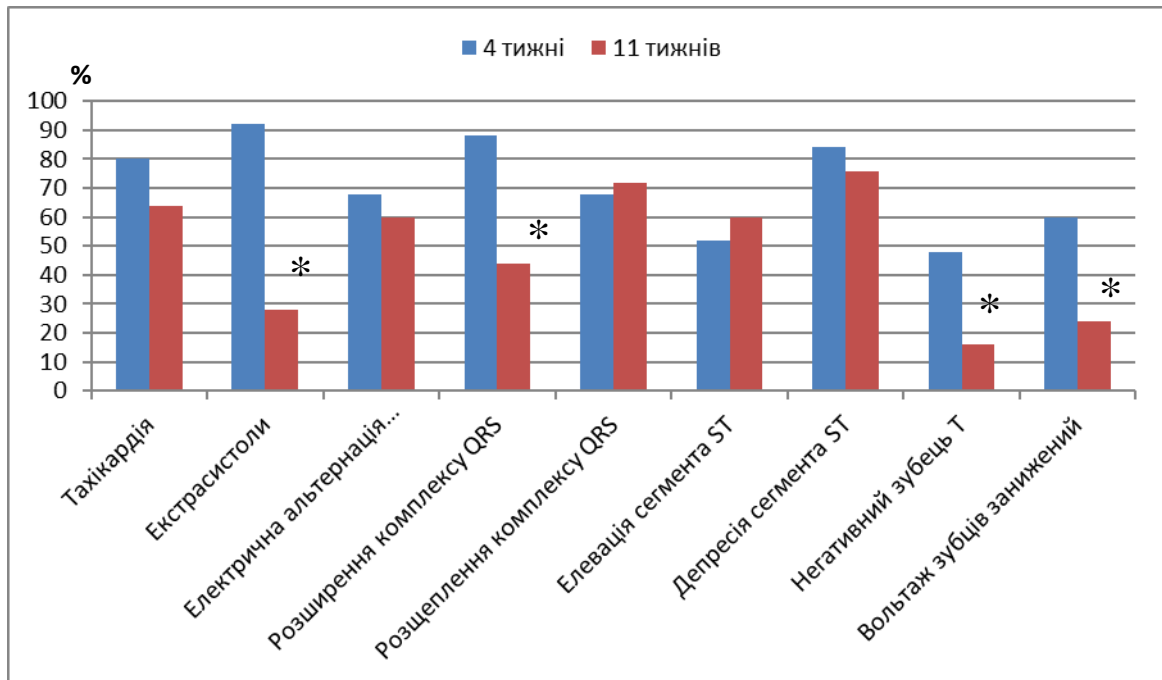


Рис. 4.19. Зміни ЕКГ-ознак при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду на фоні введення фізіологічного розчину (група «Модель»). Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження ($p < 0,05$).

Динаміка ЕКГ-ознак міокардіального ураження при ізопротереноловій моделі на фоні трансплантації СКПК на 4 та 11 тижні спостереження наведена на рисунку 4.20. Згідно отриманих даних, через 8 тижнів після трансплантації (11 тиждень спостереження) отримано позитивну динаміку щодо зменшення патологічних ЕКГ-ознак, з вірогідними змінами за всіма показниками. Зокрема, було встановлено, що частота синусової тахікардії зменшувалась з 76,0 % (38 тварин) до 24,0 % (12 тварин, $p < 0,05$), екстрасистол – з 82,0 (41 випадок) до 30,0 % (15 випадків, $p < 0,05$), електричної альтернації комплексу QRS з 78,0 % (39 мишей) до 52,0 % (26 мишей, $p < 0,05$), розширення комплексу QRS – з 86,0 % (43 абс.) до 44,0 % (22 абс., $p < 0,05$), розщеплення комплексу QRS – з 70,0 % (35 тварин) до 34,0 % (17 тварин, $p < 0,05$), елевації сегменту ST – з 60,0 % (30 випадків) до 34,0 % (17 випадків, $p < 0,05$), депресії сегмента ST – з 70,0 % (35 абс.) до 46,0 %

(23 абс., $p < 0,05$), негативного зубця Т – з 48,0 % (24 випадки) до 18,0 % (9 випадків, $p < 0,05$), заниженого вольтажу зубців R – з 50,0 % (25 тварин) до 20,0 % (10 тварин, $p < 0,05$) (рис. 4.21).

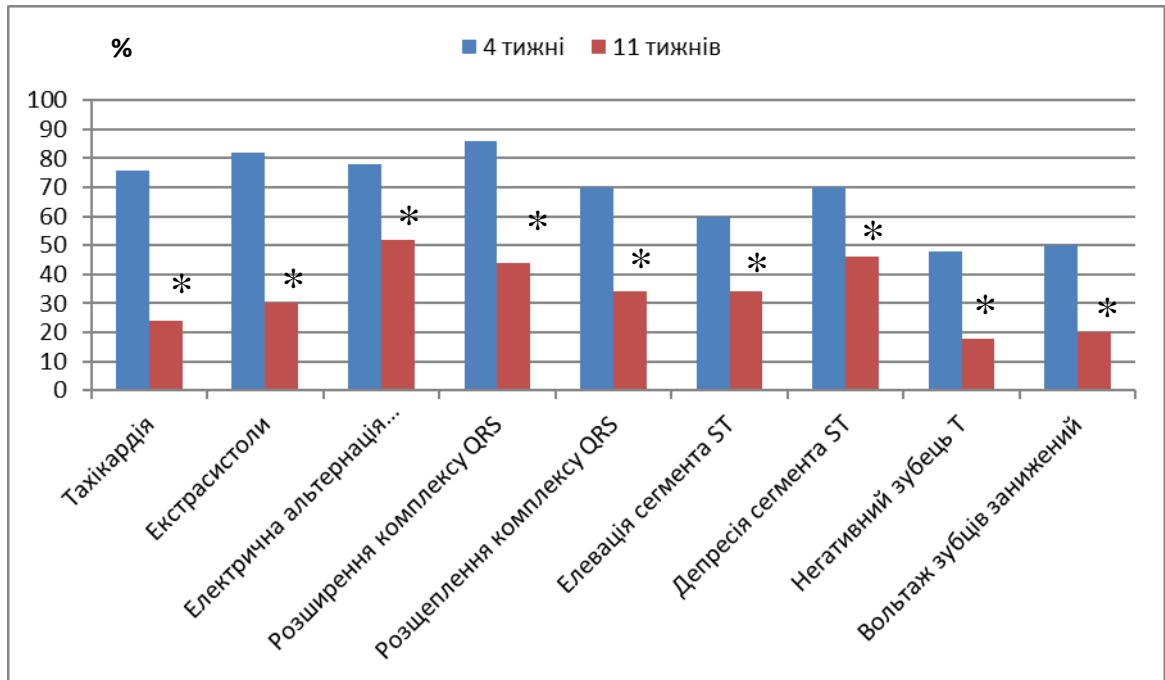


Рис. 4.20. Зміни ЕКГ-ознак при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду через 4 та 11 тижнів на фоні трансплантації СКПК (група «Модель+СКПК»). Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження ($p < 0,05$).

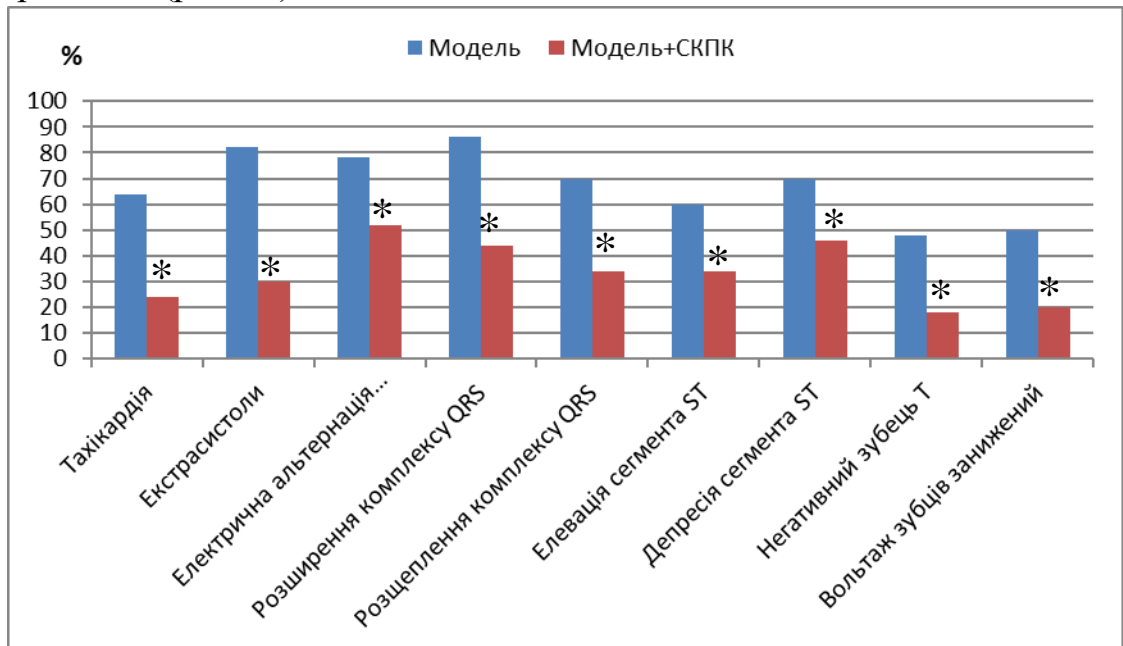


Рис. 4.21. Співвідношення ЕКГ-ознак ураження міокарду в групах «Модель» та «Модель+СКПК» через 11 тижнів. Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами спостереження ($p < 0,05$).

Як бачимо, розповсюдження ЕКГ-ознак ураження міокарду в ізопротереноловій моделі на мишах лінії FVB стає менш вираженим з плином часу як в групі «Модель», так і в групі «Модель+СКПК». При порівнянні кінцевого результату між групами, було виявлено вірогідну різницю за такими ознаками як тахікардія ($p < 0,05$), розщеплення комплексу QRS ($p < 0,05$), елевація сегмента ST ($p < 0,05$) та депресія сегмента ST ($p < 0,05$) в групі тварин, яким проводилась трансплантація СКПК (рис. 4.21).

Проте, для верифікації внеску процедури трансплантації стовбурових клітин було проведено подальший аналіз, який базується на таких поняттях доказової медицини, як абсолютна ефективність (AE-absolute efficacy), терапевтична ефективність (TE – therapeutic efficacy), відносна ефективність (RE – relative efficacy) та відношення шансів (OR – odds ratio), що і було завданням наступного етапу дослідження.

Зокрема, ефективність трансплантації СКПК щодо зменшення частоти синусової тахікардії наведена в таблиці 4.7. Різниця між групою тварин з експериментальним ураженням міокарда, яким вводився фізіологічний розчин становила 40,0 % (AE – 76,0 проти 36,0 %), з вірогідними значенням відносної ефективності – 2,11 [1,22–3,64] та відношення шансів – 5,63 [1,98–16,0].

Таблиця 4.7

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність тахікардії на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
AE,%	76,0	36,0
TE,%	40,0	
RE [ДІ % 95]	2,11 [1,22–3,64]	
OR [ДІ % 95]	5,63 [1,98–16,0]	

Частота верифікації шлуночкових екстрасистол зменшувалась з часом при моделюванні ізопротеренолового ураження міокарда, проте дана ЕКГ-ознака не залежала від введення СКПК (табл. 4.8), натомість частота екстрасистол була навіть більшою, хоча і невірогідно, за застосування процедури трансплантації.

Таблиця 4.8

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність екстрасистол на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
AE,%	70,0	72,0
TE,%	-2,0	
RE [ДІ % 95]	0,97 [0,72–1,32]	
OR [ДІ % 95]	0,91 [0,72–1,32]	

Частота виявлення електричної альтернації комплексу QRS на 11 тижні спостереження зменшувалась в групах «Модель» та «Модель+СКПК» на 40,0 та 48,0 %, тобто терапевтична ефективність трансплантації СКПК відносно цієї ознаки була невірогідною та становила всього 8,0 %, RE – 1,20 [0,68–2,10], OR – 1,38 [0,52–3,66] (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність електричної альтернації комплексу QRS на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
AE,%	48,0	40,0
TE,%	8,0	
RE [ДІ % 95]	1,20 [0,68–2,10]	
OR [ДІ % 95]	1,38 [0,52–3,66]	

Не встановлено також впливу СКПК на таку ознаку як розширення комплексу QRS на 11 тижні спостереження, з RE – 1,0 [0,65–1,53], OR – 1,0 [0,38–2,63] (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність розширення комплексу QRS на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
AE,%	56,0	56,0
TE,%	0,0	
RE [ДІ % 95]	1,0 [0,65–1,53]	
OR [ДІ % 95]	1,0 [0,38–2,63]	

В той же час, ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда відносно такої ознаки як розщеплення комплексу QRS на ЕКГ була вірогідною (RE – 2,36 [1,22–4,56], OR – 4,99 [1,75–14,3]), з вищим значенням AE та терапевтичною ефективністю 38,0 % (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність розщеплення комплексу QRS на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
AE,%	66,0	28,0
TE,%	38,0	
RE [ДІ % 95]	2,36 [1,22–4,56]	
OR [ДІ % 95]	4,99 [1,75–14,3]	

Антиішемічна активність стовбурових клітин в експерименті доведена вірогідними «шансами» (OR – 2,91 [1,08–7,85]), вищим значенням

абсолютної ефективності (66,0 проти 40,0 %), з різницею (TE – 26,0 %) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність елевації сегменту ST на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	66,0	40,0
ТЕ,%	26,0	
RE [ДІ % 95]	1,65 [0,98–2,77]	
OR [ДІ % 95]	2,91 [1,08–7,85]	

Подібні результати отримані також відносно депресії сегменту ST на 11 тижні спостереження, через 8 тижнів після трансплантації стовбурових клітин: вірогідні RE (2,25 [1,07–4,73]) та OR (3,72 [1,27–10,9]), більш високе значення АЕ, з різницею в 30,0 % (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність депресії сегменту ST на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	54,0	24,0
ТЕ,%	30,0	
RE [ДІ % 95]	2,25 [1,07–4,73]	
OR [ДІ % 95]	3,72 [1,27–10,9]	

Застосування СКПК в експерименті при ізопротереноловій моделі ураження міокарда не призводило до вірогідного зменшення частоти негативного зубця Т на 11 тижні спостереження порівняно з тваринами, яким вводився лише фізіологічний розчин (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність негативного зубця Т на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	82,0	84,0
ТЕ,%	-2,0	
RE [ДІ % 95]	0,98 [0,78–1,21]	
OR [ДІ % 95]	0,87 [0,23–3,15]	

Також невірогідним був вплив СКПК, порівняно з групою «Модель», на висоту зубця R на 11 тижні спостереження, з фактично однаковими показниками абсолютної ефективності (80,0 проти 76,0 %), невірогідною різницею відносної ефективності (1,05 [0,81–1,36]) та відношення шансів (1,26 [0,39–3,99]) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на ЕКГ ознаки: відсутність зниженого вольтажа зубця R на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	80,0	76,0
ТЕ,%	4,0	
RE [ДІ % 95]	1,05 [0,81–1,36]	
OR [ДІ % 95]	1,26 [0,39–3,99]	

Застосовуючи метод проточної цитометрії було виявлено, що відносна кількість трансплантованих стовбурових клітин пуповинної крові в міокарді мишей лінії FVB залежала від терміну спостереження, що наведено на рисунку 4.22.

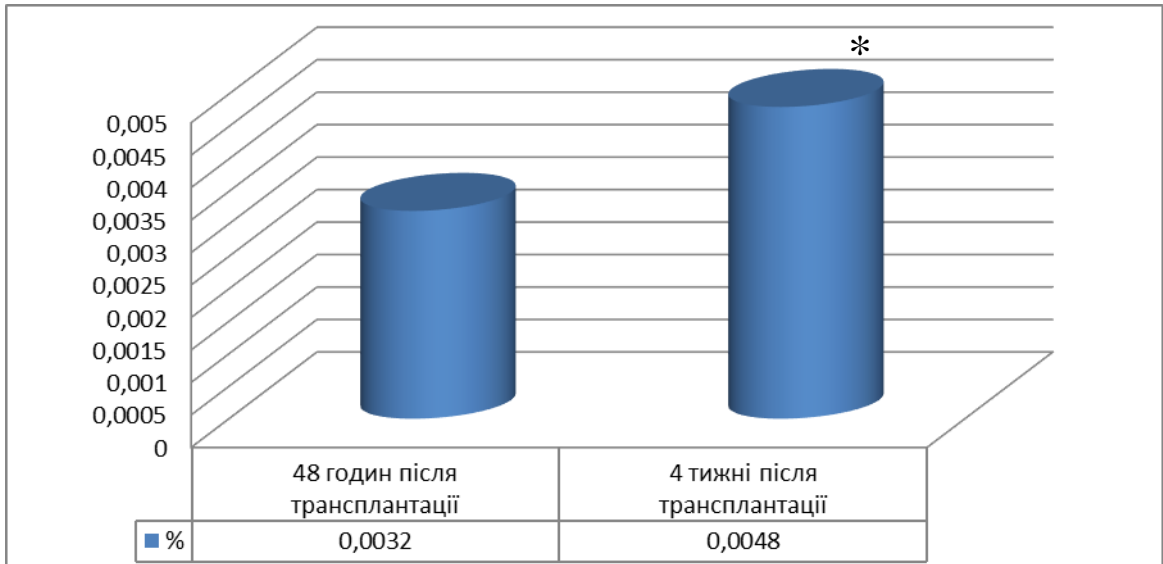
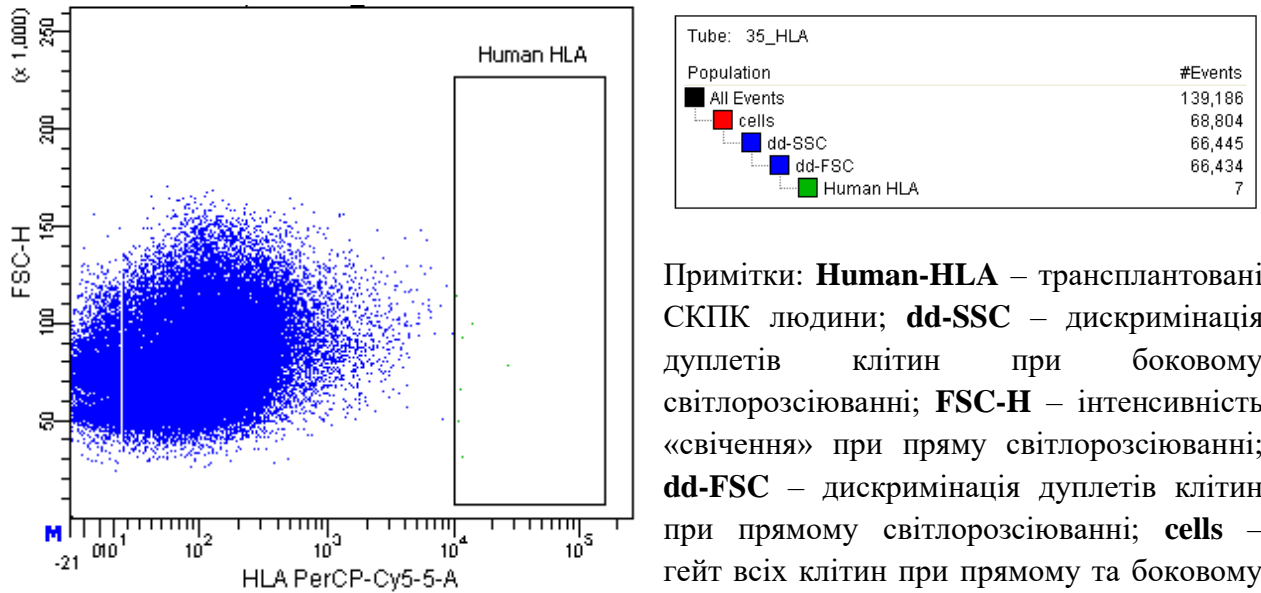


Рис. 4.22. Відносна кількість трансплантованих стовбурових клітин пуповинної крові в міокарді мишей лінії FVB через 48 годин та 4 тижні спостереження. Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження ($p < 0,05$).

Як бачимо, через 4 тижні після трансплантації приріст відносної кількості донорських клітин становив, порівняно зі зразками тканин міокарду, отриманими через 48 годин спостереження, 50,0 % ($p < 0,05$) – з 0,0032 до 0,0048 % (рис. 4.23).

Дані проточної цитометрії через 7 тижнів після моделювання кардіоміопатії та через 4 тижні після трансплантації клітин кордової крові наведені на рисунку 4.23. Виявлено присутність трансплантованих клітин людини в міокарді миші у відносній кількості 0,0048 %.

Окрім того, особливістю було те, що, починаючи від 4-го тижня після трансплантації (7-й тиждень спостереження) і до 11 тижня спостереження (8-й тиждень після трансплантації) донорські СКПК розташовувались, переважно, в інтерстиційному просторі між кардіоміоцитами порівняно з більш ранніми зразками, отриманими через 48 годин, де донорські клітини локалізувались, переважно, в просвіті кровоносних капілярів між кардіоміоцитами (рис. 4.24–4.25).



Примітки: **Human-HLA** – трансплантовані СКПК людини; **dd-SSC** – дискримінація дуплетів клітин при боковому світлорозсіюванні; **FSC-H** – інтенсивність «свічення» при прямому світлорозсіюванні; **dd-FSC** – дискримінація дуплетів клітин при прямому світлорозсіюванні; **cells** – гейт всіх клітин при прямому та боковому світлорозсіюванні; **HLA PerCP-Cy5-5-A** – інтенсивність флуоресценції на каналі PerCP; **All events** – всі зареєстровані події.

Рис. 4.23. Метод проточної цитометрії. Двовимірна гістограма експресії антигенів HLA на СКПК в суспензії міокарду самки миші лінії FVB, ізопротеренол-індукована модель ураження через 8 тижнів після трансплантації, 11 тижнів спостереження.

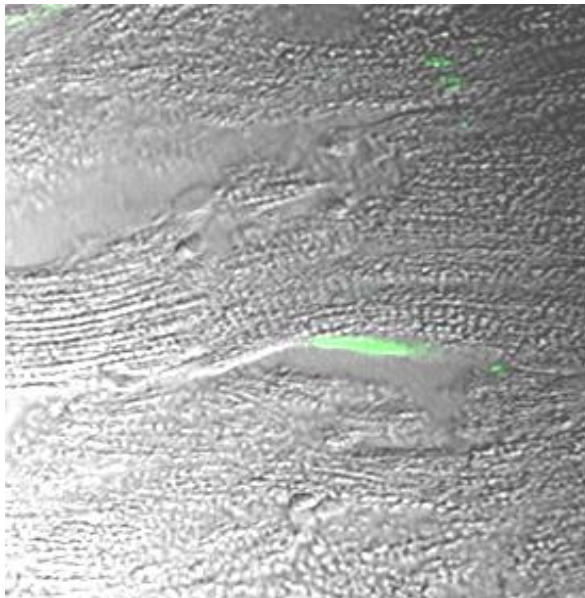


Рис. 4.24. Комбінація флуоресцентної мікроскопії та фазового контрасту. Довжина хвилі 488 нм. Збільшення x400. Міокард при ізопротеренол-індукованій моделі ураження, самка миші, лінія FVB, 4 тижень після трансплантації, 7 тижнів спостереження. Донорські клітини в інтерстиційному просторі між ланцюжками міофібрил.

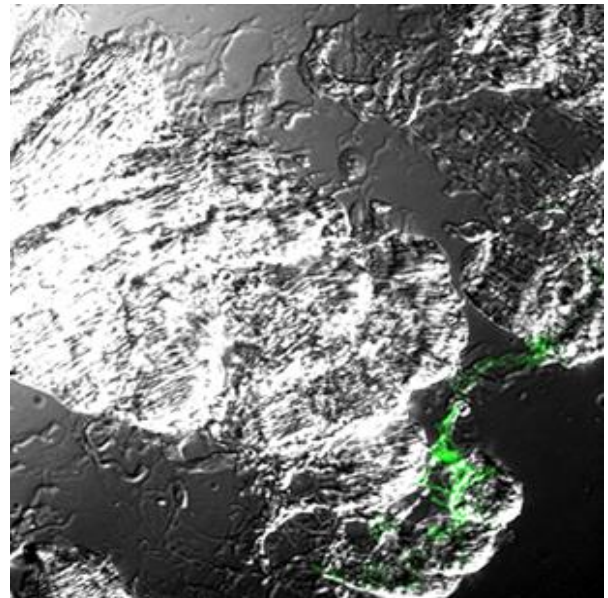


Рис. 4.25. Комбінація флуоресцентної мікроскопії та фазового контрасту. Довжина хвилі 488 нм. Збільшення x400. Міокард при ізопротеренол-індукованій моделі ураження, самка миші, лінія FVB, 8 тижень після трансплантації, 11 тижнів спостереження. Донорські клітини на периферії гістологічного зрізу.

Таким чином, в нашому дослідженні було підтверджено гіпотезу «феномену самонаведення стовбурових клітин до зони ураження», що є наслідком їх міграції до уражених ділянок міокарда.

Основні морфологічні ознаки ураження міокарда в експериментальній ізопротереноловій моделі через 4 тижні та їх динаміку при трансплантації СКПК через 11 тижнів узагальнено на рисунку 4.26. Аналізувалась частота розповсюдження наступних морфологічних ознак: зменшення набряку ядер кардіоміоцитів – з 68,0 % (34 випадки) до 10,0 % (5 випадків), гетерохоматизації ядер кардіоміоцитів з 82,0 % (41 випадок) до 12,0 % (6 випадків), гіпертрофії ядер кардіоміоцитів з 10,0 % (5 тварин) до 6,0 % (3 тварини), набряку цитоплазми кардіоміоцитів з 76,0 % (38 мишей) до 34,0 % (17 мишей), розривів ланцюжків кардіоміоцитів з 76,0 % (38 випадків) до 10,0 % (5 випадків), звивистості ланцюжків кардіоміоцитів з 82,0 % (41 тварина) до 16,0 % (8 тварин), контрактур кардіоміоцитів з 68,0 % (34 випадків) до 14,0 % (7 випадків), зменшення частоти випадків набряку периваскулярного простору з 94,0 % (47 тварин) до 36,0 % (18 тварин), міграції клітин до периваскулярного простору з 84,0 % (42 випадків) до 24,0 % (12 випадків), кровонаповнення капілярів з 74,0 % (37 мишей) до 64,0 % (32 миші), кровонаповнення артеріол та венул з 78,0 % (39 тварин) до 44,0 % (22 тварини), фіброзогенезу з 86,0 % (43 тварини) до 42,0 % (21 тварина) (рис. 4.26).

Деякі іншими були результати, отримані при морфологічному дослідженні біоптатів міокарду мишей лінії FVB в групі «Модель» (рис. 4.27), де, на противагу групі «Модель+СКПК» впродовж контрольованого періоду спостереження відмічалось: збільшення частоти набряку ядер кардіоміоцитів з 56,0 % (14 тварин) до 64,0 % (16 тварин), збільшення частоти кровонаповнення капілярів з 56,0 % (14 випадків) до 68,0 % (17 випадків), кровонаповнення артеріол та венул з 68,0 % (17 мишей) до 80,0 % (20 мишей).

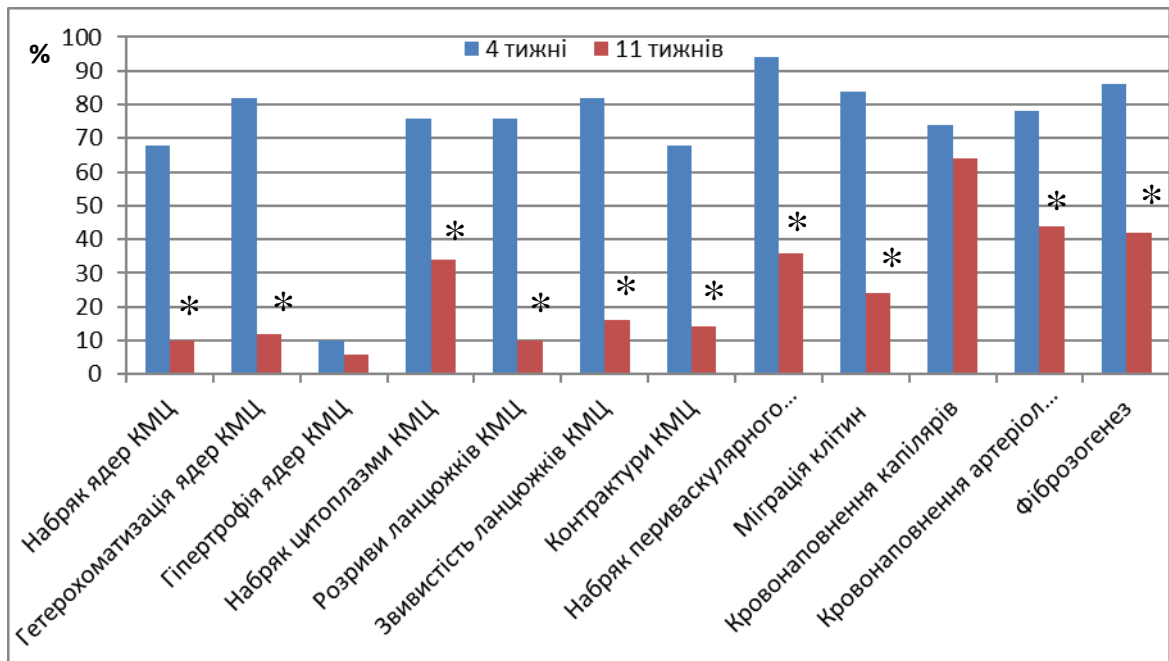


Рис. 4.26. Зміни морфологічних ознак при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду через 4 та 11 тижнів на фоні трансплантації СКПК (група «Модель+СКПК»). Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження ($p < 0,05$).

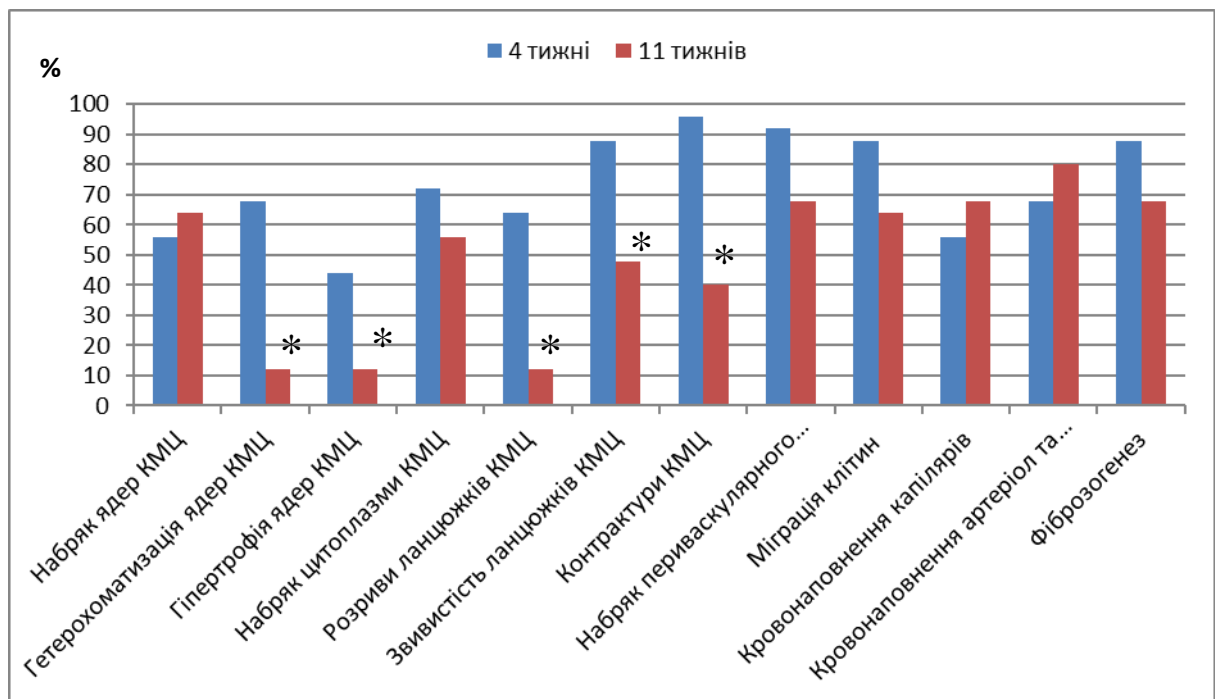


Рис. 4.27. Зміни морфологічних ознак при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду через 4 та 11 тижнів на фоні введення фізіологічного розчину (група «Модель»). Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці спостереження ($p < 0,05$).

Поряд з цим було встановлено невірогідне зменшення частоти набряку цитоплазми кардіоміоцитів з 72,0 % (18 тварин) до 56,0 % (14 тварин), набряку периваскулярного простору – з 92,0 % (23 випадки) до 68 (17 випадків), міграції клітин до периваскулярного простору – з 88,0 % (22 миші) до 64,0 % (16 мишей), частоти виявлення фіброзогенезу – з 88,0 % (22 тварини) до 68,0 % (17 тварин). Суттєво зменшувалась за контрольований період частота верифікації гетерохоматизованих ядер кардіоміоцитів – з 68,0 % (17 мишей) до 12,0 % (3 миші), гіпертрофії ядер кардіоміоцитів – з 44,0 % (11 випадків) до 12,0 % (3 випадки), розривів ланцюжків кардіоміоцитів – з 64,0 % (16 тварин) до 12,0 % (3 тварини), звивистості ланцюжків кардіоміоцитів – з 88,0 % (22 миші) до 48,0 % (12 мишей), контрактур кардіоміоцитів – з 96,0 % (24 тварини) до 40,0 % (10 тварин) (рис. 4.27).

За оцінки співвідношення морфологічних ознак регенерації при біопсії міокарду в групах «Модель» та «Модель+СКПК» через 11 тижнів було отримано дані, що представлені на рисунку 4.28.

Доведено вірогідну різницю за багатьма морфологічними показниками між досліджуваними групами: частотою верифікації набряку ($p < 0,05$) та гіпертрофії ядер кардіоміоцитів ($p < 0,05$), набряку цитоплазми ($p < 0,05$) та звивистості ланцюжків кардіоміоцитів ($p < 0,05$), контрактур кардіоміоцитів ($p < 0,05$), набряку периваскулярного простору ($p < 0,05$), інтенсивністю міграції фібробластів ($p < 0,05$), кровонаповненням артеріол та венул ($p < 0,05$), а також ступенем фіброзогенезу ($p < 0,05$) (рис. 4.28).

Гістологічні зрізи та їх морфологічне дослідження 8 тижнів після трансплантації СКПК (11 тижнів після формування ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду) в порівнянні з групою порівняння на цьому ж терміні спостереження наведені на рисунках 4.29–4.30.

Наступним кроком була перевірка даних, отриманих при морфологічному дослідженні біоптатів міокарду мишей з ізопротереноловою моделлю ураження на фоні введення фізіологічного розчину (група

«Модель») або трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (група «Модель+СКПК»), із застосуванням понять абсолютної та відносної ефективності, відношення шансів та терапевтичної ефективності (рис. 4.29–4.30).

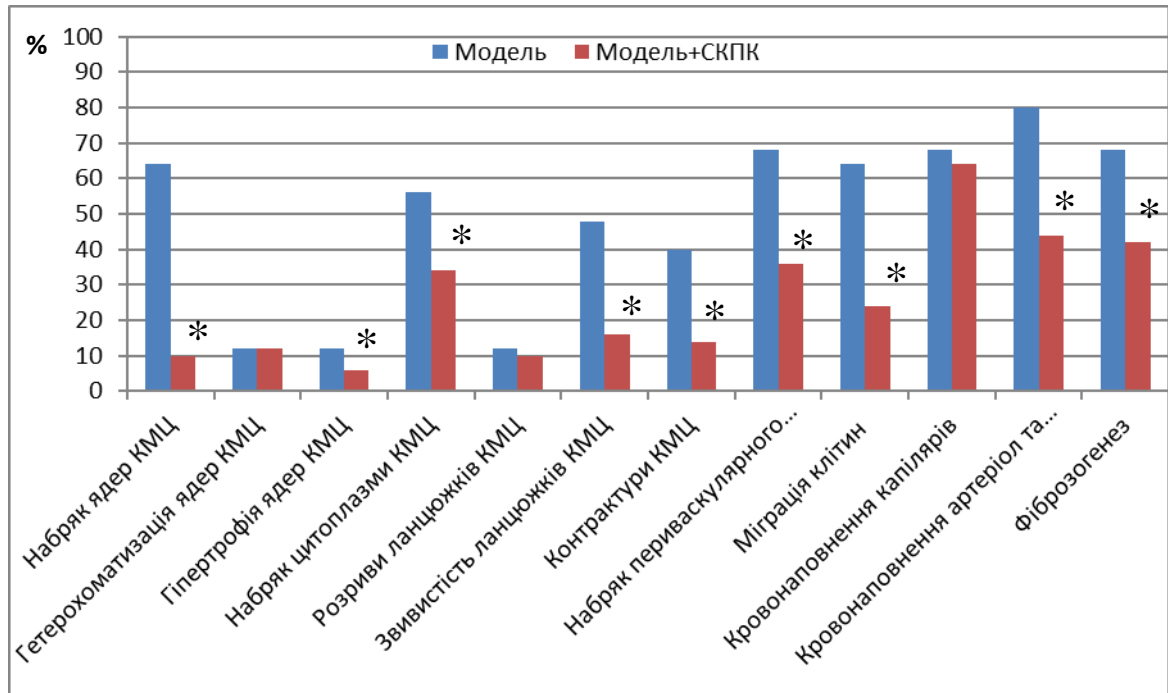


Рис. 4.28. Співвідношення морфологічних ознак ураження міокарду в групах «Модель» та «Модель+СКПК» через 11 тижнів. Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами спостереження ($p < 0,05$).

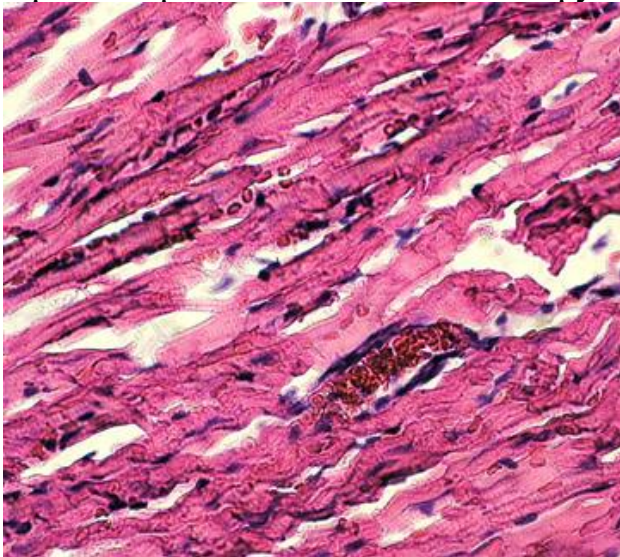


Рис. 4.29. Ізопротеренол-індукована модель ураження міокарда. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 400$. Самка миші лінії FVB, 8 тижнів після трансплантації СКПК, 11 тижнів спостереження.

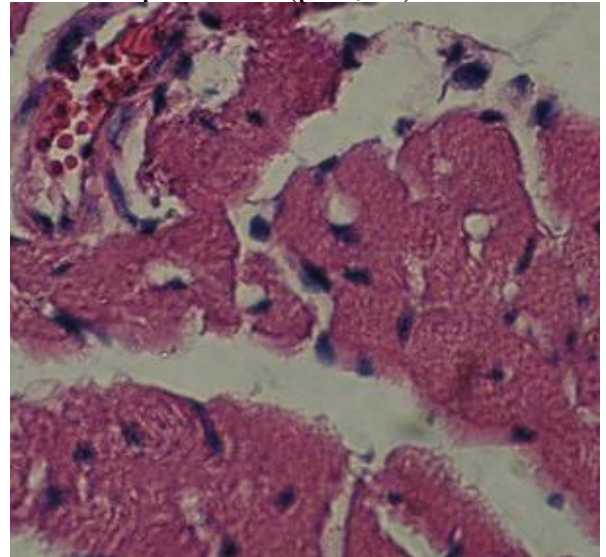


Рис. 4.30. Ізопротеренол-індукована модель ураження міокарда, 11 тижнів спостереження, група порівняння. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 400$. Самка миші лінії FVB.

При морфологічному дослідженні через 11 тижнів після ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду (8 тижнів після трансплантації), у шлуночках спостерігається помірний набряк інтерстиційного простору міокарда. Кардіоміоцити містять ядра помірної оптичної щільності. Цитоплазма кардіоміоцитів без набряку. Зрідка відзначається звивистість тяжів кардіоміоцитів (рис. 4.29). В ряді випадків відзначалось значне утворення пухкого сполучнотканинного матриксу, що містить кровоносні судини і велику кількість фібробластів (рис. 4.30). Кровонаповнення кровоносних судин: артеріол, венул і капілярів незначне. У венулах зрідка відзначається складж.

Зокрема, доведено високу ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження щодо зменшення набряку ядер кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження (через 8 тижнів після трансплантації) (табл. 4.16). Різниця абсолютної ефективності при застосуванні СКПК складала 90,0 проти 36,0 % («Модель»), з терапевтичним ефектом – 54,0 %, вірогідними RE (2,50 [1,47–4,25]) та OR (16,0 [4,67–55,1]).

Таблиця 4.16

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність набряку ядер кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	90,0	36,0
ТЕ,%	54,0	
RE [ДІ % 95]	2,50 [1,47–4,25]	
OR [ДІ % 95]	16,0 [4,67–55,1]	

Частота гетерохоматизації ядер кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження вірогідно зменшувалась в обох групах (табл. 4.17), що доведено однаковими показниками абсолютної ефективності, невірогідними RE (1,0 [0,83–1,19]) та OR (1,0 [0,23–4,39]).

Таблиця 4.17

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність гетерохоматизації ядер кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	88,0	88,0
ТЕ,%	0,0	
RE [ДІ % 95]	1,0 [0,83–1,19]	
OR [ДІ % 95]	1,0 [0,23–4,39]	

Подібні результати отримані відносно такої ознаки як гіпертрофія ядер кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження: динаміка в обох групах була, фактично, однаковою (АЕ 94,0 проти 88,0 %), з невірогідними показниками відносної ефективності (RE – 1,07 [0,91–1,25]) та відношення шансів (OR – 2,14 [0,39–11,5]) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність гіпертрофії ядер кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	94,0	88,0
ТЕ,%	6,0	
RE [ДІ % 95]	1,07 [0,91–1,25]	
OR [ДІ % 95]	2,14 [0,39–11,5]	

Стосовно такої морфологічної ознаки як набряк цитоплазми кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження, через 8 тижнів після трансплантації СКПК, терапевтична ефективність стовбурових клітин була на рівні 22,0 % (АЕ в групі «Модель+СКПК» – 66,0 %, в групі «Модель» –

44,0 %), проте дані за показниками відносної ефективності (1,50 [0,92–2,44]) та відношення шансів (2,47 [0,92–6,61]) були невірними (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність набряку цитоплазми кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	66,0	44,0
ТЕ,%	22,0	
RE [ДІ % 95]	1,50 [0,92–2,44]	
OR [ДІ % 95]	2,47 [0,92–6,61]	

Невірні результати отримані за аналізу терапевтичної ефективності стовбурових клітин кордової крові щодо розривів ланцюжків кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження – АЕ в групі «Модель+СКПК» встановлена на рівні 90,0 %, проте в групі «Модель» – на рівні 88,0 %, відносна ефективність – з недостовірним довірчим інтервалом – 1,02 [0,86–1,21], «шанси» також – 1,23 [0,26–5,61] (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність розривів ланцюжків кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	90,0	88,0
ТЕ,%	2,0	
RE [ДІ % 95]	1,02 [0,86–1,21]	
OR [ДІ % 95]	1,23 [0,26–5,61]	

Натомість, серед мишей, яким через 3 тижні після формування ізопротеренолової моделі ураження проводилась трансплантація стовбурових

клітин пуповинної крові, на 11 тижні спостереження звивистість ланцюжків кардіоміоцитів верифікувалась на 32,0 % рідше, а показники відносної ефективності та «шанси» по цій ознаці були вірогідними: RE – 1,62 [1,08–2,40], OR – 4,85 [1,63–14,4] (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність звивистості ланцюжків кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	84,0	52,0
ТЕ,%	32,0	
RE [ДІ % 95]	1,62 [1,08–2,40]	
OR [ДІ % 95]	4,85 [1,63–14,4]	

Контрактури кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження (через 8 тижнів після трансплантації) були відсутніми у 86,0 % експериментальних тварин групи «Модель+СКПК» та у 60,0 % тварин групи «Модель», тобто терапевтична ефективність становила 26,0 %, а показники RE та OR встановлені як вірогідні (1,43 [1,02–2,01] та 4,10 [1,32–12,7]) (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність контрактур кардіоміоцитів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	86,0	60,0
ТЕ,%	26,0	
RE [ДІ % 95]	1,43 [1,02–2,01]	
OR [ДІ % 95]	4,10 [1,32–12,7]	

Після процедури трансплантації стовбурових клітин набряк периваскулярного простору спостерігався на 32,0 % рідше, що було вірогідно краще, ніж в групі модель: RE – 2,00 [1,09–3,67], OR – 3,78 [1,36–10,5] (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність набряку периваскулярного простору на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	64,0	32,0
ТЕ,%	32,0	
RE [ДІ % 95]	2,00 [1,09–3,67]	
OR [ДІ % 95]	3,78 [1,36–10,5]	

Міграція клітин (лімфоцитів, фібробластів) до периваскулярного простору була менш вираженою в групі «Модель+СКПК» (RE – 2,11 [1,22–3,64], OR – 5,63 [1,98–16,0]) (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність міграції клітин до периваскулярного простору на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	76,0	36,0
ТЕ,%	40,0	
RE [ДІ % 95]	2,11 [1,22–3,64]	
OR [ДІ % 95]	5,63 [1,98–16,0]	

За такою морфологічною ознакою як кровонаповнення капілярів на 11 тижні спостереження групи, фактично, не відрізнялися: RE – 1,13 [0,57–2,22], OR – 1,20 [0,43–3,31], ТЕ – 4,0 % (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність кровонаповнення капілярів на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	36,0	32,0
ТЕ,%	4,0	
RE [ДІ % 95]	1,13 [0,57–2,22]	
OR [ДІ % 95]	1,20 [0,43–3,31]	

Проте, кровонаповнення артеріол та венул було вираженішим в групі «Модель», ефективність трансплантації СКПК в даному випадку становила 36,0 %, RE – 2,80 [1,23–6,37], OR – 5,09 [1,64–15,8] (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність кровонаповнення артеріол та венул на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	56,0	20,0
ТЕ,%	36,0	
RE [ДІ % 95]	2,80 [1,23–6,37]	
OR [ДІ % 95]	5,09 [1,64–15,8]	

Розвиток морфологічних ознак фіброзогенезу був меншим на 26,0 % при трансплантації СКПК: RE – 1,81 [0,97–3,36], OR – 2,93 [1,07–8,07] (табл. 4.27).

Слід також відмітити, що у піддослідних тварин, яким на 3 тижні спостереження були трансплантовані СКПК, через 1 тиждень відбувалось тимчасове погіршення морфологічної картини з більш вираженим

кровенаповненням судин мікроциркуляторного русла, ніж в групі порівняння.

Таблиця 4.27

Ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження міокарда щодо впливу на морфологічні ознаки: відсутність фіброзогенезу на 11 тижні спостереження

	«Модель+СКПК»	«Модель»
АЕ,%	58,0	32,0
ТЕ,%	26,0	
RE [ДІ % 95]	1,81 [0,97–3,36]	
OR [ДІ % 95]	2,93 [1,07–8,07]	

Проте, через 4 та 8 тижнів після трансплантації СКПК сумарна морфологічна оцінка ступеня ураження зменшується, а динаміка покращення морфологічної картини є вираженішою в групі «Модель+СКПК», ніж в групі «Модель».

4.3. Висновки

Таким чином, в розділі 4 проведено оцінку ефективності трансплантації клітин кордової крові в експерименті на ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду.

Першим кроком даного етапу дослідження було вивчення функціональних та морфологічних особливостей перебігу ізопротеренол-індукованої моделі.

Встановлено, що вже через 4 тижні після формування ізопротеренол-індукованої моделі пошкодження міокарду час першого періоду активного плавання був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) щодо порівняння, а через 7 та 11 тижнів знизився в 1,95 ($p < 0,05$) та 2,16 разів ($p < 0,05$) порівняно з вихідним станом.

Діагностична цінність загального часу плавання через 11 тижнів контрольованого спостереження у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду відрізнялась вірогідною чутливістю (52,0[38,5–65,2]), високою специфічністю (92,0[75,0–97,7]) та area under ROC curve (72,0[63,3–80,7]). Для першого періоду активного плавання у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження були вищими, ніж для «загального часу плавання» (чутливість (76,0[62,5–85,7]), специфічність (96,0[80,4–99,2]) та area under ROC curve 86,0[78,9–93,1]).

Основними ЕКГ-ознаками ураження міокарду при введенні ізопротеренолу були: подовження тривалості зубця Р ($p < 0,05$), комплексу QRS ($p < 0,05$) та інтервалу QT ($p < 0,05$). При більш поглибленому аналізі діагностичну цінність ЕКГ-ознак у відтворенні ізопротеренолової моделі ураження міокарду було доведено за такими параметрами як: тахікардія (чутливість – (92,0[81,1–96,8]), специфічність – (84,0[65,3–93,6]), area under ROC – 88,0[79,9–96,1]), наявність шлуночкових екстрасистол (чутливість – 90,0% [78,6–95,6], специфічність – 96,0% [80,4–99,2], area under ROC curve (93,0 [87,3–98,7]), розширення комплексу QRS (чутливість – 88,0% [76,2–94,3], специфічність – 96,0% [80,4–99,2], area under curve – 92,0% [86,1–97,9]), розщеплення комплексу QRS (чутливість – 72,0% [58,3–82,5], специфічність – 92,0% [75,0–97,7], відношення шансів 29,6% [6,1–142,3], area under ROC curve 82,0% [73,8–90,2]). Менш специфічними були такі ЕКГ-ознаки як електрична альтернація комплексу QRS, елевація та депресія сегмента ST, наявність негативного зубця Т.

Серед морфологічних параметрів, отриманих при біопсії міокарду на ізопротереноловій моделі ураження найбільшою діагностичною цінністю були наділені такі: 1) гетерохоматизація ядер кардіоміоцитів (чутливість – 58,0% [44,2–70,6], специфічність – 96,0% [80,4–99,2], area under ROC curve – 77,0% [69,2–84,8]); 2) набряк цитоплазми кардіоміоцитів (чутливість – 60,0% [46,1–72,3], специфічність – 96,0% [80,46%–99,29], area under ROC curve – 78,0% [70,2–85,8]); 3) розриви ланцюжків кардіоміоцитів (чутливість –

62,0%[48,1–74,1], специфічність – 96,0%[80,4–99,2], відношення шансів – 39,2%[4,9–313,5], area under ROC curve – 79,0%[71,3–86,7]); 4) звивистість ланцюжків кардіоміоцитів (чутливість – 68,0%[54,1–79,2], специфічність – 96,0%[80,4–99,2], відношення шансів – 51,0%[6,3–411,0], area under ROC curve – 82,0%[74,5–89,5]); 5) контрактури кардіоміоцитів (чутливість – 76,0%[62,5–85,7], специфічність – 96,0%[80,4–99,2], відношення шансів – 76,0%[9,3–622,5], area under ROC curve – 86,0%[78,9–93,1]); 6) набряк периваскулярного простору (чутливість – 84,0%[71,4–91,6], специфічність – 96,0%[80,4–99,2], area under ROC curve – 90,0%[83,6–96,4]); 7) наявність фіброзогенезу (чутливість – 86,0%[73,8–93,0], специфічність – 96,0%[80,4–99,2], area under ROC curve – 91,0%[84,8–97,2]) area under ROC.

Другим кроком даного етапу дослідження безпеки введення стовбурових клітин кордової крові в експерименті.

Всім тваринам даної серії експерименту через 3 тижні після моделювання ішемічної кардіоміопатії проводили трансплантацію СК в об'ємі 100 мкл ($1 \cdot 10^6$ ядровмісних клітин).

Ранніми побічними ефектами після введення стовбурових клітин пуповинної крові були: тахікардія ($p < 0,05$), поглиблення депресії сегменту ST ($p < 0,05$), розширення комплексу QRS ($p < 0,05$), невірогідне зниження вольтажу зубців R ($p > 0,05$), проте, всі зміни були тимчасовими та проходили до 11 тижня спостереження.

Було верифіковано покращення результатів навантажувальних тестів через 4 тижня після трансплантації СКПК, а через 8 тижнів отримано позитивну динаміку щодо зменшення патологічних ЕКГ-ознак, з вірогідними змінами за всіма показниками.

Проте, при порівнянні кінцевого результату між групами «Модель» та «Модель+СКПК» було виявлено вірогідну різницю за такими ознаками як тахікардія (відносна ефективність – 2,11 [1,22–3,64], відношення шансів – 5,63 [1,98–16,0], $p < 0,05$), розщеплення комплексу QRS (RE – 2,36 [1,22–4,56], OR – 4,99 [1,75–14,3], $p < 0,05$), депресія сегмента ST (2,25 [1,07–4,73]) та

OR (3,72 [1,27–10,9], $p < 0,05$) в групі тварин, яким проводилась трансплантація СКПК.

Доведено високу ефективність трансплантації СКПК при ізопротереноловій моделі ураження щодо зменшення набряку ядер кардіоміоцитів (RE (2,50 [1,47–4,25]), OR (16,0 [4,67–55,1]), звивистості ланцюжків кардіоміоцитів верифікувалась (RE – 1,62 [1,08–2,40], OR – 4,85 [1,63–14,4]), контрактур кардіоміоцитів (RE – 1,43 [1,02–2,01], OR 4,10 [1,32–12,7]), набряку периваскулярного простору (RE – 2,00 [1,09–3,67], OR – 3,78 [1,36–10,5]), міграції клітин до периваскулярного простору (RE – 2,11 [1,22–3,64], OR – 5,63 [1,98–16,0]), частоти морфологічних ознак фіброзогенезу (RE – 1,81 [0,97–3,36], OR – 2,93 [1,07–8,07]).

Тобто, трансплантація СКПК в експерименті призводить до підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення ознак порушення провідності та збудження в міокарді у піддослідних тварин, активації процесів регенерації зі зменшенням морфологічних змін після моделювання ізопротеренолового ураження.

Основні положення розділу 4 опубліковано в роботах автора: [18], [24], [32], [60], [61], [63].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

5.1. Характеристика та перебіг оперативних втручань у пацієнтів з кардіоміопатією ішемічного генезу

В світі іде постійний пошук альтернативних методів, які б дозволили продовжити тривалість життя пацієнтів з кардіоміопатією та рефрактерною стадією СН. На думку деяких авторів, перспективним паліативним напрямком в лікуванні хронічної СН (ХСН) є клітинна терапія [230].

Аналіз даних численних досліджень показав ефективність застосування стовбурових клітин (СК) на тваринних моделях [216] та в клінічних дослідженнях [167]. Зокрема в дослідженні POSEIDON (The Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects of Neomyogenesis Pilot Study), першому рандомізованому клінічному трайлі із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин продемонстровано дозозалежність підвищення фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту [120]. В трайлі TRIDENT (Transendocardial Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis Study), що є рандомізованим сліпим дослідженням, представлено дані щодо безпеки та ефективності ендоміокардіального введення стовбурових клітин при хронічній лівошлуночкової дисфункції [146]. Натомість, даних відносно ефективності та безпеки кордових клітин при ішемічній кардіоміопатії на сьогодні недостатньо. Немає даних щодо порівняльної характеристики інтервенційних втручань та процедури трансплантації СК в даній категорії хворих.

Таким чином, метою даного розділу було проведення аналізу ефективності та безпеки трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові порівняно з хірургічною реваскуляризацією. Основними задачами стали оцінка та аналіз вірогідності клінічних подій в ранньому (до 7 діб) та

пізньому (до 30 діб) післяопераційному періодах, зокрема таких проміжних точок як: потреба в інотропній підтримці більше 48 год., вивчення частоти ниркової та дихальної недостатності, вірогідності виникнення порушень ритму та провідності серця, виникнення енцефалопатії, ранньої післяопераційної летальності.

Для оцінки ефективності хірургічної реваскуляризації та ТСКПК було виконано проспективне клінічне дослідження у 93 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні на базі відділу трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (м. Київ) в період з 2011 по 2017 рік.

За методом хірургічного лікування хворі були розподілені на три підгрупи: підгрупа 1 включала 38 (40,8 %) пацієнтів з ІКМП, яким було проведено коронарне шунтування; підгрупа 2 була сформована з 35 хворих, де застосовувалось стентування коронарних артерій (37,6 %); підгрупа 3 включала 20 пацієнтів з ІКМП (21,6 %), яким поряд з хірургічною реваскуляризацією проводилась процедура ТСКПК (рис. 5.1).

Безпосередньо після хірургічної реваскуляризації та трансплантації СКПК моніторинг загального стану пацієнтів та загальної гемодинаміки проводився в умовах реанімації впродовж 2 годин.

Для оцінки безпосередньої ефективності та безпеки хірургічної реваскуляризації, а також процедури трансплантації СК, безперервний моніторинг проводився під час оперативного втручання, в ранньому та пізньому післяопераційному періодах.

Препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини» отримували в «Інституті клітинної терапії» (м. Київ, Україна). Клітинний препарат містить стовбурові та комітовані кровотворні клітини. Концентрація клітин: кількість клітин у загальному об'ємі: від $0,890 \cdot 10^9$ до $0,950 \cdot 10^9$; кількість мононуклеарів: від $0,486 \cdot 10^9$ до $0,520 \cdot 10^9$; CD34+ клітин – не менше $1,0 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /мл.

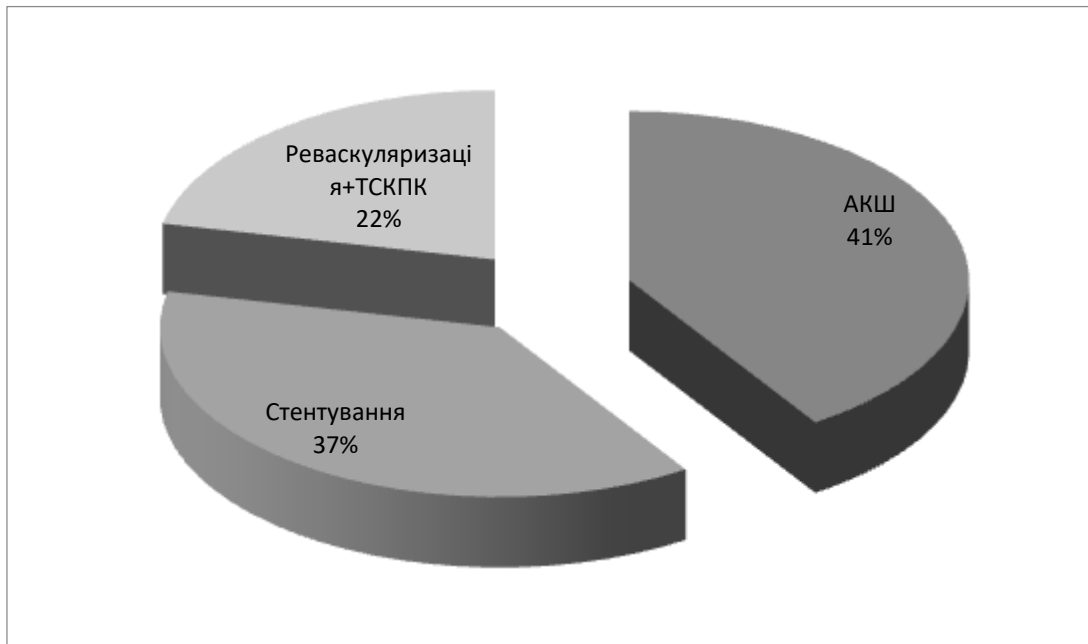


Рис. 5.1. Розподіл пацієнтів за типом хірургічного втручання.

Трансплантація стовбурових клітин проводилась у 20 хворих в асептичних умовах за 1-3 місяці перед виконанням коронарного шунтування або стентування коронарних артерій, у відділенні реанімації при моніторингу серцевої діяльності. Дозу препарату розморожували, розводили в 200 мл фізіологічного розчину. СК вводили в ліктьову вену краплинно зі швидкістю 20–25 крапель на хвилину через систему для внутрішньовенної інфузії. Швидкість інфузії контролювалась автоматичним приладом Syringe PAMP TERUMO – TE 339 (Terumo Corporation. Японія).

На першому етапі аналізу піддано гендерний розподіл пацієнтів з ІКМП, яким проведено хірургічну реваскуляризацію. Співвідношення чоловіків та жінок у проведеному дослідженні наведено на рисунку 5.2.

Як бачимо, кількість чоловіків склала 89 чол. (95,6 %) до 4 жінок (4,3 %), тобто абсолютну більшість склали особи чоловічої статі. Гендерний розподіл залежно від типу інтервенції представлено в таблиці 5.1.

Середня тривалість періоду госпітального спостереження становила $25,0 \pm 4,20$ діб (19,0–33,0 діб). В даному випадку, госпітальним періодом вважався час знаходження пацієнта в клініці з моменту проведення

хірургічної реваскуляризації, в ряді випадків з ТСКПК до виписки зі стаціонару.

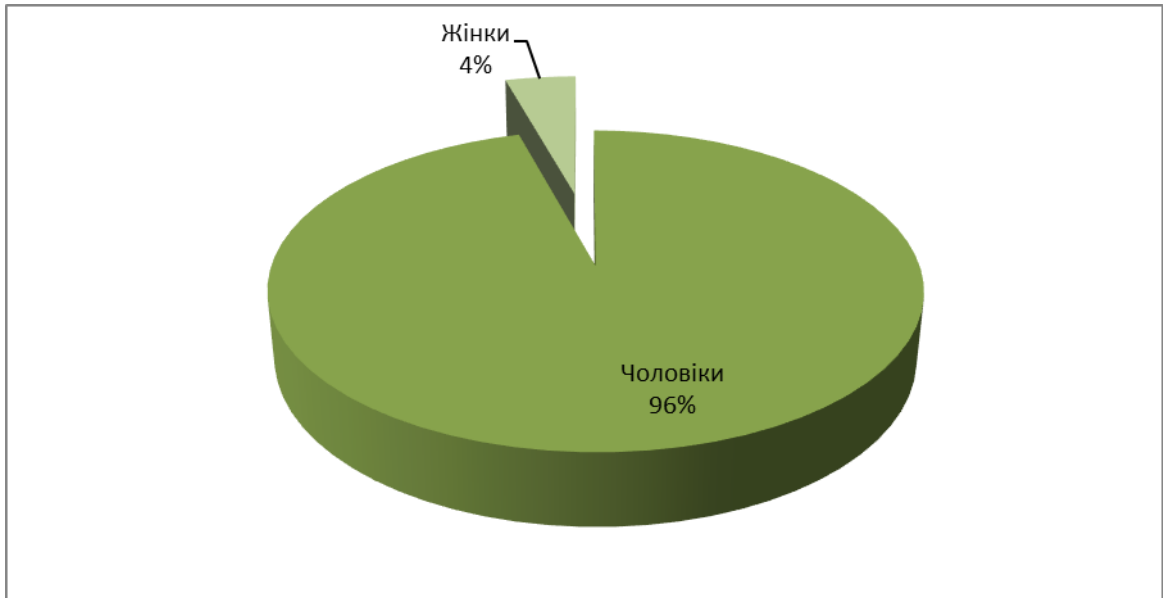


Рис. 5.2. Гендерний розподіл хворих, яким проведено хірургічну реваскуляризацією з приводу ішемічної кардіоміопатії.

Таблиця 5.1

Гендерний розподіл пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією залежно від типу хірургічного втручання

	Чоловіки		Жінки	
	Абс.	%	Абс.	%
АКШ	36	94,7	2	5,3
Стентування	34	97,1	1	2,9
Реваскуляризація+ТСКПК	19	95,0	1	5,0

Дані відносно ризику виникнення лівошлуночкової недостатності під час хірургічної реваскуляризації представлені на рисунку 5.3 та в таблиці 5.2.

Зокрема, ризик виникнення лівошлуночкової недостатності у хворих з ІКПМ під час проведення хірургічних втручань становив 13,9 % (13 чол.), рисунку 5.3.

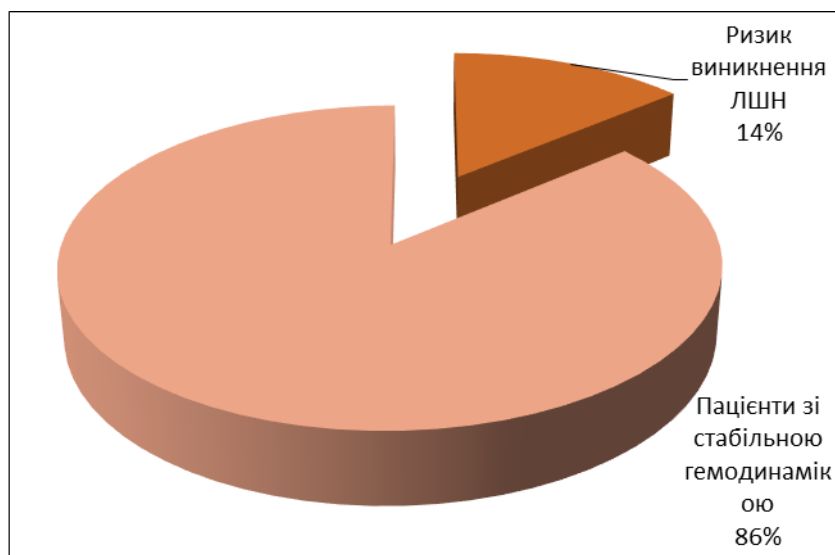


Рис. 5.3. Ризик виникнення лівошлуночкової недостатності при проведенні хірургічних втручань у хворих з ІКМП.

Таблиця 5.2

Вірогідність розвитку лівошлуночкової недостатності при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації СКПК у хворих з ІКМП

	Число хворих	Розвиток ЛШН	АР,%	OR	Cumulative odds ratio
АКШ	38	7	18,4	1,0	1,54 [0,58-4,07]
Стентування	35	5	14,3	0,74	
Реваскуляризація +ТСКПК	20	2	10,0	0,49	

Залежно від методики інтервенційного лікування ризик та шанси розвитку ЛШН наведені в таблиці 5.2. Встановлено, що розвиток ЛШН у хворих з ІКМП був найвищим при проведенні АКШ (7 хворих з 38, абсолютний ризик – 18,4 %).

За застосування стентування коронарних артерій при ІКМП доля виникнення лівошлуночкової недостатності становила 14,3 % (5 хворих з 35). Трансплантація СКПК додатково до процедури реваскуляризації не підвищувала, а навпаки, знижувала цей ризик до 10,0 %. Окрім того, не було

виявлено вірогідної різниці при міжгруповому частотному аналізі за показником Cumulative odds ratio – 1,54[0,58–4,07].

Застосування інотропної підтримки більше 48 год. безпосередньо після інтервенційного лікування при ІКМП потребувало 25 пацієнтів, (26,9 %) (рис. 5.4).

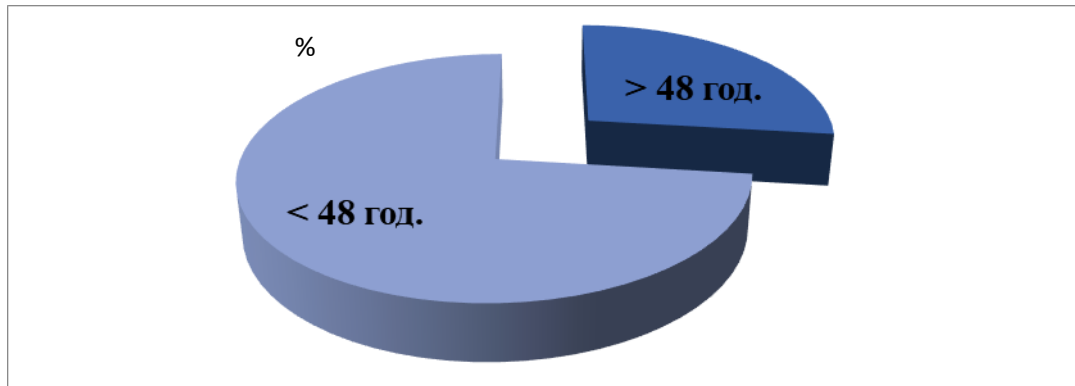


Рис. 5.4. Застосування інотропної підтримки при проведенні хірургічних втручань у хворих з ІКМП.

При цьому, у долі хворих, яким проводилось АКШ, потреба в інотропній підтримці складала 34,2 %, що було більше, порівняно з групами стентування (22,8 %) та ТСКПК (20,0 %) (табл. 5.3).

Частотна різниця між групами інтервенційного лікування у хворих з ІКМП за вірогідністю застосування інотропної підтримки більше 48 годин була невірогідною – Cumulative odds ratio – 1,51[0,69–3,33] (табл. 5.3).

Середня тривалість інотропної підтримки складала $32,8 \pm 16,8$ год. серед усіх хворих з ІКМП при хірургічному лікуванні, з них після АКШ – $38,4 \pm 4,56$ год., після стентування – $24,8 \pm 9,71$ год., при реваскуляризації з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові – $27,4 \pm 6,78$ год. (рис. 5.5). Тобто, вірогідно найбільша тривалість інотропної підтримки ($p < 0,05$) була у хворих з ІКМП, яким проведено АКШ.

Подібну закономірність виявлено за аналізу тривалості респіраторної підтримки після хірургічного втручання на фоні ІКМП. Середній показник становив $26,8 \pm 5,8$ год, з них АКШ – $30,8 \pm 5,87$ год., стентування – $24,5 \pm 5,78$ год., при реваскуляризації з ТСКПК – $22,6 \pm 6,34$ год. (рис. 5.6).

Таблиця 5.3

Вірогідність застосування інотропної підтримки більше 48 годин при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації СКПК у хворих з ІКМП

	Число хворих	Застосування інотропної підтримки	AP,%	OR	Cumulative odds ratio
АКШ	38	13	34,2	1,0	1,51 [0,69–3,33]
Стентування	35	8	22,8	0,90	
Реваскуляризація +ТСКПК	20	4	20,0	0,48	

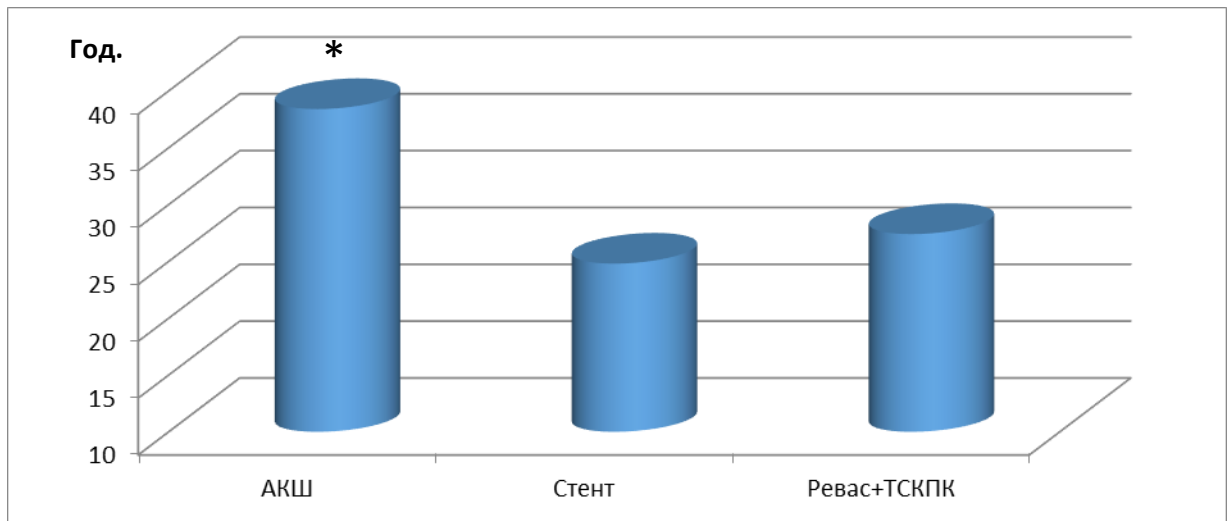


Рис. 5.5. Тривалість інотропної підтримки при інтервенційному лікуванні у хворих з ІКМП. Примітка: * – вірогідна різниця показників відносно інших груп інтервенційного лікування ($p < 0,05$).

Тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії – $58,7 \pm 19,8$ год. Після АКШ – $68,9 \pm 9,85$, стентування – $44,8 \pm 7,84$, а також після реваскуляризації з ТСКПК – $42,8 \pm 7,76$ (рис. 5.7.).

Таким чином, найбільш несприятливий перебіг та вірогідність виникнення гострої лівошлуночкової недостатності, більша тривалість

інотропної та респіраторної підтримки, більша тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії були у хворих, яким проводилось коронарне шунтування, натомість процедура ТСКП, за цими показниками, добре переносилась.

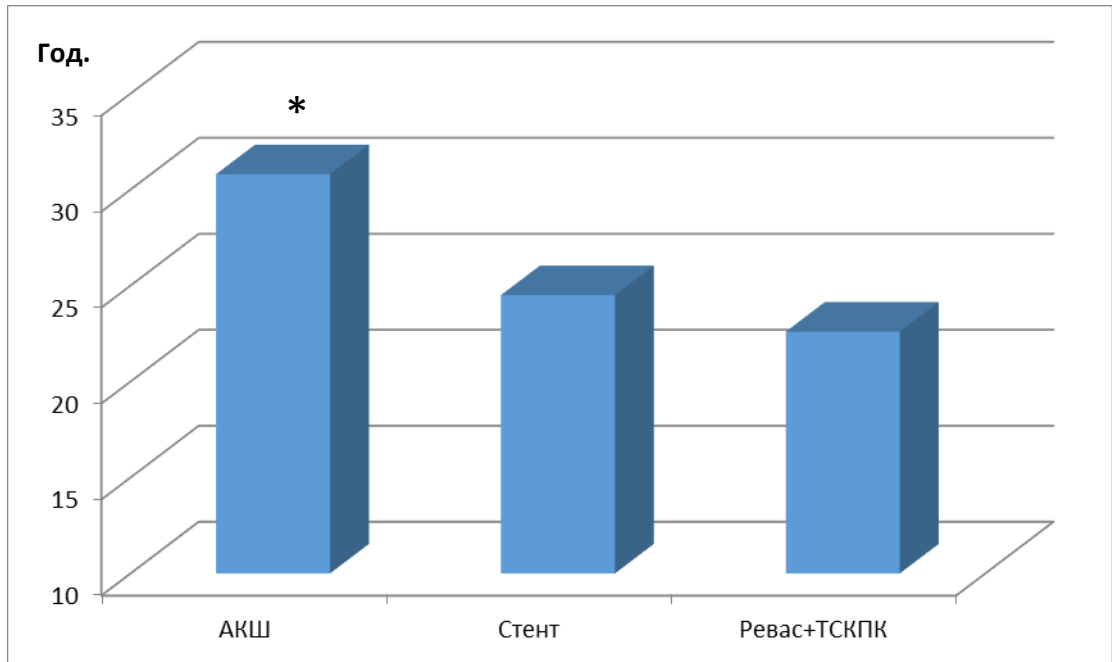


Рис. 5.6. Тривалість респіраторної підтримки при інтервенційному лікуванні у хворих з ІКМП. Примітка: * – вірогідна різниця показників відносно інших груп інтервенційного лікування ($p < 0,05$).

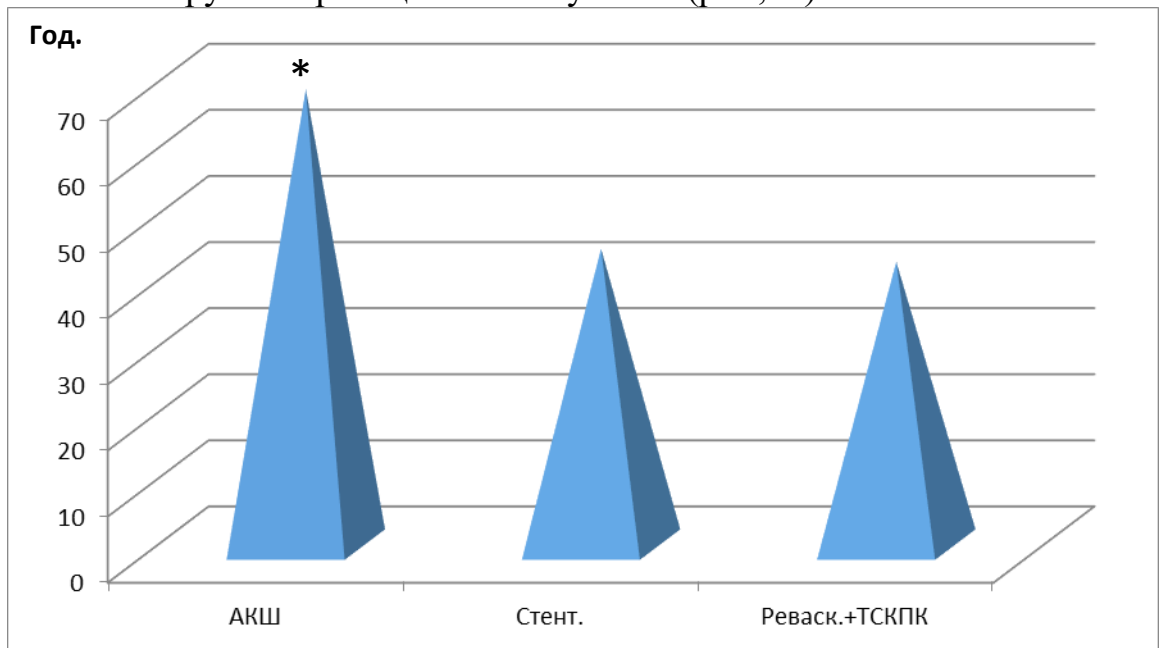


Рис. 5.7. Тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії при інтервенційному лікуванні у хворих з ІКМП. Примітка: * – вірогідна різниця показників відносно інших груп інтервенційного лікування ($p < 0,05$).

На наступному етапі було проаналізовано вірогідність виникнення таких несприятливих подій, як розвиток ниркової дисфункції, енцефалопатії, а також гострих порушень ритму та провідності серця в перші 7 діб після інтервенційного лікування ішемічної кардіоміопатії.

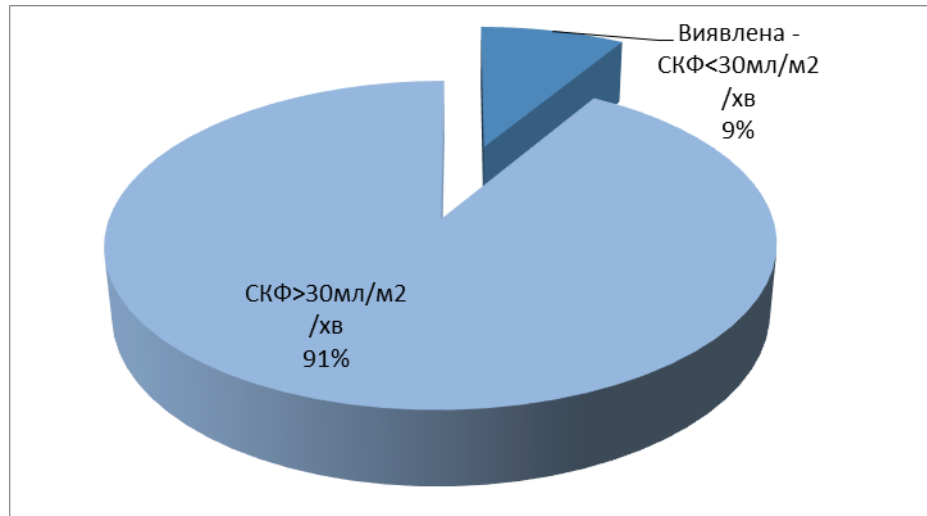


Рис. 5.8. Частота виникнення гострої ниркової дисфункції в ранньому (до 7 діб) післяопераційному періоді при інтервенційному лікуванні хворих з ІКМП.

Зокрема, серед пролікованих хворих з ІКМП, зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче 30 мл/м²/хв. виникло у 8 хворих (8,6 %) (рис. 5.8).

Абсолютний ризик розвитку ниркової дисфункції після хірургічного лікування ІКМП був дещо вищим при застосуванні процедури ТСКПК, проте різниця щодо інших груп інтервенційного лікування була невірогідною (табл. 5.4).

Окрім того, в ряді випадків, після успішно проведених інтервенційних втручань у кардіологічних хворих, виникає постішемічна аноксична енцефалопатія, обумовлена гіпоксією, гіпотензією та гіперфузією головного мозку. Серед обстежених хворих з ІКМП в перші 7 діб після кардіохірургічних втручань та ТСКПК гостра постішемічна аноксична енцефалопатія виникала у 5 хворих (5,4 %) (рис. 5.9).

Таблиця 5.4

Вірогідність виникнення гострої ниркової дисфункції при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації СКПК у хворих з ІКМП

	Число хворих	Розвиток ниркової дисфункції	AP, %	OR	Cumulative odds ratio
АКШ	38	3	7,9	1,0	1,49 [0,41–5,42]
Стентування	35	2	5,7	0,71	
Реваскуляризація +ТСКПК	20	3	15,0	2,06	



Рис. 5.9. Частота виникнення постішемичної енцефалопатії в ранньому (до 7 діб) післяопераційному періоді при інтервенційному лікуванні хворих з ІКМП.

Залежно від типу хірургічного втручання більш несприятливою процедурою для ІКМП було коронарне шунтування (табл. 5.5).

Абсолютний ризик виникнення енцефалопатії у пацієнтів з ІКМП після АКШ становив 7,9 % (3 з 38 хворих), проти 2,9 % (стентування) та 5,0 (ТСКПК). Проте різниця за Cumulative odds ratio була невірогідною.

Таблиця 5.5

Вірогідність виникнення постішемичної енцефалопатії при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації СКПК у хворих з ІКМП

	Число хворих	Застосування інотропної підтримки	AP,%	OR	Cumulative odds ratio
<i>АКШ</i>	38	3	7,9	1,0	1,71 [0,30–9,70]
<i>Стентування</i>	35	1	2,9	0,34	
<i>Реваскуляризація +ТСКПК</i>	20	1	5,0	0,61	

Додатково під час проведення процедури трансплантації СКПК контролювали виникнення ймовірних алергічних та анафілактичних ускладнень внаслідок введення разом з клітинним препаратом чужорідних білків донора та лейкоаглютинуючих антитіл донора. Клінічно ці ускладнення можуть проявлятися тахі-брадікардією, гіпо- або гіпертензією, відчуттям стиснення у грудях, спастичними болями в животі тощо.

Контрольовані показники: ЕКГ у другому стандартному відведенні, вимірювання АТ кожні 30 хвилин, пульсоксиметрія (визначення SpO₂).

Динаміка ЧСС, систолічного артеріального тиску (САТ) та сатурації наведені на рисунках 5.10–5.12.

ЧСС безпосередньо до процедури ТСКПК становила 70,5±6,18 уд/хв, підвищуючись до 81,8±7,11 уд/хв через 1 годину (p<0,05), досягаючи значення 76,5±3,5уд/хв через 2 години (рис. 5.10).

Рівень САТ, значення якого становило 108,2±6,98 мм.рт.ст. безпосередньо перед процедурою при моніторингуванні, через годину досягав значення 101,5±6,98 мм.рт.ст., через дві – 110,5±5,5 мм.рт.ст. (рис. 5.12).

Сатурація кисню SpO₂ коливалась від 96,5±2,15 % перед процедурою, через одну годину після ТСКПК досягала значення – 95,3±3,1 6% (p>0,05), через дві години – SpO₂ становила 97,0±2,0 % відповідно (рис. 5.12).

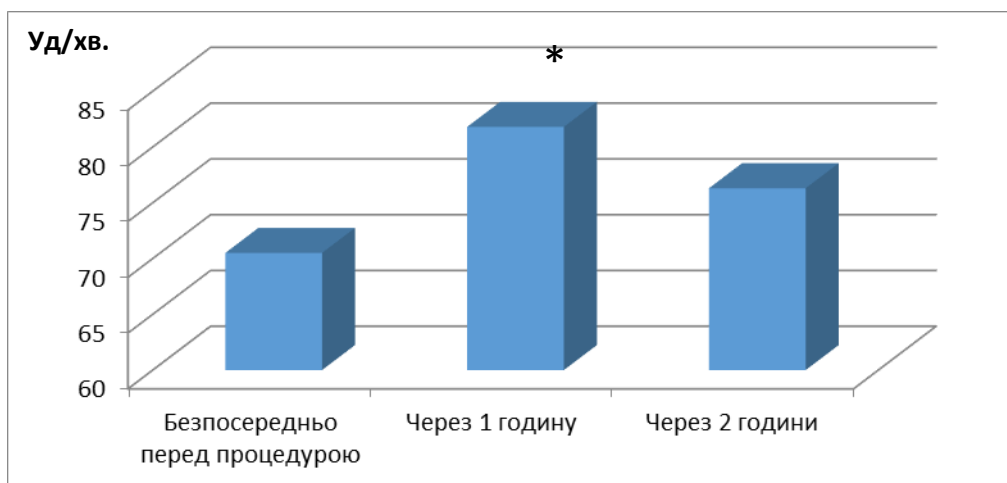


Рис. 5.10. Динаміка частоти серцевих скорочень при ТСКПК на фоні ішемічної кардіоміопатії у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

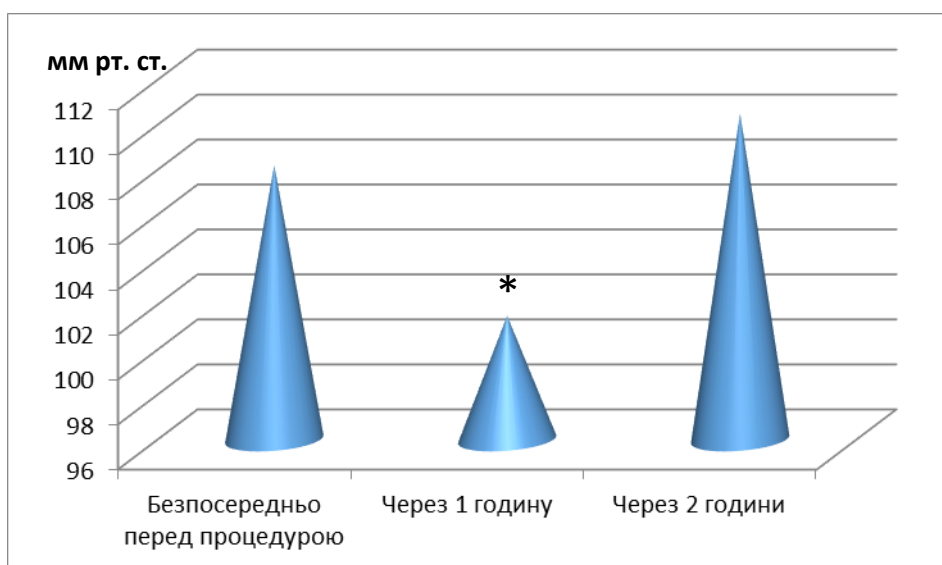


Рис. 5.11. Динаміка систолічного АТ при ТСКПК на фоні ішемічної кардіоміопатії у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Таким чином у більшості хворих на фоні трансплантації СКПК, бачимо певні зміни показників гемодинаміки за рахунок підвищення ЧСС та зниження САТ, що, разом з тим, не змінювало параметри сатурації. Також слід вказати, що алергічних реакцій під час проведення ТСКПК зареєстровано не було.

Одним із найбільш поширених і в той же час грізних ускладнень оперативних втручань на відкритому серці, в тому числі при АКШ, є

порушення ритму. Ці клінічні ситуації нерідко призводять до погіршення стану.

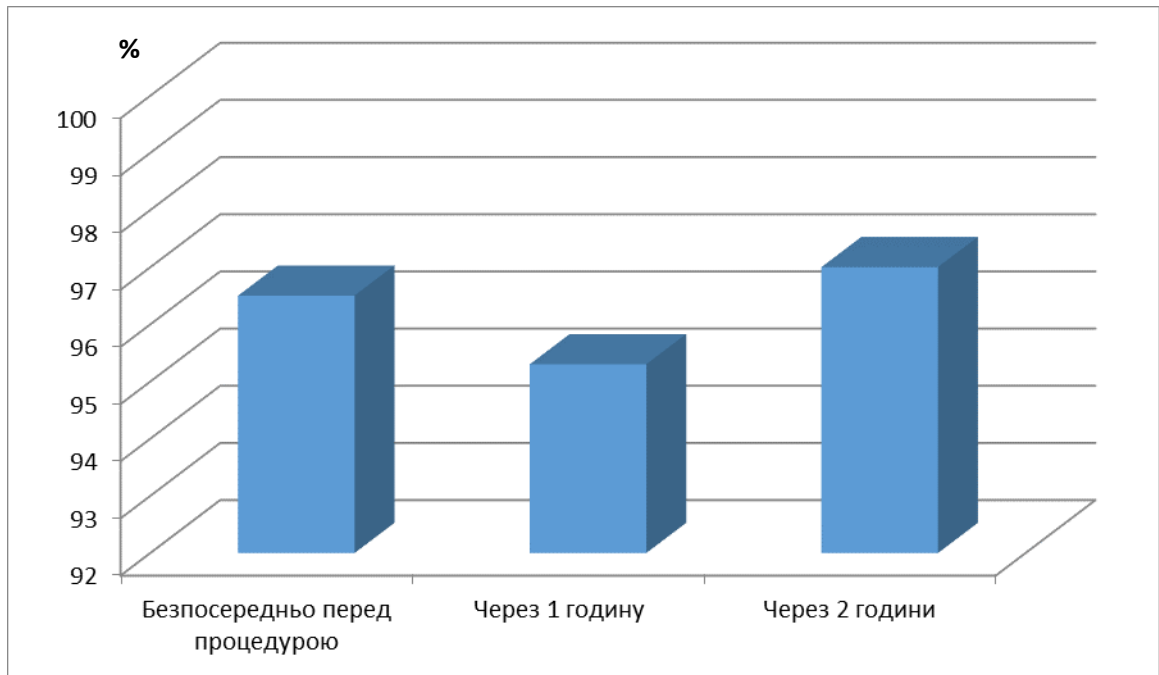


Рис. 5.12. Динаміка SpO₂ при ТСКПК на фоні ішемічної кардіоміопатії у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Тому на наступному етапі роботи було проведено оцінку порушень ритму серця, що виникали або посилювались під час проведення процедур хірургічної реваскуляризації або в ранньому післяопераційному періоді в усіх трьох групах інтервенційного лікування – при АКШ, стентуванні, а також при доповненні АКШ та стентування ТСКПК.

Аналізувались наступні порушення ритму та провідності – транзиторна атріовентрикулярна блокада, розвиток пароксизмальних порушень ритму серця – пароксизмальної надшлуночкової тахікардії.

Зокрема в ранньому післяопераційному періоді у хворих з ІКМП після інтервенційного лікування транзиторна АВ-блокада ІІВ-ІІІ ступенів виникала в 3,2 % клінічних випадках (3 чол.) (рис. 5.13).

В усіх випадках атріовентрикулярна блокада була проксимальною та не призводила до значимих порушень гемодинаміки, була транзиторною та повністю зникла на восьму-дев'яту добу після операції.

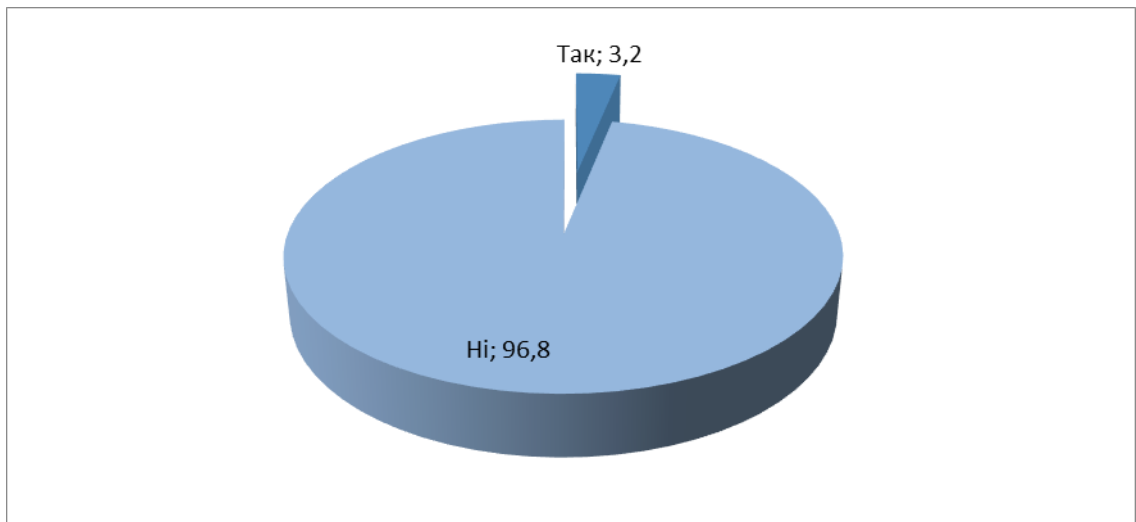


Рис. 5.13. Частота транзиторної АВ-блокади в ранньому післяопераційному періоді хворих з ІКМП після хірургічної реваскуляризації та ТСКПК.

Причинами цього ускладнення є: посттравматичний набряк в області атріовентрикулярного з'єднання, гіпоксія міокарду та порушення його метаболізму. В цих випадках пацієнтам потрібна тимчасова електрокардіостимуляція, оскільки проведення через АВ-з'єднання поступово відновлюється.

При цьому, всі випадки транзиторної АВ-блокади зареєстровані у пацієнтів, яким проводилось АКШ, проте не стентування, а також не під час ТСКПК (табл. 5.6).

Як бачим, під час процедури АКШ у пацієнтів з ІКМП ризик виникнення транзиторної АВ-блокади ІІ-ІІІ ступеню становив 7,9 %, χ^2 (Мантеля-Хенцеля) – 3,439 ($p=0,05$). В той же час такого ризику не було при застосуванні стентування або реваскуляризації з ТСКПК.

Суправентрикулярна тахікардія є серйозним ускладненням хірургічної реваскуляризації міокарду, оскільки асоціюється зі збільшенням кардіоваскулярних ускладнень. Незважаючи на впровадження нових методів хірургічного лікування з використанням новітніх технологій, удосконалення

методик захисту міокарду та анестезіологічної техніки, поширеність післяопераційних аритмій залишається досить високою.

Таблиця 5.6

Вірогідність виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ в ранньому післяопераційному періоді при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації СКПК у хворих з ІКМП

	Число хворих	АВ-блокада ІІВ-ІІІ	АР,%	OR
АКШ	38	3	7,9	1,0
Стентування	35	0	0,0	0
Реваскуляризація +ТСКПК	20	0	0,0	0
χ^2 (Мантеля-Хенцеля) – 3,439 (p=0,05)				

В проведеному дослідженні частота суправентрикулярної аритмії сягала 8 випадків (8,6 %), рис. 5.14.

Збільшення частоти серцевих скорочень призводить до порушення гемодинаміки та можуть спровокувати декомпенсацію серцевої недостатності або розвиток набряку легенів.

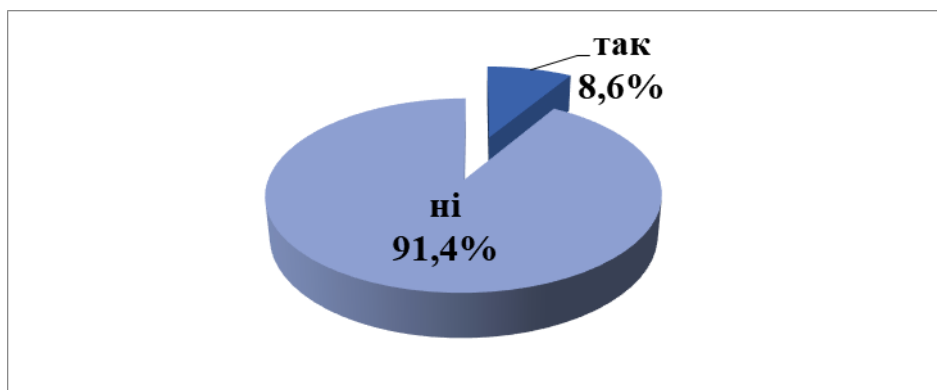


Рис. 5.14. Частота суправентрикулярної аритмії в ранньому післяопераційному періоді хворих з ІКМП після хірургічного лікування та ТСКПК.

Порушення ритму виникали в основному впродовж першого тижня після операції на серці, у ранньому післяопераційному періоді, а пік їх розвитку припадав на 2–3 добу.

Розподіл хворих з верифікованою суправентрикулярною аритмією між групами хірургічного лікування наведений в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Вірогідність виникнення суправентрикулярної тахікардії при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації СКПК у хворих з ІКМП

	Число хворих	Суправентрикулярна тахікардія	AP,%	OR	Cumulative odds ratio
АКШ	38	6	15,8	1,0	3,510 [0,684-18,02]
Стентування	35	1	2,8	0,15	
Реваскуляризація +ТСКПК	20	1	5,0	0,26	
χ^2 (Мантеля-Хенцеля) – 2,868 (p=0,09)					

Зазначимо, що в групі АКШ без ТСКПК частота суправентрикулярної тахікардії була більшою, ніж в групах стентування та реваскуляризації з ТСКПК. Співвідношення абсолютного ризику отримано як 15,8 % (АКШ), 2,8 % (стентування) та 5,0 % (реваскуляризація+ТСКПК).

Таким чином, серед основних несприятливих подій, відмічених при застосуванні хірургічної реваскуляризації у хворих з ІКМП, можна відмітити гостру лівошлуночкову недостатність, тривалої інотропної або респіраторної підтримки, розвиток ниркової дисфункції та енцефалопатії в перші 7 діб після втручання. Серед порушень ритму та провідності актуальним є виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів або пароксизмальної надшлуночкової тахікардії. В той же час, слід вказати, що дані несприятливі події найбільш вірогідно виникали при впровадженні такого інтервенційного

методу у хворих з ішемічною кардіоміопатією, як АКШ, натомість трансплантація СКПК добре переносилась та зазначені події при даному методі лікування виникали рідше.

Таким чином, проспективне спостереження в ранньому післяопераційному періоді при ТСКПК довело безпеку даної процедури, проте параметри, що характеризують стан гемодинаміки, респіраторного забезпечення, швидкість клубочкової фільтрації та церебральну симптоматику слід ретельно контролювати.

5.2. Безпосередні та віддалені результати традиційних та альтернативних методів лікування у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

Методи лікування ішемічної кардіоміопатії та супутньої серцевої недостатності (СН), що існують на сьогоднішній день, направлені, в основному, на симптоматичне лікування та механічну підтримку скоротливої функції серця і не вирішують повністю проблему СН [49, 204]. Більш того, перебіг СН при виключно консервативному лікуванні характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та відповідним зниженням фракції викиду лівого шлуночка [184].

Шляхами вирішення даної проблеми у хворих з ІКМП та застійною СН, окрім трансплантації серця, є хірургічне лікування з реваскуляризацією міокарда за рахунок коронарного шунтування та/або стентування коронарних артерій. Проте, більш радикальним та ефективнішим методом лікування рефрактерної стадії СН на сьогодні залишається трансплантація серця (ТС) [191], але, незважаючи на постійне збільшення хворих з рефрактерною стадією СН, через низку суттєвих обмежень кількість ТС залишається сталою в світі впродовж останнього десятиріччя [159].

Через низку мікроструктурних особливостей перспективними, з точки зору поєднання безпеки та ефективності відновлення скоротливої здатності

міокарда, можуть бути СК пуповинної крові. Проте, клінічних даних відносно даного типу СК при ішемічній кардіоміопатії з резистентною СН залишається недостатньо. Залишається маловідомим вплив ТСКПК на прояви СН, можливість розвитку побічних явищ і ускладнень, типових для ТСК, а також досі не існує єдиної думки щодо показань та протипоказань до проведення ТМСК ПК. До теперішнього часу аналізу динаміки показників ЯЖ у пацієнтів з ураженнями серця після ТСК присвячені лише поодинокі дослідження.

Всі ці питання, а також проблема оцінки ефективності клітинної терапії у віддаленому післяопераційному періоді, потребують подальшого ретельного аналізу та прицільних досліджень.

Для вирішення завдання даного розділу та аналізу віддалених ефектів клітинної терапії через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації в роботу включено 113 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної кардіоміопатії, що перебували в листі очікування трансплантації серця. Серед них було сформовано групу хірургічного лікування (93 чол.) – у 38 (33,6 %) пацієнтів було проведено коронарне шунтування, у 35 – стентування коронарних артерій (31,0 %), а також у 20 хворих, де в додаток до хірургічної реваскуляризації була проведена процедура трансплантації стовбурових клітин (17,7 %). Переносимість раннього післяопераційного періоду в даній групі наведена в попередньому розділі.

З метою тривалого проспективного спостереження окремо також було виділено групу порівняння (20 чол., 17,7 %), де призначалась тільки консервативна терапія [204].

На початку дослідження всім хворим проводились клінічні (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження), інструментальні (електрокардіографія, ЕхоКГ, коронарорентрикулографія, магнітно-резонансна томографія), лабораторні (загальноклінічний та біохімічний аналіз) та імуноферментне дослідження (вміст натрійуретичного пептиду та його попередника).

Окрім того всі хворі, яким проведено інвазивне лікування, в післяопераційному періоді також додатково отримували медикаментозну терапію згідно останніх стандартів [204].

Середній рівень proBNP в групі, де проводилась ТСКПК до лікування становив 499,0 (178,2–1404,0) пг/мл. Через 6 місяців після трансплантації було виявлено вірогідне зниження вмісту proBNP до 241,5 (193,0–892,0) пг/мл (рис. 5.15).

В порівнянні з групами, де проводилось хірургічне та консервативне лікування, у хворих з ІКМП після ТСКПК було досягнуто більшу ефективність як за середніми показниками (рис. 5.16), так і за показниками абсолютної ефективності та відношення шансів (табл. 5.8). При цьому, за показник ефективності приймалося зменшення рівня proBNP на 50,0 % від вихідного.

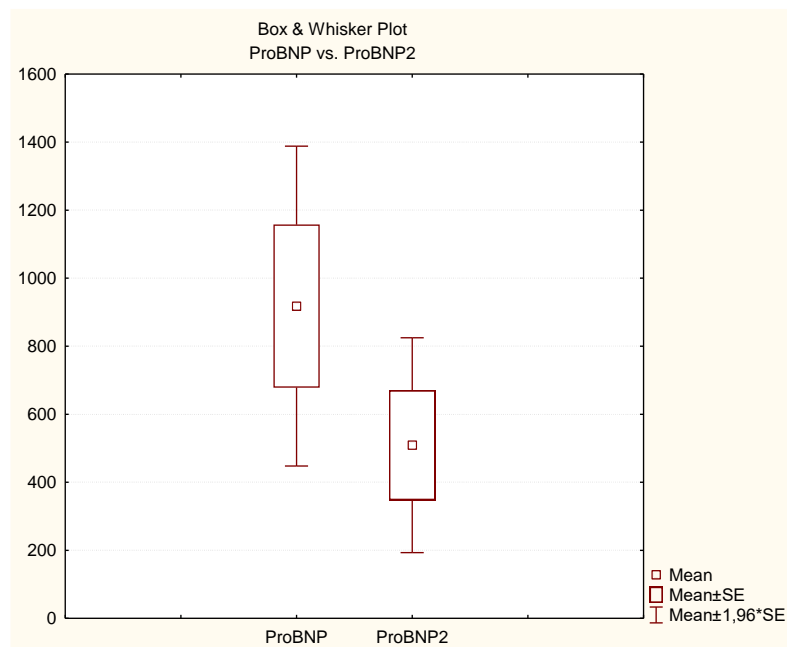


Рис. 5.15. Динаміка рівня proBNP у хворих з ІКМП через 6 місяців після ТСКПК.

Як бачимо, ступінь зниження рівня proBNP складав при хірургічному лікуванні за рахунок АКШ на 146 пг/мл (29,0 %), при використанні стентування КА – на 142 пг/мл (27,3 %), при додаванні ТСКПК –

на 257,5 пг/мл (на 51,6 %). Тобто процедура ТСКПК була вірогідно більш ефективною відносно цього показника.

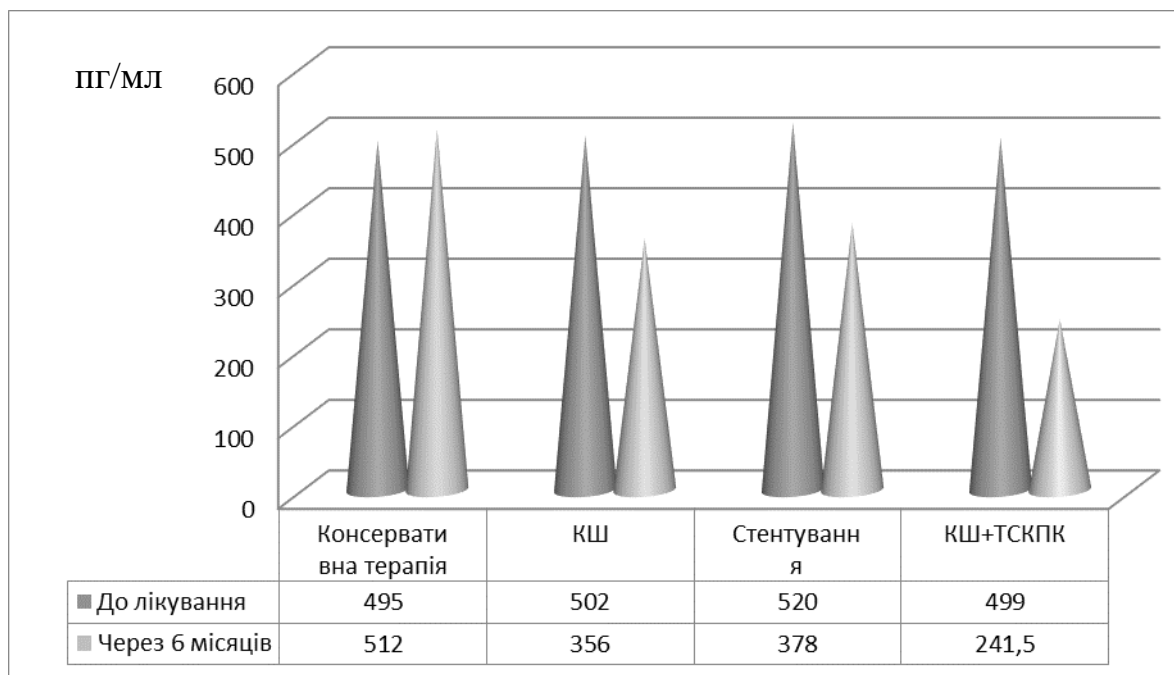


Рис. 5.16. Динаміка рівня proBNP у хворих з ІКМП через 6 місяців після лікування.

Таблиця 5.8

**Вірогідність зниження рівня proBNP на 50,0 % у пацієнтів з ІКМП
залежно від методу лікування**

	Кількість пацієнтів	АЕ,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI % 95]
Консервативна терапія	20	20,0	1,0	2,95 [1,49–5,83]
АКШ	38	42,1	2,91	
Стентування	35	45,7	3,37	
Реваскуляризація+ТСКПК	20	60,0	9,33	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 9,108$ ($p=0,001$); залежність для лінійного тренду (Барлоу) – $\chi^2 - 10,063$ ($p=0,001$);				

Окрім того, за оцінки зниження proBNP, хворі, яким проводилась ТСКПК, на наступному кроці були розподілені на дві групи – кластер 1 –

«добрі відповідачі», кластер 2 – «задовільні відповідачі». З цією метою був проведений кластерний K-аналіз. Згідно отриманих результатів, в кластері 1 зниження proBNP становило більше 50,0 %, в кластері 2 – менше 50,0 %.

Аналізуючи ряд супутніх кардіоваскулярних факторів ризику в кластерах відповідачів, були отримані дані, що наведені в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Ризик фактори в групах «добрі відповідачі» та «задовільні відповідачі»

	Добрі відповідачі n=12	Задовільні відповідачі n=8	Вірогідність (OR, p)
Артеріальна гіпертензія	25,0%	62,5%	0,23[0,09–0,59]
Цукровий діабет, ммоль/л	33,3%	12,5%	3,51[1,21–10,1]
Холестерол, ммоль/л	5,13±0,61	5,86±0,74	p=0,026
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,76±0,21	3,01±0,25	p=0,026
Індекс маси тіла	29,3±2,76	29,6±3,11	p>0,05

Встановлено, що пацієнти з супутньою артеріальною гіпертензією, вищим рівнем холестеролу та ЛПНЩ вірогідно частіше були «поганими відповідачами» на ТСКПК, проте цукровий діабет частіше зустрічався у «добрих відповідачів».

Відповідно до сучасних уявлень, прогресування ХСН поглиблюється в результаті активації нейрогормонів та виділення цитокінів у відповідь на первинне ушкодження міокарда [211]. Найбільш важливими для розвитку ХСН вважають прозапальні цитокіни: інтерлейкін-2 та інтерлейкін-6. Вони секретуються головним чином мононуклеарними фагоцитами, однак можуть вироблятися і клітинами міокарда. Запропоновано гіпотезу, згідно з якою набряк стінки кишечника при ХСН сприяє переміщенню бактеріального ендотоксину в судини слизової оболонки, що призводить до посилення продукції моноцитами прозапальних цитокінів в загальному кровотоці і

різних тканинах. Показано посилення продукції інтерлейкіну-6 в периферичних тканинах на тлі серцевої недостатності (СН) при порівнянні його концентрації в артеріальній і венозній крові [239]. В тканині міокарда хворих з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією виявляється інтерлейкін-2. Кардіотропні ефекти інтерлейкіну-2 включають пригнічення скоротливості міокарда, стимуляцію апоптозу і гіпертрофії міокарда, а також аритмогенного ефекту.

Тому наступним завданням було проаналізувати динаміку інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 у хворих з ІКМП, їх динаміку на тлі ТСКПК.

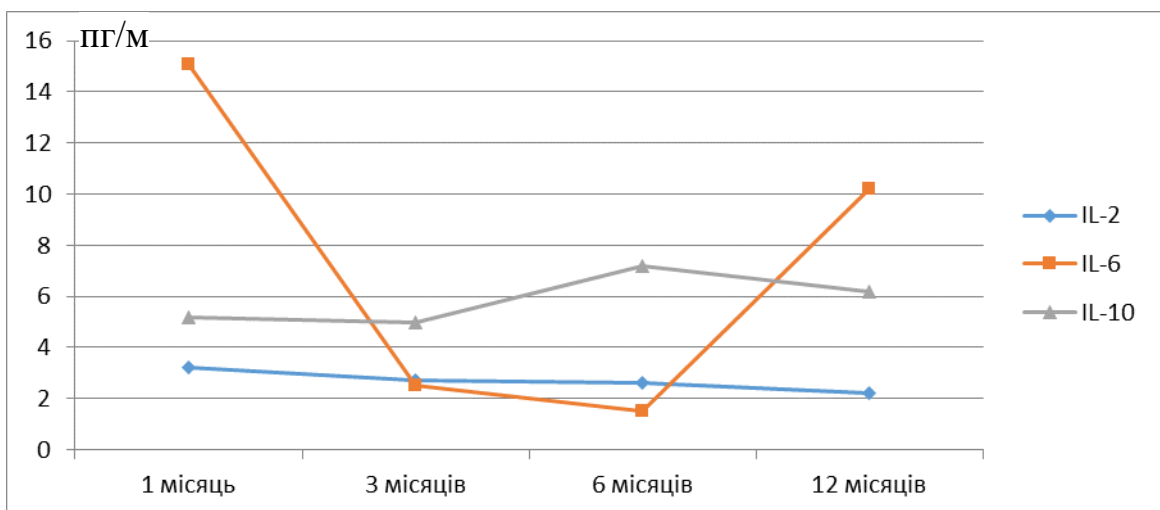


Рис. 5.17. Динаміка інтерлейкінів у пацієнтів з ХСН впродовж року після трансплантації СКПК.

Середні значення рівнів ІЛ-2 та ІЛ-10 в групі пацієнтів, яким проводилась ТСКПК, були в межах референсних значень ($2,9 \pm 1,2$ та $5,0 \pm 0,7$ пг/мл). Через 1 міс. після ТСКПК було зареєстровано суттєво підвищений рівень прозапального цитокіну – ІЛ-6, зі зменшенням через 6 місяців до референсних значень ($1,5 \pm 0,3$ пг/мл) та вірогідним підвищенням через 12 місяців спостереження (рис. 5.17).

Результати аналізу клітинних факторів вродженого імунітету на фоні ТСКПК узагальнені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

**Імунологічні показники у пацієнтів з ХСН та ішемічною
кардіоміопатією після ТСКПК**

Показник	Референсні значення	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців
Спонтанний НСТ, %	10,0±1,0	55,3±9,1 ¹	65,7±5,2 ¹	54,0±6,0 ¹	37,0±13,0 ^{1,2}
Стимульований НСТ, %	26,3±3,1	64,0±3,6 ¹	70,7±2,7 ¹	66,0±12,0 ¹	58,0±6,0 ^{1,2}
Показник резерву, %	16,3±3,1	9,3±4,8 ¹	8,0±5,0 ¹	12,0±6,0 ¹	21,0±13,0 ²
Фагоцитарний індекс, %	59,2±2,9	74,0±3,0 ¹	69,2±1,1 ¹	65,5±22,5 ¹	49,0±10,0 ^{1,2}
Фагоцитарне число	1,71±0,07	5,07±0,58 ¹	4,27±0,48 ¹	3,17±1,07 ¹	2,30±0,30 ^{1,2}

Примітка: 1 – вірогідна різниця показника порівняно з контролем ($p_1 < 0,05$); 2 – вірогідна різниця показника порівняно з попереднім періодом спостереження ($p_2 < 0,05$).

Впродовж всього періоду спостереження у пацієнтів з ХСН та ішемічною кардіоміопатією спостерігались вірогідно більш високі показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, а також вищі показники фагоцитарної активності мононуклеарів впродовж 6 місяців спостереження порівняно з референсними значеннями. Вірогідне зниження параметрів НСТ-тесту з підвищенням показників резерву, зниження фагоцитарної активності моноцитів в групі проспективного спостереження відмічено через 12 місяців.

Окрім того, рівень показників спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, а також показники фагоцитарної активності мононуклеарів в кінці контрольованого періоду після ТСКПК в порівнянні з іншими групами спостереження наведені на рисунках 5.18–5.20.

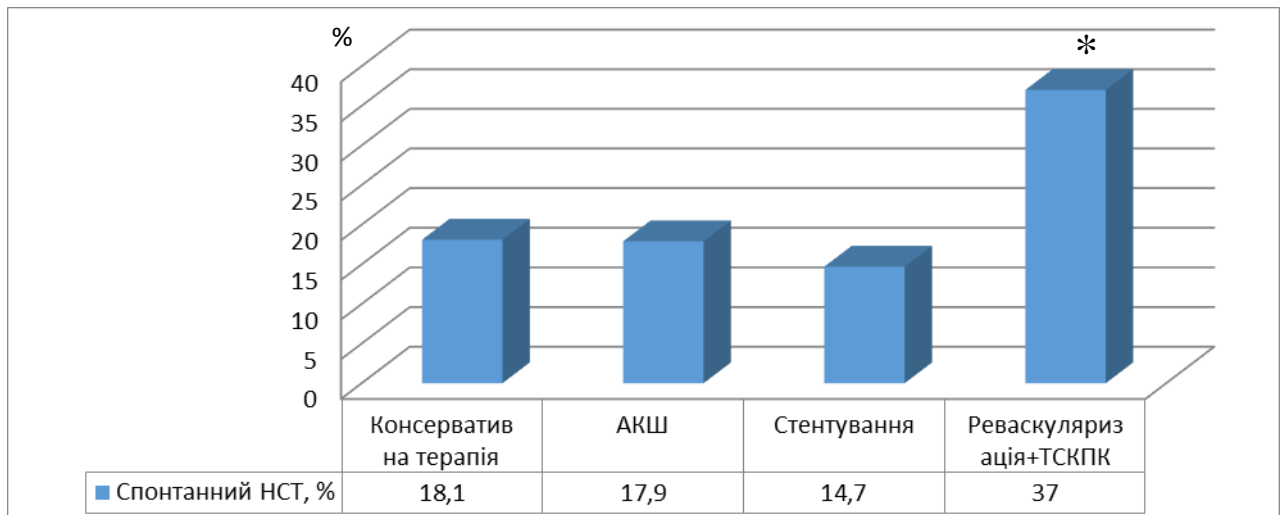


Рис. 5.18. Показники спонтанного НСТ-тесту (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження ($p < 0,05$).

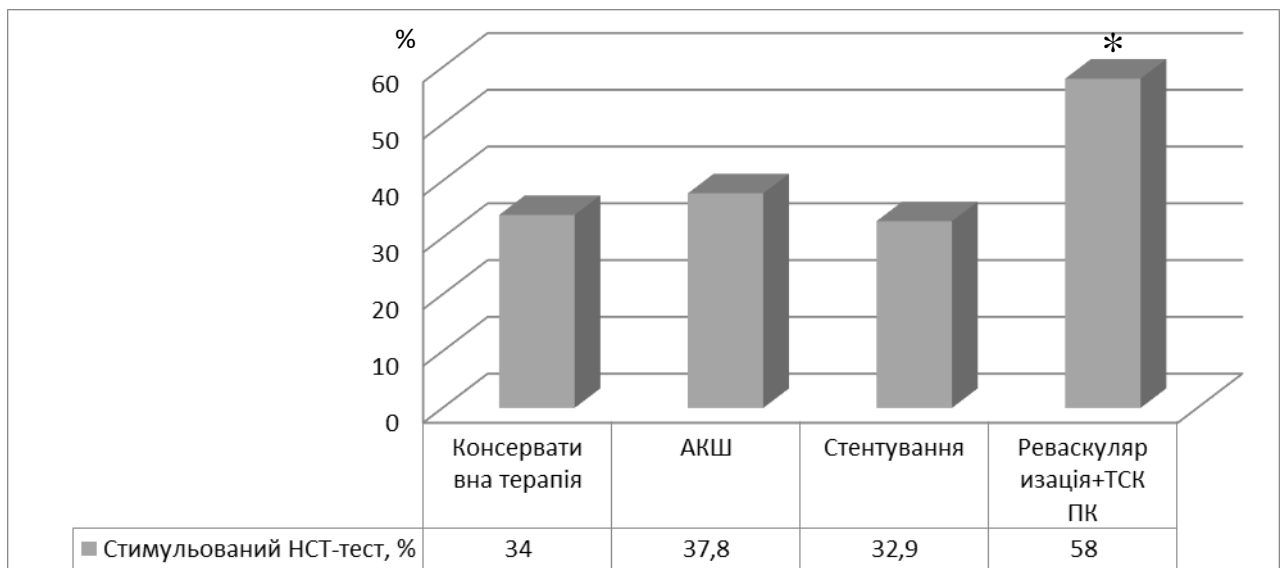


Рис. 5.19. Показники стимульованого НСТ-тесту (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження ($p < 0,05$).

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групою, де проводилась ТСКПК та іншими групами лікування.

Зокрема, показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів (%) у пацієнтів, яким проводилась ТСКПК в порівнянні з іншими групами лікування через 12 місяців спостереження були вірогідно вищими (рис. 5.19–5.20). Проте, показники резерву фагоцитарної активності нейтрофілів через 12 місяців вірогідно не розрізнялись в групах

спостереження ($p>0,05$) (рис. 5.20).

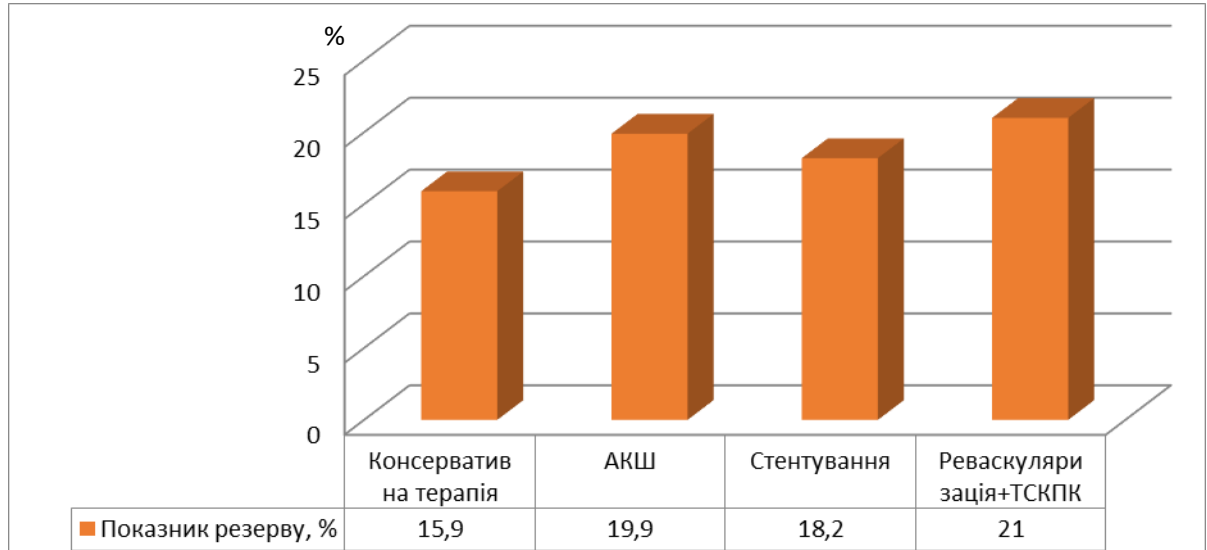


Рис. 5.20. Показники резерву фагоцитарної активності нейтрофілів (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження.

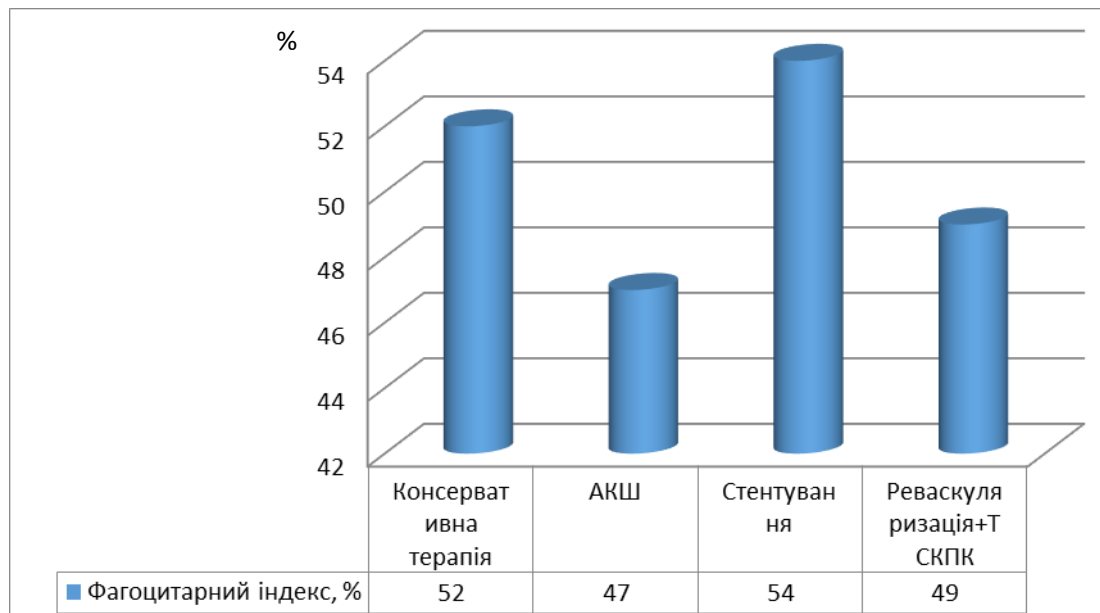


Рис. 5.21. Показники фагоцитарного індексу (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження.

Не було також встановлено вірогідної різниці за показниками фагоцитарного індексу ($p>0,05$) (рис. 5.21).

Натомість, введення СКПК спричинило достовірне збільшення фагоцитарного числа в порівнянні з іншими лікування через 12 місяців спостереження ($p>0,05$) (рис. 5.22).

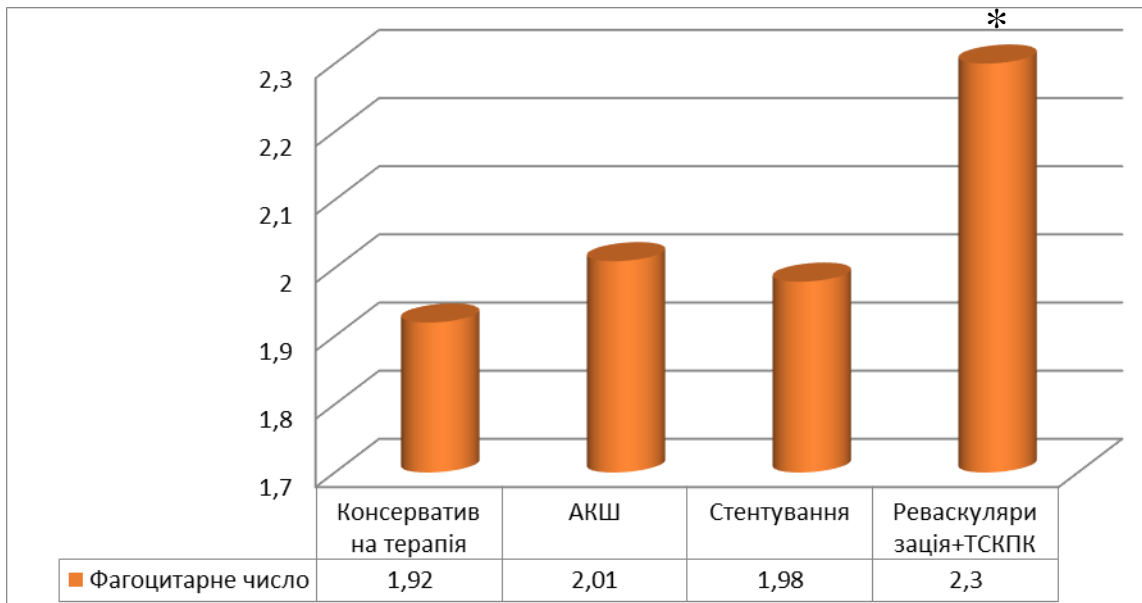


Рис. 5.22. Показники фагоцитарного числа в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження. Примітка: * – вірогідність різниці показників між групою, де проводилась ТСКПК та іншими групами лікування.

Зв'язок кардіальної патології з інфекційними збудниками показаний в ряді досліджень [130]. Останнім часом велика увага приділяється герпес-вірусу, який є поширеним та довго персистуючим в організмі, наявність якого асоціюється з коронарним васкулітом, раннім атеросклерозом, порушенням ритму серця. Окрім того, до кардіотропних вірусів відносять ентеровіруси, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини, віруси краснухи, простого герпесу, тощо. Ураження міокарда в даному випадку обумовлено прямою цитопатичною дією збудників на клітини міокарда, а також впливом токсинів і прозапальних цитокінів, у тому числі і на провідну систему серця. Мають значення також метаболічні порушення внаслідок зміни доставки необхідних для життєдіяльності клітин субстратів. На пізніх термінах важливу роль відіграють як запуск аутоімунного процесу, так і персистенція збудника в ендотеліоцитах або клітинах міокарда [33]. Незважаючи на високу частоту кардіальної патології інфекційного генезу, діагностується вона рідко [30]. За результатами

вивчення ендоміокардіальний біопсій в останні десятиліття була підтверджена роль інфекційних агентів у формуванні кардіоміопатій, що є провідною причиною раптової смерті в осіб молодше 40 років [40].

Зважаючи на ці дані, у хворих з ХСН та ішемічною кардіоміопатією після ТСКПК впродовж всього періоду спостереження аналізувався рівень IgM та IgG до збудників цитомегаловірусу, токсоплазми гондії, вірусу краснухи, Епштейн-Барр та простого герпесу типів 1 та 2. IgM був негативним в усіх хворих впродовж всього періоду.

Вміст IgG в парних сироватках наведено на рисунку 5.23.

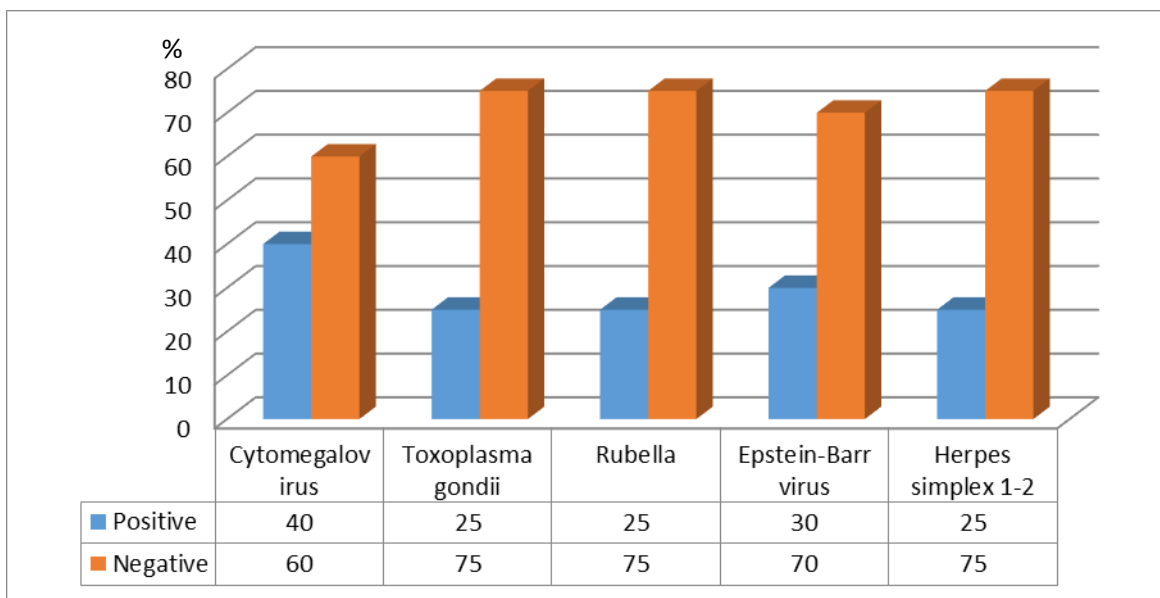


Рис. 5.23. Частота зустрічаємості високих титрів IgG в парних сироватках до збудників персистуючих інфекцій у хворих з ХСН та ішемічною кардіоміопатією після ТСКПК.

Як бачимо, позитивний титр IgG в парних сироватках до збудника *Cytomegalovirus* виявлявся у 8 пацієнтів, до *Toxoplasma gondii* – у 5, до вірусу *Rubella* – у 5, *Epstein-Barr virus* – у 6, *Herpes simplex 1-2* – в 5 випадках з 20 пацієнтів, яким проводилась ТСКПК.

При оцінці частотного співвідношення титрів IgG в парних сироватках до збудників персистуючих інфекцій у хворих з ХСН та ішемічною кардіоміопатією в інших були отримані результати, що наведені в таблицях

5.11–5.15.

Загалом, за частотою зустрічаємості кардіотропних вірусів, не було встановлено вірогідної різниці між групами хворих з ІКМП в кінці періоду контрольованого спостереження.

Таблиця 5.11

Частотне співвідношення титрів IgG в парних сироватках до збудника Cytomegalovirus у пацієнтів з ІКМП

	Кількість пацієнтів	Високі титри IgG	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	7	35,0	1,0	1,07 [0,57–1,78]
АКШ	38	17	44,7	1,50	
Стентування	35	13	37,1	1,10	
Реваскуляризація+ТСКПК	20	8	40,0	1,24	

Частотне співвідношення титрів IgG в парних сироватках до збудника *Cytomegalovirus* у пацієнтів з ІКМП. Як бачимо, вірогідність виявлення високих титрів антитіл коливалась від 35,0 % (група консервативної терапії) до 44,7 % (група, де було проведено коронарне шунтування), шанси варіювали від 1,0 (група консервативної терапії) до 1,50 (група АКШ). У пацієнтів, яким проводилась ТСКПК odds ratio становило 1,24. За показником Cumulative Odds Ratio різниця між групами була невірогідною (1,07[0,57–1,78]) (табл. 5.11).

Частота виявлення антитіл до *Toxoplasma gondii* через 12 місяців спостереження була найменшою в групі, де проводилась реваскуляризація з ТСКПК, Cumulative Odds Ratio становило 1,14[0,63–2,07] (табл. 5.12).

Частота виявлення високих титрів IgG в парних сироватках до вірусу *Rubella* у пацієнтів з ІКМП коливалось від 25,0 до 28,5%, з найбільшими шансами в групі, де проводилось стентування коронарних артерій, Cumulative Odds Ratio – 1,04 [0,55–1,94] (табл. 5.13).

Таблиця 5.12

**Частотне співвідношення титрів IgG в парних сироватках до збудника
Toxoplasma gondii у пацієнтів з ІКМП**

	Кількість пацієнтів	Високі титри IgG	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio
Консервативна терапія	20	6	30,0	1,0	1,14 [0,63–2,07]
АКШ	38	13	34,2	1,21	
Стентування	35	11	31,4	1,07	
Реваскуляризація+ТСКПК	20	5	25,0	0,78	

Таблиця 5.13

**Частотне співвідношення титрів IgG в парних сироватках до вірусу
Rubella у пацієнтів з ІКМП**

	Кількість пацієнтів	Високі титри IgG	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio
Консервативна терапія	20	5	25,0	1,0	1,04 [0,55–1,94]
АКШ	38	10	26,3	1,07	
Стентування	35	10	28,5	1,20	
Реваскуляризація+ТСКПК	20	5	25,0	1,0	

В той же час, слід вказати, що за показником абсолютного ризику (AR, %), частота виявлення антитіл *Epstein-Barr virus* у пацієнтів з ІКМП через 12 місяців спостереження була найбільшою в групі, де проводилась реваскуляризація з ТСКПК – 30,0 % в порівнянні з іншими групами, де частота виявлення коливалась від 18,4 до 30,0 %. Проте за даними Cumulative Odds Ratio різниця частот в групах була невірогідною (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Частотне співвідношення титрів IgG в парних сироватках до Epstein-Barr virus у пацієнтів з ІКМП

	Кількість пацієнтів	Високі титри IgG	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio
Консервативна терапія	20	4	20,0	1,0	1,41 [0,71–2,79]
АКШ	38	7	18,4	0,90	
Стентування	35	9	25,7	1,39	
Реваскуляризація+ТСКПК	20	6	30,0	1,71	

Абсолютний ризик верифікації високого титру антитіл до вірусу *Herpes simplex* 1-2 в парних сироватках при ІКМП становив 25,0 % в групі, де проводилась реваскуляризація міокарду з ТСКПК проти 15,8 % в групі АКШ та 20,0 % в групах стентування та консервативної терапії, проте різниця за Cumulative Odds Ratio також була невірною – 1,23[0,59–2,54] (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Частотне співвідношення титрів IgG в парних сироватках до *Herpes simplex* 1-2 у пацієнтів з ІКМП

	Кількість пацієнтів	Високі титри IgG	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio
Консервативна терапія	20	4	20,0	1,0	1,23 [0,59-2,54]
АКШ	38	6	15,8	0,75	
Стентування	35	7	20,0	1,0	
Реваскуляризація+ТСКПК	20	5	25,0	1,33	

Дослідження параметрів якості життя (ЯЖ) у хворих ІКМП є актуальним, так як дозволяє дати кількісну оцінку багатокomпонентним характеристикам життєдіяльності людини (його фізичного, психологічного,

соціального функціонування) при вивченні різних способів лікування та ефективності програм реабілітації в амбулаторних умовах.

Тому на наступному етапі дисертаційної роботи було проведено оцінку якості життя при хірургічному лікуванні та трансплантації СКПК у хворих з ішемічною кардіоміопатією впродовж 12 місяців спостереження. Оцінка якості життя проводилась за двома опитувачами – Міннесотським опитувачем та SF-36. Дані фіксувалися на вихідному стані, через 6 та 12 місяців контрольованого спостереження.

За аналізу якості життя в групах консервативної терапії та оперативного лікування при ішемічній кардіоміопатії через 6 та 12 місяців спостереження виявлені результати, що наведені на рисунку 5.24.

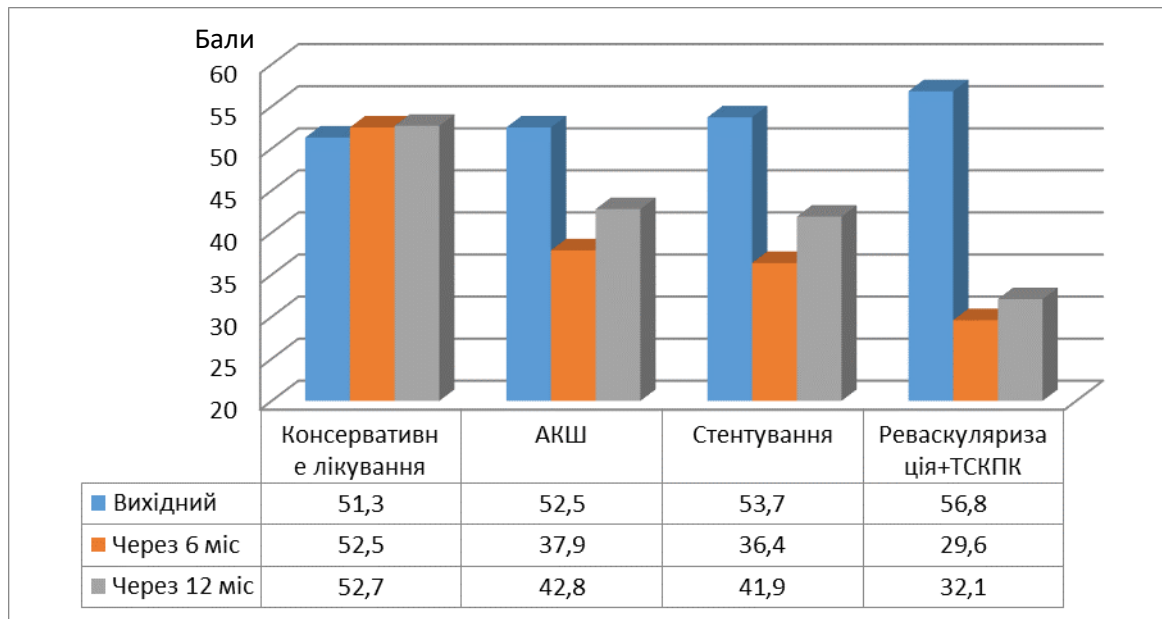


Рис. 5.24. Сумарний показник якості життя за Міннесотським опитувачем у хворих з ішемічною кардіоміопатією в групах спостереження.

Як бачимо, застосування консервативної терапії не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності в зв'язку з серцевою недостатністю за 12 місяців. Впровадження хірургічного лікування – коронарного шунтування та стентування коронарних артерій покращувало показник якості життя (з $52,5 \pm 7,41$ до $42,8 \pm 4,57$, з $53,7 \pm 6,92$ до $36,4 \pm 5,41$ балів, $p < 0,05$) за Міннесотським опитувачем на 6-му місяці спостереження,

проте спостерігався приріст обмеження активності в зв'язку з серцевою недостатністю на 12-му місяці після застосування інвазивних процедур – АКШ (до $42,8 \pm 6,67$) та стентування (до $41,9 \pm 5,82$, $p_1 < 0,05$) (рис. 5.25).

Приймаючи за критерій покращення якості життя зниження балів MLHFQ на 50,0 % порівняно з вихідним рівнем, були проаналізовані результати в групах консервативного, хірургічного лікування та при додатковому застосуванні стовбурових клітин пуповинної крові (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Ефективність застосування стовбурових клітин пуповинної крові за критерієм зниження MLHFQ на 50,0% через 12 місяців спостереження

	Кількість пацієнтів	Зниження MLHFQ на 50,0%	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	1	5,0	1,0	4,85 [2,44-9,64]
АКШ	38	10	26,3	6,78	
Стентування	35	11	31,4	8,71	
Реваскуляризація +ТСКПК	20	16	80,0	76,0	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 22,87$ ($p < 0,001$) для лінійного тренду.					

Таким чином, приріст терапевтичної ефективності відносно покращення якості життя при комплексному застосуванні реваскуляризації міокарду та трансплантації СКПК через 12 місяців спостереження становив 75,0 % порівняно з консервативною терапією, 53,7 % – порівняно з коронарним шунтуванням та 48,6 % порівняно зі стентуванням коронарних артерій при ІКМП, з вірогідними показниками відносної ефективності та відношення шансів. Доведено суттєве підвищення «шансів» досягнення даного ефекту, а також вірогідне Cumulative Odds Ratio – 4,85[2,44–9,64]. Слід також наголосити, що «добрими відповідачами» на лікування

стовбуровими клітинами були 16 пацієнтів (80,0 %), в яких покращення якості життя відбувалось на 50,0 % або вище (табл. 5.17).

Порівнюючи результати довгострокового спостереження у хворих з ІКМП при оцінці результатів опитувача SF-36 були отримані результати, що наведені в таблиці 5.17.

Таблиця 5.17

Динаміка результатів опитувача SF-36 при ТСКПК у хворих з ішемічною кардіоміопатією

	Вихідний стан n=20	Через 3 місяці n=19	Через 6 місяців n=18	Через 12 місяців n=18
Фізична активність (PF)	35,8±5,43	37,5±6,3 p>0,05	63,6±7,0 p<0,05	61,6±6,80 p<0,05
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)	25,3±7,98	27,3±9,3 p>0,05	54,2±13,1 p<0,05	55,4±7,14 p<0,05
Фізичний біль (BP)	22,7±5,81	32,5±6,3 p<0,05	53,9±8,3 p<0,05	52,7±8,4 p<0,05
Загальне сприйняття здоров'я (GH)	30,4±4,78	28,9±6,2*	46,2±5,5 p<0,05	43,2±6,18 p<0,05
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE)	38,1±5,16	31,1±6,6*	51,7±6,1 p<0,05	50,9±7,45 p<0,05
Життєва сила (VE)	34,8±3,62	27,4±6,5*	44,4±5,1 p<0,05	42,9±6,78 p<0,05
Психічне здоров'я (MH)	46,4±5,17	36,8±15,1*	62,1±5,18 p<0,05	61,1±15,8 p<0,05
Соціальне функціонування (SF)	35,9±4,23	30,6±2,6*	48,9±6,3 p<0,05	46,2±5,98 p<0,05

Примітка: * – погіршення показників, порівняно з вихідним станом; p – вірогідність різниці показників відносно вихідного стану.

Слід вказати, що через 3 місяці після реваскуляризації з ТСКПК у пацієнтів з ІКМП було вірогідне покращення лише одного показника – BP (фізичний біль), що характеризує фізичне здоров'я (p<0,05). За більшістю

показників відмічено зниження порівняно з вихідним рівнем. Проте, через 6 місяців спостереження після комплексного лікування ІКМП, що включало реваскуляризацію та трансплантацію стовбурових клітин, відмічено вірогідне покращення всіх показників опитувальника SF-36 за складовими як фізичного (Фізична активність (PF), Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP), Фізичний біль (BP), Загальне сприйняття здоров'я (GH)), так і психічного здоров'я (Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE), Життєва сила (VE), Психічне здоров'я (MH), Соціальне функціонування (SF)).

Надалі, було співставлено середню оцінку за показниками фізичного та психічного здоров'я у пацієнтів з ІКМП через 12 місяців спостереження залежно від запропонованого методу лікування. Результати представлені на рисунку 5.25. Було доведено вірогідно більш високу ефективність комплексного лікування з введенням стовбурових клітин пуповинної крові.

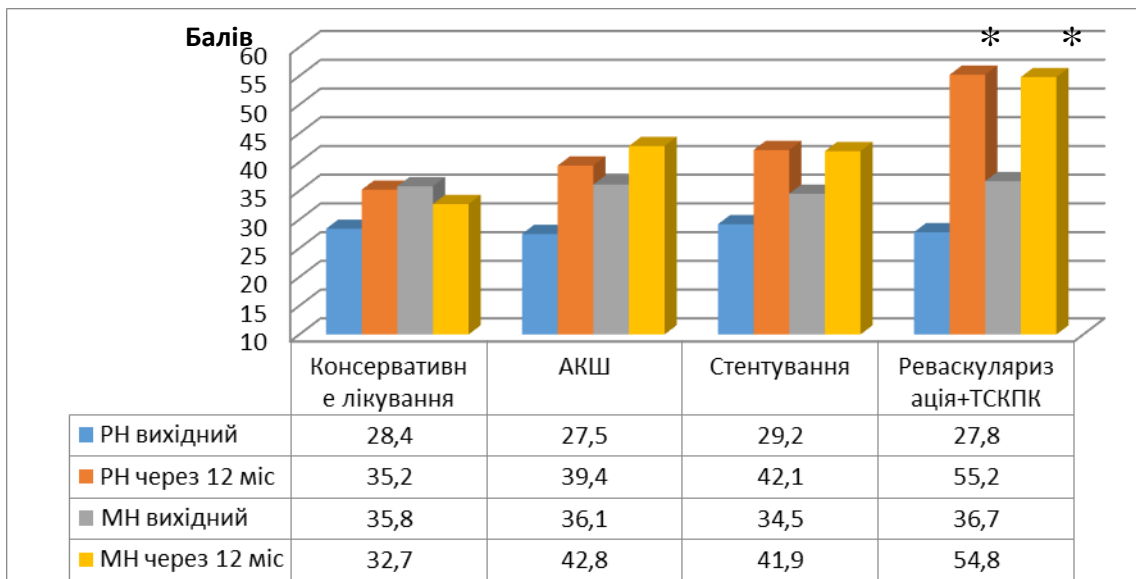


Рис. 5.25. Середня оцінка якості життя за SF-36 у хворих з ішемічною кардіоміопатією через 12 місяців спостереження залежно від методу лікування. Примітка: * – вірогідна різниця показників в групі, де проводилась ТСКПК відносно інших груп.

Резюмуючи вищевказане, стосовно динаміки зміни оцінки ЯЖ, отриманої за допомогою хворобо-специфічної анкети MLHFQ, а також

анкети The Short Form Health Survey (SF-36) в середньостроковому та довгостроковому періодах спостереження після ТСК ПК встановлено, що ТСК ПК в комплексі консервативного лікування призводить до зменшення проявів СН, часткового відновлення толерантності до будь-яких видів фізичного навантаження, включаючи повсякденну роботу і самообслуговування, а також сприяє покращенню компонентів фізичного та психічного здоров'я.

Наступним кроком була оцінка параметрів кардіогемодинаміки впродовж контрольованого періоду спостереження у хворих з ІКМП при консервативному лікуванні, хірургічній реваскуляризації (АКШ, стентування), а також при доповненні хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові.

При Ехо-КГ обстеженні через 1 рік середня ФВ ЛШ при ішемічній кардіоміопатії в групі консервативного лікування становила $25,2 \pm 13,4$ % проти $26,7 \pm 4,4$ % ($p > 0,05$). В групі, де застосовувалось коронарне шунтування був характерним приріст на 24,3 % через 6 місяців ($31,7 \pm 12,1$ %), з наступним зниженням ФВ до $28,1 \pm 8,9$ % через 12 місяців. При додаванні терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові приріст ФВЛШ через 6 місяців становив 34,3% ($p < 0,05$), при цьому ефект зберігався впродовж 12 місяців спостереження (рис. 5.26).

Подібна тенденція за параметрами глобальної скоротливості зберігалась відносно ударного індексу – з невірогідним зменшенням ударного індексу в групі консервативного лікування, приростом через 6 місяців спостереження та редукцією через 12 міс. в групі хірургічного лікування, а також приростом ударного індексу через 6 міс. зі збереженням ефекту впродовж 12 місяців, в групі реваскуляризації+ТСКПК (рис. 5.27).

Подібні тенденції в групах хірургічного лікування та при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові відмічались за рахунок зменшення кінцево-діастолічного та кінцевосистолічного індексів (рис. 5.28–5.29).

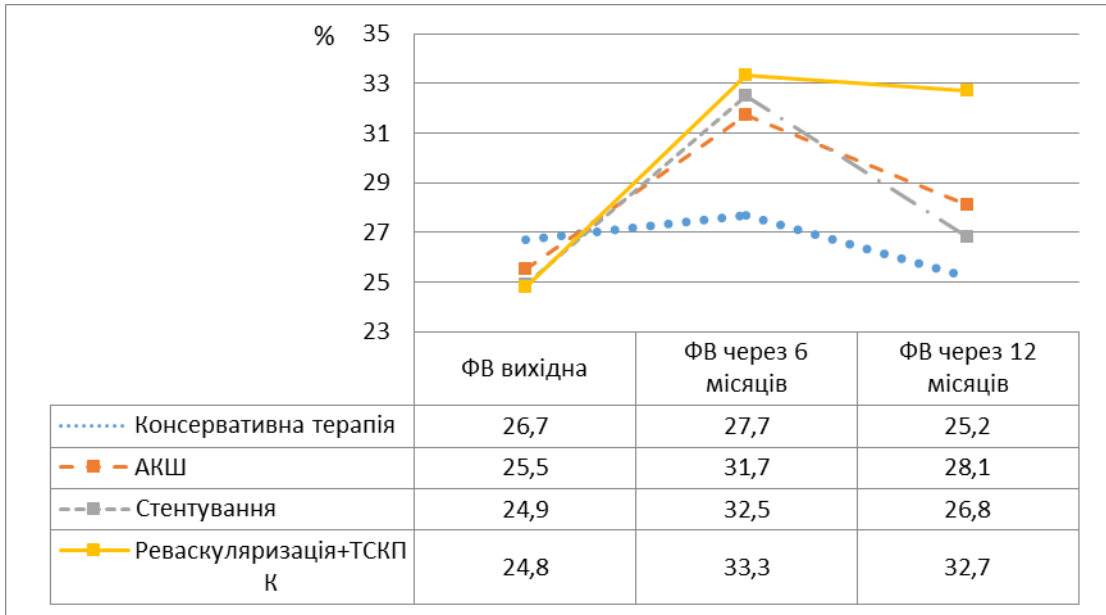


Рис. 5.26. Динаміка фракції викиду (%) лівого шлуночка при різних видах лікування у хворих з ішемічною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

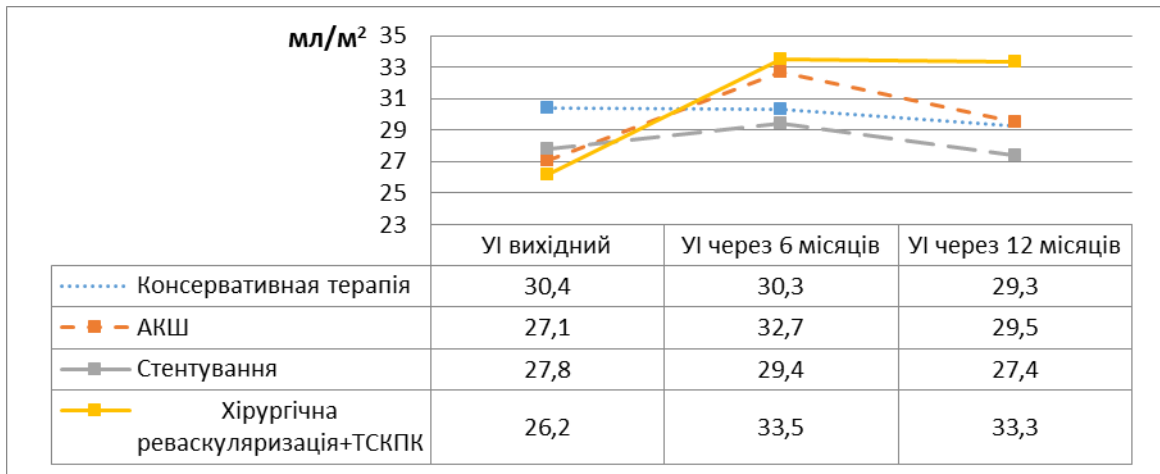


Рис. 5.27. Динаміка ударного індексу (мл/м²) лівого шлуночка при різних режимах лікування у хворих з ішемічною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Середнє значення КДІ через 1 рік консервативної терапії становило $120,2 \pm 64,7$ мл/м², КСІ – $90,9 \pm 50,2$ мл/м². В цій групі в порівнянні з вихідним станом не було зареєстровано позитивних змін ФВ ЛШ та її складових при призначенні медикаментозної терапії, згідно клінічних рекомендацій. Таким

чином, проведений аналіз перебігу СН ішемічного генезу не виявив покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (ФВ ЛШ, КДІ, КСІ) в терміні спостереження до 1 року при призначенні виключно фармакологічних засобів. Натомість, внутрішньовенне введення стовбурових клітин пуповинної крові сприяло зменшенню, в першу чергу кінцевосистолічного об'єму на 18,9 %.

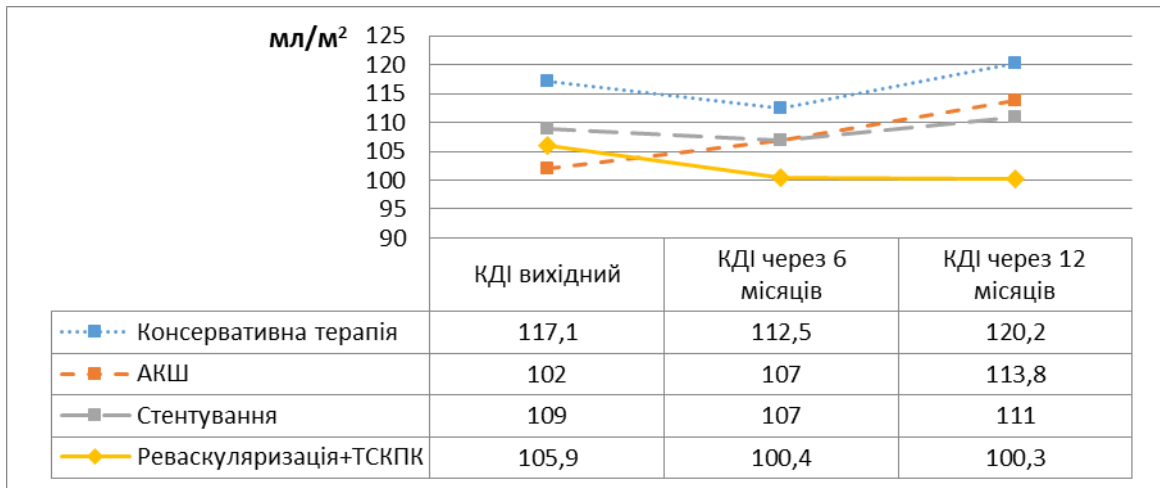


Рис. 5.28. Динаміка кінцеводіастолічного індексу (мл/м²) при різних режимах лікування у хворих з ішемічною кардіоміопатією.

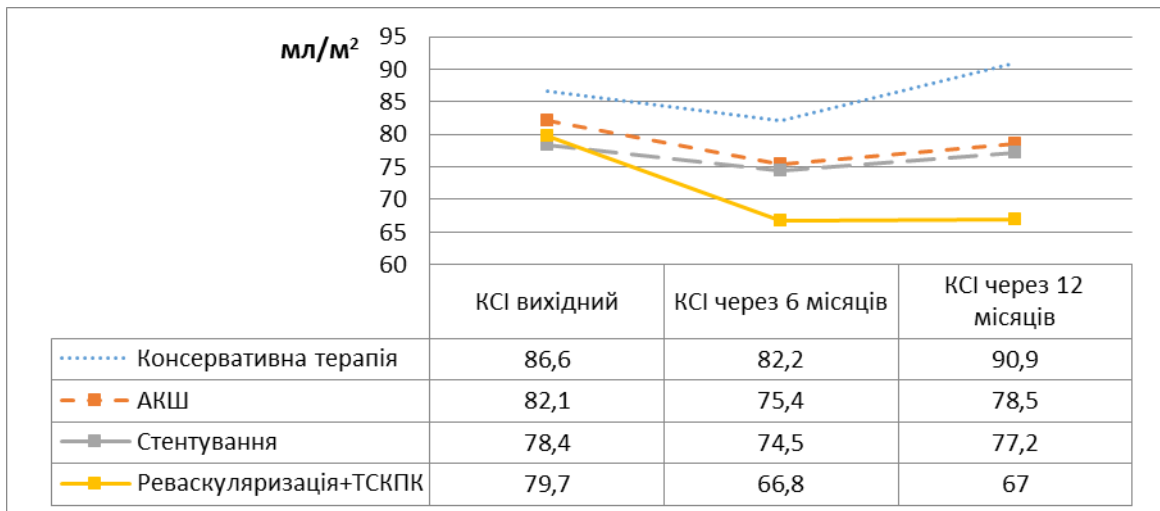


Рис. 5.29. Динаміка кінцевосистолічного індексу (мл/м²) при різних режимах лікування у хворих з ішемічною кардіоміопатією.

За аналізу індексів локальної скоротливості в групі пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, на фоні внутрішньовенного введення

стовбурових клітин пуповинної крові, були отримані дані, що наведені на рис. 5.30.

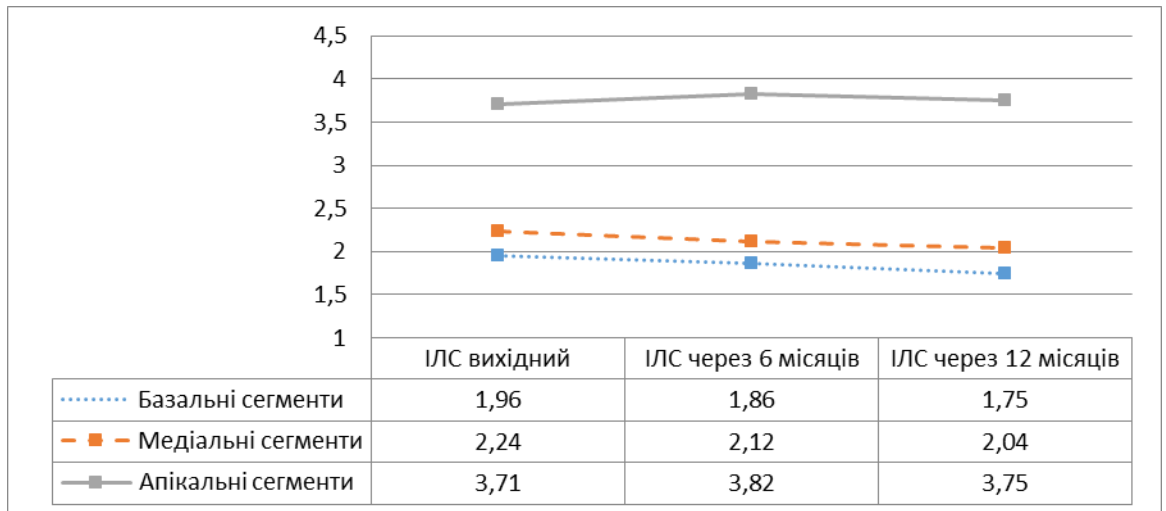


Рис. 5.30. Індекс локальної скоротливості у хворих з ішемічною кардіоміопатією на фоні трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові впродовж контрольованого періоду спостереження.

Найгірші показники локальної скоротливості були зареєстровані в апікальних сегментах серця, де 44 % були аневризматично змінені, в 21 % було зареєстровано акінезію, а виражений та помірний гіпокінез реєстрували в 7,5 та 17,5 % сегментів відповідно. Нормокінез реєструвався лише в 10 % апікальних сегментів. В досліджених базальних та середніх сегментах аневризматичних змін зареєстровано не було. На даних рівнях кількість сегментів з акінезом становила 15 %, гіпокінезом – 48 %, а з нормокінезом – лише 37 %. Відповідь на лікування стовбуровими клітинами пуповинної крові при ішемічній кардіоміопатії за даними аналізу локальної скоротливості, була найкращою в базальних та середній сегментах ($p < 0,05$).

Зважаючи на актуальність більш поглибленого вивчення локальної скоротливості лівого шлуночка при ішемічній кардіоміопатії та динаміки під впливом стовбурових клітин пуповинної крові, наступним етапом було дослідження показників картування деформації.

В групі пацієнтів з ІКМП та ТСКПК проводилось картування

деформації з аналізом циркулярної (рис. 5.31), поздовжньої (рис. 5.32) та трансмуральної деформації лівого шлуночка в апікальній 4-х камерній проекції.

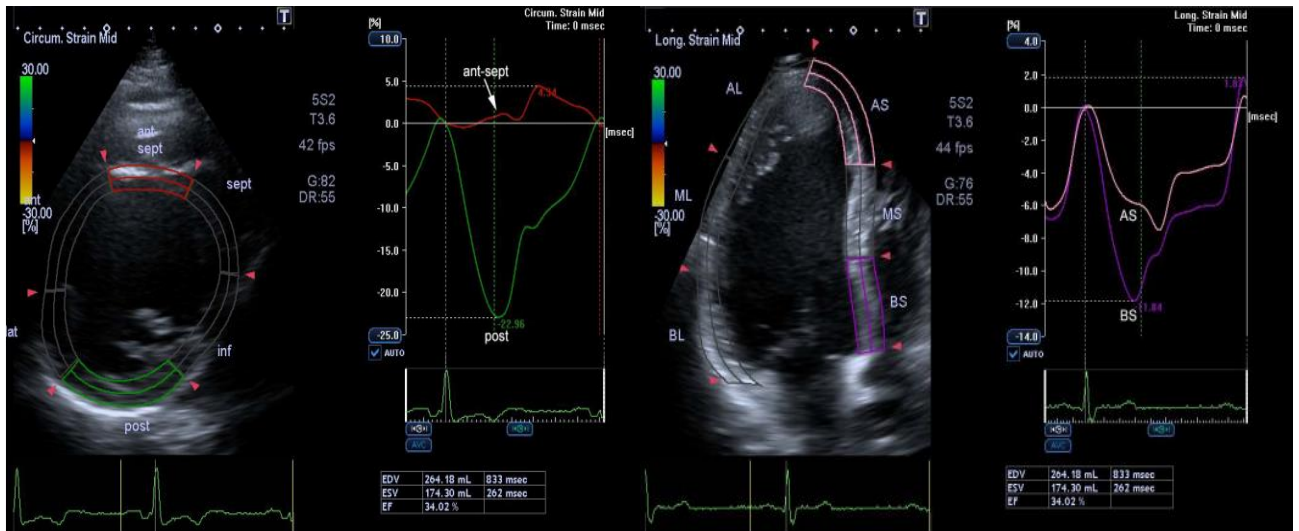


Рис. 5.31. Графік циркулярної деформації базальних сегментів передньо-перетинкового сегменту при ІКМП до ТСКПК.
Рис. 5.32. Графік поздовжньої деформації в апікальній 4-х камерній проекції при ІКМП до ТСКПК.

Згідно отриманих даних, хворі, за відповіддю на ТСКПК були поділені на «добрих» та «задовільних» респондентів (табл. 5.18–5.19).

Дані тканинної міокардіальної доплерехокардіографії наведені в таблиці 5.19. Встановлено, що в кластері «добрих відповідей» (n=12) через 12 місяців після ТСКПК вірогідно покращуються деякі параметри, що характеризують систолічну (S, v) та діастолічну (e, a) функції лівого шлуночка, натомість в кластері «задовільних» відповідей (n=8) зміни були невірогідними або відмічалось погіршення показників кровотоку лівого шлуночка.

При оцінці показників посегментарної деформації лівого шлуночка в кластері «добрих» відповідей верифіковано вірогідне покращення параметрів, що відображають поздовжню та трансмуральну, проте не циркулярну деформацію (табл. 5.19).

Таблиця 5.18

Показники кровотоку лівого шлуночка до та після ТСКПК у хворих з ішемічною кардіоміопатією

Показник	«Добрі відповідачі» n=12		«Задовільні відповідачі» n=8	
	До ТСКПК	Через 12 міс. після ТСКПК	До ТСКПК	Через 12 міс. після ТСКПК
ЕМК, мм	7,51±1,67	8,46±1,71*	7,71±2,18	7,2±1,62
s', см/сек	7,17±1,16	8,48±1,52*	8,75±0,9	8,22±1,77
e', см/сек	8,18±1,41	9,19±0,97*	8,95±0,8	9,04±2,44
a', см/сек	6,15±1,58	7,52±1,60	7,0±0,81	6,2±0,90*
e'/a', од.	1,45±0,43	1,27±0,3	1,42±0,18	1,89±0,47*
E/e', од.	10,19±2,13	8,88±2,26*	9,06±1,44	8,35±1,0*
S _L , мм	4,36±1,37	4,71±1,94	4,33±1,94	3,92±1,27
S _{T1} , мм	3,76±1,32	3,78±1,2	3,93±2,83	3,58±2,27
S _{L2} , мм	4,01±1,64	4,35±1,75	4,01±1,01	3,93±1,16
S _{T2} , мм	3,72±1,34	3,43±0,99	3,91±1,02	3,50±1,18
v _{L1} , см/сек	2,4±1,08	3,73±0,87*	2,34±0,69	2,34±0,59
v _{L2} , см/сек	1,97±0,37	2,19±0,94*	1,96±0,67	1,74±0,59
v _{T1} , см/сек	1,87±0,56	2,14±0,65*	1,86±0,43	1,45±0,71
v _{T2} , см/сек	1,66±0,55	1,93±0,7*	1,7±1,02	1,41±0,28

Примітка: ЕМК – екскурсія мітрального кільця; S_{L1} – повздовжнє піковосистолічне зміщення базальних сегментів, розраховане як середнє арифметичне при візуалізації; S_{L2} – повздовжнє піковосистолічне зміщення базальних сегментів, отримане із глобального графіку; S_T – повздовжнє трансмуральне зміщення базальних сегментів v – швидкість міокарда лівого шлуночка; v_L – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів; v_{L1} – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів, розрахована як середнє арифметичне при візуалізації; v_{L2} – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів, отримана із глобального графіку показника; v_T – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів, * – вірогідні зміни в динаміці лікування.

Таблиця 5.19

Strain Rate до та після ТСКПК у хворих з ішемічною кардіоміопатією

Показник	«Добрі відповідачі» n=12		«Задовільні відповідачі» n=8	
	До ТСКПК	Через 12 міс. після ТСКПК	До ТСКПК	Через 12 міс. після ТСКПК
ε_{L1} , %	-6,73±1,73	-8,58±2,89*	-8,81±2,69	-7,32±2,94
ε_{L2} , %	-6,17±3,66	-8,17±3,89*	-8,32±2,56	-6,7±2,61
ε_{T1} , %	24,8±9,63	25,22±8,01	30,82±8,21	24,44±6,92
ε_{T2} , %	22,42±9,97	22,95±9,54	24,6±8,26	21,58±3,96
ε_{C1} , %	-10,73±4,86	-10,69±3,93	-10,47±7,12	-11,94±4,93
ε_{C2} , %	-10,36±4,87	-9,75±3,35	-10,23±2,19	-8,22±3,12
ε'_{L1} , %	-0,35±0,18	-0,46±0,12*	-0,57±0,1	-0,46±0,14
ε'_{L2} , %	-0,29±0,19	-0,4±0,21	-0,51±0,11	-0,39±0,13
ε'_{T1} , %	1,26±0,43	1,38±0,36	1,81±0,18	1,43±0,58
ε'_{T2} , %	0,99±0,43	1,13±0,37*	1,99±0,38	1,22±0,59*
ε'_{C1} , %	-0,55±0,2	-0,64±0,23	-1,08±0,14	-0,74±0,12
ε'_{C2} , %	-0,48±0,2	-0,55±0,19	-0,93±0,12	-0,67±0,18

Примітка: ε – деформація; ε_L – глобальна піковосистолічна повздовжня деформація; ε_{L1} – глобальна піковосистолічна повздовжня деформація, розрахована як середнє арифметичне; ε_{L2} – глобальна піковосистолічна повздовжня деформація, отримана із глобального графіку; ε_T – глобальна піковосистолічна трансмуральна деформація; ε_{T1} – глобальна піковосистолічна трансмуральна деформація розрахована як середнє арифметичне; ε_{T2} – глобальна піковосистолічна трансмуральна деформація отримана із глобального графіку; ε_C – глобальна піковосистолічна циркулярна деформація; ε_{C1} – глобальна піковосистолічна циркулярна деформація розрахована як середнє арифметичне; ε_{C2} – глобальна піковосистолічна циркулярна деформація отримана із глобального графіку; ε' – швидкість деформації; ε'_L – глобальна піковосистолічна повздовжня швидкість деформації; ε'_{L1} – глобальна піковосистолічна повздовжня швидкість деформації, розрахована як середнє арифметичне; ε'_{L2} – глобальна піковосистолічна повздовжня швидкість деформації, отримана із глобального графіку; ε'_T – глобальна піковосистолічна трансмуральна швидкість деформації; ε'_{T1} – глобальна піковосистолічна трансмуральна швидкість деформації, розрахована як середнє арифметичне; ε'_{T2} – глобальна піковосистолічна трансмуральна швидкість деформації, отримана із глобального графіку; ε'_C – глобальна піковосистолічна циркулярна швидкість деформації; ε'_{C1} – глобальна піковосистолічна циркулярна швидкість деформації, розрахована як середнє арифметичне; ε'_{C2} – глобальна піковосистолічна циркулярна швидкість деформації, отримана із глобального графіку, * – вірогідні зміни в динаміці лікування.

Приклад оцінки поздовжньої деформації за абсолютними величинами, а також за глобальним графіком у хворого на ІКМП через 12 місяців після ТСКПК, наведений на рисунках 5.33–5.34.

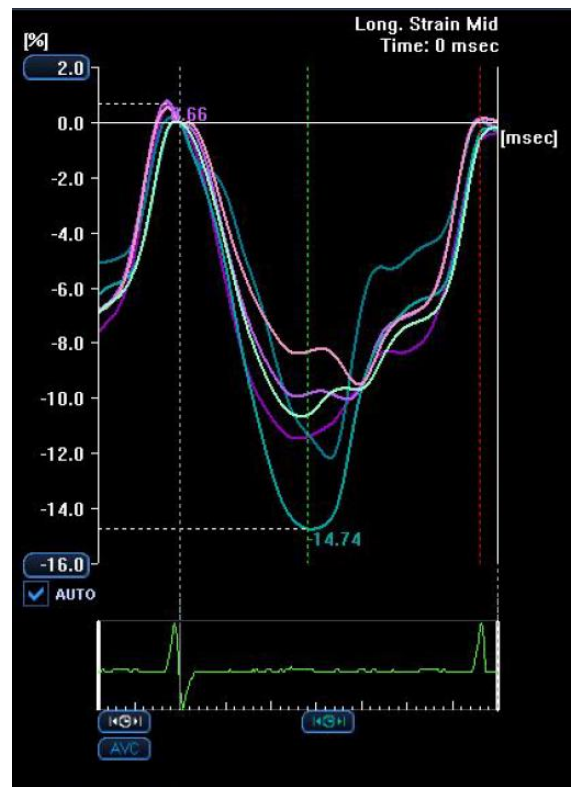
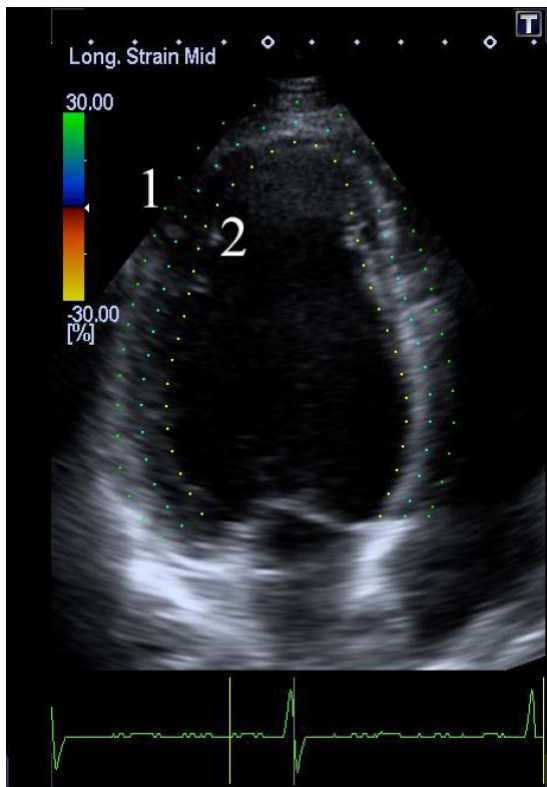


Рис. 5.33. Картування деформації, **Рис. 5.34.** Графік повздовжньої зовнішньої та внутрішньої деформації ЛШ при ІКМП при ІКМП кінцеводіастолічні контури ЛШ при після ТСКПК. ІКМП після ТСКПК.

При дослідженні графіків усіх видів регіонарної деформації та швидкості деформації серед хворих, що були проліковані хірургічно (АКШ, стентування, хірургічна реваскуляризація+ТСКПК), було підтверджено наявність ряду графічних моделей, що разом вибудовували певні симптомокомплекси [56]. Кожен із них описував як зміну скоротливої активності сегментів, так і зміну характеру міжсегментарної взаємодії і був характерним для покращення чи погіршення клінічного стану хворого (рис. 5.35–5.36).

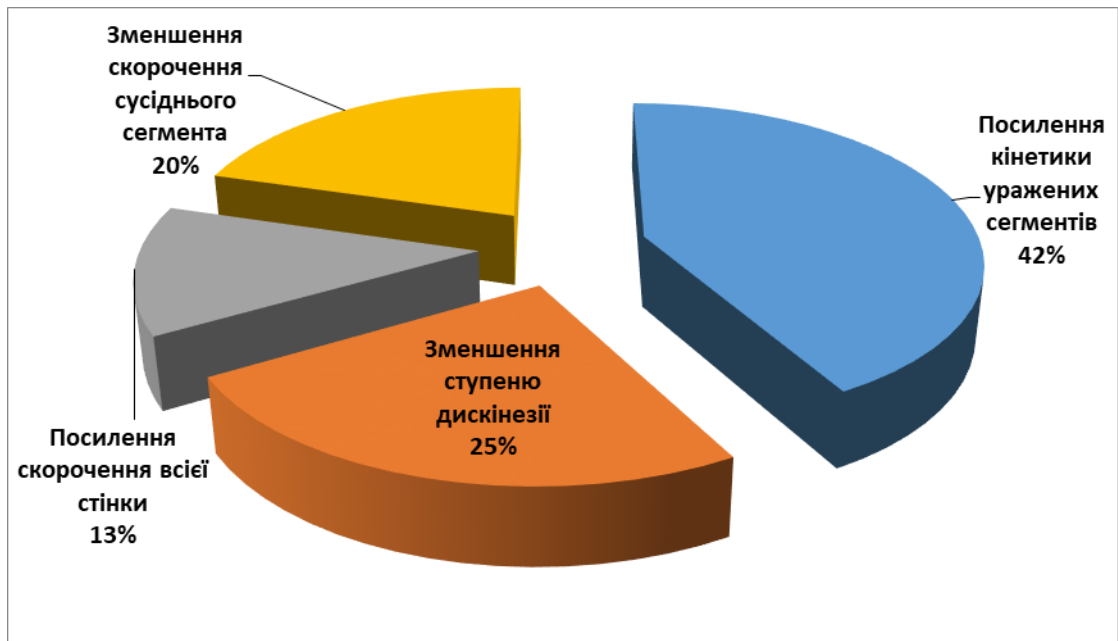


Рис. 5.35. Графічні моделі, виявлені при дослідженні регіонарних деформації та швидкості деформації у хворих з ІКМП через 3 місяці спостереження.

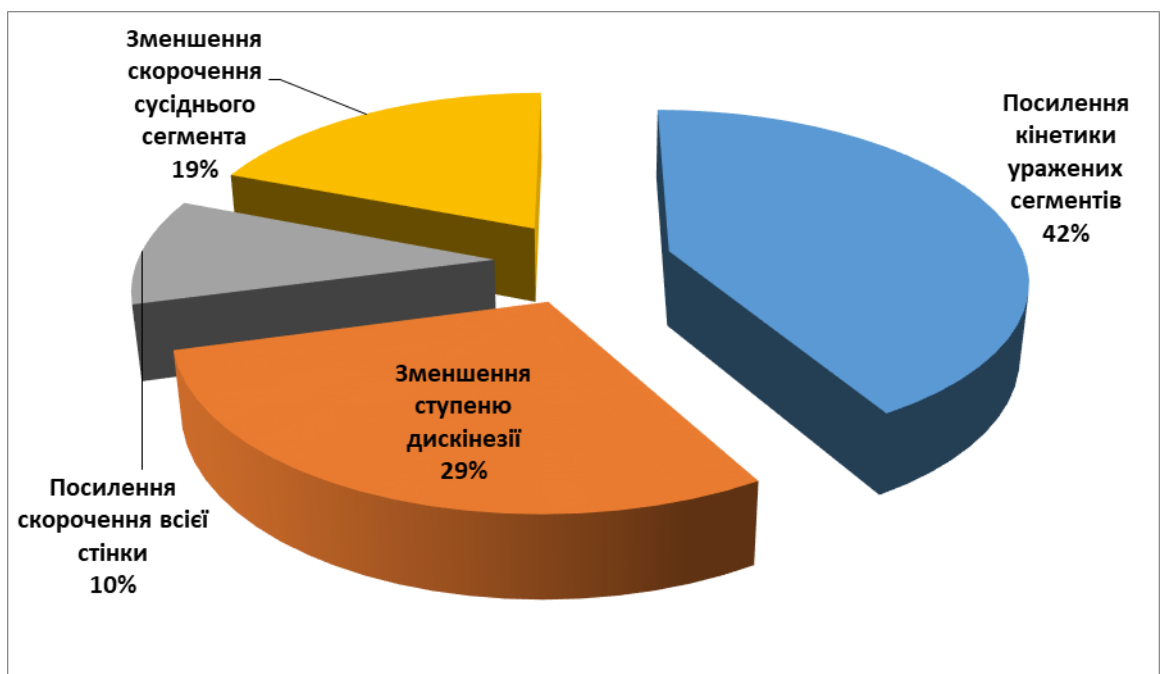


Рис. 5.36. Графічні моделі, виявлені при дослідженні регіонарної деформації та швидкості деформації у хворих з ІКМП через 12 місяців спостереження.

Виявлені наступні моделі (рис. 5.35–5.36):

1. *Посилення кінетики уражених сегментів.* Це було найбільш очікуваною позитивною зміною та виявлено у 41,9 % (39 чол.) пацієнтів через 3 місяці після ТСКПК. При цьому до кінця періода спостереження (12 міс.) значення показників зберігалось у 42,5 % (37 чол.), визначених як «добрі» респонденти. Діагностична точність при співставленні з іншими клінічними ознаками була 93 %.

2. *Зменшення ступеню дискінезу.* Під цим симптомом розумілося зменшення абсолютного значення систолічної повздовжньої елонгації або ж відновлення негативного значення систолічної деформації та швидкості деформації. Визначалося дане явище у 24,7 % (23 чол.) від загальної кількості хворих через 3 місяці та у 29,8 % через рік (26 чол.).

3. *Посилення скорочення всієї стінки.* Симптом проявляється майже пропорційним зростанням повздовжньої деформації та швидкості деформації базального, середнього та апікального сегменту ураженої стінки лівого шлуночка після відновлення кровопостачання відповідної частини міокарда. Посилення скорочення всієї стінки спостерігалось у 12,9 % (12 чол.) через 3 місяці та у 10,3 % (9 чол.) через 12 місяців.

4. *Зменшення скорочення сусіднього сегменту.* Модель проявляється зменшенням показників деформації сегменту, що межує із ураженим. При цьому симптом обов'язково має супроводжуватися посиленням скорочення останнього. Модель виявлено в 20,4 % (19 чол.) через 3 місяці та у 19,5 % (17 чол.) – через рік.

На наступному етапі роботи проводився аналіз специфічних ускладнень після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

З метою дослідження особливостей серцевого ритму у пацієнтів з СН та виявлення можливого негативного впливу ТСКПК на електрофізіологічні процеси в міокарді всім пацієнтам проводилось добовий моніторинг Холтер-ЕКГ у визначені терміни (до ТМСК ПК, в кінці 1, 3, 6 та 12 місяців). Основним водієм ритму у всіх пацієнтів був синусовий вузол на всіх етапах

спостереження.

Коливання середньої ЧСС після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом, були статистично невірними ($p > 0,05$). Епізодів поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (Torsade de pointes) протягом всього періоду спостереження зареєстровано не було. Тенденції до подовження корегованого по ЧСС інтервалу QT (QTc) та епізодів брадикардії з ЧСС менше 40 уд/хв в післятрансплантаційному періоді виявлено не було. В період між 6 та 12 місяцями спостереження епізоди брадикардії з ЧСС менше 40 уд/хв зареєстровані в 10,0 % випадків (2 хворих), проте не мали гемодинамічних наслідків та були поодинокими. Епізоди асистолії більше 1,5 с за весь період спостереження зареєстровані в 5,0 % випадків (1 пацієнт) після 6 міс. посттрансплантаційного періоду, були поодинокими та не мали клінічних проявів (рис. 5.37).

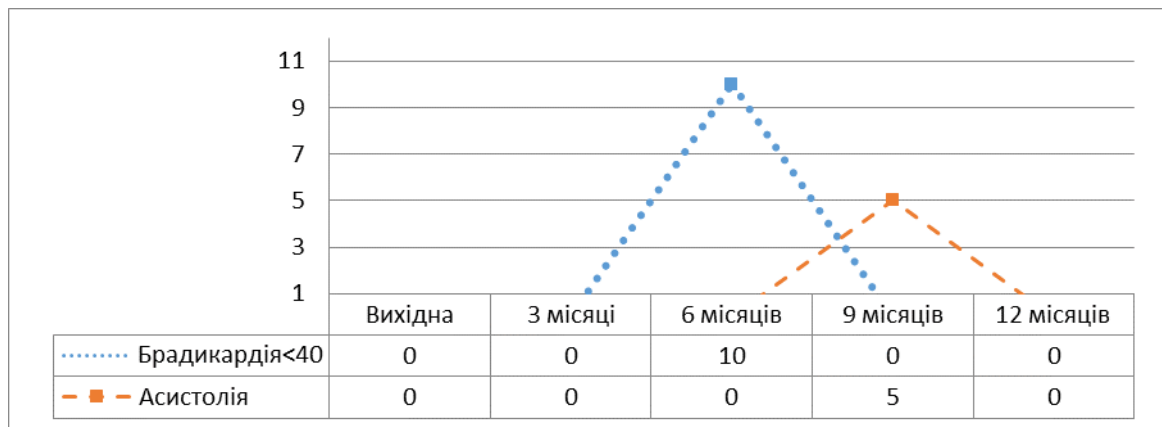


Рис. 5.37. Хронологія виникнення епізодів брадикардії та асистолії після ТСКПК у хворих з ішемічною кардіоміопатією.

При добовому моніторингу ЕКГ у всіх хворих було виявлено шлуночкові екстрасистоли на всіх етапах спостереження. У 3 пацієнтів (15,0 %) було зареєстровано групові шлуночкові екстрасистоли (V клас по Lown-Wolf), у 6 пацієнтів (30,0 %) було зареєстровано монорфні парні шлуночкові екстрасистоли (IV А клас по Lown-Wolf), у 6 пацієнтів (30,0 %) – політопні шлуночкові екстрасистоли (III клас по Lown-Wolf), у 26 хворих (30,2 %) – поодинокі монорфні екстрасистоли, що зумовило їх віднесення

до I класу по Lown-Wolf. Таким чином, у 75,0 % хворих з екстрасистолами (15 чол.) III–V класів по Lown-Wolf до ТСКПК було призначено аміодарон в дозі 400-600 мг/добу per os.

Динаміка шлуночкових екстрасистол у посттрансплантаційному періоді наведена в таблиці 5.20.

На 3 місяці посттрансплантаційного періоду та до кінця контрольованого спостереження шлуночкові екстрасистоли Class V за Lown-Wolf не верифікувалися, загальна кількість випадків екстрасистол Class IV за Lown-Wolf зменшилась на 10,0 % до кінця 3 місяця посттрансплантаційного періоду та на 14,4 % – до кінця 6-го місяця. Число шлуночкових екстрасистол Class III за Lown-Wolf зменшилось з 35,0 % в дотрансплантаційному періоді до 5,6 % через 6 місяців посттрансплантаційного періоду з подальшим приростом до 16,6 % через рік контрольованого спостереження.

Таблиця 5.20

Динаміка шлуночкових екстрасистол у посттрансплантаційному періоді при ішемічній кардіоміопатії

Class Lown-Wolf	Перед трансплантацією n=20		1 місяць n=20		3 місяці n=20		6 місяців n=18		12 місяців n=18	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
I	6	30,0	11	55,0	14	70,0	16	88,8	14	77,8
II	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III	7	35,0	5	25,0	4	20,0	1	5,6	3	16,6
IVa	4	20,0	2	10,0	1	5,0	–	–	–	–
IVb	–	–	1	5,0	1	5,0	1	5,6	1	5,6
V	3	15,0	1	5,0	–	–	–	–	–	–

Таким чином, в короткостроковому терміні спостереження (до 3 місяців) після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ішемічною кардіоміопатією було зафіксовано зниження відносної

кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Через 6 місяців після ТСКПК зберігались позитивні тенденції зниження класу аритмогенних ризиків, з приростом ризику за рахунок ШЕС по Lown-Wolf III через 12 місяців посттрансплантаційного періоду.

Ризик загальної та кардіальної смертності при ішемічній кардіоміопатії залежав від лікувальної тактики (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Аналіз летальності у хворих з ішемічною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця за 12 місяців спостереження

	Кількість пацієнтів	Число летальних випадків	AR, %	OR	Cumulative Odds Ratio [CI % 95]
Консервативна терапія	20	6	30,0	1,0	1,87 [0,99–3,49]
АКШ	38	4	10,5	0,61	
Стентування	35	1	11,4	0,60	
Реваскуляризація+ ТСКПК	20	3	5,0	0,16	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 3,834$ ($p=0,050$).					

Як бачимо, впродовж 12 місяців спостереження абсолютний ризик загальної та серцево-судинної летальності становив 30,0 % в групі консервативної терапії, 10,5 % при застосуванні АКШ та 11,4 % при стентуванні коронарних артерій, що було на 25,0, 5,5 та 6,5 % вище, ніж при комплексному застосуванні ревааскуляризації та ТСКПК. Проте, незважаючи на зменшення odds ratio від 1,0 (консервативна терапія) до 0,61 (АКШ), 0,60 (стентування), сягаючи 0,16 при ТСКПК у хворих з ІКМП, різниця за Cumulative Odds Ratio 1,87[0,99–3,49] та χ^2 Мантеля-Хенцеля була

невірогідною.

Тому наступним завданням було співставлення кожної з груп відносно групи пацієнтів, де застосовувалась ТСКПК. Отримані дані наведені в таблицях 5.22–5.23.

Порівнюючи ефективність терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові при ішемічній кардіоміопатії було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності до 5,0 %, з вірогідними значеннями відносного ризику 2,5 [0,97–16,6] та відношення шансів 6,00 [1,08–33,3] проти групи, де застосовувалась консервативна терапія.

Таблиця 5.22

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти консервативної терапії за рівнем річної летальності

	AR, %	ARR	RR	OR
Консервативна терапія	30,0	25,0	2,5	6,0
Реваскуляризація+ТСКПК	5,0		[0,97–16,6]	[1,08–33,3]

При співставленні ефективності коронарного шунтування без ТСКПК та хірургічної реваскуляризації з ТСКПК при ішемічній кардіоміопатії було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 5,5 %, RR – 1,05[0,71–11,8], OR – 3,67[0,73–18,5], $p < 0,05$ (табл. 5.23).

За аналізу рівня річної летальності у хворих з ІКМП при проведенні стентування коронарних артерій проти комплексного застосування реваскуляризації з ТСКПК були отримані результати, що наведені в таблиці 5.24.

Зокрема, при ТСКПК, абсолютний ризик загальної та серцево-судинної летальності зменшився на 6,4 %, відносний ризик склав – 1,14 [0,69–11,7], відношення шансів – 3,60 [0,70–18,5].

Таблиця 5.23

**Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами
проти коронарного шунтування за рівнем річної летальності**

	AR,%	ARR	RR	OR
АКШ	10,5	5,5	1,05	3,67
Реваскуляризація+ТСКПК	5,0		[0,71–11,8]	[0,73–18,5]

Таблиця 5.24

**Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами
проти стентування за рівнем річної летальності**

	AR,%	ARR	RR	OR
Стентування	11,4	6,4	1,14	3,60
Реваскуляризація+ТСКПК	5,0		[0,69–11,7]	[0,70–18,5]

Слід відмітити, що летальні випадки були зареєстровані серед пацієнтів, первинно стратифікованих як «задовільні відповідачі». Аналізуючи імунологічні показники серед «задовільні відповідачів» в групі з ХСН та ішемічною кардіоміопатією після ТСКПК (8 чол.) за перші 6 місяців проспективного спостереження виявлено вірогідно вищий показник спонтанного та стимульованого НСТ-тесту $73,0 \pm 12,7$ % ($p < 0,05$) та $71,0 \pm 8,91$ % ($p < 0,05$), зниження показників резерву до $4,76 \pm 1,25$ % порівняно з «добрими відповідачами». Ризик асоціації високих титрів IgG до персистуючих інфекцій та «задовільної відповіді» на ТСКПК у пацієнтів з ХСН та ішемічною кардіоміопатією наведено в таблиці 5.25.

Таблиця 5.25

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів при асоціації маркерів персистуючих персистуючих інфекцій та «задовільної відповіді» на ТСКПК у пацієнтів з ХСН та ішемічною кардіоміопатією

	ARR, %	RR	OR
<i>Cytomegalovirus</i>	38,8	2,14[1,35–3,42]	5,0[1,42–17,6]
<i>Toxoplasma gondii</i>	5,0	1,21[0,48–3,06]	1,29[0,36–4,66]
<i>Rubella</i>	17,0	1,66[0,79–3,48]	2,16[0,65–7,18]
<i>Epstein-Barr virus</i>	58,0	3,77[2,23–6,39]	13,93[3,45–56,5]
<i>Herpes simplex 1-2</i>	48,0	3,86[2,02–7,38]	9,0[2,56–31,7]

Примітка: ARR – attributable risk; RR – relative risk; OR – odds ratio.

Таким чином, несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком, вірогідними RR та OR, були асоціації з персистенцією *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* та *Herpes simplex 1-2*.

5.3. Заключення

Підсумовуючи результати даного етапу дисертаційного дослідження та розділу 5, слід сказати, що першим завданням було проведення аналізу ефективності та безпеки трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові порівняно з хірургічною ревазуляризацією подій в ранньому (до 7 діб) та пізньому (до 30 днів) періодах. Основними проміжними точками було обрані: потреба в інотропній підтримці більше 48 год., вивчення частоти ниркової та дихальної недостатності, вірогідності виникнення порушень ритму та провідності серця, виникнення енцефалопатії, ранньої післяопераційної летальності. На цьому етапі виконано проспективне клінічне дослідження у 93 пацієнтів.

За методом хірургічного лікування хворі були розподілені на три підгрупи: коронарне шунтування (підгрупа 1) – 38 (40,8 %) пацієнтів;

стенування коронарних артерій (37,6 %, підгрупа 2) – 35 хворих; хірургічна реваскуляризація з процедурою ТСКПК (підгрупа 3) – 20 пацієнтів (21,6 %). Середня тривалість періоду госпітального спостереження становила $25,0 \pm 4,20$ діб (19,0–33,0 діб). Під час проведення хірургічної реваскуляризації розвиток ЛШН у хворих з ІКМП був найвищим при проведенні ізольованого КШ (7 хворих з 38, абсолютний ризик – 18,4 %). Трансплантація СКПК додатково до процедури реваскуляризації знижувала цей ризик до 10,0 %.

Доля хворих, яким проводилось КШ, потреба в інотропній підтримці складала 34,2 %, що було більше, порівняно з групами стентування (22,8 %) та ТСКПК (20,0 %). Частотна різниця між групами інтервенційного лікування у хворих з ІКМП за вірогідністю застосування інотропної підтримки більше 48 годин була невірогідною – Cumulative odds ratio – 1,51[0,69– 3,33]. Середня тривалість інотропної підтримки складала $32,8 \pm 16,8$ год, вірогідно найбільша тривалість інотропної підтримки ($p < 0,05$) була у хворих з ІКМП, яким проведено КШ. Подібну закономірність виявлено за аналізу тривалості респіраторної підтримки та тривалості знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Таким чином, найбільш несприятливий перебіг та вірогідність виникнення гострої лівошлуночкової недостатності, більша тривалість інотропної та респіраторної підтримки, більша тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії були у хворих, яким проводилось коронарне шунтування, натомість процедура ТСКПК, за цими показниками, добре переносилась.

Серед пролікованих хворих з ІКМП, зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче $30 \text{ мл/м}^2/\text{хв.}$ виникало у 8 хворих (8,6 %). Абсолютний ризик розвитку ниркової дисфункції після хірургічного лікування ІКМП був дещо вищим при застосуванні процедури ТСКПК, проте різниця щодо інших груп інтервенційного лікування була невірогідною.

Постішемічна аноксична енцефалопатія в перші 7 днів після кардіохірургічних втручань та ТСКПК виникала у 5 хворих (5,4 %), залежно від типу хірургічного втручання більш несприятливою процедурою було

коронарне шунтування – 7,9 % (3 з 38 хворих), проти 2,9 % (стентування) та 5,0 (ТСКПК). Окрім того, через 1 годину після ТСКПК відмічено вірогідний приріст ЧСС та зниження САТ, що нормалізовувалося через 2 години.

За оцінки порушень ритму та провідності в ранньому післяопераційному періоді транзиторна АВ-блокада ІІВ-ІІІ ступенів виникала в 3,2 % клінічних випадках, причому лише під час КШ (3 чол.). Ризик виникнення становив 7,9 %, χ^2 (Мантеля-Хенцеля) – 3,439 ($p=0,05$). В той же час такого ризику не було при застосуванні стентування або реваскуляризації з ТСКПК. В усіх випадках атріовентрикулярна блокада була проксимальною, не призводила до порушень гемодинаміки, повністю зникла на восьму-дев'яту добу після операції. Частота суправентрикулярної аритмії сягала 8 випадків (8,6 %). Подія виникала у ранньому післяопераційному періоді, з піком розвитку на 2–3 добу. В групі КШ без ТСКПК частота суправентрикулярної тахікардії була більшою, ніж в групах стентування та реваскуляризації з ТСКПК. Співвідношення абсолютного ризику отримано як 15,8 % (КШ), 2,8 % (стентування) та 5,0 % (реваскуляризація+ТСКПК). Летальних подій в ранньому післяопераційному періоді в жодній з груп не зареєстровано.

Встановлено, що через 6 місяців після трансплантації було виявлено вірогідне зниження вмісту proBNP в порівнянні з групами, де проводилось хірургічне та консервативне лікування. При цьому, за показник ефективності приймалося зменшення рівня proBNP на 50,0 % від вихідного, а хворі, яким проводилась ТСКПК, були розподілені на дві групи – кластер 1 – «добрі відповідачі», кластер 2 – «задовільні відповідачі» – в кластері 1 зниження proBNP становило більше 50,0%, в кластері 2 – менше 50,0 %. Виявлено, що пацієнти з супутньою артеріальною гіпертензією, вищим рівнем холестеролу та ЛПНЩ вірогідно частіше були «задовільними відповідачами» на ТСКПК, проте цукровий діабет частіше зустрічався у «добрих відповідачів».

При ТСКПК через 1 місяць після ТСКПК зареєстровано суттєве підвищення ІЛ-6, зі зменшенням через 6 місяців до референсних значень

($1,5 \pm 0,3$ пг/мл) та вірогідним підвищенням через 12 місяців спостереження.

Верифіковано, що після ТСКПК спостерігаються вірогідно більш високі показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту та вищі показники фагоцитарної активності мононуклеарів впродовж. Підвищення показників НСТ-резерву та зниження фагоцитарної активності моноцитів відмічено через 12 місяців.

У хворих з ХСН та ішемічною кардіоміопатією після ТСКПК впродовж всього періоду спостереження аналізувався рівень IgM та IgG до збудників цитомегаловірусу, токсоплазми гондії, вірусу краснухи, Епштейн-Барр та простого герпесу типів 1 та 2. IgM був негативним в усіх хворих впродовж всього періоду. Загалом, за частотою зустрічаємості кардіотропних вірусів, не було встановлено вірогідної різниці між групами хворих з ІКМП в кінці періоду контрольованого спостереження.

Вірогідність виявлення високих титрів антитіл до збудника Cytomegalovirus коливалась від 35,0 % (група консервативної терапії) до 44,7 % (група, де було проведено коронарне шунтування). У пацієнтів, яким проводилась ТСКПК odds ratio становило 1,24. За показником Cumulative Odds Ratio різниця між групами була невірогідною (1,07[0,57–1,78]). Частота виявлення антитіл до *Toxoplasma gondii* через 12 місяців спостереження була найменшою в групі, де проводилась реваскуляризація з ТСКПК, Cumulative Odds Ratio становило 1,14[0,63–2,07]. Частота виявлення високих титрів IgG в парних сироватках до вірусу Rubella у пацієнтів з ІКМП коливалось від 25,0 до 28,5 %, з найбільшими шансами в групі, де проводилось стентування коронарних артерій.

За аналізу якості життя, застосування консервативної терапії не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності за 12 місяців. Впровадження коронарного шунтування та стентування коронарних артерій покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 6-му місяці спостереження, проте з наступним обмеженням активності через 12 місяців. Приймаючи за критерій покращення якості життя зниження балів

MLHFQ на 50,0 % порівняно з вихідним рівнем, приріст терапевтичної ефективності життя при трансплантації СКПК через 12 місяців спостереження становив 75,0 % порівняно з консервативною терапією, 53,7 % – порівняно з коронарним шунтуванням та 48,6 % порівняно зі стентуванням коронарних артерій. Доведено суттєве підвищення «шансів» досягнення даного ефекту, а також вірогідне Cumulative Odds Ratio – 4,85[2,44–9,64]. Слід також наголосити, що «добрими відповідачами» на лікування стовбуровими клітинами були 16 пацієнтів (80,0 %), в яких покращення якості життя відбувалось на 50,0 % або вище.

Надалі, було співставлено середню оцінку за показниками фізичного та психічного здоров'я за анкетною SF-36. Було доведено вірогідно більш високу ефективність комплексного лікування з введенням стовбурових клітин пуповинної крові.

Під час Ехо-КГ при додаванні терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові приріст ФВЛШ через 6 місяців становив 34,3 % ($p < 0,05$), при цьому ефект зберігався впродовж 12 місяців спостереження. Подібну тенденцію за параметрами встановлено відносно ударного індексу за рахунок зменшення кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів та індексів.

При вивченні показників локальної скоротливості відповідь на лікування стовбуровими клітинами пуповинної крові була найкращою в базальних та середній сегментах ($p < 0,05$). Окрім того, під час картування деформації хворі, за відповіддю на ТСКПК були поділені на «добрих» та «задовільних» респондентів. В кластері «добрих» відповідачів верифіковано вірогідне покращення параметрів, що відображають повздожню та трансмуральну, проте не циркулярну деформацію.

На наступному етапі роботи проводився аналіз специфічних ускладнень після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Зокрема, коливання середньої ЧСС після ТМСК ПК були статистично невірогідними ($p > 0,05$). Епізодів поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует, тенденції до подовження корегованого по ЧСС інтервалу QT (QTc) та

епізодів брадикардії з ЧСС менше 40 уд/хв в післятрансплантаційному періоді в перші 3 місяці виявлено не було. В період між 6 та 12 місяцями спостереження епізоди брадикардії з ЧСС менше 40 уд/хв зареєстровані в 10,0 % випадків (2 хворих), проте не мали гемодинамічних наслідків та були поодинокими. Епізоди асистолії більше 1,5 с за весь період спостереження зареєстровані в 5,0 % випадків (1 пацієнт) після 6 місяців посттрансплантаційного періоду, були поодинокими та не мали клінічних проявів.

При добовому моніторингу ЕКГ у всіх хворих було виявлено шлуночкові екстрасистоли на всіх етапах спостереження. В короткостроковому терміні спостереження (до 3 місяців) після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ішемічною кардіоміопатією було зафіксовано зниження відносної кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Через 6 місяців після ТСКПК зберігались позитивні тенденції зниження класу аритмогенних ризиків, з приростом ризику за рахунок ШЕС по Lown-Wolf III через 12 місяців посттрансплантаційного періоду.

Слід відмітити, що летальні випадки були зареєстровані серед пацієнтів, первинно стратифікованих як «задовільні відповідачі». Аналізуючи імунологічні показники серед групи «задовільні відповідачів», виявлено вірогідно вищий показник спонтанного та стимульованого НСТ-тесту ($p < 0,05$), зниження показників резерву до $4,76 \pm 1,25$ % порівняно з «добрими відповідачами».

Також несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком, вірогідними RR та OR, були асоціації з персистенцією *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* та *Herpes simplex 1-2*.

Основні положення розділу 5 опубліковано в роботах автора: [11], [23], [33], [64], [73], [74], [76].

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

6.1. Оперативне лікування та трансплантація стовбурових клітин у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають у листі очікування трансплантації серця

Наступним завданням дисертаційного дослідження та метою даного розділу була оцінка ефективності та безпеки парціальної вентрикулектомії (операції Батисти) в порівнянні з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові.

Аналіз клінічних подій включав оцінку безпосереднього перебігу оперативних втручань, а також вірогідність клінічних подій в ранньому (до 7 діб), пізньому (до 30 діб) післяопераційному періодах, а також при тривалому проспективному спостереженні впродовж 12-місяців.

Оцінка безпеки оперативних втручань проводилась за такими точками: потреба в інотропній підтримці більше 48 год., потреба у внутрішньоаортальній балонній контрапульсації, вивчення частоти ниркової та дихальної недостатності, вірогідності виникнення порушень ритму та провідності серця, виникнення енцефалопатії, ранньої післяопераційної летальності.

Середній вік обстежених хворих становив $49,7 \pm 12,3$ років. Для оцінки безпеки інтервенцій було виділено дві групи, залежно від обраного методу лікування: хворі яким проводилась хірургічна корекція та зменшення порожнини лівого шлуночка за модифікованим методом Батисти – вентрикулопластика (33 пацієнти, група 1) та пацієнти, яким проведено трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові (20 чол., група 2) (рис. 6.1). Окремо було сформовано групу порівняння (20 чол., група контролю), яка отримувала тільки консервативне лікування [204].

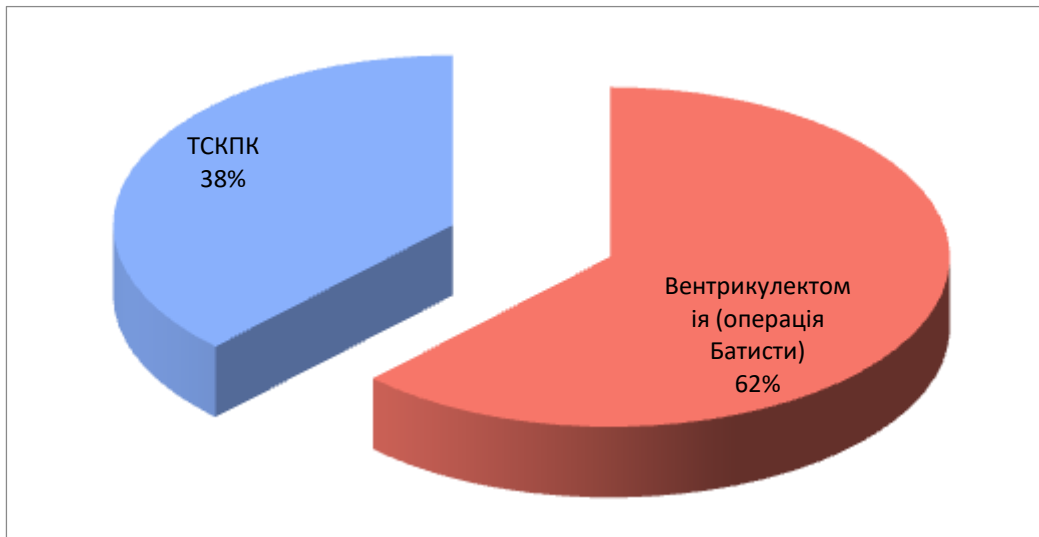


Рис. 6.1. Розподіл пацієнтів з ДКМП залежно від методики хірургічного втручання.

Середня тривалість періоду госпітального спостереження в обох групах (вентрикулопластика ЛШ та ТСКПК) становила $26,8 \pm 12,23$ діб (5,0–33,0 діб) – при хірургічному лікуванні дилатаційної кардіоміопатії була меншою за застосування ТСКПК ($8,4 \pm 2,11$ днів проти $25,1 \pm 7,45$ днів, $p < 0,05$) проти лівошлуночкової вентрикулопластики.

Додатково обтяжував стан хворих з ДКМП під час проведення вентрикулопластики розвиток синдрому гострої лівошлуночкової недостатності. В якості основних механізмів розвитку даного синдрому у хворих було різке підвищення кінцеводіастолічного тиску в ЛШ.

Дані відносно ризику виникнення гострої лівошлуночкової недостатності під час інвазивного лікування при ДКМП наведені на рисунку 6.2. та в таблиці 6.1.

Зокрема, ризик виникнення лівошлуночкової недостатності у хворих з ДКМП під час інвазивного лікування становив 32,0 % (17 випадків з 53) (рис. 6.2). Всі випадки верифіковані при проведенні вентрикулопластики. В той же час, таких випадків не спостерігалось при ТСКПК.

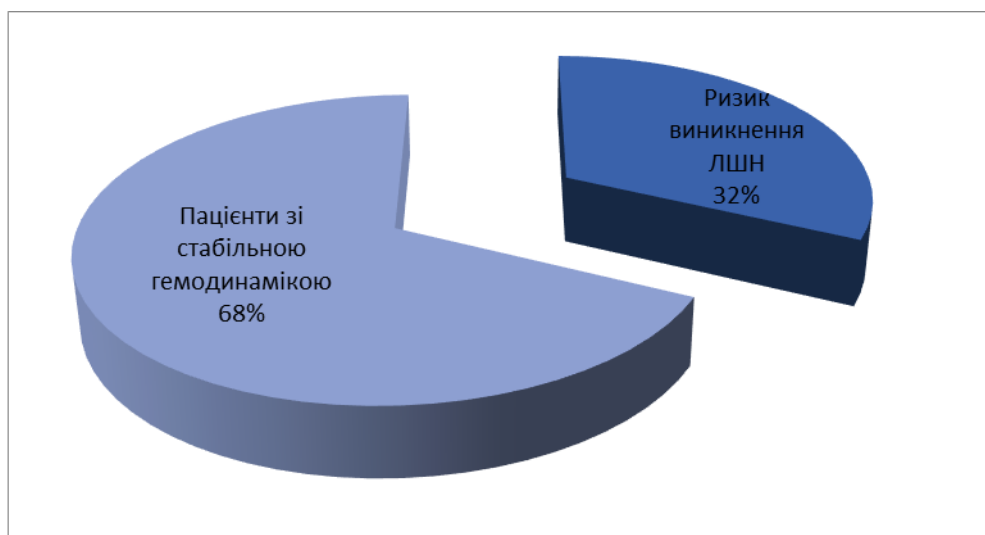


Рис. 6.2. Ризик виникнення гострої лівошлуночкової недостатності при проведенні інтервенційного лікування у хворих з ДКМП.

Ризик та шанси розвитку гострої лівошлуночкової недостатності при інвазивному лікуванні ДКМП наведені в таблиці 6.1. За застосування процедури Батисти при ДКМН доля виникнення лівошлуночкової недостатності та абсолютний ризик становив 52,0 %. Також виявлено вірогідну різницю при міжгруповому частотному аналізі за показниками relative risk (RR) – 10,8 [1,55–75,6] та odds ratio (OR) – 21,3 [2,55–177,8] (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Вірогідність розвитку гострої лівошлуночкової недостатності під час процедури Батисти та трансплантації СКПК у хворих з ДКМП

	AR,%	RR	OR
Вентрикулопластика ЛШ за методом Батисти	52,0	10,8 [1,55–75,6]	21,3 [2,55–177,8]
Трансплантація СКПК	0,0%	p<0,05	p<0,05

Проте, слід зазначити, що у 2-х хворих при ТСКПК спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску більше ніж на 20,0 % від

вихідного (менше 100 мм.рт.ст.), що, разом з тим не супроводжувалось ознаками гострої лівошлуночкової недостатності.

Застосування інотропної підтримки безпосередньо після інтервенційного лікування при ДКМП потребували всі 33 пацієнти, яким проводилась процедура лівошлуночкової венрикулопластики за методом Батисти (100,0 %), з них – підтримки більше 48 год. – 27 пацієнтів, (81,8 %). Серед хворих, яким проводилась ТСКПК у 2 пацієнтів відмічалось короткочасне зниження артеріального тиску, яке не потребувало інотропної підтримки (рис. 6.3).

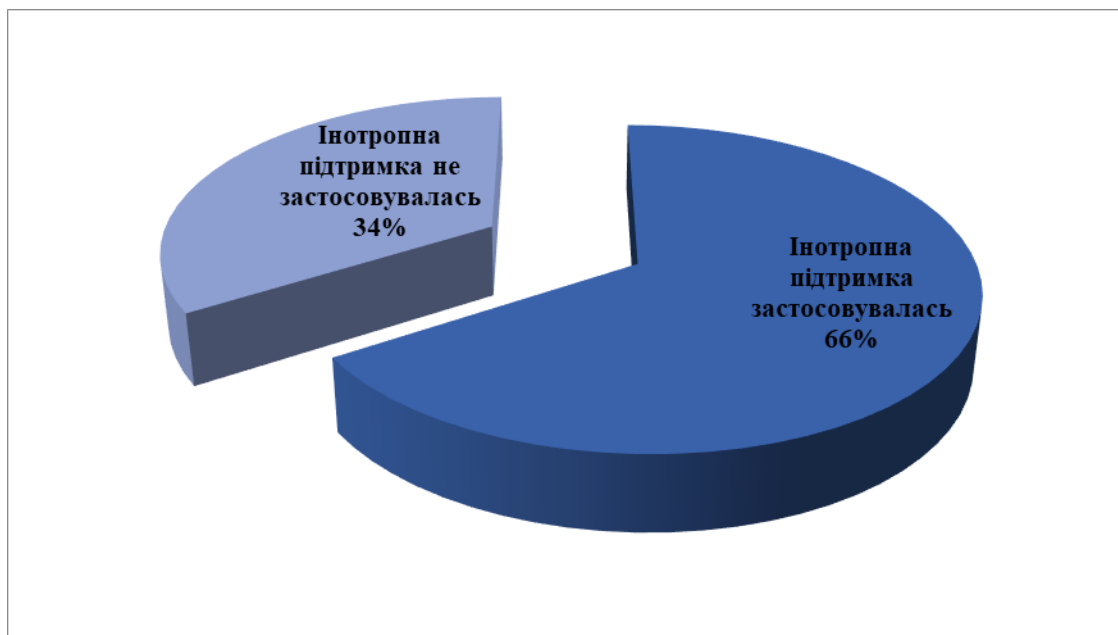


Рис. 6.3. Потреба у застосування інотропної підтримки при проведенні інвазивного лікування у хворих з ДКМП.

Таким чином, загальне число хворих, яким проводилась інотропна підтримка складало 35 чол. та наведено на рисунку 6.6 (66,0 %), серед них число хворих, яким інотропна підтримка була необхідна більше 48 год. (77,0%) – на рисунку 6.4.

Середня тривалість інотропної підтримки за застосування лівошлуночкової венрикулопластики складала $34,7 \pm 6,81$ год.

Частотна різниця між групами інтервенційного лікування у хворих з ДКМП за вірогідністю застосування інотропної підтримки більше 48 годин

наведена в таблиці 6.2. Як бачимо, за цим показником вентрикулопластика за Батистою може вважатися операцією ризику порівняно з трансплантацією СКПК – абсолютним ризиком – 82,0 %, відносним ризиком (17,2[2,52–117,5]), відношенням шансів – 90,0[10,0–811,3].

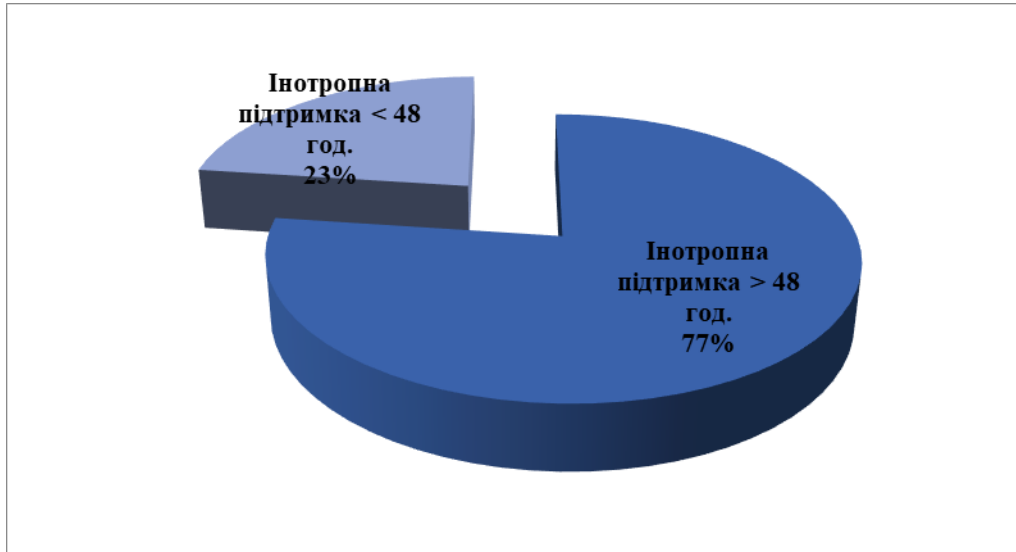


Рис. 6.4. Частота застосування тривалої інотропної підтримки (більше 48 годин) при проведенні інвазивного лікування у хворих з ДКМП.

Таблиця 6.2

Вірогідність застосування інотропної підтримки більше 48 годин при інтервенційному лікуванні ДКМП

	AR,%	RR	OR
Вентрикулопластика ЛШ за методом Батисти	82,0	17,2 [2,52–117,5]	90,0 [10,0–811,3]
Трансплантація СКПК	0,0%	p<0,05	p<0,05

Подібну закономірність виявлено за аналізу тривалості респіраторної підтримки після інтервенційного лікування ДКМП із застосуванням лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою показник становив $27,1 \pm 7,2$ год. Натомість, жоден з хворих після ТСКПК респіраторної підтримки не потребував.

Загальна тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії у хворих з ДКМП становила – $54,8 \pm 22,8$ год. В разі застосування лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою – $69,4 \pm 12,1$ год. (рис. 6.5). В разі застосування ТСКПК час знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії був нетривалим, складаючи $3,4 \pm 1,2$ год., та був пов'язаний, в першу чергу, з необхідністю спостереження за станом кардіогемодинаміки та вітальних функцій, проте не з важкістю стану пацієнтів.

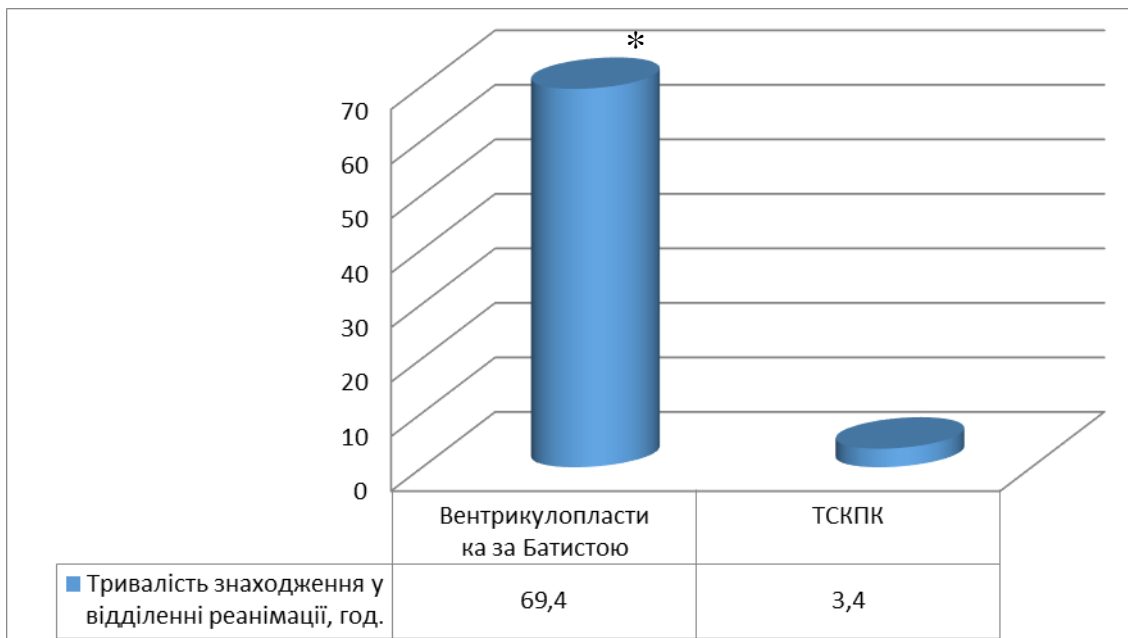


Рис. 6.5. Тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії при інтервенційному лікуванні у хворих з ІКМП.

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами лікування ($p < 0,05$).

Окремо, під час проведення вентрикулопластики за Батистою слід виділити таку процедуру, як корекція мітральної недостатності. В проведеному дослідженні, серед 33 хворих анулопластику мітрального кільця було виконано в 19 випадках (58,0 %), не було втучань на мітральному клапані – в 14 випадках (42,0 %) (рис. 6.6).

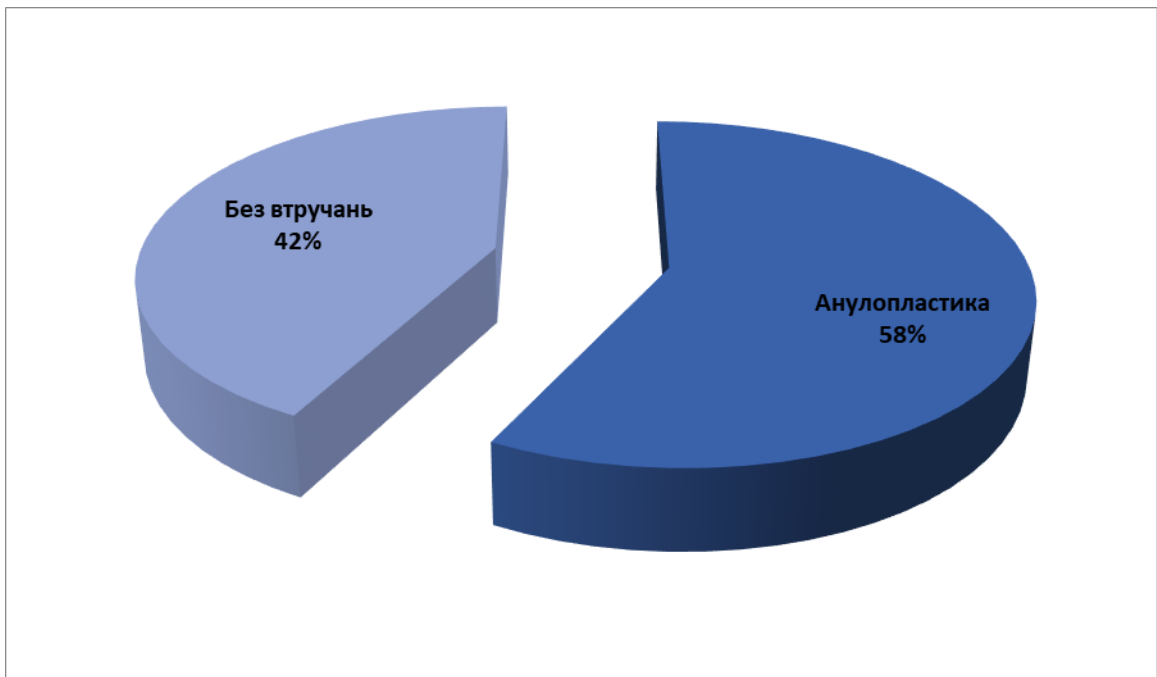


Рис. 6.6. Методи корекції мітральної недостатності при вентрикулопластиці за Батистою у хворих з ДКМП.

Таким чином, безпосередній перебіг оперативного втручання при застосуванні лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою у пацієнтів з ДКМП характеризувався несприятливим перебігом, з високою вірогідністю виникнення гострої лівошлуночкової недостатності, тривалою інотропною та респіраторною підтримкою, а також тривалим знаходженням у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. В той же час, трансплантація СКПК, добре переносилась, середня тривалість періоду госпітального спостереження, час знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії був вірогідно меншим, ніж за застосування вентрикулопластики і був пов'язаний, в першу чергу з необхідністю контролю та спостереження, ніж з важкістю стану хворих, епізодів виникнення гострої лівошлуночкової недостатності не спостерігалось, короточасне зниження систолічного артеріального тиску виникало лише в 10,0 % випадків та добре коригувалось консервативною медикаментозною терапією.

На наступному етапі було проаналізовано перебіг раннього післяопераційного періоду пацієнтів з ДКМП за застосування

лівошлуночкової вентрикулопластики, а також при ТСКПК. Аналізувалось виникнення гострої транзиторної енцефалопатії, ниркової дисфункції, гострих порушень ритму та провідності серця в перші 7 діб після інтервенційного лікування дилатаційної кардіоміопатії. Також в групі з ДКМП, де проводилась трансплантація СКПК, контролювали виникнення алергічних та анафілактичних ускладнень внаслідок на введення клітин у вигляді таких проявів, як тахі-брадикардія, коливання артеріального тиску, спастичні болі в животі та біль в попереку.

Загалом по групі, гостра постішемічна аноксична енцефалопатія виникала у 6 хворих (11,3 %) з ДКМП серед 53 обстежених (рис. 6.7), в жодному випадку в групі ТСКПК (табл. 6.3).



Рис. 6.7. Частота виникнення гострої постішемічної енцефалопатії впродовж 7 днів після інтервенції у хворих з ДКМП.

Абсолютний ризик гострої постішемічної енцефалопатії в перші 7 діб за застосування процедури Батисти при ДКМП складав 18,0 %, відносний ризик та «шанси», порівняно з трансплантацією стовбурових клітин – 36,5 [4,55–294,9] та 44,4 [5,16–384,8].

Таблиця 6.3

Вірогідність виникнення постішемичної енцефалопатії в перші 7 днів при інтервенційному лікуванні ДКМП

	AR,%	RR	OR
Вентрикулопластика ЛШ за методом Батисти	18,0%	36,5 [4,55–294,9]	44,4 [5,16–384,8]
Трансплантація СКПК	0,0%	p<0,05	p<0,05

Одним із найбільш поширених і в той же час грізних ускладнень оперативних втручань на відкритому серці, є порушення ритму. Ці клінічні ситуації нерідко призводять до погіршення стану.

За оцінки порушень ритму та провідності аналізувалися наступні стани: розвиток транзиторної атріовентрикулярної блокади, пароксизмальних порушень ритму серця, а також перехід до більш високого класу шлуночкових порушень ритму за класифікацією Lown-Wolf.

Частота виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів становила 5 клінічних випадків (9,4 %) по групі інтервенційного лікування (рис. 6.8).



Рис. 6.8. Частота виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів впродовж 7 днів після інтервенції у хворих з ДКМП.

З них 4 випадки верифіковані в групі лівошлуночкової кардіоміопластики за Батистою, 1 випадок – в групі з ТСКПК.

Ризик виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів в перші 7 діб становив, відповідно, 12,0 та 5,0 %, проте різниця між групами за RR та OR була невірогідною ($p>0,05$) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Вірогідність виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів в перші 7 днів при інтервенційному лікуванні ДКМП

	AR,%	RR	OR
Вентрикулопластика ЛШ за методом Батисти	12,0%	2,55 [0,30–21,3]	2,76 [0,29–26,6]
Трансплантація СКПК	5,0%	$p>0,05$	$p>0,05$

АВ-блокада, яка виникла у єдиному випадку при ТСКПК, відмічено проксимальний тип, без клінічно значимих кардіогемодинамічних порушень в групі з ТСКПК, з самостійною нормалізацією провідності впродовж 2-х днів.

Натомість при вентрикулопластиці у всіх хворих з даним ускладненням застосовувалась тимчасова електрокардіостимуляція, а в 2-х випадках виникла тривала потреба в електрокардіостимуляції (рис. 6.9).



Рис. 6.9. Потреба в тривалій електрокардіостимуляції за застосування вентрикулопластики за Батистою при ДКМП.

Відносно суправентрикулярної тахікардії, то дана клінічна подія при інтервенційному лікуванні ДКМП виникала у 6 випадках в ранньому післяопераційному періоді (11,3 %) при застосуванні лівошлуночкової вентрикулопластики (рис. 6.10).

Розподіл хворих з верифікованою суправентрикулярною аритмією залежно від інтервенційного лікування наведено в таблиці 6.6.

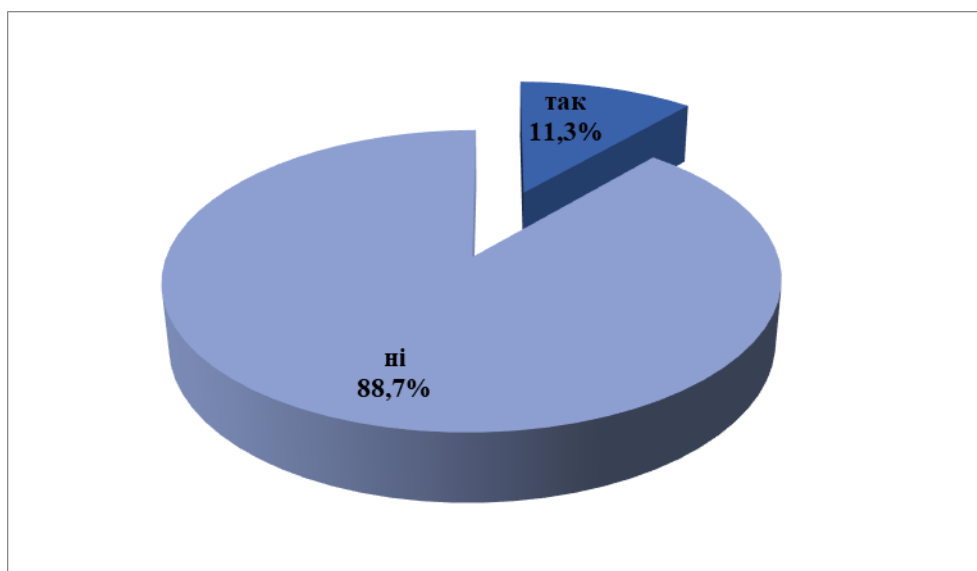


Рис. 6.10. Частота суправентрикулярної аритмії в ранньому післяопераційному періоді хворих з ДКМП після лівошлуночкової вентрикулопластики та ТСКПК.

Надалі проводилась оцінка вірогідності підвищення класу шлуночкових екстрасистолій за Lown-Wolf при інвазивному лікуванні ДКМП. До оперативного втручання 3 клас ШЕ відзначався у 8 пацієнтів (15,1 %), 4А клас – у 23 (43,4 %), 4Б – у 22 чол. (41,5 %).

Динаміка розподілу ШЕ при вентрикулопластиці та ТСКПК впродовж госпітального періоду спостереження наведена в таблиці 6.5.

Як бачимо, ТСКПК не виявляла при ДКМП аритмогенного ефекту, на відміну від вентрикулопластики, де спостерігався вірогідний приріст числа хворих з високим класом ШЕ в ранньому післяопераційному періоді ($p < 0,05$).

Таблиця 6.5

Динаміка шлуночкових екстрасистол у ранньому післяопераційному періоді при ДКМП

Клас ШЕ	Вентрикулопластика за Батистою				ТСКПК			
	Перед процедурою n=33		Ранній п/о період n=33		Перед процедурою n=20		Ранній п/о період n=20	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
III	5	15,2	1	3,0	3	15,0	3	15,0
IVa	15	45,5	10	30,3	8	40,0	12	60,0
IVb	13	39,3	22	66,7	9	45,0	5	25,0

Примітка: ШЕ – шлуночкова екстрасистоля.

Також безпосередньо при ТСКПК у кожного хворого проводився контроль ЕКГ у другому стандартному відведенні, вимірювання АТ кожні 30 хвилин та пульсоксиметрія (визначення SpO₂). Динаміка цих даних співставлялася з індивідуальною переносимістю процедури трансплантації та наведена на рисунках 6.11–6.13.

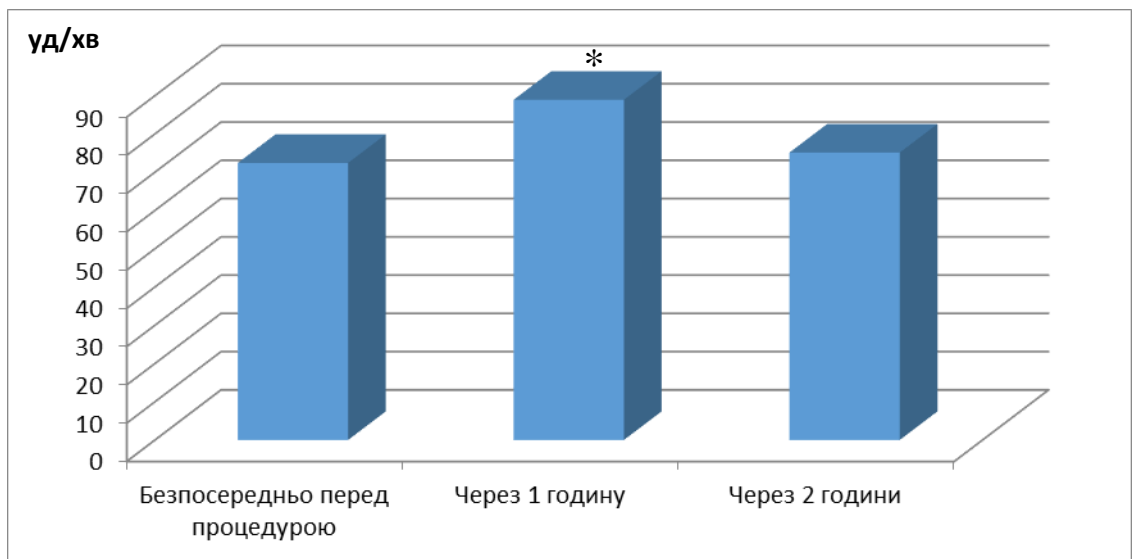


Рис. 6.11. Динаміка частоти серцевих скорочень у хворих з ДКМП при ТСКПК при контрольованому спостереженні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами лікування ($p < 0,05$).

Зокрема, зміни ЧСС наведені на рисунку 6.11. Встановлено вірогідне підвищення ЧСС з $72,4 \pm 8,91$ уд/хв. (перед процедурою ТСКПК) до $88,9 \pm 12,4$ уд/хв. (безпосередньо під час процедури) з практично нормалізацією до вихідного рівня $75,1 \pm 9,18$ уд/хв. через 2 години після ТСК.

Проте, у двох хворих з ДКМП під час ТСКПК спостерігалось підвищення ЧСС до більш ніж 100 уд/хв., яке проходило самостійно, без додаткового втручання.

Систолічний тиск змінювався з $115,3 \pm 8,18$ мм.рт.ст. безпосередньо перед процедурою ТСКПК до $105,5 \pm 7,72$ мм.рт.ст. під час процедури, сягаючи значення $112,3 \pm 9,82$ мм.рт.ст. через 2 години після трансплантації. Виключення становили двоє хворих, в яких спостерігалось різке зниження САТ (рис. 6.12).

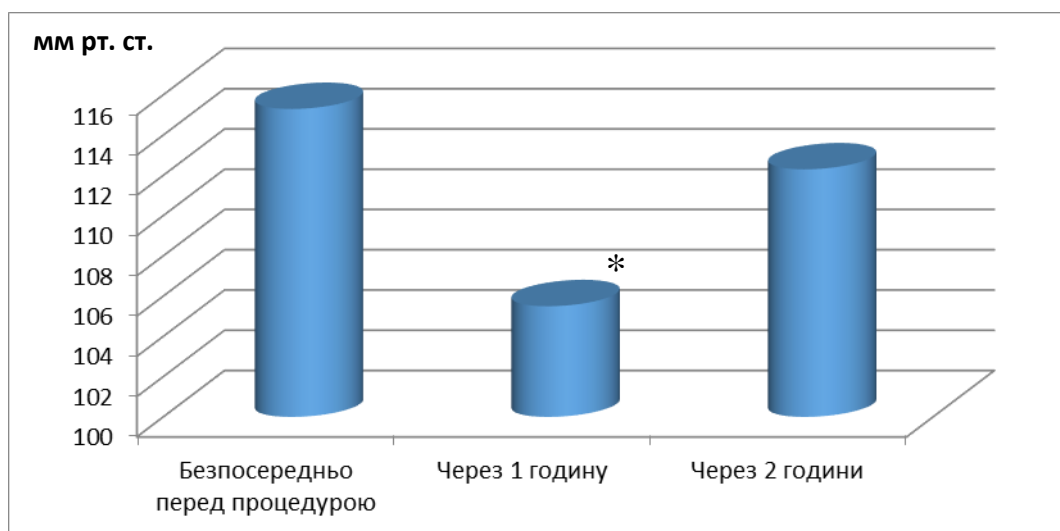


Рис. 6.12. Динаміка систолічного АТ у хворих з ДКМП при ТСКПК при контрольованому спостереженні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами лікування ($p < 0,05$).

Сатурація кисню SpO_2 коливалась від $95,9 \pm 1,18$ % перед процедурою, через одну годину після ТСКПК досягала значення – $95,5 \pm 2,12$ % ($p > 0,05$), через дві години значно підвищувалась та становила $97,1 \pm 2,2$ % (рис. 6.13).

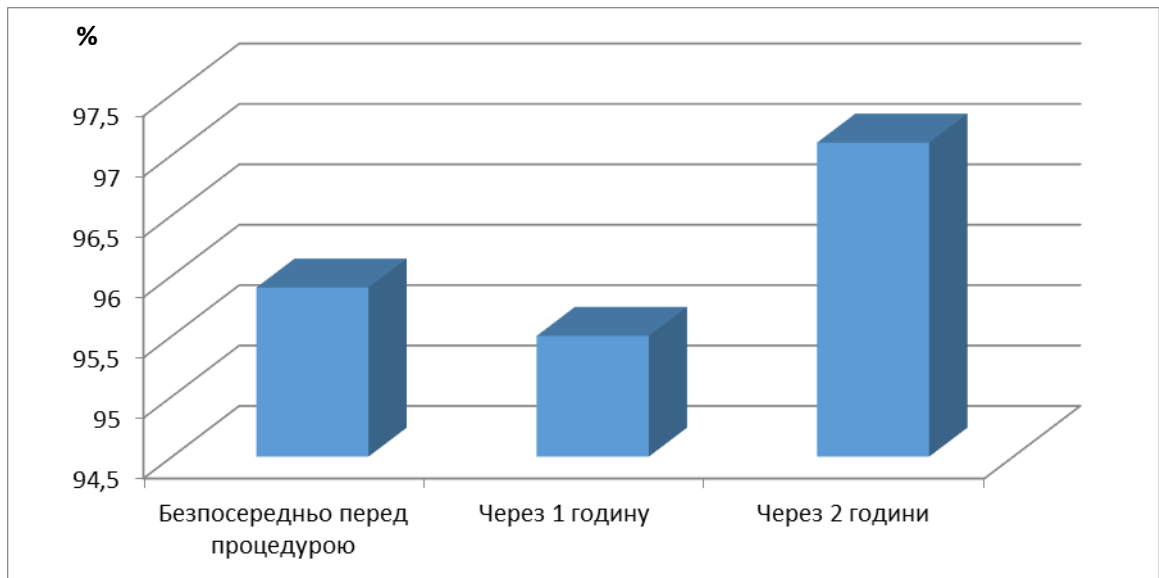


Рис. 6.13. Динаміка SpO₂ у хворих з ДКМП при ТСКПК при контрольованому спостереженні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Загалом, за параметрами кардіогемодинаміки, було доведено добру переносимість ТСКПК та покращення параметрів сатурації. Алергічних реакцій під час проведення ТСКПК у пацієнтів з ДКМП не зареєстровано.

Післяопераційна летальність у хворих з ДКМП складала 6 клінічних випадків (11,3 %) (рис. 6.14).

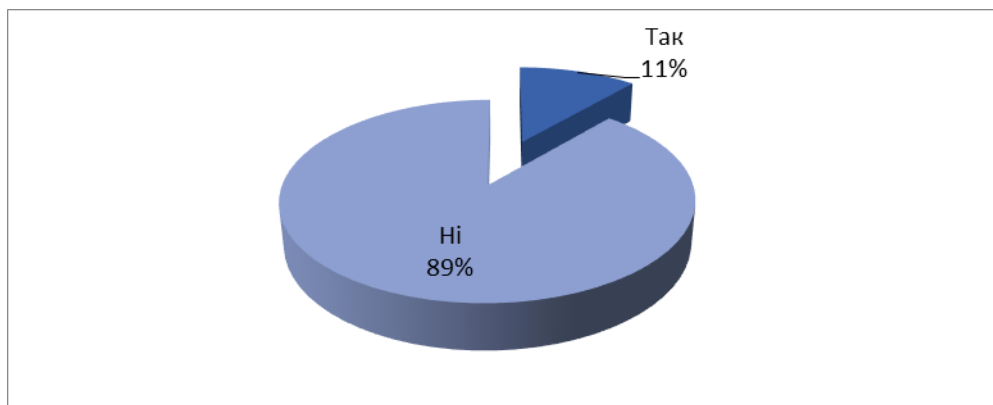


Рис. 6.14. Летальність в ранньому післяопераційному періоді у хворих з ДКМП при хірургічному лікуванні.

Всі випадки післяопераційної летальності були зареєстровані у хворих, що прооперовані за методом Батисти з лівошлуночковою вентрикулопластиком.

Для більш детальної оцінки рівня летальності у ранньому післяопераційному періоді, спостереження було поділене на кілька етапів – до 1 доби, 2–5 доба, 6–14 доба, 15–30 доба, залежно від рівня післяопераційного ризику. Дані загальної виживаності впродовж 30 діб наведені на рисунку 6.15.

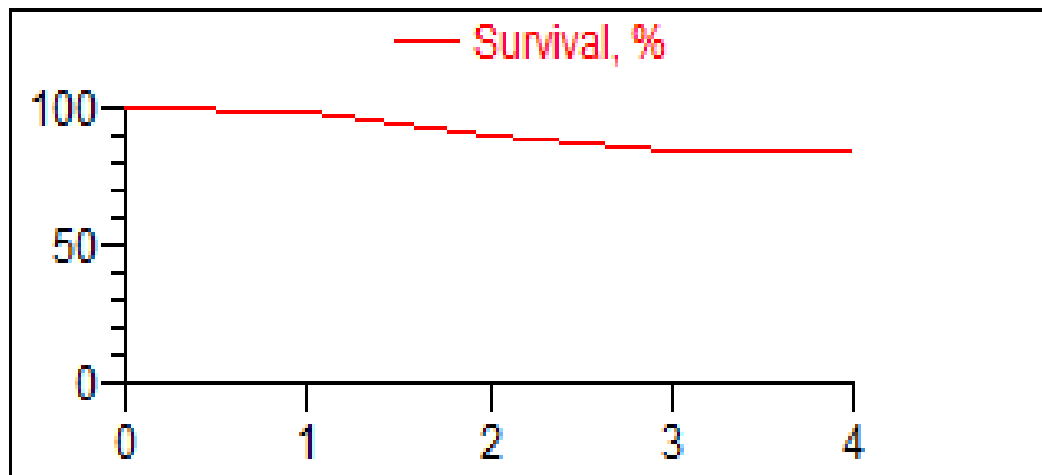


Рис. 6.15. Кумулятивна виживаність в групі ДКМП після лівошлуночкової вентрикулопластики.

Поетапний аналіз кумулятивної виживаності та післяопераційної летальності в представлений в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Аналіз кумулятивної виживаності та післяопераційної летальності в групі ДКМП після процедури Батисти за періодами спостереження

	Кумулятивна виживаність (%)	Летальність (абс.)	Летальність (%)
1-ша доба	97,0	1,0	3,0
2–5 доба	87,9	3,0	9,1
6–14 доба	81,8	2,0	6,1

Як бачимо, впродовж 1-ї доби було зареєстровано 1 летальний випадок (3,0 %), тобто з 33 хворих, включених в дослідження 32 чол. перейшли до другого етапу спостереження, тобто кумулятивна виживаність за 1-шу добу склала 97,0 %. Між 2–5 добами зареєстровано 3 летальних випадки (летальність – 9,1 %), кумулятивна виживаність – 87,9 %. За період 6–14 днів летальність склала 2 клінічних випадки (6,1 %), кумулятивна виживаність – 81,8 %.

Аналізуючи вірогідність виникнення ниркової дисфункції при ДКМП, за критерій було прийнято зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче 30 мл/м²/хв. Даний стан в післяопераційному періоді спостерігався у 9 хворих (8,6 %) (рис. 6.16).

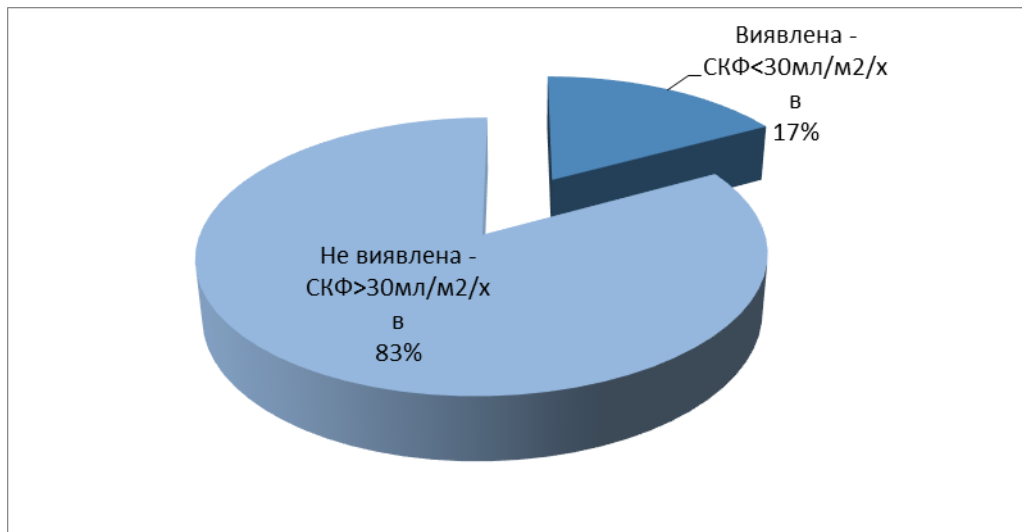


Рис. 6.16. Частота виникнення гострої ниркової дисфункції в ранньому (до 7 днів) післяопераційному періоді при інтервенційному лікуванні хворих з ДКМП.

Абсолютний ризик розвитку ниркової дисфункції був вищим при застосуванні процедури ТСКПК – 25,0 проти 9,0 %, додатній ризик 16,0 %, проте різниця щодо групи пацієнтів, в якій проводилась лівошлуночкова вентрикулопластика за методикою Батисти була невірогідною за показниками відносного ризику (0,36[0,097–1,36], $p > 0,05$) та відношення шансів (0,30 [0,06–1,43], $p > 0,05$) (табл. 6.7).

**Вірогідність виникнення ниркової дисфункції в перші 7 днів при
інтервенційному лікуванні ДКМП**

	AR,%	RR	OR
Вентрикулопластика ЛШ за методом Батисти	9,0	0,36 [0,097–1,36]	0,30 [0,06–1,43]
Трансплантація СКПК	25,0	p>0,05	p>0,05

Тобто серед основних несприятливих подій, що мали місце при застосуванні інтервенційного лікування ДКМП, відмічено ранню післяопераційну летальність при вентрикулопластиці, гостру лівошлуночкову недостатність, що призводить до тривалої інотропної та респіраторної підтримки, застосування процедури ВАБК, а також виникнення гострих порушень ритму та провідності, підвищення класу шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolf.

В проспективному короткотривалому спостереженні в ранньому післяопераційному періоді при ТСКПК у пацієнтів з ДКМП доведено безпеку процедури, проте в ряді випадків спостерігається порушення ритму та провідності (транзиторна АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів, пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, шлуночкові екстрасистоли 4А-В класів за Lown-Wolf), а також зниження швидкості клубочкової фільтрації, що потребує ретельного контролю в даній категорії хворих.

6.2. Безпосередні та віддалені результати хірургічного, медикаментозного лікування, а також застосування стовбурових клітин кордової крові у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

Для аналізу віддалених ефектів терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові проти лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою та

медикаментозної терапії через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації були проаналізовані результати лікування 73 пацієнтів з ДКМП, що перебували в листі очікування трансплантації серця.

Першим кроком був аналіз параметрів кардіогемодинаміки впродовж контрольованого періоду спостереження у хворих з ДКМП при консервативному лікуванні, лівошлуночкової вентрикулопластиці, а також при доповненні трансплантацією СКПК.

За даними Ехо-КГ через 6 місяців спостереження середня ФВ ЛШ в групі консервативного лікування знизилась з $28,5 \pm 4,12$ до $26,4 \pm 3,78$ %, через 1 рік – загалом на 10,5 % від вихідного (до $25,8 \pm 2,78$ %, $p < 0,05$). В групі, де застосовувалось процедура Батисти був характерним приріст ФВ ЛШ на 21,9 % через 6 місяців контрольованого спостереження (з $28,2 \pm 3,98$ до $34,4 \pm 4,11$ %, $p < 0,05$), з наступним значним та вірогідним зниженням ФВ на 38,1 % через 12 місяців (до $24,9 \pm 5,19$ %, $p < 0,05$) (рис. 6.17).

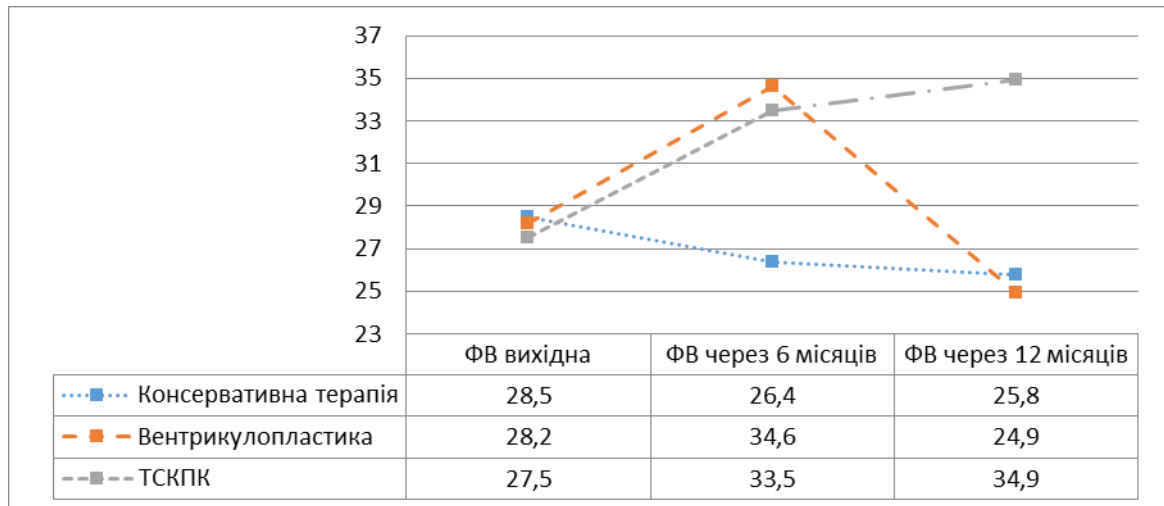


Рис. 6.17. Фракція викиду лівого шлуночка при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

При трансплантації СКПК був характерним приріст ФВЛШ на 21,8 % через 6 місяців (з $27,5 \pm 4,10$ до $33,5 \pm 3,89$ %, $p < 0,05$), з подальшим збереженням даної тенденції та наступним приростом ФВ ще на 4,2 % (до $34,9 \pm 3,12$ %) впродовж 12 місяців спостереження (рис. 6.18). Загальний

приріст ФВ ЛШ при трансплантації стовбурових клітин на фоні ДКМП за перший рік становив 26,9 % та був достатньо стійким.

Подібна тенденція за ехокардіографічними параметрами зберігалась відносно ударного індексу – зменшення ударного індексу в групі консервативного лікування – на 3,6 % через 6 місяців (з $29,4 \pm 3,51$ % до $28,1 \pm 2,71$ %), на 5,8 % (до $27,8 \pm 2,12$ %) впродовж року спостереження.

Відмічено приріст ударного об'єму при лівошлуночкової вентрикулопластиці на 18,0 % впродовж 6 місяців спостереження (з $28,3 \pm 2,78$ до $33,4 \pm 4,11$ %) та значне зниження його на 26,0 % через 12 місяців проспективного спостереження (до $26,5 \pm 3,76$ %).

При трансплантації СКПК у хворих з ДКМП зафіксовано вірогідне збільшення ударного об'єму на 23,0% за 6 міс спостереження (з $27,8 \pm 3,14$ до $34,2 \pm 2,78$ мл), стійкий терапевтичний ефект впродовж 1-го року після трансплантації з подальшим зростанням ударного об'єму до $35,8 \pm 4,15$ мл (рис. 6.18). Загальний приріст на фоні трансплантації становив 28,7 %.

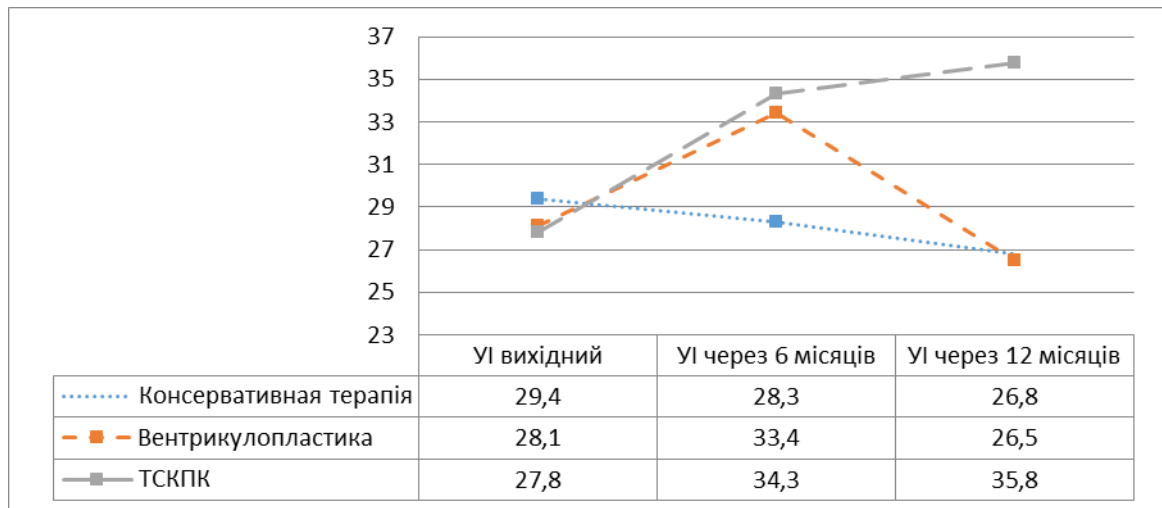


Рис. 6.18. Ударний індекс лівого шлуночка при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Цікаву закономірність встановлено за аналізу змін кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів (рис. 6.19–6.20).

Зокрема, найбільш суттєве зменшення даних показників встановлено в

групі хірургічного лікування (на 30,9 % від вихідного КДІ, на 8,5 % КСІ). І це логічно, тому що під час вентрикулопластики за методом Батисти передбачено, в першу чергу, зменшення об'єму лівого шлуночка. Проте, як було розглянуто вище, даний факт не супроводжувався значним збільшенням скоротливої здатності лівого шлуночка. Натомість, через 12 місяців проспективного спостереження в даній групі скоротлива здатність ЛШ значно зменшується. Це пов'язано з тим, що операція Батисти є суто механічною процедурою та не впливає на процеси ремоделювання серця, на відміну від процедури трансплантації.

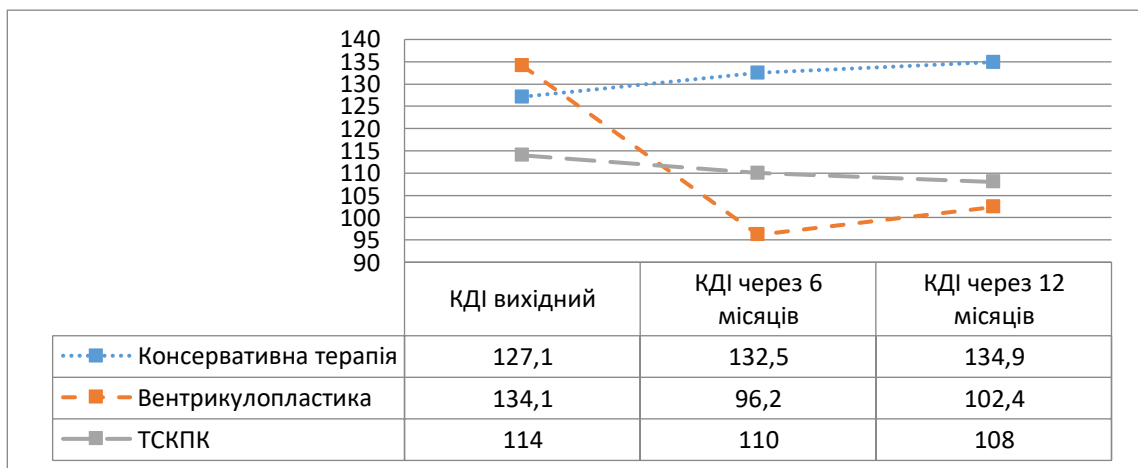


Рис. 6.19. Кінцеводіастолічний індекс при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

Середнє значення КДІ та КСІ через 1 рік консервативної терапії становило $134,9 \pm 8,91$ мл/м² та $95,1 \pm 4,56$ мл/м² проти вихідних параметрів $127,1 \pm 5,11$ мл/м² та $91,7 \pm 3,78$ мл/м². Загальне збільшення за 12 місяців проспективного спостереження відмічено як 5,9 та 3,7 % (рис. 6.19–6.20).

Натомість, внутрішньовенне введення стовбурових клітин пуповинної крові сприяло зменшенню кінцеводіастолічного індексу на 3,6 %, кінцевосистолічного – на 2,4 %, що спричиняло збільшення глобальної скоротливості лівого шлуночка за рахунок, в першу чергу, регенерації кардіоміоцитів (рис. 6.20–6.21).

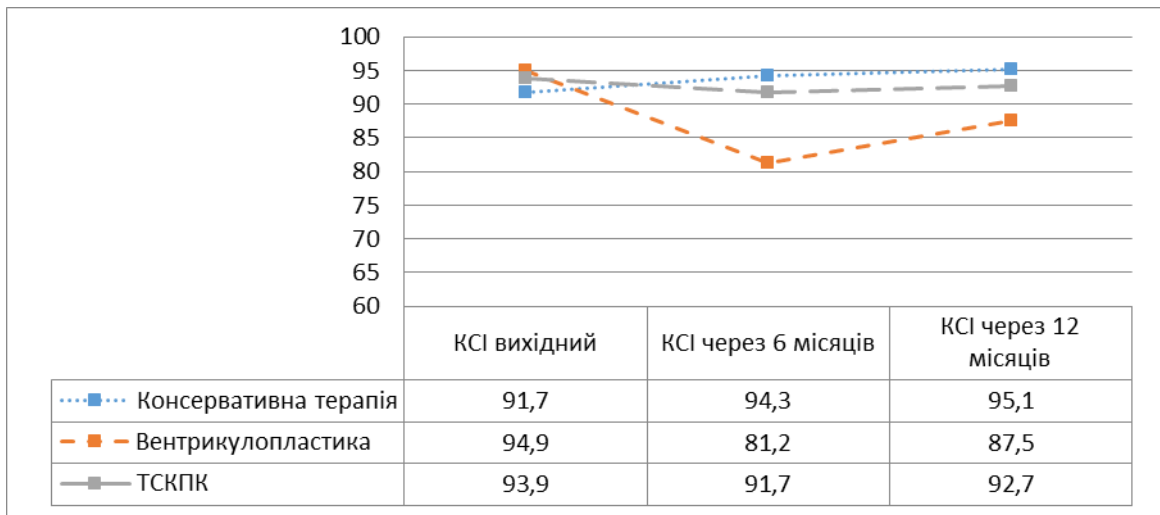


Рис. 6.20. Кінцевосистолічний індекс лівого шлуночка при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

Наступним етапом роботи було вивчення показників картування деформації як параметрів, що найкраще відображають локальну скоротливість лівого шлуночка, а також їх динаміки при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

Зважаючи, що на відміну від ІКМП, у всіх пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією відмічено добру відповідь на трансплантацію стовбурових клітин, поділу на кластери «добрі» та «задовільні» відповідачі не проводилось.

Дані тканинної міокардіальної доплерехокардіографії в динаміці спостереження при ДКМП наведені в таблиці 6.8. Встановлено, що при трансплантації СКПК вірогідно покращуються параметри систолічної (S , v) та діастолічної (e , a) функцій лівого шлуночка, натомість за застосування консервативної терапії та вентрикулопластики за Батистою зміни були невірогідними, в ряді випадків також відмічалось погіршення показників локальної скоротливості лівого шлуночка.

За оцінки показників посементарної деформації лівого шлуночка після ТСКПК відмічено вірогідне покращення параметрів, що відображають повздовжню, трансмуральну, а також циркулярну деформацію (табл. 6.9).

Показники локальної скоротливості лівого шлуночка при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією

Показник	Консервативна терапія		Вентрикулопластика за Батистою		ТСКПК	
	Вихідний стан	Через 12 міс.	Вихідний стан	Через 12 міс.	Вихідний стан	Через 12 міс.
ЕМК, мм	6,74±1,18	6,62±1,67	6,52±0,78	5,56±0,52*	6,58±0,59	7,16±0,72*
s', см/сек	7,72±1,19	7,54±1,76	7,72±0,87	7,52±0,77	7,11±0,18	8,21±0,23*
e', см/сек	7,75±1,12	7,74±1,48	7,85±0,56	7,54±0,48*	7,58±0,62	8,14±0,72*
a', см/сек	6,56±1,62	6,32±1,61*	6,78±0,45	6,05±0,67*	6,21±0,43	6,91±0,61*
e'/a', од.	1,65±0,49	1,79±0,58*	1,62±0,14	1,98±0,17*	1,59±0,37	1,34±0,17*
E/e', од.	8,82±1,54	8,35±1,0*	8,95±1,36	8,65±1,45*	8,59±1,43	7,24±1,19*
S _L , мм	4,39±1,67	4,17±1,34	4,41±1,89	4,02±1,34	4,12±0,32	4,78±0,41*
S _{T1} , мм	3,98±2,12	3,65±2,37	4,56±2,78	4,58±2,56	3,56±0,31	4,34±0,18*
S _{L2} , мм	3,92±1,23	3,83±1,45	4,06±1,27	3,12±0,46*	4,08±0,51	4,44±0,44*
S _{T2} , мм	3,87±1,29	3,67±1,51	3,45±0,48	3,12±1,22	3,52±0,34	3,93±0,24*
v _{L1} , см/сек	2,28±0,69	2,04±0,87	1,89±0,87	1,65±0,64	2,54±0,28	2,93±0,27*
v _{L2} , см/сек	1,82±0,59	1,71±0,64	1,74±0,54	1,51±0,82	1,84±0,22	2,20±0,54*
v _{T1} , см/сек	1,64±0,51	1,49±0,79	1,72±0,67	1,42±0,78	1,74±0,26	2,18±0,54*
v _{T2} , см/сек	1,61±0,89	1,52±0,34	1,52±0,89	1,37±0,34	1,54±0,21	1,89±0,14*

Примітка: ЕМК – екскурсія мітрального кільця; S_{L1} – повздовжнє піковосистолічне зміщення базальних сегментів, розраховане як середнє арифметичне при візуалізації; S_{L2} – повздовжнє піковосистолічне зміщення базальних сегментів, отримане із глобального графіку; S_T – повздовжнє трансмуральне зміщення базальних сегментів v – швидкість міокарда лівого шлуночка; v_L – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів; v_{L1} – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів, розрахована як середнє арифметичне при візуалізації; v_{L2} – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів, отримана із глобального графіку показника; v_T – повздовжня піковосистолічна швидкість базальних сегментів, * – вірогідні зміни в динаміці спостереження.

Таблиця 6.9

Strain Rate до та після ТСКПК у хворих з ішемічною кардіоміопатією

Показник	Консервативна терапія		Вентрикулопластика за Батистою		ТСКПК	
	Вихідний стан	Через 12 міс.	Вихідний стан	Через 12 міс.	Вихідний стан	Через 12 міс.
ε_{L1} , %	-7,51±0,99	-7,12±1,25	-7,81±0,69	-7,07±0,55	-7,71±0,73	-8,12±0,33*
ε_{L2} , %	-7,32±2,56	-7,07±2,54	-6,23±0,56	-6,17±0,61	-6,11±0,54	-7,43±0,58*
ε_{T1} , %	25,12±5,18	23,1±4,52	23,8±4,34	24,12±4,34	22,2±3,52	27,34±5,12
ε_{T2} , %	22,2±4,54	21,8±3,16	22,6±2,26	23,2±2,31	22,42±9,97	24,95±9,54
ε_{C1} , %	-9,58±5,28	-9,44±3,87	-9,27±5,23	-9,49±2,93	-9,34±1,12	-10,34±0,93
ε_{C2} , %	-9,23±3,37	-9,22±3,45	-8,13±1,67	-8,0±1,29	-9,36±0,97	-9,81±0,35
ε'_{L1} , %	-0,37±0,21	-0,41±0,24	-0,42±0,11	-0,41±0,10	-0,32±0,18	-0,46±0,10*
ε'_{L2} , %	-0,41±0,11	-0,31±0,13	-0,41±0,12	-0,38±0,10	-0,31±0,12	-0,41±0,12*
ε'_{T1} , %	1,41±0,28	1,37±0,22	1,31±0,14	1,30±0,38	1,33±0,13	1,44±0,16*
ε'_{T2} , %	1,78±0,28	1,74±0,41	1,91±0,38	1,52±0,29*	1,99±0,11	2,23±0,17*
ε'_{C1} , %	-0,58±0,11	-0,54±0,12	-0,58±0,14	-0,54±0,10	-0,52±0,12	-0,69±0,13*
ε'_{C2} , %	-0,43±0,12	-0,47±0,28	-0,43±0,12	-0,47±0,11	-0,44±0,11	-0,56±0,12*

Примітка: ε – деформація; ε_L – глобальна піковосистолічна повздовжня деформація; ε_{L1} – глобальна піковосистолічна повздовжня деформація, розрахована як середнє арифметичне; ε_{L2} – глобальна піковосистолічна повздовжня деформація, отримана із глобального графіку; ε_T – глобальна піковосистолічна трансмуральна деформація; ε_{T1} – глобальна піковосистолічна трансмуральна деформація розрахована як середнє арифметичне; ε_{T2} – глобальна піковосистолічна трансмуральна деформація отримана із глобального графіку; ε_C – глобальна піковосистолічна циркулярна деформація; ε_{C1} – глобальна піковосистолічна циркулярна деформація розрахована як середнє арифметичне; ε_{C2} – глобальна піковосистолічна циркулярна деформація отримана із глобального графіку; ε' – швидкість деформації; ε'_L – глобальна піковосистолічна повздовжня швидкість деформації; ε'_{L1} – глобальна піковосистолічна повздовжня швидкість деформації, розрахована як середнє арифметичне; ε'_{L2} – глобальна піковосистолічна повздовжня швидкість деформації, отримана із глобального графіку; ε'_T – глобальна піковосистолічна трансмуральна швидкість деформації; ε'_{T1} – глобальна піковосистолічна трансмуральна швидкість деформації, розрахована як середнє арифметичне; ε'_{T2} – глобальна піковосистолічна трансмуральна швидкість деформації, отримана із глобального графіку; ε'_C – глобальна піковосистолічна циркулярна швидкість деформації; ε'_{C1} – глобальна піковосистолічна циркулярна швидкість деформації, розрахована як середнє арифметичне; ε'_{C2} – глобальна піковосистолічна циркулярна швидкість деформації, отримана із глобального графіку, * – вірогідні зміни в динаміці лікування.

Окрім того, відносно ДКМП нами також було підтверджено наявність графічних моделей регіонарної скоротливості, запропонованих Матящуком А. С. [27]. Кожен із них описував як зміну скоротливої активності сегментів, так і зміну характеру міжсегментарної взаємодії і був характерним для покращення чи погіршення клінічного стану хворого.

Зокрема, в групі ТСКПК посилення кінетики окремих сегментів виявлено у 70,0 % (14 чол.) пацієнтів через 6 місяців спостереження. Модель зберігалась до кінця періоду проспективного спостереження (12 міс.) у 10 чол. в даній групі (50,0 %) (рис. 6.21).

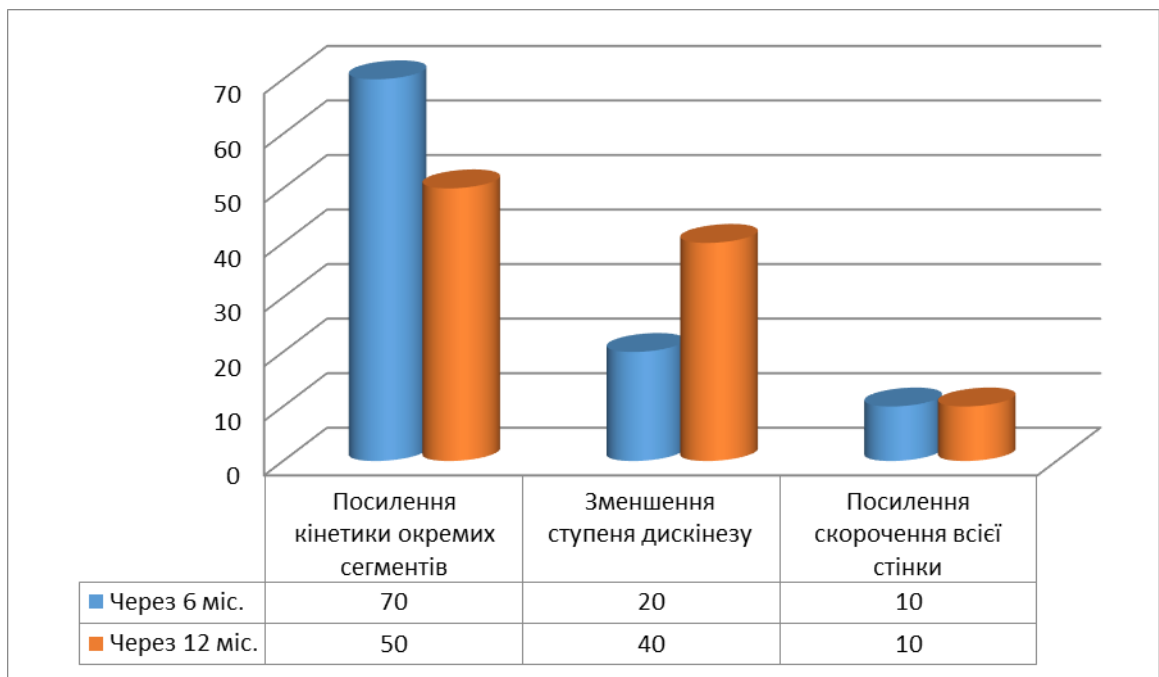


Рис. 6.21. Графічні моделі, виявлені при дослідженні регіонарної деформації та швидкості деформації у хворих з ДКМП через 6 та 12 місяців спостереження.

Зменшення ступеню дискінезу зі зменшенням абсолютного значення систолічної повздожньої та/або відновлення швидкості деформації визначалось у 4-х чоловік (20,0 %) через 6 місяців та у 8 чол. (40,0 %) через 12 місяців (рис. 6.21).

Посилення скорочення всієї стінки зі зростанням повздожньої деформації та швидкості деформації базального, середнього та апікального

сегментів спостерігалось у 2-х чол. (10,0 %) через 6 місяців, з таким же показником через 12 місяців (рис. 6.21).

Модель, що характеризує зменшення скорочення сусіднього сегменту з посиленням скорочення ураженого сегменту при включенні в дослідження хворих з ДКМП не виявлялася, вірогідно, через те, що сам характер ураження при ДКМП має дифузні прояви.

На наступному етапі роботи проводився аналіз специфічних ускладнень після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ДКМП.

В першу чергу проводилось вивчення наявності проаритмогенних ефектів СК. З цією метою всім пацієнтам проводилось добовий моніторинг Холтер-ЕКГ у фіксовані визначені терміни спостереження (до ТМСК ПК, через 1, 3, 6 та 12 місяців). Основним водієм ритму у всіх пацієнтів був синусовий вузол на всіх етапах спостереження.

Коливання середньої ЧСС після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом, були статистично невірогідними ($p > 0,05$) та вірогідно не змінювалась на «фіксованих» точках спостереження.

Поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (Torsade de pointes), подовження корригованого по ЧСС інтервалу QT (QTc), епізодів брадикардії до 40 уд/хв. та асистолії більше 1,5 с за весь період спостереження зареєстровано не після трансплантаційному періоді не було.

Динаміка шлуночкових екстрасистол у після трансплантаційному періоді наведена в таблиці 6.10.

При добовому моніторингу ЕКГ у всіх хворих було виявлено шлуночкові екстрасистоли на всіх етапах спостереження. Через 1 місяць контрольованого спостереження у 5 пацієнтів (25,0 %) були зареєстровані групові екстрасистоли (IVB Class Lown-Wolf), у 10 – мономорфні парні шлуночкові екстрасистоли (IVA Class Lown-Wolf), у 3 пацієнтів (15,0 %) – політопні шлуночкові екстрасистоли (III Class Lown-Wolf), у 2-х хворих (10,0 %) – часті мономорфні екстрасистоли, що зумовило їх віднесення

до II Class Lown-Wolf. У хворих з екстрасистолами III-V Classes по Lown-Wolf призначався аміодарон в дозі 400–600 мг/добу.

Таблиця 6.10

Динаміка шлуночкових екстрасистол у посттрансплантаційному періоді при дилатаційній кардіоміопатії

Class Lown-Wolf	Перед трансплантацією n=20		1 місяць n=20		3 місяці n=20		6 місяців n=19		12 місяців n=17	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
I	–	–	–	–	8	40,0	7	36,8	5	29,4
II	–	–	2	10,0	2	10,	6	31,6	4	23,5
III	3	15,0	3	15,0	4	20,0	1	5,3	3	17,6
IVa	8	40,0	10	50,0	3	15,0	2	10,5	3	17,6
IVb	9	45,0	5	25,0	2	10,0	2	10,5	2	11,9
V	–	–	–	–	1	5,0	1	5,3	–	–

На 3 та 6 місяцях посттрансплантаційного періоду шлуночкові екстрасистоли Class V за Lown-Wolf верифікувалися у 1-го хворого (5,0 та 5,3 %), проте після 6-го місяця – не реєструвалися. До кінця контрольованого спостереження загальна кількість випадків екстрасистол Class IVB за Lown-Wolf зменшилась з 45,0 до 25,0 % на 1-му місці спостереження, 10,0 % – до 3-го місяця, залишалася на сталому рівні до кінця проспективного спостереження. Кількість шлуночкових екстрасистол IVA за Lown-Wolf варіювала від 40,0 % (до початку дослідження) до 50,0 % на 1-му місяці, 15,0 та 10,5 % – на 3-му та 6-му, сягаючи 17,6 % до кінця проспективного періоду.

Таким чином, загалом, до 3-го місяця спостереження після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, було зафіксовано зниження відносної кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій.

Виключення становили 2 пацієнта, в яких верифіковано підвищення до V Class шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolf, які в подальшому були віднесені до групи кардіальної летальності.

Порівнюючи вірогідність підвищення класу шлуночкових екстрасистол серед інших груп лікування, були отримані дані, що наведені в таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

Вірогідність підвищення класу шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolf у пацієнтів з ДКМП залежно від методу лікування

	Кількість пацієнтів	Підвищення класу ШЕ	АЕ, %	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	8	40,0	1,0	0,318 [0,11–0,87]
Вентрикулопластика	33	9	27,3	1,77	
ТСКПК	20	2	10,0	0,16	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 4,61$ ($p=0,034$) для лінійного тренду					

Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що сама процедура трансплантації СКПК при ДКМП не підвищувала ризик ШЕ. Проте, наявність ДКМП як така є проаритмогенним станом для пацієнтів.

На наступному етапі дисертаційної роботи було проведено оцінку якості життя при консервативному лікуванні, після лівошлуночкової вентрикулопластики, а також при трансплантації СКПК у хворих з дилатаційною кардіоміопатією впродовж 12 місяців спостереження. Оцінка якості життя проводилась за опитувачами – Міннесотським опитувачем та SF-36. Дані фіксувалися на вихідному стані, через 6 та 12 місяців контрольованого спостереження.

За аналізу якості життя за Міннесотським опитувачем виявлені результати, представлені на рисунку 6.22.

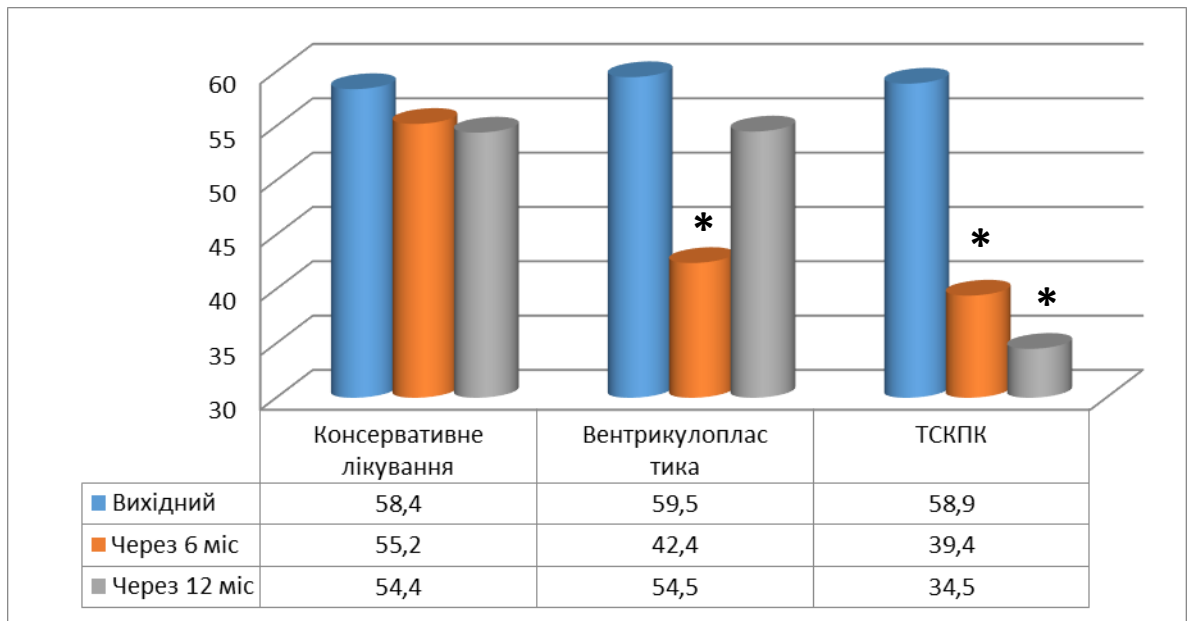


Рис. 6.22. Сумарний показник якості життя за Міннесотським опитувачем у хворих з дилатаційною кардіоміопатією в групах спостереження. Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці лікування ($p < 0,05$).

Призначення консервативної терапії, фактично, не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності в зв'язку з серцевою недостатністю у хворих з ДКМП впродовж 12 місяців проспективного спостереження. Застосування лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 40,3 % (з $59,5 \pm 6,78$ до $42,4 \pm 5,57$) через 6 місяців спостереження, проте даний показник погіршувався до 12 місяця. Натомість застосування процедури трансплантації СКПК мало вірогідний ефект на 6-му місяці дослідження, зменшуючись з $58,9 \pm 6,12$ до $39,4 \pm 6,23$ балів (49,5 %), а також стійкий ефект у хворих з ДКМП, що зберігався до 12 місяця спостереження ($34,5 \pm 4,89$ балів).

Оцінка якості життя за MLHFQ при зниженні балів на 50,0 % від вихідного наведена в таблиці 6.12.

Таким чином, застосування ТСКПК мало терапевтичну ефективність 80,0 % порівняно з консервативною терапією та 61,8 % порівняно з вентрикулопластикою впродовж 12 місяців проспективного спостереження, з

вірогідною лінійною залежністю за критерієм χ^2 Мантеля-Хенцеля для лінійного тренду (29,98, $p < 0,001$), а також Cumulative Odds Ratio – 49,6 [7,08–348,1].

Таблиця 6.12

Ефективність різних методів лікування ДКМП за критерієм зниження MLHFQ на 50,0% через 12 місяців спостереження

	Кількість пацієнтів	Зниження MLHFQ на 50,0%	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	0	0,0	0,0	49,6 [7,08–348,1]
Вентрикулопластика за Батистою	33	6	18,2	18,0	
ТСКПК	20	16	80,0	33,1	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 29,98$ ($p < 0,001$) для лінійного тренду					

Окрім того, було проведено оцінку якості життя за складовими опитувальника SF-36. Параметри були згруповані та комплексно оцінені за двома категоріями – фізичного здоров'я, куди були віднесені Фізична активність (PF), Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP), Фізичний біль (BP), Загальне сприйняття здоров'я (GH) та психічного здоров'я, куди включені Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE), Життєва сила (VE), Психічне здоров'я (MH), Соціальне функціонування (SF).

Результати співставленої середньої оцінки за показниками фізичного та психічного здоров'я при проспективному спостереженні у пацієнтів з ДКМП залежно від лікування наведені на рисунку 6.23. Встановлено вірогідно більш високу ефективність процедури трансплантації стовбурових клітин порівняно з іншими методами дослідження.

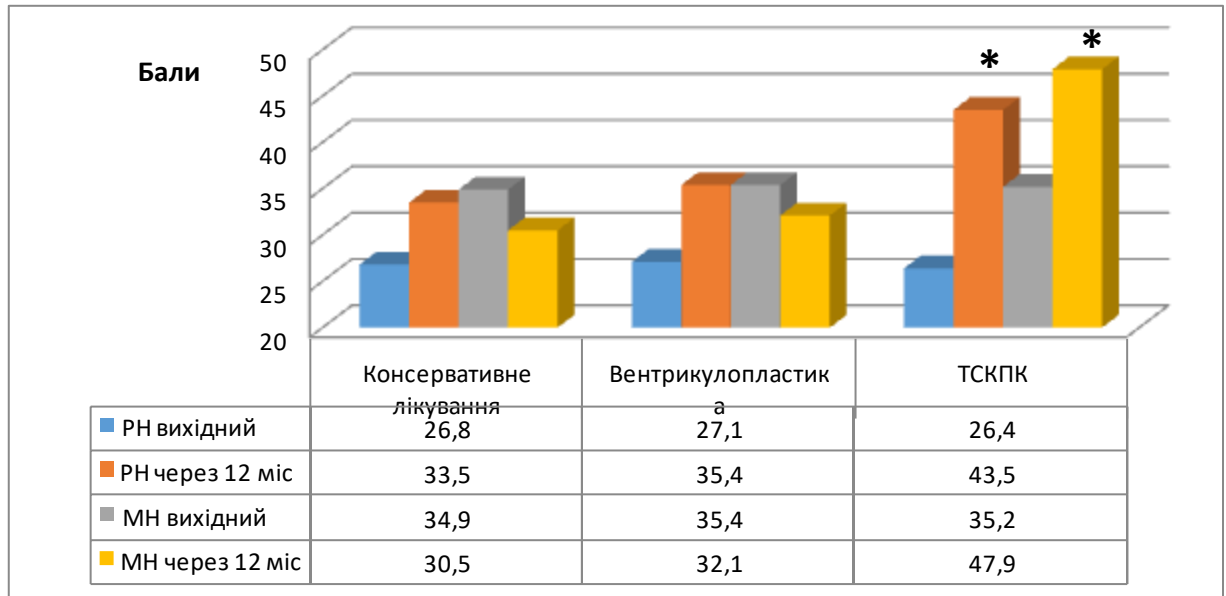


Рис. 6.23. Середня оцінка якості життя за SF-36 у хворих з дилатаційною кардіоміопатією через 12 місяців спостереження залежно від методу лікування. Примітка: * – вірогідна різниця показників в динаміці лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, трансплантація СКПК у хворих з ДКМП за даними хворобо-специфічної анкети MLHFQ, а також анкети The Short Form Health Survey (SF-36) через 12 місяців спостереження призводить до зменшення проявів СН, підвищення показників, що характеризують як фізичне, так і ментальне здоров'я.

Наступною задачею нашої роботи було провести оцінку біомаркерів, що характеризують перебіг серцевої недостатності, а також біомаркерів, які відображають ступінь імунологічної реактивності на трансплантацію у хворих з ДКМП.

Середній рівень proBNP в групах з ДКМП до лікування становив $1219,0 \pm 382,4$ пг/мл. Через 12 місяців після трансплантації було виявлено вірогідне зниження вмісту proBNP до $575,6$ ($293,0-718,0$) пг/мл (рис. 6.24).

В порівнянні з групами, де проводились вентрикулопластика та консервативне лікування, на фоні ТСКПК при ДКМП отримано більшу

ефективність як за середніми показниками (рис. 6.25), так і за показниками абсолютної ефективності, де за критерій приймали зниження вмісту proBNP на 50,0 % від вихідного (табл. 6.13).

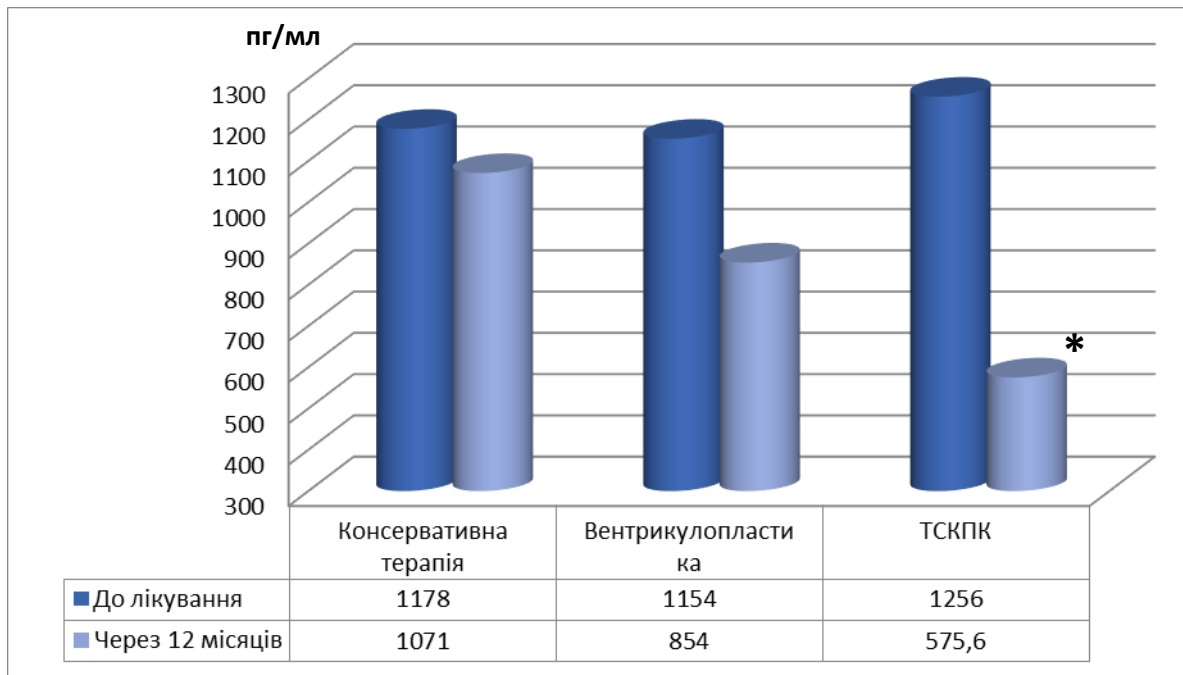


Рис. 6.24. Динаміка рівня proBNP у хворих з ДКМП через 12 місяців після лікування. Примітка: * – вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$).

Як бачимо, зниження рівня proBNP на 50,0 % або більше від вихідного за застосування лише консервативної терапії не спостерігалось, при лівошлуночкової вентрикулопластиці – лише в поодиноких випадках, проте за застосування ТСКПК – у 40,0 % пацієнтів. Тобто процедура ТСКПК була вірогідно більш ефективною відносно цього показника.

Клітинно-опосередковані та гуморальні імунні реакції у хворих з ДКМП недостатньо вивчені, а результати проведених досліджень часто суперечливі. Проте, у значної частини хворих ДКМП (до 30 %) при морфологічному дослідженні виявляється акумуляція лімфоцитів. Частота їх виявлення зростає до 50–100 % при використанні імуноморфологічних методів дослідження із застосуванням моноклональних антитіл до поверхневих маркерів лімфоцитів (V. Kuhl із співавт.; С. Badorff із співавт.).

При культивуванні лімфоцитів з ендоміокардіальною біопсією у хворих з ДКМП в присутності інтерлейкіну-2 вони виявлялися з частотою 53 % при повній відсутності у хворих на артеріальну гіпертензію та гіпертрофічну кардіоміопатію.

Таблиця 6.13

Вірогідність зниження рівня proBNP на 50,0 % у пацієнтів з ДКМП залежно від методу лікування

	Кількість пацієнтів	Зниження proBNP на 50,0%	АЕ, %	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	0	0,0	0,0	64,6 [5,52–756,6]
Вентрикулопластика	33	2	6,1	27,1	
ТСКПК	20	14	70,0	44,6	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 31,4$ ($p=0,001$) для лінійного тренду.					

Тому, наступною задачею було вивчення вмісту інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10, а також реакцій клітинного імунітету у хворих з ДКМП на кожному етапі контрольованого спостереження після трансплантації СКПК (рис. 6.25).

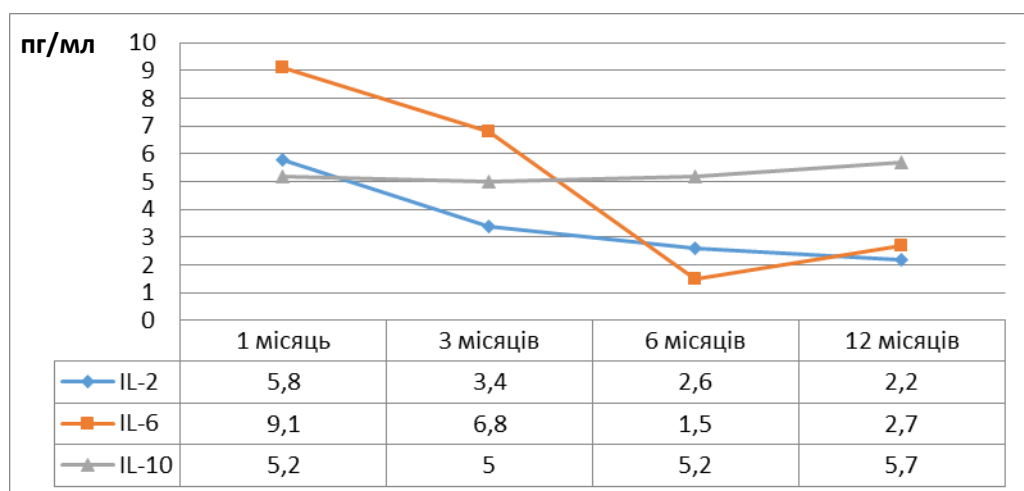


Рис. 6.25. Динаміка інтерлейкінів у пацієнтів з ХСН та ДКМП впродовж року після трансплантації СКПК.

Середнє значення рівня ІЛ-10 впродовж всього періоду було в межах референсних значень ($5,0 \pm 0,7$ пг/мл). Вміст ІЛ-2 та ІЛ-6 був вищим за нормативні значення на початку періоду спостереження, суттєво зменшуючись до референсних значень до 6-го місяця спостереження (рис. 6.26). За аналізу вмісту ІЛ між даною групою та групами, що отримували консервативне та хірургічне лікування при ДКМП встановлено більш високі рівні ІЛ-2, -6 та -10, в групах, що не отримували ТСКПК (рис. 6.26–6.27).

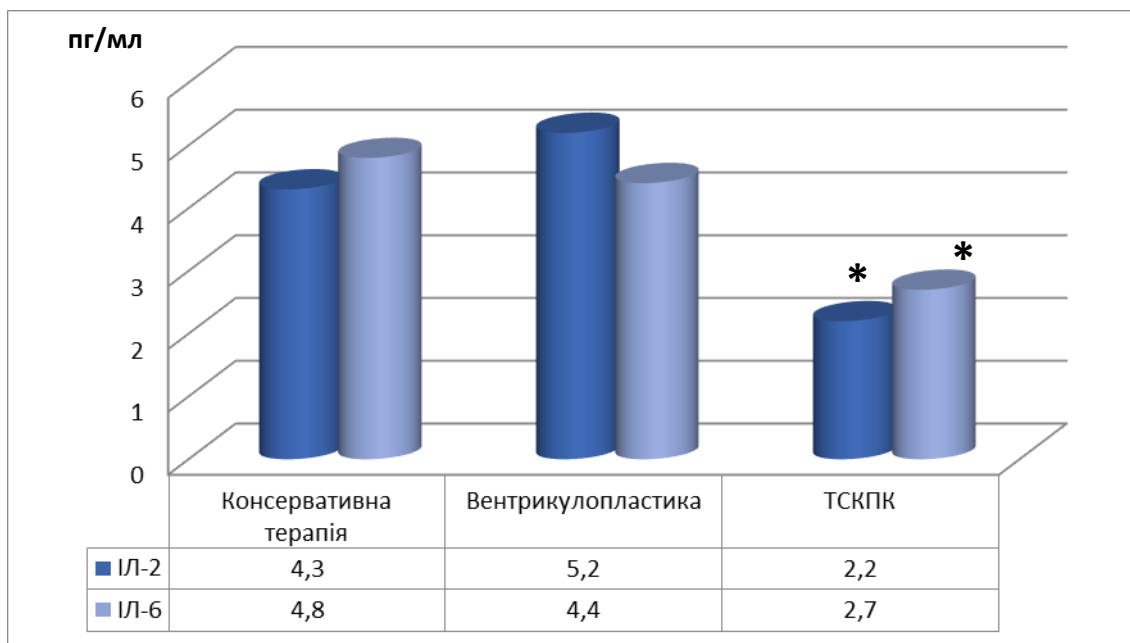


Рис. 6.26. Вміст інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-6 у пацієнтів з ХСН та ДКМП через рік спостереження. Примітка: * – вірогідна різниця щодо інших груп ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування СКПК при ДКМП не викликало гуморальних імуноспецифічних реакцій, проте, навпаки, сприяло зменшенню запальних проявів в серцевому м'язі.

Це підтверджує положення про те, що високий рівень ІЛ-2 та ІЛ-6 є несприятливою асоціацією у хворих з ДКМП. Зокрема, в клініці J. Marriott [109] зі співавторами виявили підвищений вміст цих інтерлейкінів у 65 % хворих ДКМП, що було значно частіше, ніж у здорових осіб (15 %).

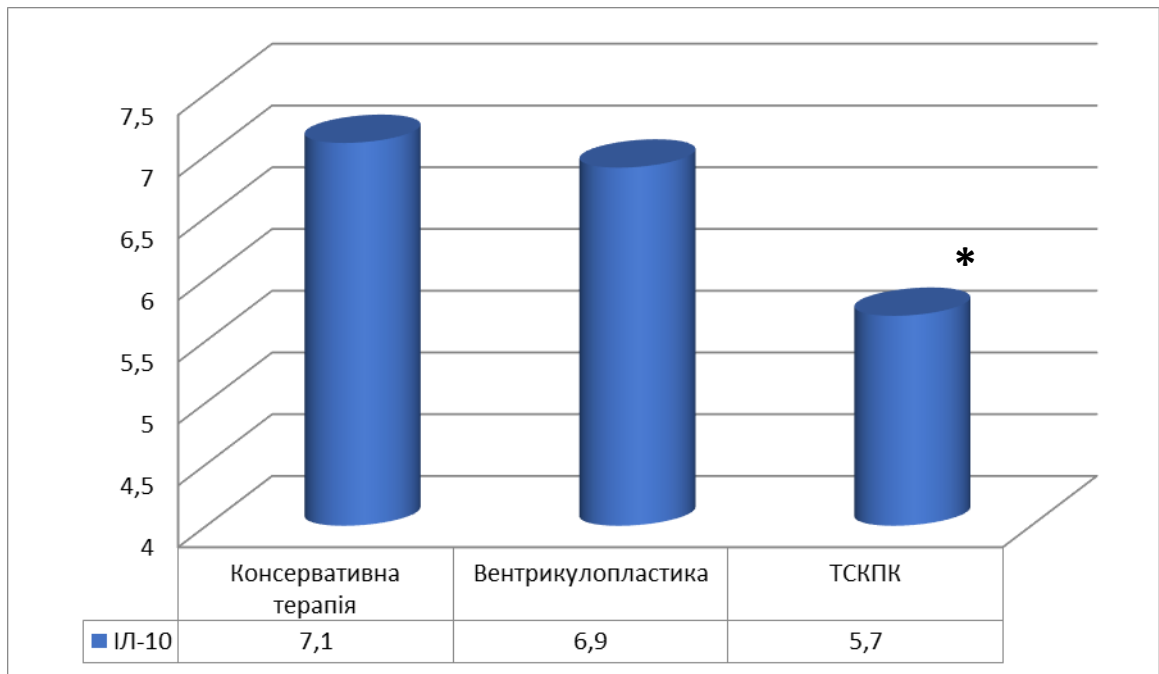


Рис. 6.27. Вміст інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-6 у пацієнтів з ХСН та ДКМП через рік спостереження. Примітка: * – вірогідна різниця щодо інших груп ($p < 0,05$).

Результати аналізу клітинних факторів вродженого імунітету на фоні ТСКПК у хворих з ДКМП наведені в таблиці 6.14.

Таблиця 6.14

Імунологічні показники у пацієнтів з ХСН та дилатаційною кардіоміопатією після ТСКПК

Показник	Референсні значення	1 місяць	6 місяців	12 місяців
Спонтанний НСТ, %	10,0±1,0	29,2±5,19 ¹	18,0±4,12 ^{1,2}	15,0±3,14 ^{1,2}
Стимульований НСТ, %	26,3±3,1	42,0±8,19 ¹	32,0±9,11 ^{1,2}	31,6±6,12 ¹
Показник резерву, %	16,3±3,1	11,3±3,78 ¹	14,0±6,87 ^{1,2}	15,6±3,38 ¹
Фагоцитарний індекс, %	59,2±2,9	74,0±3,0 ¹	65,5±6,54 ^{1,2}	54,0±9,46 ^{1,2}
Фагоцитарне число	1,71±0,07	4,57±0,34 ¹	3,17±1,07 ^{1,2}	2,15±0,18 ^{1,2}

Примітка: 1 – вірогідна різниця показника порівняно з контролем ($p_1 < 0,05$); 2 – вірогідна різниця показника порівняно з попереднім періодом спостереження ($p_2 < 0,05$).

Вірогідно більш високі показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, а також вищі показники фагоцитарної активності мононуклеарів визначалися у пацієнтів з ХСН та дилатаційною кардіоміопатією лише впродовж 1-го місяця спостереження порівняно з референсними значеннями. Натомість вже через 6 місяців після ТСКПК відмічена нормалізацію параметрів НСТ-тесту та фагоцитарної активності моноцитів в групі спостереження.

Рівень показників спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, показники фагоцитарної активності в кінці періоду проспективного спостереження наведений на рисунках 6.28–6.29.

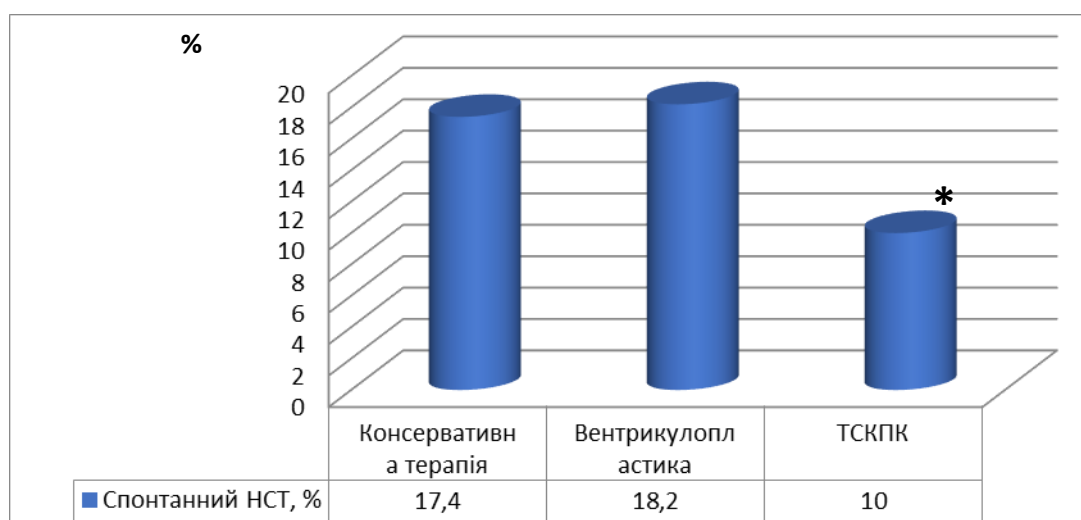


Рис. 6.28. Показники спонтанного НСТ-тесту (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження ($p < 0,05$).

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групою, де проводилась ТСКПК та іншими групами лікування.

Зокрема, за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, показником резерву на 12 місяці спостереження в групі ТСКПК спостерігалися референсні значення, на відміну від групи консервативного лікування та лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою (рис. 6.29–6.30).

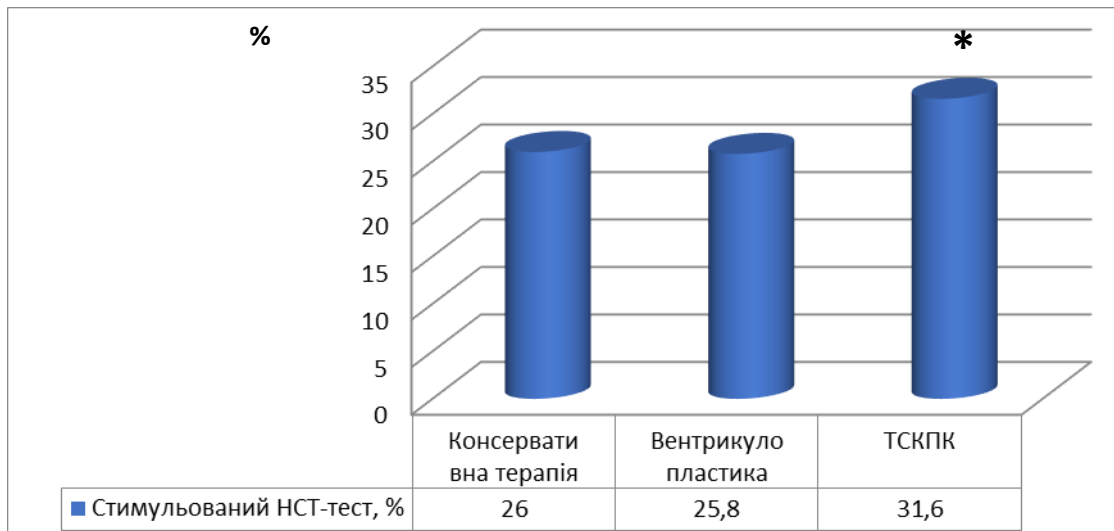


Рис. 6.29. Показники стимульованого НСТ-тесту (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження ($p < 0,05$).

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групою, де проводилась ТСКПК та іншими групами лікування.

Подібні результати отримані стосовно фагоцитарного індексу (%) та фагоцитарного числа (рис. 6.30–6.32).

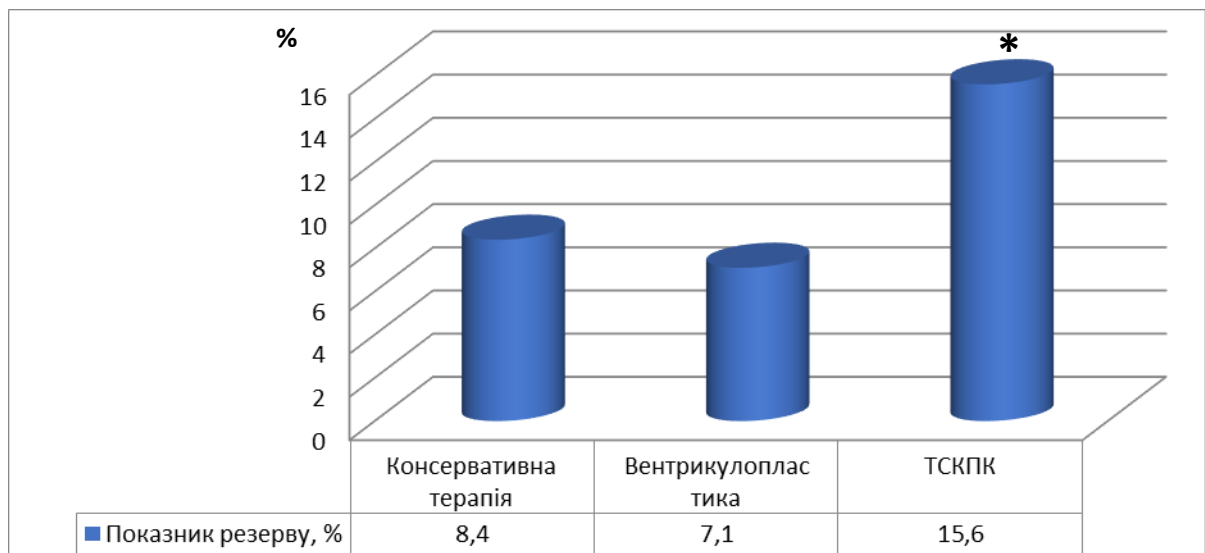


Рис. 6.30. Показники резерву фагоцитарної активності нейтрофілів (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження.

Вважається, що дилатаційна кардіоміопатія може виникати внаслідок персистенції вірусу в клітинах міокарда або хронічних імунних процесів,

індукованих вірусною інфекцією.

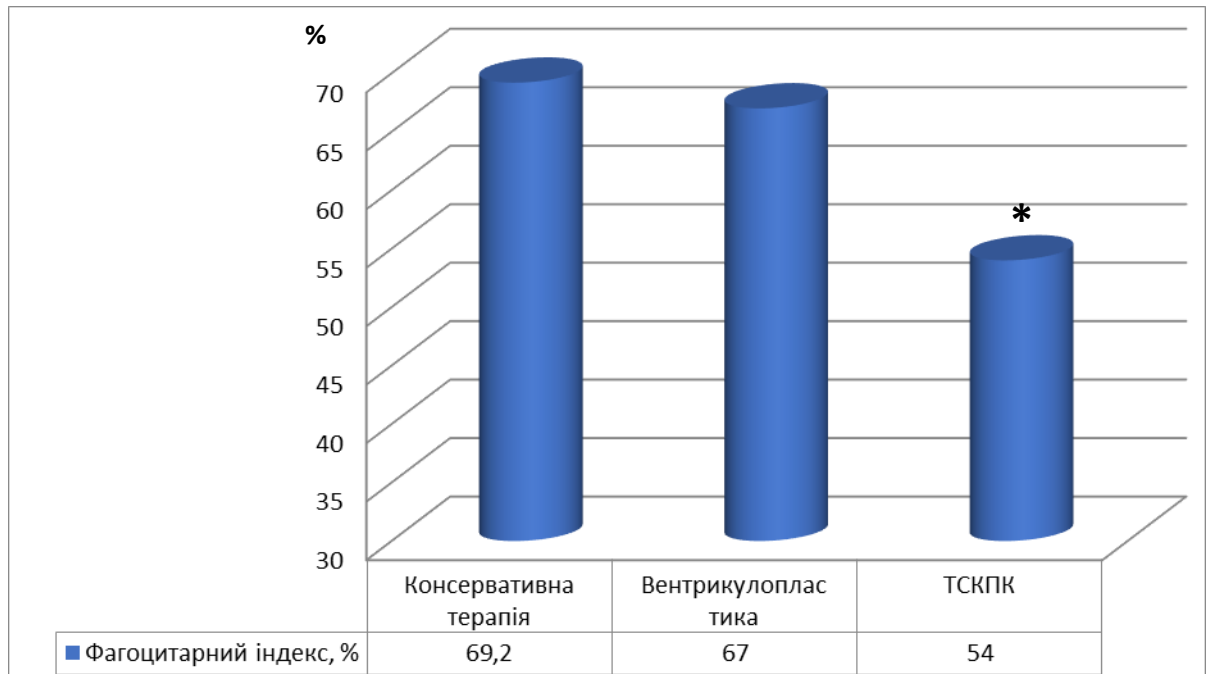


Рис. 6.31. Показники фагоцитарного індексу (%) в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження.

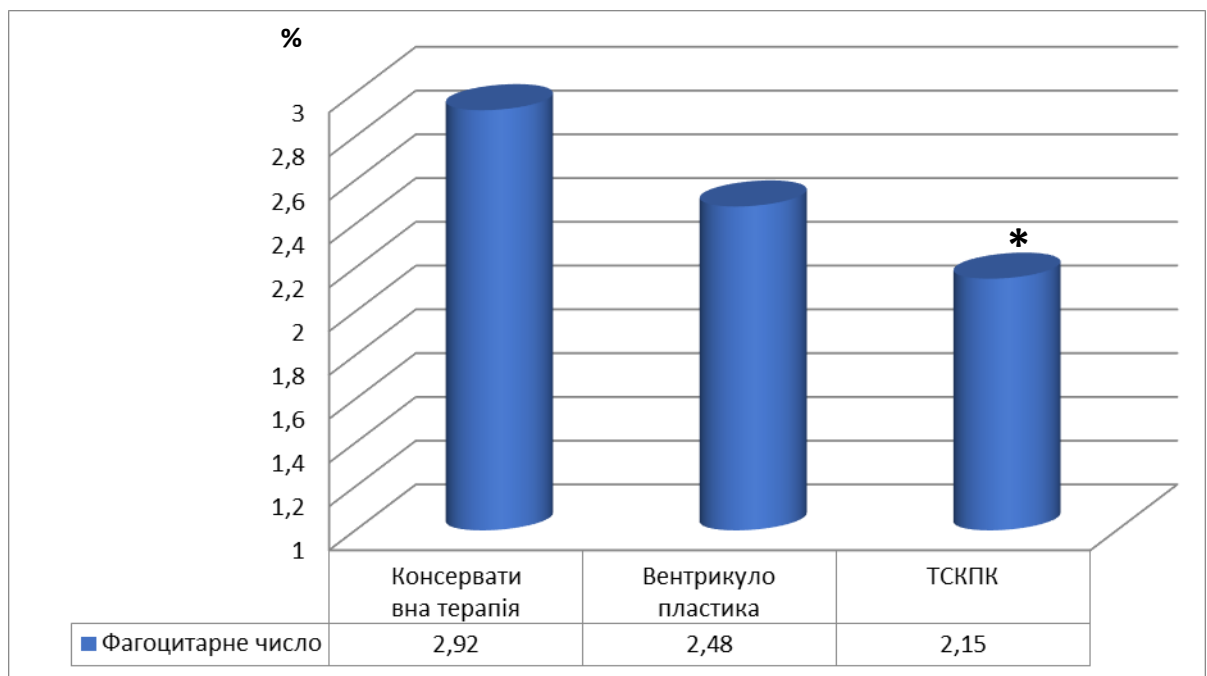


Рис. 6.32. Показники фагоцитарного числа в порівнянні з групами лікування через 12 місяців спостереження. Примітка: * – вірогідність різниці показників між групою, де проводилась ТСКПК та іншими групами лікування.

Значну роль серед кардіотропних вірусів відіграє цитомегаловірус (ЦМВ), ДНК якого виявлялася в 15 % зразків ендоміокардіальний біопсій пацієнтів з ДКМП, вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), вірус простого герпесу 1 і 2 типів (ВПГ). Так, за даними ПЛР-дослідження ендоміокардіальних біоптатів, 245 пацієнтів з «ідіопатичною» ДКМП, проведених в Німеччині, генетичний матеріал широкого ряду вірусів було виявлено у 67,4 % пацієнтів.

В нашій роботі, як і при ІКМП, у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією на кожному етапі проспективного періоду спостереження аналізувався рівень IgM та IgG до збудників цитомегаловірусу, токсоплазми гондії, вірусу краснухи, Епштейн-Барр та простого герпесу типів 1 та 2.

Було встановлено, що вміст IgM був негативним в усіх хворих впродовж всього періоду.

Загалом по групі Вміст IgG в парних сироватках по всіх групах спостереження наведено на рисунку 6.33.

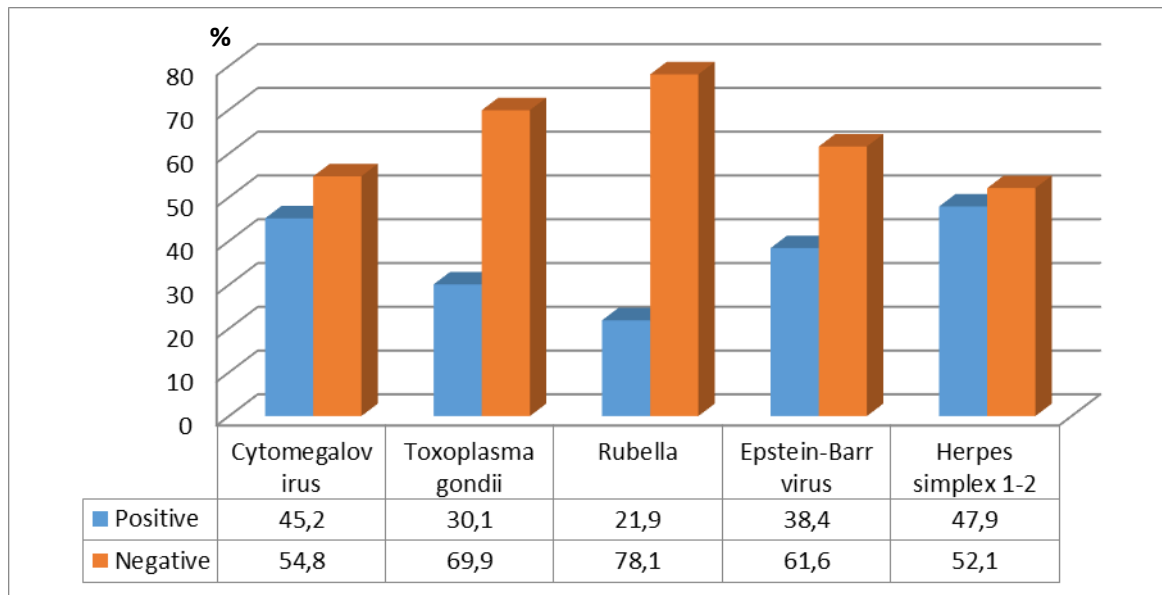


Рис. 6.33. Частота зустрічаємості високих титрів IgG в парних сироватках до збудників персистуючих інфекцій у хворих з ДКМП.

Позитивний титр IgG в парних сироватках до збудника *Cytomegalovirus* виявлявся у 33 пацієнтів (45,2 %), *Toxoplasma gondii* – у 22 (30,1 %), до вірусу

Rubella – у 16 (21,9 %), *Epstein-Barr virus* – у 28 (38,4 %), *Herpes simplex 1-2* – в 35 випадках (47,9 %) з 73 пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією.

Таблиця 6.15

Частотний розподіл високих титрів IgG в парних сироватках до збудників персистуючих інфекцій у хворих з ДКМП залежно від методу лікування

	Консервативне лікування n=20		Вентрикулопластика за Батистою n=33		ТСКПК n=20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Cytomegalovirus</i>	10	50,0	15	45,5	8	40,0
<i>Toxoplasma gondii</i>	6	30,0	9	27,3	7	35,0
<i>Rubella</i>	4	20,0	7	21,2	5	25,0
<i>Epstein-Barr virus</i>	7	35,0	12	36,4	9	45,0
<i>Herpes simplex 1-2</i>	9	45,0	15	45,5	11	55,0

Проте, за частотним розподілом, наявність кардіотропних вірусів, не залежала від обраного методу лікування та виявлялась в усіх групах хворих з ДКМП (табл. 6.15).

Проте, дещо частіше в групі хворих з ДКМП, де проводилась ТСКПК, виявлялись підвищені титри антитіл в парних сироватках до вірусів *Epstein-Barr virus* та *Herpes simplex 1-2*.

Ризик загальної та кардіальної смертності при дилатаційній кардіоміопатії залежав від лікувальної тактики (табл. 6.16).

Як бачимо, впродовж 12 місяців спостереження абсолютний ризик загальної та серцево-судинної летальності становив 30,0 % в групі консервативної терапії, 54,5 % при застосуванні вентрикулопластики за Батистою та 15,0 % при трансплантації СКПК. В останньому випадку це було на 15,0 та 29,5 % нижче, ніж в разі консервативного та хірургічного лікування. Шанси 1-річної летальності при застосуванні методу Батисти

збільшувались в 2,80 разів навіть при порівнянні з консервативною терапією. Проте, при множинному порівнянні Cumulative Odds Ratio 1,575 [0,68–3,67] та χ^2 Мантеля-Хенцеля були невірними.

Таблиця 6.16

Аналіз летальності у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця за 12 місяців спостереження

	Кількість пацієнтів	Число летальних випадків	AR, %	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	6	30,0	1,0	1,575 [0,68–3,67]
Вентрикулопластика	33	18	54,5	2,80	
ТСКПК	20	3	15,0	0,412	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 7,97$ ($p < 0,05$)					

Тому наступним завданням було співставлення груп консервативного та хірургічного лікування відносно групи пацієнтів, де застосовувалась ТСКПК. Отримані дані наведені в таблицях 6.17–6.18.

Порівнюючи ефективність терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові з консервативною терапією при дилатаційній кардіоміопатії, було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 15,0 %, зі значеннями відносного ризику та відношення шансів 2,00 [0,57–6,91] та 2,43 [0,51–11,5] проти групи, де застосовувалась консервативна терапія (табл. 6.17).

При співставленні ефективності трансплантації СКПК з лівошлуночковою вентрикулопластикою при ДКМП було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 39,5 %, з вірогідними показниками відносного ризику (3,64 [1,22–10,8]) та відношення шансів (6,80 [1,67–27,7]) (табл. 6.18).

Таблиця 6.17

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти консервативної терапії за рівнем річної летальності при ДКМП

	AR, %	ARR	RR	OR
Консервативна терапія	30,0	15,0	2,00	2,43
ТСКПК	15,0		[0,57–6,91]	[0,51–11,5]

Таблиця 6.18

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти лівошлуночкової вентрикулопластики за рівнем річної летальності при ДКМП

	AR, %	ARR	RR	OR
Вентрикулопластика	54,5	40,0	3,64	6,80
ТСКПК	15,0		[1,22–10,8]	[1,67–27,7]

Тобто 1-річна летальність серед пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією знижується на 15,0 % при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації. Натомість, результати лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою за показником 1-річної летальності були незадовільними.

Слід відмітити, що частою асоціацією з кардіальною летальністю у хворих з ДКМП було наявність високих титрів IgG до кардіотропних вірусів.

Ризик асоціації високих титрів IgG до персистуючих інфекцій та кардіальної летальності у пацієнтів з ДКМП наведено в таблиці 6.19.

Отже, несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком, вірогідними RR та OR для ДКМП, були асоціації з *Cytomegalovirus* та *Epstein-Barr virus*, незалежно від обраного методу лікування.

Таблиця 6.19

Асоціації маркерів персистуючих інфекцій та 1-річної летальності у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією

	ARR,%	RR	OR
<i>Cytomegalovirus</i>	31,0	1,81[1,06–3,09]	3,68[1,24–10,8]
<i>Toxoplasma gondii</i>	6,0	1,16[0,60–2,20]	1,28[0,43–3,83]
<i>Rubella</i>	3,0	1,08[0,49–2,38]	1,13[0,35–3,57]
<i>Epstein-Barr virus</i>	58,0	3,53[1,71–7,29]	14,67[3,87–55,7]
<i>Herpes simplex 1-2</i>	16,0	1,28[0,86–1,91]	2,10[0,65–6,69]

Примітка: ARR – attributable risk; RR – relative risk; OR – odds ratio.

6.3. Заключення

Таким чином завданням даного розділу був аналіз ефективності та безпеки інтервенційних втручань у хворих з ДКМП, вірогідності клінічних подій в ранньому (до 7 діб), пізньому (до 30 діб) післяопераційному періодах, а також при тривалому проспективному спостереженні впродовж 12-місяців.

Для реалізації даної мети проведено проспективне спостереження у 53 пацієнтів з ДКМП, які перебували в листі очікування трансплантації серця та знаходились на лікуванні з 2006 р. по серпень 2016 р. у відділі трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (вентрикулопластика за методом Батисти – 33 пацієнти та пацієнти після ТСКПК – 20 чол. Паралельно проводився ретроспективний аналіз спостереження серед 20 хворих з ДКМП, що приймали консервативну терапію.

Оцінка безпеки оперативних втручань проводилась за такими точками: потреба в інотропній підтримці більше 48 год., вивчення частоти ниркової та дихальної недостатності, вірогідності виникнення порушень ритму та

провідності серця, виникнення енцефалопатії, ранньої післяопераційної летальності.

Моніторинг пацієнтів, контроль параметрів кардіогемодинаміки проводився в умовах реанімаційного відділення під час втручання та впродовж 2–48 годин ($34,5 \pm 8,12$ год.) після вентрикулектомії або процедури ТСКПК. Середня тривалість періоду госпітального спостереження була значно меншою за застосування ТСКПК ($8,4 \pm 2,11$ та $25,1 \pm 7,45$ днів, $p < 0,05$) проти лівошлуночкової вентрикулопластики. Ризик виникнення лівошлуночкової недостатності при проведенні вентрикулопластики верифікувався в 51,5 % випадків.

Слід зазначити, що у 2-х хворих при ТСКПК спостерігалось раптове зниження систолічного артеріального тиску більше ніж на 20,0 % від вихідного (менше 100 мм.рт.ст.), що, разом з тим, не супроводжувалося ознаками гострої лівошлуночкової недостатності.

Застосування інотропної підтримки безпосередньо після інтервенційного лікування при ДКМП потребували всі 33 пацієнти, яким проводилась процедура лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою (100,0 %), більше 48 год. – 27 пацієнтів, (81,8 %) на відміну від процедури ТСКПК. За аналізу тривалості респіраторної підтримки після лікування із застосуванням вентрикулопластики показник становив $27,1 \pm 7,2$ год. Натомість, жоден хворий після ТСКПК респіраторної підтримки не потребував.

Загальна тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної в разі застосування вентрикулопластики була $69,4 \pm 12,1$ год., при ТСКПК – $3,4 \pm 1,2$ год.

В ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів з ДКМП гостра постішемична аноксична енцефалопатія виникала у 6 хворих (11,3 %) з ДКМП серед 53 обстежених, в жодному випадку в групі ТСКПК (RR – 36,5 [4,55–294,9], OR – 44,4 [5,16–384,8]).

За оцінки порушень ритму та провідності аналізувалися наступні стани:

ризик виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів в перші 7 діб становив 12,0 % (вентрикулопластика) та 5,0 % (ТСКПК), проте різниця між групами за RR та OR була невірогідною. Проте, при вентрикулопластиці у всіх хворих з АВ-блокадою застосовувалась тимчасова електрокардіостимуляція, а в 2-х випадках виникла тривала потреба в електрокардіостимуляції

ТСКПК не виявляла при ДКМП аритмогенного ефекту, на відміну від вентрикулопластики, де спостерігався вірогідний приріст числа хворих з високими класом ШЕ в ранньому післяопераційного періоді ($p < 0,05$). Алергічних реакцій під час проведення ТСКПК у пацієнтів з ДКМП не зареєстровано.

Рання післяопераційна летальність у хворих з ДКМП складала 6 клінічних випадків (11,3 %). Всі випадки післяопераційної летальності були зареєстровані у хворих, що прооперовані за методом Батисти з лівошлуночковою вентрикулопластикою.

Абсолютний ризик розвитку ниркової дисфункції був вищим при застосуванні процедури ТСКПК – 25,0 проти 9,0 %, додатній ризик 16,0 %, проте різниця щодо групи пацієнтів, в якій проводилась лівошлуночкова вентрикулопластика за методикою Батисти була невірогідною за показниками відносного ризику (0,36[0,097–1,36], $p > 0,05$) та відношення шансів (0,30 [0,06–1,43], $p > 0,05$).

За аналізу віддалених ефектів терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові проводилось проспективне спостереження з контролем через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації.

Через 6 місяців спостереження середня ФВ ЛШ в групі консервативного лікування знизилась через 1 рік – загалом на 10,5 % від вихідної ($p < 0,05$). В групі, де застосовувалось процедура Батисти був характерним приріст ФВ ЛШ на 21,9 % через 6 місяців контрольованого спостереження ($p < 0,05$), з наступним вірогідним зниженням ФВ на 38,1 % через 12 місяців ($p < 0,05$). При трансплантації СКПК характерним був приріст

ФВЛШ на 21,8 % через 6 місяців ($p < 0,05$), з подальшим збереженням даної тенденції впродовж 12 місяців спостереження.

Встановлено, що при трансплантації СКПК вірогідно покращуються параметри систолічної (S , v) та діастолічної (e , a) функцій лівого шлуночка, натомість за застосування консервативної терапії та венстрикулопластики за Батистою зміни були невірогідними. При оцінці показників посементарної деформації лівого шлуночка після ТСКПК відмічено вірогідне покращення параметрів, що відображають повздожню, трансмуральну, а також циркулярну деформацію.

Застосування лівошлуночкової венстрикулопластики за Батистою покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 40,3 % через 6 місяців спостереження, проте даний показник погіршувався до 12 місяця. Натомість застосування процедури трансплантації СКПК мало вірогідний ефект на 6-му місяці дослідження, а також стійкий ефект у хворих з ДКМП, що зберігався до 12 місяця спостереження. Окрім того, трансплантація СКПК у хворих з ДКМП за даними анкети The Short Form Health Survey (SF-36) через 12 місяців спостереження призводила до зменшення проявів СН, підвищення показників, що характеризують фізичне та ментальне здоров'я.

В порівнянні з групами, де проводились венстрикулопластика та консервативне лікування, на фоні ТСКПК при ДКМП отримано більшу ефективність як за середніми показниками вмісту proBNP , так і за показниками абсолютної ефективності, де за критерій приймали зниження на 50,0% від вихідного.

Вірогідно більш високі показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, а також вищі показники фагоцитарної активності мононуклеарів спостерігались у пацієнтів з ХСН та дилатаційною кардіоміопатією спостерігались лише впродовж 1-го місяця спостереження порівняно з референсними значеннями. Натомість вже через 6 місяців після ТСКПК відмічено нормалізацію параметрів НСТ-тесту та фагоцитарної активності

моноцитів в групі спостереження.

На кожному етапі проспективного періоду спостереження аналізувався рівень IgM та IgG до збудників цитомегаловірусу, токсоплазми гондії, вірусу краснухи, Епштейн-Барр та простого герпесу типів 1 та 2. Позитивний титр IgG в парних сироватках до збудника Cytomegalovirus виявлявся у 33 пацієнтів (45,2 %), *Toxoplasma gondii* – у 22 (30,1 %), до вірусу Rubella – у 16 (21,9 %), Epstein-Barr virus – у 28 (38,4 %), Herpes simplex 1-2 – в 35 випадках (47,9 %) з 53 пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією. За частотним розподілом, наявність кардіотропних вірусів, не залежала від обраного методу лікування та виявлялась в усіх групах хворих з ДКМП. В той же час, за наявності носійства кардіотропних вірусів встановлено вірогідну асоціацію з несприятливими подіями у пацієнтів з ДКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

За аналізу проаритмогенних ефектів ТСКПК поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (Torsade de pointes), подовження корригованого по ЧСС інтервалу QT (QTc), епізодів брадикардії до 40 уд/хв. та асистолії більше 1,5 с за весь період спостереження зареєстровано на післятрансплантаційному періоді не було. До 3-го місяця спостереження після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією було зафіксовано зниження відносної кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Виключення становили 2 пацієнта, в яких верифіковано підвищення до V класу шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolf, які в подальшому були віднесені до групи кардіальної летальності.

Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що сама процедура трансплантації СКПК при ДКМП не підвищувала ризик ШЕ. Проте, наявність ДКМП як така є проаритмогенним станом для пацієнтів.

Впродовж 12 місяців спостереження абсолютний ризик загальної та серцево-судинної летальності становив 30,0 % в групі консервативної терапії,

54,5 % при застосуванні вентрикулопластики за Батистою – 15,0 %. Порівнюючи ефективність терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові з консервативною при дилатаційній кардіоміопатії було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 15,0 %, зі значеннями відносного ризику та відношення шансів 2,00 [0,57–6,91] та 2,43 [0,51–11,5] проти групи, де застосовувалась консервативна терапія.

Тобто 1-річна летальність серед пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією знижується на 15,0 % при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації. Натомість, результати лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою за показником 1-річної летальності були незадовільними.

6.4. Аналіз клінічних випадків ефективності застосування мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній та дилатаційній кардіоміопатіях

Клінічний випадок 1. Пацієнт С., 1989 р.н. У 2015 році – проникаюче поранення черевної та грудної порожнини (учасник АТО), правобічна нефректомія, ушивання дефекту печінки, видалення осколка правої легені. Задишка під час фізичного навантаження з приводу декомпенсації серцевої діяльності вперше в січні 2016 р., первинна госпіталізація в кардіологічний стаціонар, переведений в ДУ „Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова” Національної академії медичних наук України.

Об'єктивні обстеження: МРТ серця із контрастуванням (рис. 6.34), ЕХО-КС (розширення порожнин серця за рахунок лівих відділів, зниження скорочувальної функції ЛШ, КДОЛШ – 279 мл, КСО – 248 мл, СІ – 18 мл\уд\м², ФВ – 11 %), імунологічні тести на виявлення TORCH-інфекції. КВГ не проводилась.

Діагноз: Дилатаційна кардіоміопатія. Серцева недостатність зі зниженою фракцією лівого шлуночка (ФВ – 11,0 %), ФК II.

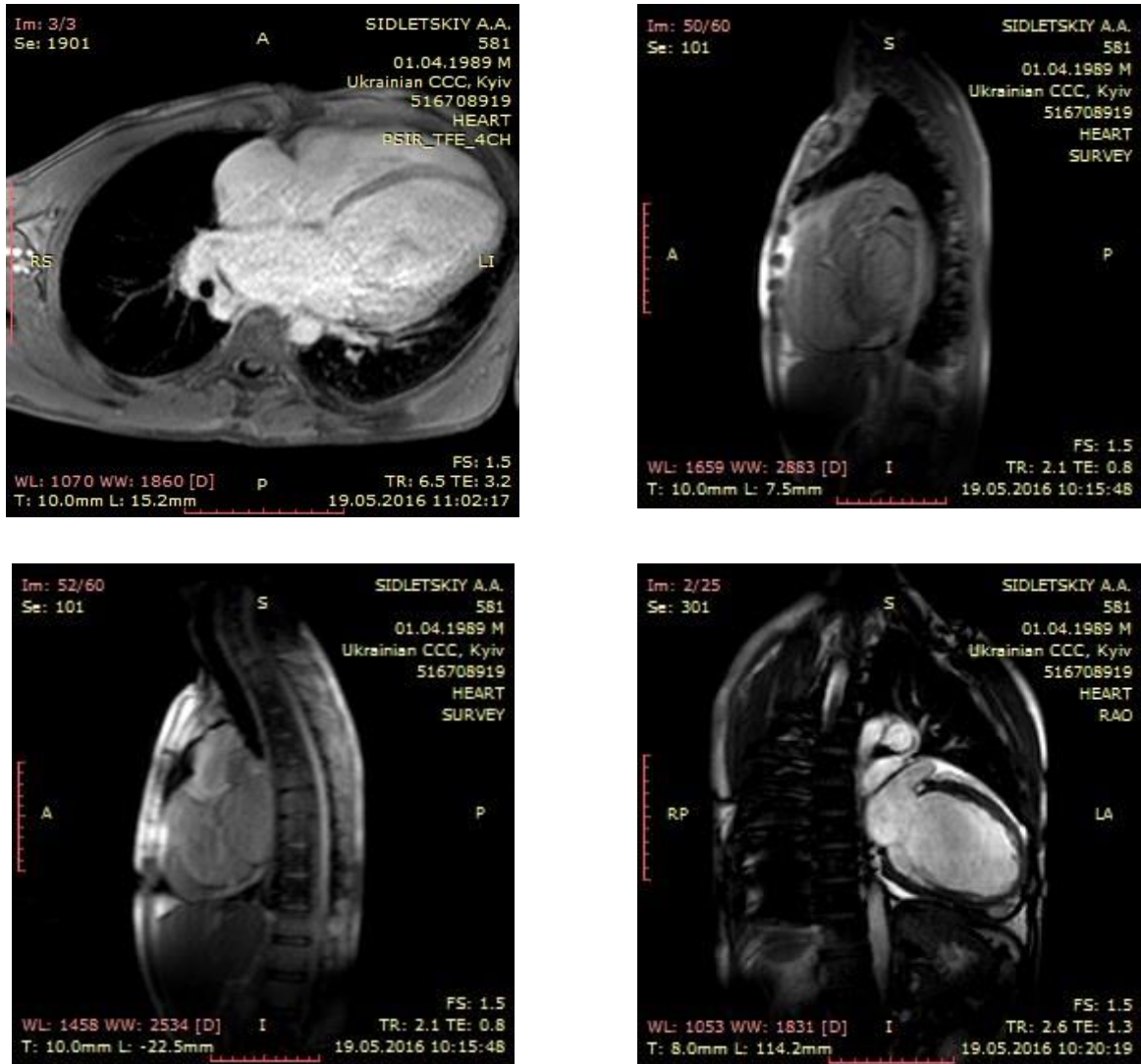


Рис. 6.34. Результати МРТ в горизонтальній, сагітальній правій та лівій, фронтальній проекціях хворого С. при дилатаційній кардіоміопатії.

Таблиця 6.20

Динаміка об'єктивного обстеження пацієнта С.

	06.2016	09.2016	12.2016	03.2017	12.2017	01.2018
6MWD, м	464	832	620	573	410	456
КДО, мл	220	235	234	211	216	234
КСО, мл	155	203	171	158	176	175
ФВ, %	11,0	14,0	27,0	34,0	19,0	25,0

Лікування: медикаментозна терапія (коріол, кораксан, торсид, верошпірон, раміприл, ксарелто, розувастатин); трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові – 02.06.2016; встановлення на лист очікування трансплантації серця.

Перебіг раннього посттрансплантаційного періоду – без ускладнень.

6 місяців після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові- самопочуття стабільне, продовжує консервативну терапію.

9 місяців після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові – ФВ ЛШ – 34 %, пікове поглинання кисню 26,5 мл\кг\хв (60%), тест 6-хвилинної ходи -573 м, pro-BNP- 142. Обстежений в Білоруському Республіканському науково-практичному центрі «Кардіологія» з метою проведення трансплантації серця. За результатами обстеження рекомендована медикаментозна терапія (трансплантація серця не показана).

17 місяців після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові – повторне звернення в клініку. Скарги на прогресуючу задишку під час фізичного навантаження та в спокої, серцебиття, обмеження фізичної активності. Продовжує медикаментозну терапію. Запропоновано встановлення на лист очікування трансплантації серця. Проведено повторне введення стовбурових клітин. Через 1 міс після повторної ТСК – збільшення толерантності до фіз. навантаження.

NT-proBNP – 65,2 пг/мл (06.2016), 142 пг/мл (03.2017), 833 пг/мл (12.2017), 761 пг/мл (01.2018).

Висновок: пацієнт віднесений до кластеру «добрі відповідачі» на ТСКПК на 1-му році спостереження. Необхідним є проведення ендоміокардіальної біопсії на наявність кардіотропних вірусів.

Клінічний випадок 2. Хворий К., 44 років поступив в клініку в березні 2013р.

Скарги: виражена задишка при мінімальному фізичному навантаженні (хода на відстань 3–5 м) та в горизонтальному положенні, набряки гомілок до

рівня колін, збільшення живота внаслідок декомпенсації СН, толерантність до фізичного навантаження відповідає IV ФК за NYHA.

Анамнез: інфаркт міокарда (березень 2012 р.), стентування ПМШГ (липень 2012 р.).

Консервативна терапія – фуросемід, спіронолактон, клопідогрель, розувастатин – недостатньо ефективна.

Об'єктивне обстеження: ЕхоКГ – дифузна гіпоакінезія ЛШ, ФВ ЛШ – 20 %. УЗД ОЧП – асцит, збільшення розмірів печінки.

Діагноз: Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний та післяінфарктний (березень 2012 р.) кардіосклероз. Ішемічна кардіоміопатія. Недостатність мітрального клапана II ст. Хронічна аневризма ЛШ. Стенозуючий коронарсклероз (КВГ травень 2012 р.). Стентування ПМШГ (1 стент липень 2012 р.). Гіпертонічна хвороба III стадії, 1 ступеня. СН II Б із зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ=20 %). ФК IV.

Після стентування: КВГ 23.04.2013р. Стент в ПМШГ прохідний, без ознак рестенозу. Гемодинамічно значущого звуження коронарних артерій не виявлено. Дифузна гіпоакінезія ЛШ. ФВ = 16 %

Проведено ТСК ПК внутрішньовенним шляхом (квітень 2013).

У післятрансплантаційному періоді пацієнт потребував часті госпіталізації та регулярної корекції консервативної терапії (форсованої діуретичної терапії та доз бета-адреноблокаторів). Ця обставина була пов'язана з систематичним невиконанням пацієнтом лікарських рекомендацій та призначень. Консервативна терапія включала: карведилол, дигоксин, верошпірон, фуросемід. Інгібітори АПФ пацієнту не призначались в зв'язку з гіпотонією.

Результати обстеження при динамічному спостереженні узагальнені у таблиці 6.21.

Як видно з наведеної таблиці, позитивний результат, що дозволив знизити прояви ХСН та підвищити ефективність консервативного лікування був отриманий лише на 1 місяці спостереження. Надалі зареєстроване

поступове прогресування проявів ХСН. Серед особливостей клінічного спостереження необхідно вказати на недотримання пацієнтом рекомендованого консервативного лікування, що потребувало інтенсивної діуретичної терапії при кожному плановому обстеженні.

Таблиця 6.21

Показники результатів клінічного обстеження пацієнта К.

	До ТКС	Після ТСК ПК (міс.)			
		1	3	6	9
ФК за NYHA	3	2	3	3	3
Якість життя за MYFLQ	82	24	46	39	59
3- річний ризик смерті за MAGGIC	31,6	19,1	29,8	29,2	19,1
КДО ЛШ	186	211	192	200	222
КСО ЛШ	155	164	148	160	161
ФВ ЛШ	17	22	23	20	26
NT-proBNP	2059	3000	1528	722	828
Тест з 6-хвилинною ходою		375	390	382	400
Клас шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolff	2	3	3	3	4b

У пацієнта К. відмічено прогресування класу шлуночкових аритмологічних подій за Lown-Wolff: III клас (до ТСК) на 9-му місяці спостереження трансформований у IV клас, що відбувалось паралельно з посиленням проявів СН. Дані добового моніторингу за Холтером впродовж контрольованого періоду спостереження наведені в таблиці 6.22.

З наведеної таблиці бачимо динаміку збільшення епізодів шлуночкових порушень ритму: загальної кількості ШЕС, наявність епізодів ШТ, збільшення парних ШЕС, бігемінії та тригемінії; загальної кількості парних екстрасистол до 6 місяця після ТСК, зростання до 9 місяцю також пауз > 1,5 с. з 0 до 50 за добу.

Таблиця 6.22

Дані добового моніторингу за Холтером впродовж контрольованого періоду спостереження

	0	1	3	6	9
Дати обстеження	18.04.13	20.06.13	17.09.13	26.11.13	25.03.14
ЧСС/добу	116914	105876	104024	94344	113908
ЧСС/хв.	68	32	57	58	35
ЧСС серед.	83	74	75	81	79
ЧСС макс.	125	114	109	204	127
Брадикардія < 40	0	0	0	0	1
Тахікардія макс період (с)	5192	1166	1042	2091	
Пауза > 1,5 с	0	8	0	0	50
min RR (мс)	160	344	232	0	184
max RR	1312	1832	1440	1464	1776

Пацієнт К. раптово помер через 11 місяців після ТСК. Ймовірна причина смерті – фібриляція шлуночків.

Таким чином, ТСК у даного пацієнта мала нестійкий та нетривалий ефект. Найбільш вірогідною причиною незадовільних результатів в даному спостереженні ми вважаємо систематичне недотримання пацієнтом режиму та схеми призначеного лікування. Цей клінічний випадок може бути підставою для визначення в якості відносних протипоказань для ТСК відсутність комплаєнсу та готовності дотримуватись всіх призначень та рекомендацій.

Хворий віднесений до кластеру «задовільні відповідачі» на 1-му році спостереження.

Клінічний випадок 3.

Пацієнт Б., 47 років поступив к клініку в зв'язку з ІКМП, що супроводжувалась прогресуючою СН, з наявністю в анамнезі інфаркта міокарда в 2010р., стентування коронарних артерій (ПМШГ та ОГ ЛКА) в 2012р. Толерантність до фізичного навантаження знижена (ІІІ ФК за NYHA,

прогресуюча задишка при фізичному навантаженні). За даними ЕхоКС та МРТ серця – ФВЛШ 24 % (до ТСК). Консервативна терапія включала: бісопролол, клопідогрель, аспірин.

З метою лікування ХСН пацієнту була проведена ТСК ПК шляхом в/в ін'єкції клітинного препарату «кріоконсервовані клітини донорської пуповинної крові». Перебіг післятрансплантаційного періоду – без ускладнень.

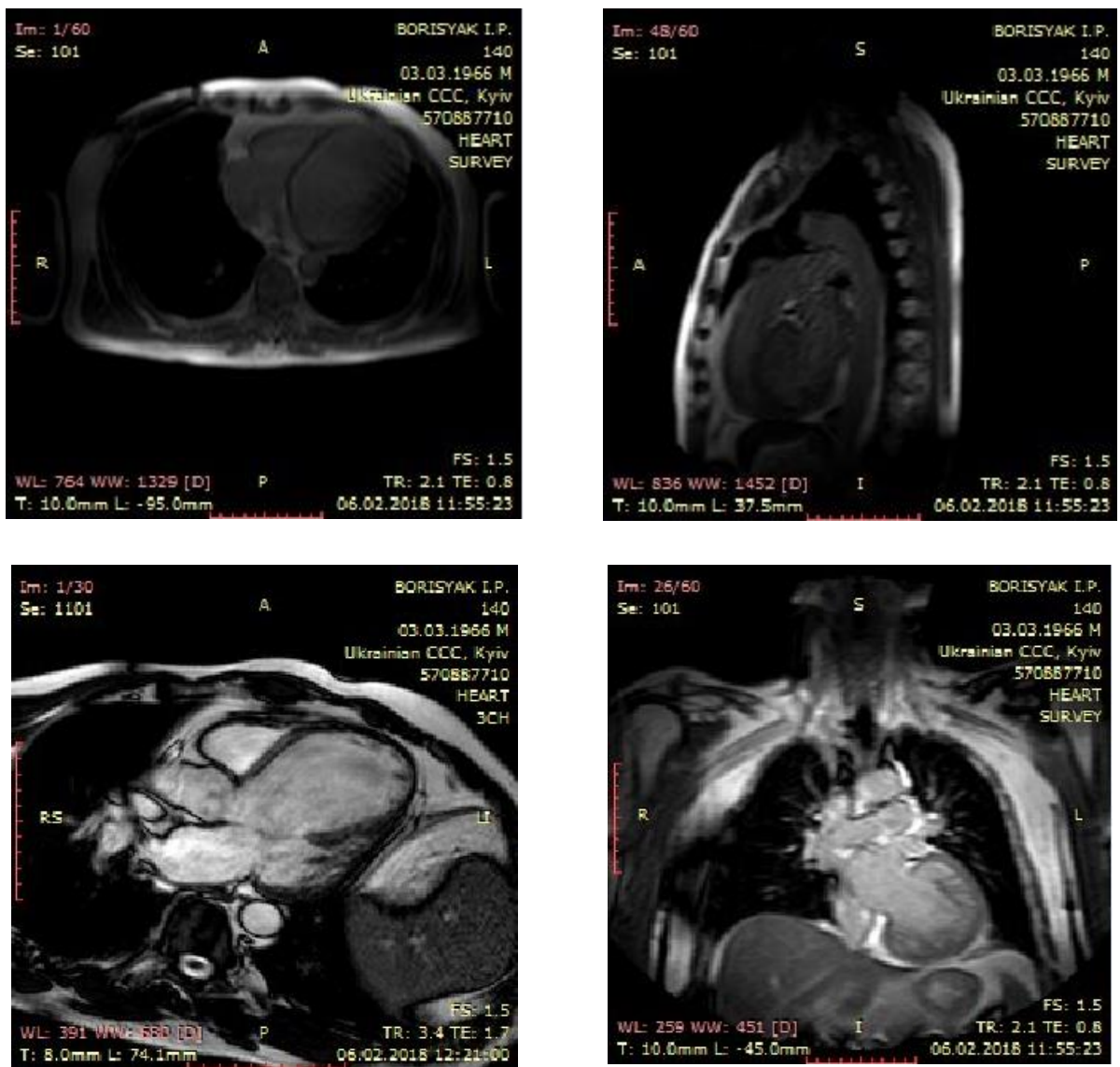


Рис. 6.35. Результати МРТ в горизонтальній, сагітальній та фронтальній проекціях хворого Б. при ішемічній кардіоміопатії.

У визначені терміни пацієнт амбулаторно проходив планове клінічне обстеження та отримував рекомендації по медикаментозному лікуванню. Результати обстеження узагальнені в таблиці 6.23.

Таблиця 6.23

Показники результатів клінічного обстеження пацієнта Б.

	До ТСК	Після ТСК ПК, міс.				
		1	3	6	9	12
ФК за NYHA	III	II	II	I	II	II
Якість життя за MYFLQ	17	15	3	3	7	5
3- річний ризик смерті за MAGGIC	19,1	19,1	10,1	10,1	12,2	13,4
КДО ЛШ	200	190	219	238	203	235
КСО ЛШ	152	134	145	167	143	168
Lown-Wolff	4b	4b	4a	2	2	1
NT-proBNP	65			59	91	101
ФВ	24	29	34	29	29	29
Проба з 6-хвилинною ходою, м	390	327	304	660	429	338

З першого місяця спостереження після ТСК було зареєстровано суттєве покращення загального стану пацієнта, зниження проявів СН, підвищення ефективності консервативної терапії. За період спостереження знизився ризик раптової смерті за шкалою MAGGIC, ФВ ЛШ збільшилась до 29,0 % за даними ЕхоКС після ТСК. Пацієнт збільшив обсяг фізичного повсякденного навантаження, ФК за NYHA знизився до II. Пацієнт отримував базисну терапію – бісопролол, вальсартан, спіронолактон, клопідогрель, аспірин.

Через 3 роки після першої ТСК толерантність до фізичного навантаження була знижена до III ФК за NYHA (пацієнта турбувала прогресуюча задишка при фізичному навантаженні – проходження 200м).

Ознак декомпенсації СН не виявлено, потреби у підвищенні дози діуретиків не було. Пацієнту запропонована повторна ТСК, на яку він надав згоду.

Висновок: пацієнт віднесений до кластеру «добрі відповідачі» на ТСКПК на 1-му році спостереження.

Клінічний випадок 4.

Хворий Г., 1960 р.н., поступив у клініку 11.11.2013 зі скаргами на відчуття браку повітря при фізичному навантаженні.

З анамнезу – 09.09.2013 – гострий передній Q-ІМ, стентування ПМШГ. При КВГ було виявлено ураження ОВ ЛКА і ПКА, які не потребують втручання на момент госпіталізації.

Об'єктивно: ритм синусовий – 68 в 1 хв., АТ 120/60.

ЕКГ: ритм синусовий ЧСС 67 в 1 хв., PQ – 0,18, ЕВС різко відхилена вліво, неповна блокада ЛНПГ. Рубцеві зміни міокарда передньо-перетинкової ділянки, а також базальних відділів ЛШ. Аневризма ЛШ.

За даними холтерівського моніторингу виявлені множинні епізоди ішемічних змін ST і T відповідно у V5-V6.

ЕхоКГ: Ао клапан – без патології, мітральний клапан – діастолічний градієнт – 2,5мм.рт.ст; регургітація 1 ст. ТК – мінімальна регургітація; клапан ЛА – мінімальна регургітація, тиск в ЛА – 22 мм. рт. ст. ЛП – 42,7 мм., ПП – пл.оща перерізу – 13,8 см²., ПЖ – КДР – 31,0 мм, КДІ ПШ – 14,1. МЖП – 10,1 мм, ЗСЛЖ – 10,0 мм. КДО ЛШ – 161,0 см³, КДІ – 73 см³, КСВ – 8,0 см³, УО – 63 см³. ФВ – 39 %. Сегментарні порушення скоротливості. В порожнині верхівкової аневризми – фіксований тромб довжиною 3,2 см, товщиною 1,1 см.

Магнітно-резонансна томографія серця з в/в контрастуванням «Томовіст» 30 мл. На серії МР-томограм відзначається постішемічне ремоделювання лівого шлуночка з формуванням передньо-перетинкової-верхівкової аневризми в 2-х камерній проекції. Аневризма становить умовно 41% від обсягу ЛШ, частково залучає апікальні відділи задньої і бічної стінки; на рівні верхівки визначається щільно фіксований тромб (ближче до

«плащевидної» формі), товщина до 0.8 см. Трансмуральні рубцеві зміни передньої стінки ЛШ (від 75 до 100 % її товщини); базальні сегменти впродовж 2,0 см збережені, товщина стінки на цьому рівні – 1,0 см. Міжшлуночкова перетинка: рубцеві зміни верхньосептальних сегментів, що залучають від 75% до 100% товщини стінки. Задня та бічна стінки ЛШ, папілярні м'язи без видимих структурних змін. Міокард правого шлуночка без особливостей. Патологічного випоту в порожнині перикарда не виявлено. Листки перикарда не потовщені. Функціональні показники лівого шлуночка: ФВ – 26,3 %, КДО – 211,5 мл; КСО – 155,8 мл; систолічний об'єм – 55,7 мл, систолічний індекс – 24,8 мл/уд./м², серцевий викид – 3,81 л/хв., серцевий індекс – 1,71 мл/хв./ м².

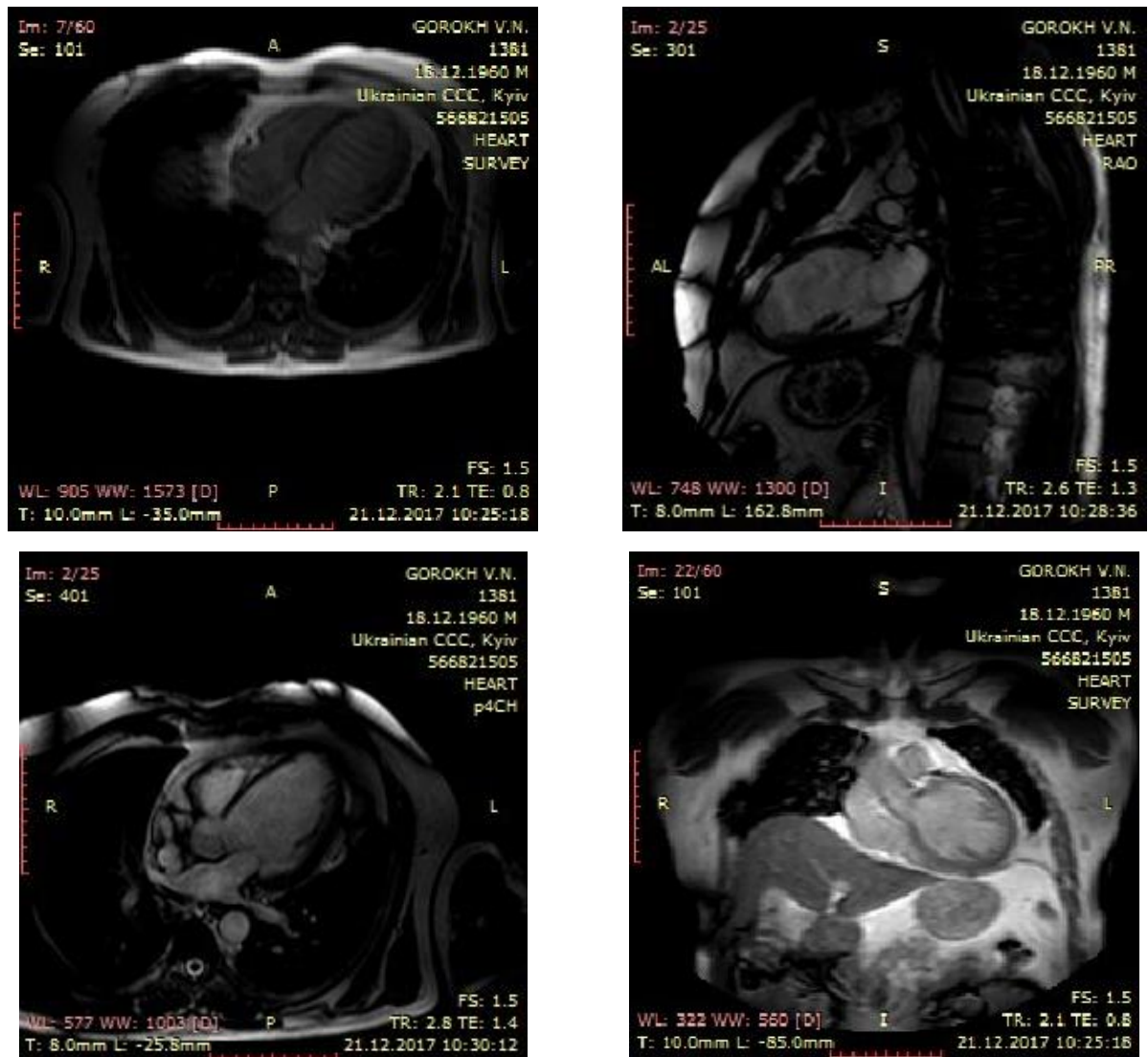


Рис. 6.36. Результати МРТ в горизонтальній, сагітальній та фронтальній проекціях хворого Г. при ішемічній кардіоміопатії.

Висновок: постішемична дилатація лівого шлуночка зі зниженням загальної скоротливості. Постішемичний фіброз в басейні LAD, передньо-перегородково-верхівкова аневризма з апікальним тромбом.

Дослідження на TORCH – інфекції показало позитивний результат на Herpes simplex 1,2 Ig G (2.0); Rubella IgG (73.60).

Натрійуретичний пептид B-типу – 129 пг/л (n<100). В інших клініко-лабораторних показниках патологічних змін не виявлено.

Діагноз: ішемічна хвороба серця, ішемічна кардіоміопатія, атеросклеротичний та післяінфарктний (09.09.2013) кардіосклероз. Недостатність МК I-II ст. Стентування ПМШГ ЛКА 09.09.2013.

25.11.2013 виконана ТСК ПК методом в/в введення "кріоконсервованих клітин донорської пуповинної крові". Кількість ядровмісних клітин – $75 \cdot 10^6$. Посттрансплантаційний період перебігав без ускладнень.

Таблиця 6.24

Показники результатів клінічного обстеження пацієнта Г.

	До ТСК	Після ТСК ПК, міс.	
		3	9
ФК за NYHA	I	I	I
Кількість метрів під час проби з 6-хвилинною ходьбою	396	411	576
КДО ЛШ ЕхоКГ\МРТ	161\211,5	126\158,9	184\192
КСО ЛШ ЕхоКГ\МРТ	98\155,8	73\112,3	94\126
ФВ,% ЕхоКГ\МРТ	39\26,3	42\29,3	49\34,5
NT-proBNP	129	–	

За весь посттрансплантаційний період пацієнт відзначав гарне самопочуття, відсутність болю. Задишка з'являлася лише при підйомі на 5 поверх.

МРТ через 72 міс після ТСКП. Систолічна дисфункція ЛШ. ФВ – 31 % КДО – 179 мл, КСО – 124 мл, УО-55 мл Регіонарна скоротливість: ділянок

набряку міокарда не виявлено. Мікрovasкулярної обструкції не виявлено. Тромбів: не виявлено. Відстрочене накопичення контрастної речовини (10–15хв.). Папілярні м'язи без особливостей. Міокард ПШ: незначний субендокардіальний фіброз задньої стінки. Випоту в порожнині перикарда: не виявлено.

Висновок: пацієнт віднесений до кластеру «добрі відповідачі» на ТСКПК на 1-му році спостереження.

Рекомендоване повторне введення СКПК.

Основні положення розділу 6 показано в працях автора: [19], [27], [28], [30], [31], [62], [69], [150].

РОЗДІЛ 7

КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ ТА АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КАРДИОМІОПАТІЄЮ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ, СТВОРЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ

Хронічна серцева недостатність характеризується високою частотою інвалідизації та несприятливим прогнозом. В багатьох економічно розвинених країнах поширеність хронічної СН досягає приблизно 2–3 % [88]. Незважаючи на застосування сучасної терапії, [134], прогноз, як і раніше, залишається несприятливим.

Трансплантація серця є найбільш радикальним методом лікування хворих з термінальною стадією застійної ХСН. Виживання хворих після ТС за рахунок вдосконалення техніки збереження донорського серця та імуносупресивної терапії поліпшується, а число хворих в «Листі очікування» ТС, прогресивно збільшується впродовж останнього десятиліття. Основною причиною відносно невеликого числа ТС, є обмеження донорських сердець [134].

Процес відбору хворих для ТС починається в тих випадках, коли за відсутності оборотних причин СН, незважаючи на застосування оптимальної терапії, зберігаються симптоми СН, відповідні III-IV функціональним класам за класифікацією NYHA. Обстеження з метою вирішення питання про ТС включає також оцінку широкого кола клінічно значущих супутніх захворювань, які можуть або збільшити ризик розвитку несприятливого результату безпосередньо в періопераційний період, або знижувати віддалену виживаність.

В даний час ТС залишається втручанням, яке рятує життя хворого з ХСН, що не піддається лікуванню, при якій є неефективними стандартні методи лікарської терапії та хірургічні втручання. За браком донорських

органів передбачається збереження тенденції до виконання ТС в найбільш важких хворих.

Тому подальшим завданням нашої роботи було запропонувати критерії відбору для лікування хворих з кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця, а також створити прогностичну модель для лікування таких хворих.

Для досягнення даної мети в даному розділі було розглянуто результати 1-річного проспективного спостереження у пацієнтів з ХСН, що перебувають в листі очікування ТС при різних режимах лікування. Загалом були включені всі клінічні випадки – 166 пацієнтів, з них 113 пацієнтів – з ІКМП, 53 – з ДКМП.

Найперше було проаналізовано загальні ускладнення, що були верифіковані впродовж 1-го року спостереження після ТСКПК (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Серцево-судинні події, зареєстровані при проспективному спостереженні у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

Ускладнення	Абс.	%
Гострі ускладнення		
Декомпенсація серцевої недостатності	58	15,0
Хронічні ускладнення		
Зниження швидкості клубочкової фільтрації (<60 мл/хв/1,73 м ²)	38	42,5
Повторна госпіталізація	80	67,5
Всього	176	

Впродовж періоду спостереження було зареєстровано 176 ускладнень кардіоміопатії, з них – 58 гострих ускладнень (34,9 %), якими вважалася декомпенсація серцевої недостатності з летальним наслідком, а також –

хронічних – 118 випадків. Серед хронічних ускладнень враховувались випадки повторної госпіталізації в зв'язку з погіршенням перебігу ХСН (80 пацієнтів, 48,2 %), а також випадки розвитку ниркової дисфункції (38 чол, 22,9%),

Середній вік хворих становив $49,3 \pm 12,2$ років (від 25,0 до 73,0 років). Цукровий діабет верифікований у 16 пацієнтів (9,6 %). Індекс маси тіла варіював від 18,4 до 34,6 кг/м², в середньому – $28,1 \pm 3,4$ кг/м².

Гіпертонічну хворобу визначено у 68 хворих (60,2 %), функціональний клас IV – у 78 пацієнтів (47,0 %) (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Розподіл традиційних клінічних факторів ризику у хворих з ХСН, що перебувають в листі очікування ТС

	Абс.	%
Вік більше 60 років	47	28,3
Цукровий діабет	16	9,6
Індекс маси тіла більше 25 кг/м ²	24	14,5
Гіпертонічна хвороба	68	60,2
Функціональний клас ХСН:		
• Клас III	88	53,0
• Клас IV	78	47,0

Для оцінки ефективності лікування (консервативного та хірургічного) у хворих з ІКМП, було проведено тривале проспективне спостереження з оцінкою шансів 1-річною виживаності. Як наслідок, в групі з ішемічною кардіоміопатією та при аналізі ефективності лікування (консервативного, КШ, стентування та поєднане застосування реваскуляризації міокарда з ТСКПК), були отримані результати, що наведені в таблиці 7.3.

Тобто шанси виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією впродовж 1-го року підвищувались у 1,636 та 1,667 разів при доповненні консервативного лікування хірургічним (КШ та стентування КА), в 6,0 разів

при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Також шанси зменшення 1-річної летальності склали 3,7 та 3,60 разів при доповненні хірургічного лікування (КШ та стентування КА) процедурою трансплантації СКПК.

Таблиця 7.3

**Шанси 1-річної виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією
залежно від запропонованого лікування**

	OR	χ^2	p
Консервативна терапія vs. КШ	1,636	0,717	0,397
Консервативна терапія vs. Стентування КА	1,667	0,746	0,388
Консервативна терапія vs. Реваскуляризація+ТСКПК	6,0	5,063	0,024
КШ vs. Стентування КА	1,019	0,001	0,972
КШ vs. Реваскуляризація+ТСКПК	3,667	2,992	0,084
Стентування vs. Реваскуляризація+ТСКПК	3,60	2,823	0,093

Порівнюючи ефективність комплексної терапії ІКМП із додаванням стовбурових клітин, було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 10,0 %, з вірогідними значеннями відносного ризику 4,0 [0,97–16,6] та відношення шансів 6,00 [1,08–33,3] проти групи, де застосовувалась консервативна терапія, зниження смертності на 18,9 % порівняно з КШ, на 18,6 % – порівняно зі стентуванням.

Ризик загальної та кардіальної смертності при дилатаційній кардіоміопатії також залежав від лікувальної тактики (табл. 7.4).

Як бачимо, впродовж 12 місяців спостереження абсолютний ризик загальної та серцево-судинної летальності становив 30,0 % в групі консервативної терапії, 54,5 % при застосуванні вентрикулопластики за

Батистою та 15,0 % при трансплантації СКПК. В останньому випадку це було на 15,0 та 29,5 % нижче, ніж в разі консервативного та хірургічного лікування. Шанси 1-річної летальності при застосуванні методу Батисти збільшувались в 2,80 разів навіть при порівнянні з консервативною терапією. Проте, при множинному порівнянні Cumulative Odds Ratio 1,65[0,88–3,10] та χ^2 Мантеля-Хенцеля були невірними (табл. 7.5).

Таблиця 7.4

Аналіз летальності у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця за 12 місяців спостереження

	Кількість пацієнтів	Число летальних випадків	AR, %	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	20	6	30,0	1,0	1,575 [0,68–3,67]
Вентрикулопластика	33	18	54,5	2,80	
ТСКПК	20	3	15,0	0,412	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 7,97$ ($p < 0,05$)					

Таблиця 7.5

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від віку впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Вік > 60 років	24,0	2,71	3,23
Вік < 60 років	9,0	[0,56–13,1] $p > 0,05$	[0,52–20,2] $p > 0,05$

Наступним кроком був аналіз причин серцево-судинної летальності

при 1-річному проспективному спостереженні у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

Зокрема, було встановлено, що у віці більше 60 років частота даної події була на 15,0 % вищою (AR – 24,0 проти 9,0 %, RR – 2,71 [0,56–13,1], OR – 3,23 [0,52–20,2]), проте різниця була статистично недостовірною (табл. 7.5).

Дана різниця була вірогідною для ІКМП, проте не ДКМП (табл. 7.6–7.7).

Тобто ризик 1-річної серцево-судинної летальності у хворих старше 60 років підвищувався у хворих з ІКМП на 31,0 %, з вірогідними показниками RR (2,63 [1,49–4,64], $p < 0,05$) та OR (4,27 [1,77–10,3], $p < 0,05$). Таким чином, цей фактор ризику потрібно враховувати для прогнозу у пацієнтів з ІКМП.

Таблиця 7.6

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від віку впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Вік > 60 років	50,0	2,63	4,27
Вік < 60 років	19,0	[1,49–4,64] $p < 0,05$	[1,77–10,3] $p < 0,05$

Проте різниця серцево-судинної летальності за віком у хворих з ДКМП була невірогідною (табл. 7.7).

Аналізуючи віковий розподіл та ризик серцево-судинної летальності залежно від методики лікування, були отримані результати, що наведені в таблиці 7.8.

Як бачимо, найвищий рівень серцево-судинної летальності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця був за

застосування консервативної терапії та стентування коронарних артерій, найнижчий – при комплексному лікуванні з додаванням СКПК. При КШ на фоні ІКМП отримані кращі результати, порівняно зі стентуванням у хворих старшого віку.

Таблиця 7.7

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ДКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від віку впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Вік > 60 років	50,0	1,08	1,17
Вік < 60 років	46,0	[0,56–2,10] p>0,05	[0,33–4,09] p>0,05

Таблиця 7.8

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від віку та методики лікування впродовж 1-річного проспективного спостереження

	Кількість пацієнтів > 60 років	Число летальних випадків	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	6	4	66,7	1,0	2,06 [0,63–6,77]
КШ	11	5	45,5	0,42	
Стентування	10	7	70,0	1,17	
Реваскуляризація +ТСКПК	6	1	16,7	0,1	

Наявність цукрового діабету типу 2 впродовж року вірогідно

підвищувала частоту серцево-судинної смертності при кардіоміопатії (на 53,0 %), з достовірними показниками RR (17,22[2,29–129,5]) та OR (37,50 [3,45–409,6]), $p < 0,05$. Дані наведені в таблиці 7.9.

Таблиця 7.9

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від наявності цукрового діабету впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Цукровий діабет виявлено	56,0	17,22 [2,29–129,5]	37,50 [3,45–409,6]
Цукровий діабет не виявлено	3,0	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Вірогідний вплив ЦД типу 2 на прогноз та вплив на серцево-судинну летальність отримано для пацієнтів з ІКМП (табл. 7.10), проте не для пацієнтів з ДКМП (табл. 7.11).

Таблиця 7.10

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від наявності цукрового діабету впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Цукровий діабет виявлено	63,0	2,43 [1,29–4,55]	4,81 [1,07–21,5]
Цукровий діабет не виявлено	26,0	$p < 0,05$	$p < 0,05$

В той же час, найгірший прогноз за наявності супутнього цукрового

діабету типу 2 був у пацієнтів, яким призначалася консервативна терапія, а не хірургічна реваскуляризація міокарду.

Таблиця 7.11

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ДКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від наявності цукрового діабету впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Цукровий діабет виявлено	63,0	1,28 [0,69–2,36]	1,74 [0,37–8,19]
Цукровий діабет не виявлено	49,0	p>0,05	p>0,05

Окрім того, вірогідної різниці серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця впродовж 1-річного проспективного спостереження при ожирінні та нормальній вазі виявлено не було (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від наявності ожиріння впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ІМТ \geq 30 кг/м ²	17,0	1,33 [0,27–6,45]	1,40 [0,22–8,74]
ІМТ \leq 25 кг/м ²	13,0	p>0,05	p>0,05

Також не було встановлено вірогідного впливу артеріальної гіпертензії на частоту серцево-судинної смертності при кардіоміопатії впродовж року (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від наявності гіпертонічної хвороби впродовж 1-річного проспективного спостереження

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Гіпертонічна хвороба	15,0	1,08	1,09
Нормальний АТ	14,0	[0,22–5,17] p>0,05	[0,17–6,86] p>0,05

Наявність ХСН IV функціонального класу вірогідно корелювало з загальною та серцево-судинною смертністю при кардіоміопатії впродовж року – збільшення абсолютного ризику на 38,0 %, вірогідний відносний ризик – 11,67 [1,52–89,8], шанси – 19,29 [1,93–193,4], p<0,05 (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від наявності ХСН IV функціонального класу

	AR, %	RR [95%ДІ]	OR [95%ДІ]
ХСН IV функціонального класу	42,0	11,67 [1,52–89,8]	19,29 [1,93–193,4]
ХСН III функціонального класу	4,0	p<0,05	p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Лінійну залежність в тесті Кокрана-Армітаджа представлено в таблиці 7.15. Абсолютний ризик серцево-судинної смертності, при переході від ФК II до ФК IV ХСН зростав від 0,0 до 41,7 %, відносний ризик збільшувався в 19,28 разів при ФК IV порівняно з ФК II, Cumulative odds ratio – 19,87 [3,01–130,7] ($p < 0,05$), χ^2 Мантеля-Хенцеля – 7,66 ($p = 0,006$).

Таблиця 7.15

Співставлення серцево-судинної смертності та функціонального класу ХСН у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

	AP, %	OR	Cumulative odds ratio
ФК II	0,0	1,0	19,87 [3,01-130,7]
ФК III	4,2	16,42	
ФК IV	41,7	19,28	
χ^2 Мантеля-Хенцеля – 7,66 ($p = 0,006$)			

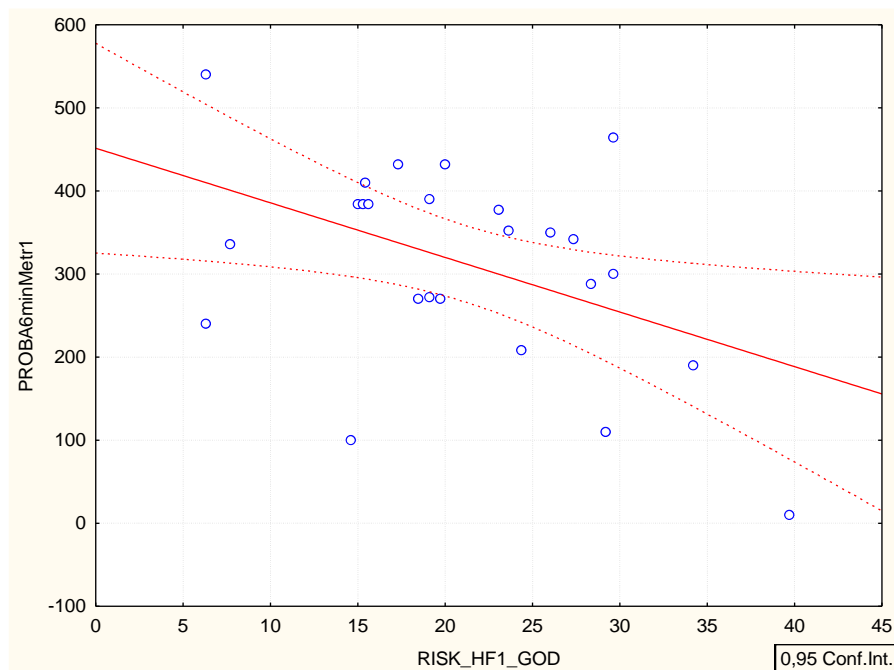


Рис. 7.1. Кореляційний зв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та 1-річним ризиком серцево-судинної смертності у хворих з кардіоміопатією.

Аналізуючи результати взаємозв'язку між пробою з 6-ти хвилинною ходою та ризиком 1-річної смерті у хворих з кардіоміопатією впродовж року після транспланції СКПК було отримано негативний кореляційний зв'язок (рис. 7.1).

Дані лінійного регресійного аналізу щодо взаємодії між ризиком 1-річної смертності наведені в таблиці 7.16.

Таблиця 7.16

Дані лінійного регресійного аналізу щодо взаємодії між ризиком 1-річної смертності та толерантністю до фізичного навантаження у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

	Beta	B	p-level
Intercept		-1,73104	
Ризик 1-річної смертності	-0,327157	0,107032	0,000686

Ці дані можуть бути представлені відповідним рівнянням:

$$\text{Ризик 1-річної смертності після ТСКПК} = -1,73104 + \text{Проба з 6-ти хвилинною ходою} * -0,327157$$

Наступним кроком був аналіз значення лабораторних показників у хворих з кардіоміопатією для прогресування та декомпенсації ХСН після включення в дослідження та впровадження різних методів лікування.

Серед традиційно прийнятих факторів ризику для прогресування ХСН було розглянуто значення показників, що характеризують ступінь дисліпідемії (табл. 7.17).

Цікаво було те, що в групі пацієнтів з декомпенсованим перебігом ХСН та подальшою летальною подією було відмічено більш низькі показники загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,01$), тригліцеридів ($p < 0,05$), а також більш високий рівень ЛПВЩ ($p < 0,01$). Проте, даний факт підтверджено також в інших роботах. Зокрема, групою вчених з Великої Британії доведено, що саме більш низькі, а не високі рівні загального

холестерину пов'язані з поганим клінічним результатом у пацієнтів з ХСН, при цьому низький рівень холестерину в сироватці крові асоціюється зі збільшенням смертності [208]. Також в дослідженні EVEREST Trial після аналізу даних 3 957 пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ виявлено, що особи з більш низьким рівнем загального холестерину, зазвичай, мали більш низьку ФВ ЛШ, більш високі рівні натрійуретичного пептиду, більш важкий функціональний клас ХСН за NYHA ($p < 0,001$) [115].

Таблиця 7.17

Показники ліпідограми та вірогідність серцево-судинної смертності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

Фактор впливу	Виживші, компенсований перебіг ХСН	Декомпенсація ХСН	p
Загальний холестерин, ммоль/л	5,15±0,97	4,54±0,74	<0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	2,99±0,53	2,52±0,85	<0,01
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76±0,25	0,63±0,19	<0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28±0,29	1,48±0,47	<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,58±0,62	1,43±0,38	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Також серед несприятливих чинників в роботі визначено роль фракції викиду нижче 30,0 % в підвищенні ризику серцево-судинної летальності у хворих з кардіоміопатією впродовж року після трансплантації СКПК. При вивченні відносного ризику та відношення шансів хворі були поділені на групи з фракцією викиду до та більше 30,0 %. За наявності фракції викиду менше 30,0% були отримані вірогідні показники – RR – 8,33[1,07–64,9], OR – 12,0 [1,24–116,5] ($p < 0,05$) (табл. 7.18).

Таблиця 7.18

Частота серцево-судинної летальності при кардіоміопатії у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця при фракції викиду лівого шлуночка до 30,0%

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ФВ ЛШ \leq 30,0 %	33,0	8,33	12,0
ФВ ЛШ $>$ 30,0 %	4,0	[1,07–64,9] p<0,05	[1,24–116,5] p<0,05

Надалі було проаналізовано значення таких нетрадиційних факторів ризику як загальний клітинний склад крові, рівень гемоглобіну та гематокриту, їх співвідношення з вірогідністю прогресування ХСН (табл. 7.19).

Таблиця 7.19

Показники гемограми та вірогідність серцево-судинної смертності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

Фактор впливу	Вживші, компенсований перебіг ХСН n=34	Декомпенсація ХСН n=6	p
Еритроцити (M \pm SD)	4,41 \pm 1,07	4,23 \pm 1,04	>0,05
Гемоглобін (M \pm SD)	125,9 \pm 5,87	119,1 \pm 2,78	<0,05
Гематокрит	0,49 \pm 0,09	0,44 \pm 0,08	<0,05
ШОЕ(M \pm SD)	9,82 \pm 1,96	12,4 \pm 2,45	<0,05
Лейкоцити(M \pm SD)	6,56 \pm 1,78	8,23 \pm 0,96	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Доведено, що більш низький рівень гемоглобіну ($p < 0,05$), гематокриту ($p < 0,05$), більш високі показники ШОЕ ($p < 0,05$) та лейкоцитів ($p < 0,05$) асоціюються з гіршим прогнозом щодо серцево-судинної смертності у пацієнтів з кардіоміопатією після впродовж 12 місяців спостереження (табл. 7.19).

При рівні гемоглобіну до 120 г/л абсолютний ризик прогресування серцевої недостатності зростав на 27,0 %, з вірогідний відносний ризиком – 8,13 [1,04–63,6] ($p < 0,05$) та шансами – 11,36 [1,18–109,3] ($p < 0,05$) (табл. 7.20).

Таблиця 7.20

Вірогідність серцево-судинної смертності внаслідок у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від вмісту гемоглобіну

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Гемоглобін \leq 120 г/л	31,0	8,13	11,36
Гемоглобін $>$ 120 г/л	4,0	[1,04–63,6] $p < 0,05$	[1,18–109,3] $p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

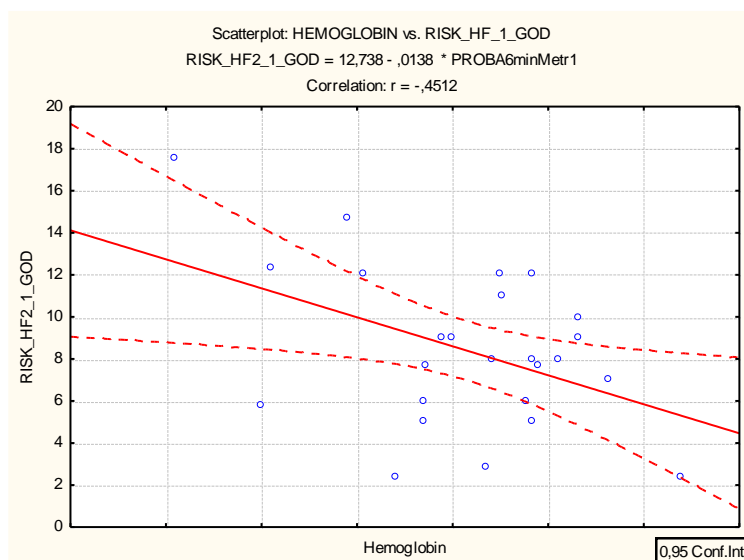


Рис. 7.2. Кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та 1-річним ризиком серцево-судинної смертності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

Було встановлено від'ємний кореляційний зв'язок ($r=-0,45$, $p<0,05$) між рівнем гемоглобіну та 1-річним ризиком серцево-судинної смертності у хворих з кардіоміопатією впродовж року після трансплантації СКПК.

Дані лінійного регресійного аналізу щодо взаємодії між ризиком 1-річної смертності та рівнем гемоглобіну наведені в таблиці 7.21.

Таблиця 7.21

Дані лінійного регресійного аналізу щодо взаємодії між ризиком 1-річної смертності та рівнем гемоглобіну у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця

	Beta	B	p-level
Intercept		-2,42456	
Ризик 1-річної смертності	-0,451175	0,203559	0,023591

Дані можуть бути представлені відповідним рівнянням:

$$\text{Ризик 1-річної смертності після ТСКПК} = -2,42456 + \text{Рівень гемоглобіну} * -0,451175$$

Отримані результати підтверджуються даними ряду інших досліджень – у хворих з СН анемія є самостійним чинником летальності, збільшення частоти госпіталізацій та важкості захворювання, подвоюючи ризик, пов'язаний з такими факторами як цукровий діабет, вік, паління та низька фракція викиду. При СН має місце лінійний взаємозв'язок між смертністю і рівнем гемоглобіну [75, 89, 238]. Ряд авторів вказують на стійкий зв'язок зростання ризику смерті або значущої події, включаючи госпіталізацію, при зниженні гематокриту на кожен 1 % [143]. Інші дослідники відзначають, що підвищення рівня гемоглобіну на 10 г/л знижує ризик 1-річної смертності впродовж 1 року на 40% та ризику госпіталізації на 21 % [84].

Вірогідність серцево-судинної смертності у хворих з кардіоміопатією впродовж року при персистенції кардіотропних вірусів наведена в таблиці 7.22.

Таблиця 7.22

Вірогідність серцево-судинної смертності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця при персистенції кардіотропних вірусів

	ARR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
Персистенція <i>Cytomegalovirus</i>	27,0	7,50 [1,0–58,5] p<0,05	10,45 [1,09–100,8] p<0,05
Персистенція <i>Toxoplasma gondii</i>	26,0	4,67 [1,0–22,1] p<0,05	6,50 [1,0–42,4] p<0,05
Персистенція вірусу <i>Rubella</i>	33,0	6,0 [1,28–28,0] p<0,05	9,33 [1,37–63,4] p<0,05
Персистенція <i>Epstein-Barr virus</i>	29,0	8,33 [1,07–64,9] p<0,05	12,0 [1,24–116,5] p<0,05
Персистенція вірусу <i>Herpes simplex 1-2</i>	6,0	1,50 [0,34–6,53] p>0,05	1,62 [0,28–9,25] p>0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Доведено підвищення ризику несприятливої події за наявності персистенції *Cytomegalovirus* на 27,0 %, з вірогідним відносним ризиком (7,50 [1,0–58,5], p<0,05) та відношенням шансів (10,4 [1,09–100,8], p<0,05). Встановлено підвищення абсолютного ризику на 26,0 % та вірогідну різницю за RR (4,67 [1,0–22,1], p<0,05) та OR (6,50 [1,0–42,4], p<0,05) за умов носійства *Toxoplasma gondii*, підвищення абсолютного ризику на 33,0 %,

RR 6,0 [1,28–28,0] ($p < 0,05$), OR – 9,33 [1,37–63,4] ($p < 0,05$) при персистенції вірусу *Rubella*, на 29,0 % – при носійстві та персистенції *Epstein-Barr virus* (Relative risk – 8,33 [1,07–64,9] ($p < 0,05$), Odds ratio – 12,0 [1,24–116,5], $p < 0,05$).

При оцінці тривалості комплексу QRS у хворих з серцевою недостатністю, що перебувають в листі очікування трансплантації серця, за несприятливий прогностичний критерій було прийнято тривалість комплексу QRS більше 130 мс (табл. 7.23–7.24). Даний критерій значно підвищував вірогідність серцево-судинної летальності в групах ІКМП та ДКМП.

Таблиця 7.23

Вірогідність серцево-судинної смертності внаслідок прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від тривалості комплексу QRS

	AR, %	RR [95%ДІ]	OR [95%ДІ]
QRS \geq 130 мс	25,0	2,53	3,04
QRS<130 мс	10,0	[1,04-6,17] $p < 0,05$	[1,03-8,99] $p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Проте, згідно існуючих рекомендацій, такі хворі повинні відбиратись на ресинхронізуючу терапію.

Таблиця 7.24

Вірогідність серцево-судинної смертності внаслідок прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з ДКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від тривалості комплексу QRS

	AR, %	RR [95%ДІ]	OR [95%ДІ]
QRS \geq 130 мс	19,0	2,41	2,73
QRS<130 мс	8,0	[1,05-11,3] $p > 0,05$	[1,08-15,5] $p > 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Окрім того, було проведено оцінку асоціації кардіоренального синдрому та показника ШКФ з вірогідністю серцево-судинної смертності при ІКМП та ДКМП (табл. 7.25–7.26).

Таблиця 7.25

Вірогідність серцево-судинної смертності внаслідок прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від ШКФ

	AR, %	RR [95 % ДІ]	OR [95 % ДІ]
ШКФ<60 мл/м ² /хв.	72,0	3,06	8,34
ШКФ≥60 мл/м ² /хв.	23,0	[1,95–4,81] p<0,05	[3,30–21,1] p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Слід відмітити, що найвищий ризик кардіоренального синдрому впродовж 1-річного проспективного спостереження був у пацієнтів з ІКМП за застосування консервативної терапії. Окрім того, слід наголосити на дану клінічну подію в групі комплексного лікування – з реваскуляризацією та ТСКПК (табл. 7.26).

Таблиця 7.26

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ІКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від ШКФ та методики лікування впродовж 1-річного проспективного спостереження

	ШКФ<60 мл/м ² /хв.	Число летальних випадків	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	6	4	66,7	1,0	1,615 [0,45–5,82]
КШ	5	2	40,0	0,33	
Стентування	6	1	16,7	0,1	
Реваскуляризація +ТСКПК	6	3	50,0	0,5	

Встановлено також вірогідну асоціацію серцево-судинної летальності з розвитком кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДКМП (табл. 7.27).

Таблиця 7.27

Вірогідність серцево-судинної смертності внаслідок прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з ДКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від ШКФ

	AR, %	RR [95%ДІ]	OR [95%ДІ]
ШКФ<60 мл/м ² /хв.	56,0	3,61	6,88
ШКФ≥60 мл/м ² /хв.	15,0	[1,38-9,47] p<0,05	[1,86–25,5] p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників.

Доведено збільшення даної асоціації за застосування вентрикулопластики, проте дещо нижчий ризик при ТСПК у пацієнтів з ДКМП (табл. 7.28).

Таблиця 7.28

Частота серцево-судинної летальності у пацієнтів з ДКМП, що перебувають в листі очікування трансплантації серця залежно від ШКФ та методики лікування впродовж 1-річного проспективного спостереження

	ШКФ<60 мл/м ² /хв.	Число летальних випадків	AR,%	OR	Cumulative Odds Ratio [CI%95]
Консервативна терапія	9	6	66,7	1,0	0,909 [0,16–5,06]
Вентрикулопластика	5	5	100,0	1,66	
ТСПК	5	3	60,0	0,83	

Таким чином, дослідження ряду клініко-лабораторних чинників та їх співвідношення з вірогідністю серцево-судинної смертності впродовж року після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові дозволило виділити такі фактори як наявність цукрового діабету, високого функціонального класу ХСН, низький рівень загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,01$), тригліцеридів ($p < 0,05$), більш високий рівень ЛПВЩ ($p < 0,01$), фракція викиду лівого шлуночка менше 30,0%, вміст гемоглобіну менше 120 г/л, персистенція кардіотропних збудників, таких як *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, персистенція вірусу *Rubella* та *Epstein-Barr virus* виділені як предиктори несприятливих подій у хворих з ХСН, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. Також доведено вірогідну роль тривалості комплексу QRS більше 130 мс та фільтраційної функції нирок.

Узагальнюючи випадки незадовільних результатів в обох групах – ішемічної та дилатаційної кардіоміопатії, ми проаналізували випадки летальності та показники виживаності у вказаних групах при всіх вивчаємих методах лікування за методом Каплана-Мейера.

До уваги приймалися такі методи, як коронарне шунтування та стентування коронарних артерій при ішемічній кардіоміопатії, метод Батисти при дилатаційній кардіоміопатії, а також в обох групах – трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові.

Ізольована консервативна терапія в розробці даних критеріїв не приймалась до уваги, тому що, по-перше, дана методика, як окремий метод лікування, є малоефективною у хворих, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця. По-друге, даний метод, як метод порівняння, ретельно розглянутий в попередніх дослідженнях.

При порівнянні кривих виживаності Каплана-Мейера в групі хворих з ДКМП при трансплантації СКПК та процедурі Батисти, встановлено зниження ризику смерті, незалежно від причин летальних випадків після

процедури трансплантації (рис. 7.3). Різниця за виживаністю була вірогідною ($p=0,033$).

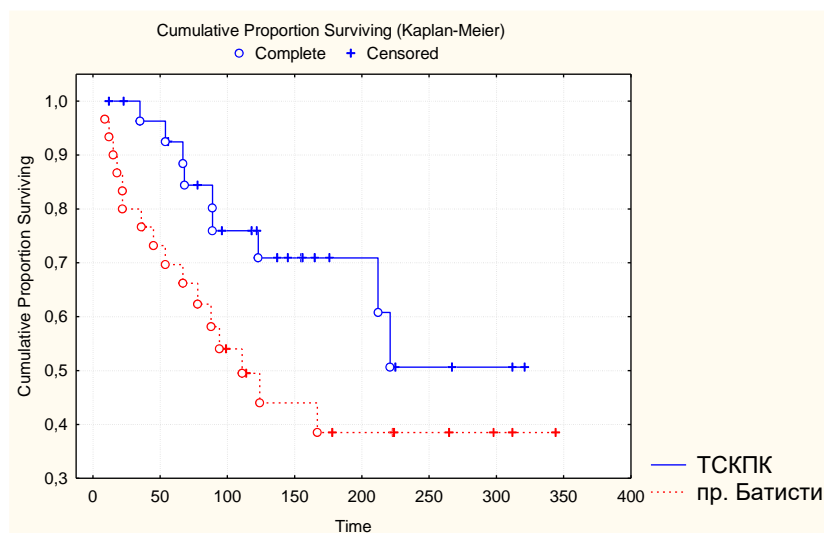


Рис. 7.3. Співставлення даних виживаності у хворих з ДКМП після ТСКПК (А) та хворих, яким проведена лівошлуночкова вентрикулопластика за Батистою (В).

Окрім того, ми проаналізували середній час «дожиття», тобто кількість летальних випадків через 50,0 % «часових одиниць». В групі ТСКПК медіана дожиття (за експонентою) становила 211,1 часову одиницю (в нашому випадку – діб), в групі, де проводилась лівошлуночкова вентрикулопластика – 48 часових одиниць. Зміни виживаності та «пік» летальності залежали також від періоду спостереження. Зокрема, в перші 6 місяців, виживаність в групі лівошлуночкової вентрикулопластики становила 58,2 %, знижуючись до 38,0 % за експонентою у віддаленому періоді. Таким чином, за даними власного дослідження, ми не можемо рекомендувати процедуру Батисти для лікування хворих з ДКМП у зв'язку з високою летальністю саме в ранній період спостереження (медіана виживаності – 48 днів). Натомість, як видно з наведених кривих виживаності (рис. 7.3) крива Каплана-Мейера в групі пацієнтів, яким було виконано процедуру трансплантації знаходиться вище тренду групи з лівошлуночковою вентрикулопластикою.

Таким чином показники виживаності пацієнтів з ДКМП, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця, після процедури трансплантації СКПК, є вищими ніж показники виживаності у хворих, яким проведено процедуру Батисти. Ці дані переконливо свідчать про те, що трансплантація СКПК дозволяє збільшити термін життя пацієнтів з ДКМП, що знаходяться на листі очікування трансплантації серця та може використовуватись як проміжна процедура для комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка, що є більш ефективною, ніж лівошлуночкова вентрикулопластика. Узагальнюючи вищенаведене, ми запропонували алгоритм комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка у хворих з ДКМП (рис. 7.4).

Деякі інші рекомендації можна запропонувати для пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. Основною відмінністю є те, що, якщо при ДКМП процедура трансплантації використовувалась як ізольований метод на фоні лише консервативної терапії. Натомість, при ІКМП процедура ТСКПК доповнювала такі базові методики як коронарне шунтування та стентування коронарних артерій.

Криві виживаності Каплана-Мейера при ІКМП на фоні комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка наведені на рисунку 7.5.

Встановлено вірогідну різницю між групами – χ^2 6,164, $p=0,046$ за рахунок кращих результатів при комплексному застосуванні СКПК на фоні хірургічного лікування.

Медіана дожиття за експонентою становила 134,5 днів в групі А, в групі В – 78 днів, в групі С – 52 дні. Проте, найвища летальність в усіх групах припадала на період до 6 місяців спостереження, в групах В і С – на перші 3 місяці. Таким чином, за аналізу кривих виживаності при ІКМП, принципової вірогідної різниці між ефективністю процедури КШ або стентування не було отримано.

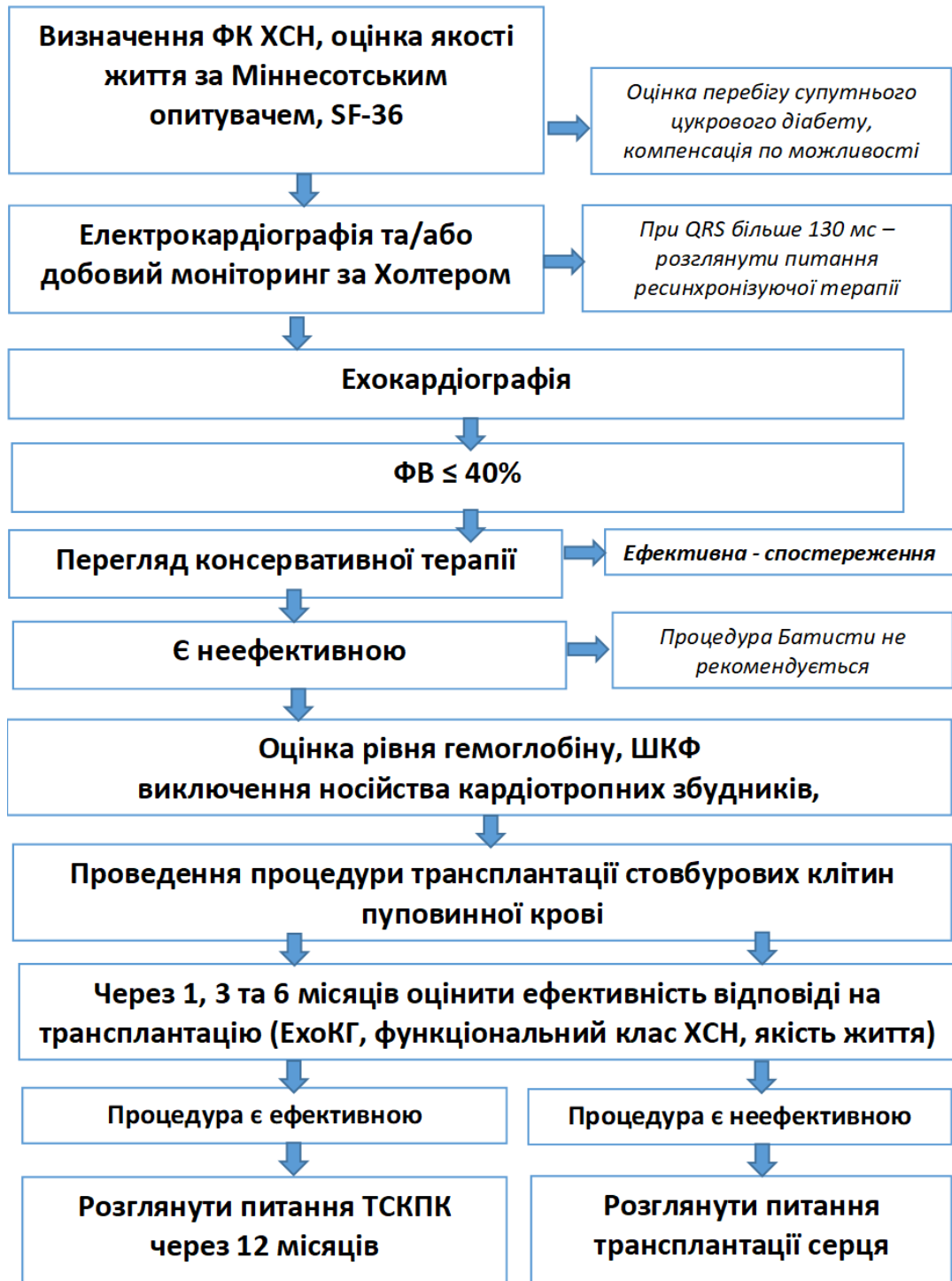


Рис. 7.4. Ведення хворих з ДКМП з метою комплексної корекції скоротливою функції лівого шлуночка.

Враховуючи отримані дані, можна стверджувати, що за наявності хронічної ішемії міокарда, ускладненої ІКМП з серцевою недостатністю, в першу чергу потрібно провести процедури, спрямовані на відновлення коронарного кровотоку, проте найбільш ефективною є саме комплексна

корекція скоротливою функції лівого шлуночка – застосування хірургічної корекції за рахунок КШ або стентування та додаткове проведення процедури трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (рис. 7.6).

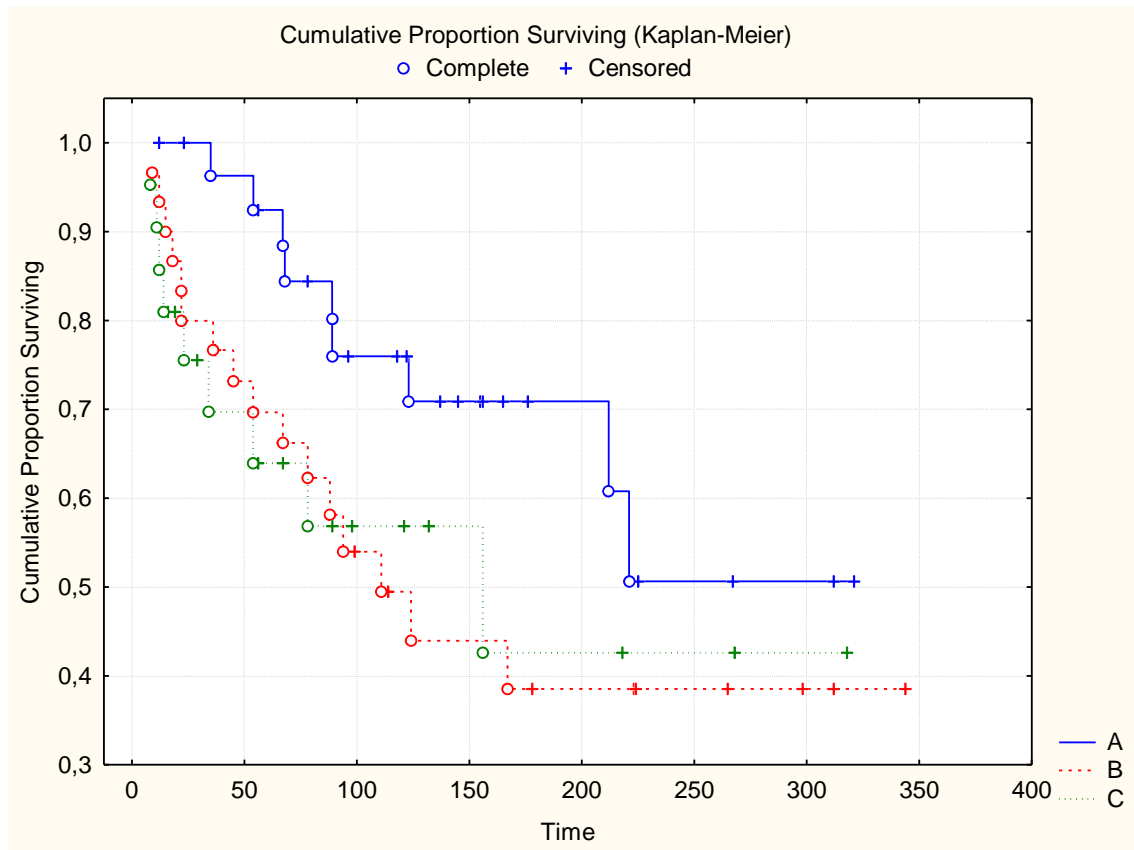


Рис. 7.5. Співставлення даних виживаності у хворих з ІКМП на фоні стентування коронарних артерій (С), коронарного шунтування (В) та комплексного лікування із застосуванням ТСКПК (А) на фоні хірургічного лікування.

Таким чином, за наявності рефрактерної серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною ішемією міокарда, які перебувають в листку очікування трансплантації серця, ми можемо рекомендувати наступний алгоритм комплексного лікування (рис. 7.6).

Якщо говорити про можливість прогнозування та попередження певної клінічної точки, в даному випадку серцево-судинної смертності, то в клінічній епідеміології необхідною умовою є порівняльна оцінка долі кожного з факторів ризику.

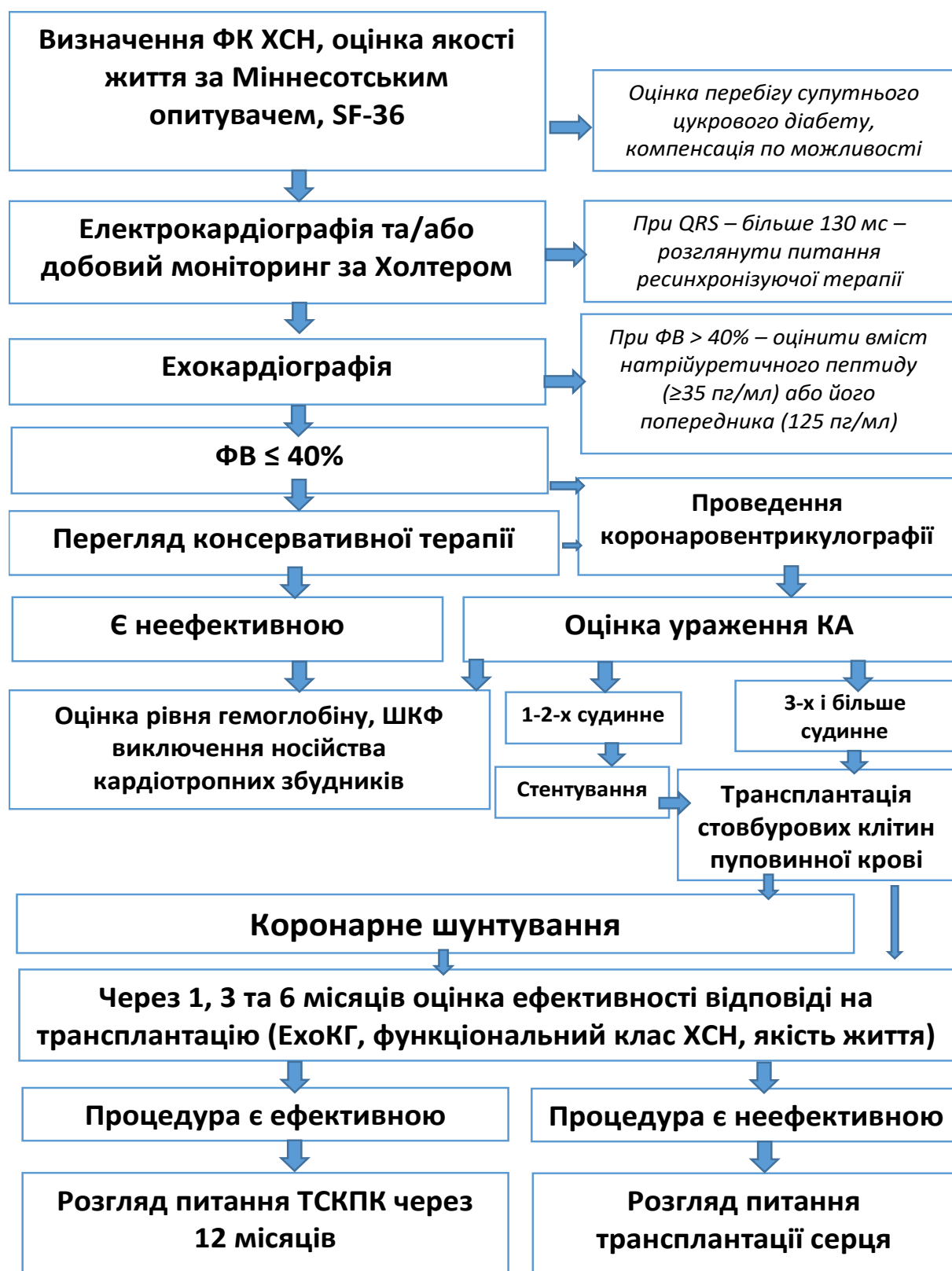


Рис. 7.6. Ведення хворих з ІКМП з метою комплексної корекції скоротливою функції лівого шлуночка.

Тому наступним завданням була оцінка ступеня внеску кожного з вірогідних факторів ризику у хворих з кардіоміопатією впродовж року після трансплантації СКПК, їх покроковий математичний аналіз, а також створення прогностичної моделі ризику, яка може використовуватись для прогнозу такого клінічного наслідку як однорічної серцево-судинної смертності.

Для створення прогностичної моделі ризику в нашій роботі використовувався метод бінарної логістичної регресії з використанням пакету спеціального призначення SPSS. Даний тип моделі надає можливість дослідити залежність дихотомічних перемінних від незалежних перемінних. За дихотомічну перемінну ми приймали вірогідність 1-річної серцево-судинної виживаності у відповідності до незалежних перемінних. Ця перемінна була обрана в якості залежної.

Серед незалежних перемінних в модель були включені такі числові параметри як фракція викиду лівого шлуночка, вміст гемоглобіну, серед категоріальних перемінних відібрано наявність цукрового діабету, високих класів ХСН, персистенцію кардіотропних вірусів (*Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, *Rubella*, *Epstein-Barr virus*). Окрім того, враховувалась відповідь хворих на терапію стовбуровими клітинами. Хворі, в яких спостерігалось підвищення фракції викиду більш, ніж на 10,0 % від вихідної, покращення толерантності до фізичного навантаження на один функціональний клас, зниження концентрації proBNP на 50,0 % вважалися добрими відповідачами.

На першому етапі проводилось покрокове включення незалежних перемінних, залежно від вірогідності ранньої виживаності та визначався універсальний критерій коефіцієнтів моделі, вірогідність кожного прогностичного кроку та його логарифмічна правдоподібність (табл. 7.29).

Прогностичний рівень кожного кроку моделі представлений в таблиці 7.30. Як бачимо, прогностична точність підвищувалась на кроках 1, 3, 5, 6, 8, 9 та в кінцевому випадку точність запропонованої моделі склала 98,0 %.

Покроковий аналіз, універсальний критерій коефіцієнтів моделі, його вірогідність та log-правдоподібність

Покроковий аналіз	Модель	Критерій Вальда	-2 Log Правдоподібність
Крок-1	Відповідь на ТСКПК	7,075	21,170
Крок-2	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет	0,036	28,156
Крок-3	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН	0,998	16,63
Крок-4	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+ Клас ХСН+ФВ ЛШ	0,256	33,56
Крок-5	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін	6,56	21,0
Крок-6	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ <i>Cytomegalovirus</i>	-0,979	21,170
Крок-7	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ <i>Cytomegalovirus</i> + <i>Toxoplasma gondii</i>	6,347	24,92
Крок-8	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ <i>Cytomegalovirus</i> + <i>Toxoplasma gondii</i> + <i>Rubella</i>	7,904	22,63
Крок-9	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ <i>Cytomegalovirus</i> + <i>Toxoplasma gondii</i> + <i>Rubella</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	2,315	31,33
Крок-10	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ <i>Cytomegalovirus</i> + <i>Toxoplasma gondii</i> + <i>Rubella</i> + <i>Epstein-Barr virus</i> + <i>Herpes simplex 1-2</i>	1,921	31,76

Прогностична точність створеної моделі

Покроковий аналіз	Незалежні перемінні	Прогностичний рівень, %
Крок-1	Відповідь на ТСКПК	85,0
Крок-2	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет	85,0
Крок-3	Відповідь на ТСКПК+Цукровий діабет+Клас ХСН	89,0
Крок-4	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+ Клас ХСН+ФВ ЛШ	89,0
Крок-5	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін	92,0
Крок-6	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+ Клас ХСН+ФВ ЛШ+ Гемоглобін+Cytomegalovirus	95,0
Крок-7	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ Cytomegalovirus+Toxoplasma gondii	95,0
Крок-8	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ Cytomegalovirus+ Toxoplasma gondii+Rubella	97,0
Крок-9	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ Cytomegalovirus+ Toxoplasma gondii+Rubella+ Epstein-Barr virus	98,0
Крок-10	Відповідь на ТСКПК+ Цукровий діабет+Клас ХСН+ ФВ ЛШ+Гемоглобін+ Cytomegalovirus+Toxoplasma gondii+ Rubella+Epstein-Barr virus+ Herpes simplex 1-2	98,0

На другому етапі, за використання статистики Вальда проводилась побудова вірогіднісної регресійної моделі та визначення коефіцієнтів регресії для кожного з факторів ризику. Дані наведені в таблиці 7.31.

Таблиця 7.31

Коефіцієнти логістичної регресії для прогностичної моделі ризику серцево-судинної летальності у пацієнтів з кардіоміопатією після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові впродовж 12 місяців спостереження

Покроковий аналіз	Модель	Коефіцієнт регресії b
Крок-1	Відповідь на ТСКПК	3,15
Крок-2	Відповідь на ТСКПК	3,37
	Цукровий діабет	-0,288
Крок-3	Відповідь на ТСКПК	1,609
	Цукровий діабет	18,93
	Клас ХСН	38,07
Крок-4	Відповідь на ТСКПК	-303,76
	Цукровий діабет	271,13
	Клас ХСН	372,29
	ФВ ЛШ	28,46
Крок-5	Відповідь на ТСКПК	-1,04
	Цукровий діабет	60,59
	Клас ХСН	79,37
	ФВ ЛШ	1,57
	Гемоглобін	-2,39
Крок-6	Відповідь на ТСКПК	-1,76
	Цукровий діабет	1,42
	Клас ХСН	39,63
	ФВ ЛШ	0,204
	Гемоглобін	-0,51
	<i>Cytomegalovirus</i>	37,29
Крок-7	Відповідь на ТСКПК	-1,73
	Цукровий діабет	1,51
	Клас ХСН	39,6
	ФВ ЛШ	0,194
	Гемоглобін	-0,039
	<i>Cytomegalovirus</i>	36,99
	<i>Toxoplasma gondii</i>	0,523
Крок-8	Відповідь на ТСКПК	-1,73
	Цукровий діабет	1,47
	Клас ХСН	39,58
	ФВ ЛШ	0,193
	Гемоглобін	0,037

Продовження таблиці 7.31

	<i>Cytomegalovirus</i>	37,04
	<i>Toxoplasma gondii</i>	0,18
	<i>Rubella</i>	0,354
Крок-9	Відповідь на ТСКПК	-1,59
	Цукровий діабет	1,27
	Клас ХСН	39,65
	ФВ ЛШ	0,196
	Гемоглобін	-0,041
	<i>Cytomegalovirus</i>	36,73
	<i>Toxoplasma gondii</i>	0,544
	<i>Rubella</i>	-0,003
	<i>Epstein-Barr virus</i>	0,408
Крок-10	Відповідь на ТСКПК	-1,27
	Цукровий діабет	1,18
	Клас ХСН	39,45
	ФВ ЛШ	0,162
	Гемоглобін	0,042
	<i>Cytomegalovirus</i>	36,69
	<i>Toxoplasma gondii</i>	0,770
	<i>Rubella</i>	0,129
	<i>Epstein-Barr virus</i>	33,10
<i>Herpes simplex 1-2</i>	33,61	

Надалі, прогностичний аналіз та побудова відповідної моделі базувалась на моделі класичної бінарної логістичної регресії, що можна узагальнити у вигляді наступної формули:

$$V=1/(1+e^{-z}),$$

де V – виживаність;

e – експонента, що є постійною величиною та дорівнює 2,718;

$$z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3 + b_4 * x_4 + b_5 * x_5 + b_6 * x_6 + b_7 * x_7 + b_8 * x_8 + b_9 * x_9 + b_{10} * x_{10}.$$

Показник b означає величину незалежної перемінної, а x – його коефіцієнт.

В нашому дослідженні дані перемінні представлені як:

b_1 – відповідь на ТСКПК (кластер «добрі відповідачі») з коефіцієнтом x_1 ;

b_2 – цукровий діабет з коефіцієнтом x_2 ;

b_3 – IV клас ХСН з коефіцієнтом x_3 ;

b_4 – фракція викиду лівого шлуночка з коефіцієнтом x_4 ;

b_5 – гемоглобін з коефіцієнтом x_5 ;

b_6 – носійство Cytomegalovirus з коефіцієнтом x_6 ;

b_7 – носійство Toxoplasma gondii з коефіцієнтом x_7 ;

b_8 – носійство вірусу Rubella з коефіцієнтом x_8 ;

b_9 – носійство Epstein-Barr virus з коефіцієнтом x_9 ;

b_{10} – носійство Herpes simplex 1-2 з коефіцієнтом x_{10} .

На основі отриманих даних виводимо ступінь експоненти z для рівняння прогностичної моделі виживання хворих в ранньому післяопераційному періоді:

$$z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3 + b_4 * x_4 + b_5 * x_5 + b_6 * x_6 + b_7 * x_7 + b_8 * x_8 + b_9 * x_9 + b_{10} * x_{10} = \wedge - \\ ([\text{відповідь на ТСКПК} * (-1,27)] + [\text{Цукровий діабет} * 1,18] + [\text{Клас ХСН} * 39,45] + \\ + [\text{ФВ ЛШ} * 0,162] + [\text{Гемоглобін} * 0,042] + [\text{носієство Cytomegalovirus} * 36,69] + \\ + [\text{носієство Toxoplasma gondii} * 0,770] + [\text{носієство вірусу Rubella} * 0,129] + \\ + [\text{носієство Epstein-Barr virus} * 33,10] + [\text{носієство Herpes simplex 1-2} * 33,61] ;$$

Виводимо прогностичну модель виживання:

$$B = 1 / (1 + 2,718^{\wedge - ([\text{відповідь на ТСКПК} * (-1,27)] + [\text{Цукровий діабет} * 1,18] + [\text{Клас ХСН} * 39,45] + [\text{ФВ ЛШ} * 0,162] + [\text{Гемоглобін} * 0,042] + \\ + [\text{носієство Cytomegalovirus} * 36,69] + [\text{носієство Toxoplasma gondii} * 0,770] + \\ + [\text{носієство вірусу Rubella} * 0,129] + [\text{носієство Epstein-Barr virus} * 33,10] + \\ + [\text{носієство Herpes simplex 1-2} * 33,61])} .$$

На підставі запропонованої моделі ми визначили відносні обмеження до комплексного лікування ХСН із додаванням процедури трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

- 1) Наявність декомпенсованого перебігу цукрового діабету;
- 2) Рівень гемоглобіну нижче 120 г/л;
- 3) Недостатня відповідь на першу процедуру трансплантації, що є важливим в перші 3 місяці спостереження, особливо при ІКМП.
- 4) Швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/м²/хв.

5) Тривалість комплексу QRS більше 130 мс.

6) Носійство кардіотропних збудників (Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, вірусу Rubella, Epstein-Barr virus та Herpes simplex), підтверджене як мінімум у трьох серіях парних сироваток або – ендоміокардіальною біопсією.

7.1. Заключення

Метою даного розділу було проаналізувати чинники, що впливають на ефективність та віддалений прогноз різних методів лікування у хворих з кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця, запропонувати критерії відбору на інтервенційні методики та ТСКПК, а також створити прогностичну модель для лікування таких хворих. Для досягнення даної мети було розглянуто результати 1-річного проспективного спостереження.

За цей період у 34,9 % виникли гострі серцево-судинні ускладнення (летальні випадки та декомпенсація ХСН) у 67,0 % – хронічні ускладнення (повторна госпіталізація, розвиток кардіоренального синдрому).

За аналізу ефективності трьох напрямків хірургічного лікування (КШ, стентування, хірургічна реваскуляризація з ТСКПК) проти консервативного лікування було доведено, що шанси виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією впродовж 1-го року підвищувались в 1,636 та 1,667 разів при доповненні консервативного лікування хірургічним (КШ та стентування КА), в 6,0 разів при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

В групі ДКМП впродовж 12 місяців спостереження абсолютний ризик загальної та серцево-судинної летальності становив 30,0 % в групі консервативної терапії, 54,5 % при застосуванні вентрикулопластики за Батистою та 15,0 % при трансплантації СКПК.

Надалі, було проведено аналіз причин серцево-судинної летальності при 1-річному проспективному спостереженні у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. Ці ж причини враховувались при

формуванні критеріїв відбору та лікувального алгоритму у хворих, що перебувають в листі очікування ТС.

Доведено, що вік старше 60 років у хворих, що перебувають в листі очікування може бути обмеженням до вибору метода лікування при ІКМП. Зокрема, найвищий ризик смертності в цій групі при тривалому спостереженні відмічено в групі консервативної терапії, а також при коронарному стентуванні. В той же час, цей показник не може бути критерієм відбору в групі ДКМП,

Важливим супутнім станом, що підвищує частоту серцево-судинної смертності при кардіоміопатії було наявність цукрового діабету типу 2, з достовірними показниками RR та OR як в групах ІКМП, так і ДКМП. Тому для покращення прогнозу, при відборі таких хворих на інтервенційні методики або ТСКПК потрібно забезпечити максимальну компенсацію ЦД типу 2.

Не зважаючи на значення ІМТ та ГХ для загального прогнозу, в нашій роботі ці критерії не впливали на рівень серцево-судинної летальності у пацієнтів, що перебувають в листі очікування трансплантації серця при хірургічних інтервенціях.

Наявність ХСН IV функціонального класу вірогідно корелювала з загальною та серцево-судинною смертністю при кардіоміопатії впродовж року – збільшення абсолютного ризику на 38,0 %, вірогідний відносний ризик – 11,67 [1,52–89,8], шанси – 19,29 [1,93–193,4], $p < 0,05$. Значно кращим є прогноз при реваскуляризації міркарда, а також комплексне лікування з ТСКПК пацієнтів з ФКШ ХСН. Тому важливою є максимальна компенсація функціонального класу ХСН при прийнятті рішення відносно інтервенції.

Несприятливим фактором при відборі на інтервенцію була фракція викиду нижче 30,0%, проте кращий прогноз для таких пацієнтів був у разі застосування комплексного лікування з ТСКПК, порівняно з іншими методами лікування.

Доведено, що більш низький рівень гемоглобіну ($p < 0,05$), гематокриту

($p < 0,05$), більш високі показники ШОЕ ($p < 0,05$) та лейкоцитів ($p < 0,05$) асоціюються з гіршим прогнозом щодо серцево-судинної смертності у пацієнтів з кардіоміопатією після впродовж 12 місяців спостереження. При рівні гемоглобіну до 120 г/л абсолютний ризик прогресування серцевої недостатності зростав на 27,0 %, з вірогідний відносний ризиком – 8,13 [1,04–63,6] ($p < 0,05$) та шансами – 11,36 [1,18–109,3] ($p < 0,05$). Тому при відборі на інтервенційне втручання або комплексну терапію з ТСКПК важливим є корекція анемічного синдрому.

Встановлено несприятливий прогноз після інтервенційного втручання та ТСКПК у хворих з ХСН, що перебувають в листі очікування ТС при персистенції кардіотропних збудників – *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, персистенція вірусу *Rubella* та *Epstein-Barr virus*. Тому необхідним є обстеження пацієнтів на виявлення даного носійства та призначення відповідної етіотропної терапії.

При оцінці тривалості комплексу QRS у хворих з серцевою недостатністю, що перебувають в листі очікування трансплантації серця, тривалість комплексу QRS більше 130 мс значно підвищувала вірогідність серцево-судинної летальності в групах ІКМП та ДКМП.

Проведено оцінку асоціації кардіоренального синдрому з вірогідністю серцево-судинної смертності при ІКМП та ДКМП. Найвищий ризик кардіоренального синдрому впродовж 1-річного проспективного спостереження був у пацієнтів з ІКМП за застосування консервативної терапії. Встановлено більшу вірогідність даної клінічної події в групі комплексного лікування – з реваскуляризацією та ТСКПК при ІКМП. Виявлено вірогідну асоціацію серцево-судинної летальності з розвитком кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДКМП та збільшення частоти даної події за застосування вентрикулопластики.

Важливим заключенням нашої роботи є те, що, виходячи із запропонованих схем ведення пацієнтів з кардіоміопатіями, незалежно від етіології, потрібно дотримуватись наступних ключових моментів:

1) Першочерговою є верифікація функціонального класу ХСН в тесті з 6-хвилинною ходою, оцінка загального стану хворого, додатково – визначення якості життя за Міннесотським опитувачем та SF-36. Проводиться аналіз перебігу супутнього цукрового діабету (за наявності) та ступеня його компенсації.

2) На наступному етапі важливим є проведення електрокардіографічного дослідження з визначенням ширини комплексів QRS та наявних порушень ритму. При фібриляції передсердь або верифікації шлуночкових екстрасистол хворим проводиться лікування додатково відповідно до рекомендацій. При тривалості комплексу QRS більше 130 мс рекомендовано розглянути можливість ресинхронізуючої терапії.

3) На етапі інструментально-лабораторної діагностики обов'язковим є проведення ехокардіографії з оцінкою систолічної дисфункції лівого шлуночка (при фракції викиду $\leq 40\%$) та визначення рівня натрійуретичного пептиду (≥ 35 пг/мл) або його попередника (≥ 125 пг/мл). Окремо аналізується рівень гемоглобіну, пацієнти з анемічним синдромом розглядаються як група додаткового ризику.

4) Надалі, у пацієнтів з кардіоміопатією проводиться корекція консервативної терапії, оцінюються титри антитіл в парних сироватках на носійство кардіотропних збудників (*Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, вірусу *Rubella*, *Epstein-Barr virus* та *Herpes simplex*) не менш як в трьох пробах, проводиться розрахунок швидкості клубочкової фільтрації.

5) В разі ішемічної кардіоміопатії додатково потрібно проводити оцінку коронарного кровообігу (коронарорентрикулографія).

6) При неефективності консервативного лікування у хворих з ІКМП, при уражених коронарних артеріях, з метою корекції скоротливої функції лівого шлуночка на фоні хронічної ішемії, рекомендовано проводити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові. При одно- або двохсудинному ураженні можливо проведення стентування коронарних

артерій. При ураженні трьох і більше коронарних артерій через 1–3 місяця проводиться коронарне шунтування.

7) При неефективності консервативного лікування при ДКМП, в ідеалі – після компенсації цукрового діабету, корекції анемічного синдрому та застосуванні етіотропного противірусного лікування у носіїв кардіотропних збудників проводиться трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові як самостійна процедура. Вентрикулопластика за Батистою не може бути рекомендована в зв'язку з високою смертністю таких хворих в перші 6 місяців після оперативного втручання.

8) Через 1, 3 та 6 місяців проводиться динамічне спостереження за пацієнтами (якість життя, ЕхоКГ з оцінкою ФВ ЛШ, вміст натрійуретичного пептиду, рівень гемоглобіну, носійство кардіотропних збудників). У пацієнтів з доброю відповіддю на трансплантацію доцільним є повторне введення стовбурових клітин через 12 місяців після первинного введення. У хворих із задовільною та незадовільною відповіддю (висновок заснований на оцінці якості життя, динаміці фракції викиду ЛШ, функціональному класі ХСН) необхідно розглянути можливість трансплантації серця.

Основні положення розділу 7 показано в працях автора: [34], [74].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серцева недостатність є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою, охоплюючи понад 23 млн громадян по всьому світу [158]. Розповсюдження ХСН в західних країнах варіює від 1 до 2 % (5–10 чоловік на 1000 населення), збільшуючись з віком до 10 % і більше серед осіб старше 70 років [259]. Актуальність ХСН набирає чинності з віком: серед осіб 20–29 років поширеність її становить 0,3 % випадків, тоді як в групі пацієнтів старше 80 років цей показник становить близько 70 % [157]. Значущий вплив на розповсюдженість даної патології мають вікові, гендерні, етнічні та соціальні відмінності. Зокрема, поширеність ХСН в країнах з розвинутою промисловістю вище, ніж в країнах, що розвиваються. Однак до 2050 р. зростання числа випадків ХСН прогнозується саме в країнах з менш розвинутою індустрією [31].

Зокрема, за даними Фремінгемського обстеження захворюваність впродовж 30 років життя драматично зростає в популяції з 1,0 % у віковій групі 50–59 років до 10,0 % в групі 80–89 років. Найчастішими причинами ХСН в Європі, а також в нашій країні в останні роки стали ІХС та інфаркт міокарду (ІМ), які зустрічаються у 60–70,0 % стаціонарних хворих та асоціюються, насамперед, з порушенням систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Серед інших причин розвитку ХСН слід зазначити також дилатаційну кардіоміопатію та ревматичну хворобу серця.

В старших вікових групах в основі розвитку ХСН разом з ІХС провідну роль набуває артеріальна гіпертензія (АГ) та гіпертензивне серце, пов'язані з розвитком діастолічної та систолічної дисфункції, чому сприяє також зеншення м'язового компоненту та підвищене утворення фіброзної тканини в міокарді.

Третьою найважливішою причиною ХСН є метаболічні порушення, що які разом з АГ сприяє постійному зростанню кількості пацієнтів з ХСН.

Незважаючи на значні успіхи в терапії СН, існує певна група хворих, в яких традиційні фармакологічні та хірургічні методи лікування є неефективними. Зокрема, до цієї когорти включені пацієнти з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, з великими ділянками післяінфарктного кардіосклерозу або пацієнти, яким вже проводилися різні варіанти реваскуляризації міокарда (черезшкірна балонна ангіопластика, стентування, аортокоронарне шунтування) і для яких повторні втручання є неможливими.

Коронарна реваскуляризація є одим з найбільш адекватних методів відновлення скоротливої здатності лівого шлуночка та функціональних можливостей міокарда при ішемічному генезі ХСН. Проте, ризик смерті таких пацієнтів коливається від 5 до 30 %. Показанням до реваскуляризації у хворих з серцевою недостатністю ішемічної етіології є виражений стеноз коронарних артерій. Лікування серцевої недостатності ішемічного генезу за відсутності стенокардії, з огляду на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень в цій вибірці пацієнтів являє проблему, що не має доказового підґрунтя. І, хоча, в ряді рандомізованих досліджень вивчалася ефективність реваскуляризації міокарда в поєднанні з хірургічною реконструкцією лівого шлуночка з метою зворотнього ремоделювання [136], ймовірність покращення скоротливості міокарда та підвищення ФВ лівого шлуночка є низькою. В той же час, загальноприйнятним є той факт, що вибір між коронарним шунтуванням (КШ) та чрезшкірною реваскуляризацією (ЧШР) повинен здійснюватися на підставі ретельного аналізу анатомії ураження коронарних артерій, очікуваної повноти реваскуляризації, результати окремих досліджень свідчать про те, що КШ має переваги перед ЧШР [229]. Натомість, у багатьох хворих з серцевою недостатністю та зниженою скоротливістю лівого шлуночка ризик серцево-судинної смертності, незважаючи на реваскуляризацію, залишається високим. Відносно ХСН неішемічного генезу, зокрема при ДКМП, то в таких хворих, консервативна терапія, що проводиться згідно існуючих рекомендацій, також

не покращує скоротливу функцію лівого шлуночка. Серед хірургічних втручань операція Батиста покращує якість життя у пацієнтів в термінальній стадії ДКМП, однак может розглядатися лише як «міст» до трансплантації серця. Проте, цільова група АСС/АНА та Європейське товариство кардіологів не рекомендують виконання цієї операції в зв'язку з низькою ефективністю [77]. Враховуючи вищезазначене, в світі іде постійний пошук альтернативних методів, які б дозволили подовжити тривалість життя пацієнтів з рефрактерною стадією СН та покращити її якість. На думку деяких авторів, перспективним паліативним напрямком в лікуванні ХСН є клітинна терапія. Проте, клінічних даних відносно ефективності та безпеки клітинної терапії у хворих з резистентною ХСН в комплексній корекції скоротливої функції лівого шлуночка залишається недостатньо.

Для вирішення вказаних проблем та розробки рекомендацій щодо комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка у пацієнтів з ХСН було розроблене та проведене дослідження, що лягло в основу дисертаційної роботи. Робота проводилась на базі відділу трансплантації та хірургії серця ДУ „Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова” Національної академії медичних наук України. В основу роботи покладені 2 види досліджень – клінічне та експериментальне.

На думку ряду авторів, застосування СКПК є ефективним, порівняно з іншими сімействами СК (зокрема, мезенхімальними), тому що саме в групі СКПК можлива диференціація в будь-які тканини організму з утворенням коммітованих попередників і, в подальшому, зрілих клітин [50]. Можливість вибору шляху диференціації не є строго визначеною, а залежить від впливу безлічі внутрішньоклітинних і зовнішніх чинників [50]. За останні роки відкрито ряд транскрипційних факторів, важливих для внутрішньої регуляції «поведінки» стовбурових клітин, окрім того, велика кількість експериментальних даних свідчить про те, що у виборі подальшого шляху розвитку СК важливу роль відіграє мікрооточення [121].

На першому кроці у власному дослідженні було вивчено особливості перебігу ІКМП у 113 пацієнтів. Досліджувались загальноклінічні, лабораторні, функціональні показники, ехокардіографічні параметри, в тому числі картування деформації, а також якість життя.

У цій роботі за даними гендерного розподілу серед пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією була значна перевага хворих чоловічої статі – 95,6 % (108 чоловіків) до жіночої – 4,4 % (5 жінок). Слід сказати, що на даний час проводиться активний пошук гендерних відмінностей при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Існує поняття "гендерної медицини" [209]. Відомо, що статевий диморфізм визначається різною експресією генів у чоловіків та жінок [177]. Це, як наслідок, може призводити до відмінностей не тільки в фізіологічному стані, але і в перебігу захворювань.

Наші дані співпадають з результатами інших досліджень, в яких доведено, що для розвитку ІКМП найбільш несприятливим є вік 40–60 років [149, 214, 223]. Серед супутніх захворювань при ІКМП наявність післяінфарктного кардіосклерозу в анамнезі є суттєвим фактором ризику з вірогідними показниками *relative risk* 1,67 [1,27–2,20] та *odds ratio* 3,04 [1,74–5,34], чутливістю 66,9 % [57,8–74,9], специфічністю 60,0 % [50,2–69,0].

Факторами ризику в даній групі були надмірна маса тіла ($p < 0,05$) та артеріальна гіпертензія ($p < 0,05$). Пряме співвідношення при ІКМП встановлено між віком та індексом маси міокарда ($r = 0,36$, $p < 0,05$), віком та вмістом попередника натрійуретичного пептиду ($r = 0,26$, $p < 0,05$), зворотнє – між віком та фракцією викиду ($r = -0,28$, $p < 0,05$), віком та сегментарною скоротливістю лівого шлуночка ($r = -0,52$, $p < 0,05$). Із рутинних лабораторних показників верифіковано вірогідну залежність віку хворих з рівнем натріємії ($r = 0,19$, $p < 0,05$) та рівнем сечової кислоти ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Тобто, формуючи уявлення щодо пацієнта з ІКМП, можна сказати, що це пацієнти, в основному, чоловічої статі, віком 40–60 років, що перенесли інфаркт

міокарда в анамнезі, часто – з надмірною масою тіла та артеріальною гіпертензією. Подібні дані отримані в роботах інших вчених [48, 163, 164, 228, 242], проте, гендерні особливості розвитку та перебігу ІКМП потребують додаткового вивчення.

Важливими детермінантами для клінічного перебігу ІКМП були ФК серцевої недостатності та ФВ ЛШ. Зокрема, у власній роботі встановлено вірогідну залежність ряду лабораторних показників від ФК ХСН: більш високий рівень натрію ($p < 0,05$), калію ($p < 0,05$), печінкових трансаміназ – АЛАТ ($p < 0,05$) та АсАТ ($p < 0,05$) при більш високому ФК.

Серед кардіогемодинамічних показників толерантність до фізичного навантаження була співставимою з фракцією викиду лівого шлуночка ($r = 0,26$, $p < 0,05$) та була представлена наступною регресійною залежністю:

$$\text{Толерантність до ФН} = 53,51424 + 0,551747 * \text{ФВЛШ} + 136,8201 - 0,387507 * \text{КСО}$$

Як бачимо із отриманого рівняння, при ІКМП особливого контролю, окрім ФВ ЛШ, потребує також кінцевосистолічний об'єм. В нашій роботі верифіковано прямий зв'язок між КСО, а також КСІ та ризиком 1-річної смертності ($r = 0,25$ та $r = 0,38$, $p < 0,05$).

В роботах інших авторів також вказується, що у хворих з ІКМП іде розвиток ішемічного ремоделювання лівого шлуночка, що являє собою сукупність змін форми, обсягу порожнин і маси міокарда хронічно ішемізованого серця [18]. В таких випадках єдиним способом лікування хворих стає комплексне хірургічне втручання, спрямоване на відновлення кровопостачання міокарда та надання лівому шлуночку його первісної форми та об'єму.

При доплерографічному дослідженні у хворих з ІКМП абсолютну перевагу (76,1 %) становив III тип діастолічної дисфункції, 23,9 % – II тип. Важливим прогностичним показником та критерієм більш важкого перебігу ІКМП був тиск в легеневій артерії та розміри нижньої порожнистої вени ($p < 0,05$). В даній когорті встановлено вірогідний зв'язок між систолічним

тиском в легеневій артерії та ризиком 1-річної та 3-річної смертності ($r=0,25$ та $r=0,28$, $p<0,05$).

Подальшою задачею була оцінка діагностичної та прогностичної ролі натрійуретичного пептиду при ІКМП. Прогностичне значення рівня BNP як довготривалого чинника, що визначає смертність при серцево-судинних захворюваннях, за даними досліджень, є високим [71]. В першу чергу, BNP є предиктором несприятливого результату у хворих з ХСН. Так, в роботі Gupta D. K. et al. [116] рівень $BNP<430$ пг/мл мав 96 %, а <800 пг/мл – 94 % негативне прогностичне значення, тоді як у померлих хворих від декомпенсації ХСН спостерігався підйом в середньому до 990 пг/мл.

Також підвищення NT-proBNP є найбільш раннім і чутливим маркером дисфункції серця [55, 103, 193]. Дослідження рівня NT-proBNP у пацієнтів з ІКМП є категорією окремого інтересу.

У даній роботі рівень NT-proBNP був об'єктивним підтвердженням вираженості ХСН при ІКМП та складав в середньому $917,9\pm 499,9$ пг/мл (від 178,2 до 3010 пг/мл). З метою оцінки порогових концентрацій proBNP для діагностики ІКМП використовували процедуру побудови ROC-кривих.

При підрахунку AUC отримано результат $77,3\pm 6,18$ % ($65,2-89,5$ %) ($p<0,001$ при порівнянні з показником 50 %). Найбільш оптимальною величиною в якості діагностично значимого діапазону для верифікації ІКМП був вміст proBNP від 812,2 до 1212,8 пг/мл.

Серед маркерів перенесених інфекцій високий рівень IgG до CMV та *Toxoplasma gondii* встановлено у 82,3 та 62,9 % пацієнтів з ІКМП. У 79,7 % хворих було виявлено високий рівень IgG до вірусу Epstein-Barr, у 76,1 % – до *Virus rubella*, до *Herpes simplex* 1-2 антитіла верифіковані у 69,9 % обстежених.

За даними кононарографії патогномонічною ознакою при ІКМП було важке ураження коронарних артерій. Зокрема, односудинного ураження коронарних артерій не виявлено, двохсудинне ураження встановлено у 23,9 % пацієнтів, трьохсудинне – у 76,1 %; частота типу С ураження коронарних

артерій переважала над іншими рентгеноморфологічними формами 52,2 % (тип А – 10,6 %), тип В – 37,2 %).

Стосовно дослідження 53 хворих з дилатаційною кардіоміопатією згідно гендерного розподілу була абсолютна перевага пацієнтів чоловічої статі (51 чол.) проти жіночої (2 чол.), проте, на відміну від ІКМП, де причиною захворювання було важке ураження коронарних артерій, у 64,2 % пацієнтів з ДКМП був ідіопатичний характер захворювання, в 13,2 % випадках вона носила сімейний характер, у 22,6 % був зв'язок з вірусною інфекцією. Найбільшим несприятливим періодом був вік хворих до 40 років.

Найбільш інформативним неінвазивним методом діагностики при ДКМП була трансторакальна Ехо-КГ, де виявлено достовірне збільшення кінцево-діастолічного та кінцевосистолічного збільшення розмірів лівого шлуночка ($p < 0,05$), розширення правого шлуночка ($p < 0,05$), глобальне зниження насосної функції міокарда ЛШ зі зниження фракції викиду (ФВ, %) ($p < 0,05$) та фракції укорочення ($p < 0,05$), підвищення систолічного тиску в легеневій артерії ($p < 0,05$)

Проте, в подальшому при ЕхоКГ, нашою задачею було провести дослідження діагностичної чутливості ЕхоКГ показників. Зокрема, за межеве значення КДО приймалося 216 мл – вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії, порівняно з ішемічною, зростала на 15,0 %. При зростанні більше 117,0 % від розрахункового, КДІ зростав верифіковано, показник мав достатню діагностичну чутливість (81,1%[68,6–89,4]) та специфічність 48,7%[39,6–57,7] при співставленні з ІКМП. Систолічна дисфункція з фракцією викиду менше 30,0% діагностувалась у 81,0 % хворих з ДКМП та 78,0 % пацієнтів з ІКМП, тому дана ознака не була вірогідно значимою для диференційної діагностики цих двох станів (RR – 1,04[0,88–1,22], OR – 1,19[0,53–2,71]).

На відміну від фракції викиду, для ДКМП був значимим показник, що характеризує фракцію укорочення лівого шлуночка з межовим значенням 17,1 %, вірогідністю верифікації ДКМП при цьому значенні – 83,0 %,

приростом абсолютного ризику – 39,0 %, а також вірогідним відносним ризиком – 1,88[1,48–2,39] та шансами – 6,16[2,75–13,8]. Діагностична чутливість зменшення фракції укорочення ЛШ з межовим показником у 17,1 % становила 83,0[70,8–90,8], специфічність була більшою за 50,0 %, AUC для ознаки становила 69,4[62,6–76,2].

Ехокардіографічні зміни на мітральному клапані були вірогідною діагностичною ознакою при ДКМП відносно ІКМП. Зокрема частота верифікації ДКМП при співвідношенні кільце/передня стулка більше 1,3 становила 81,0 %, RR – 3,63[2,48–5,33], OR – 14,96 [6,53–34,4]), чутливість (81,1[68,6–89,41]), специфічність (77,7[68,7–84,6]), Area under Curve – 79,4[72,8–86,0]).

Вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії при розширенні мітрального кільця більше 35 мм становила 98,0 %, RR – 1,95[1,61–2,35], OR – 51,09 [6,83–383,8], з чутливістю (98,1[90,0–99,6]), специфічністю (49,5[40,5–58,64]), AUC становило – 73,8%[68,9–78,8]. Скоротливість мітрального кільця в систолу менше на 25,0 % визначалась при дилатаційній кардіоміопатії в 85,0 % випадків, з вірогідними показниками відносного ризику (1,68[1,36–2,09]) та відношення шансів (5,53[2,39–12,8], чутливістю ознаки – 84,9%[72,9–92,1], специфічністю 49,5%[40,5–58,6], показником AUC – 67,2%[60,6–73,9].

За даними спекл-трекінгу при ДКМП найбільш суттєво зменшувались показники поздовжньої глобальної систолічної деформації ($p < 0,05$), на відміну від ІКМП, де найбільш вразливими були показники трансмуральної деформації ($p < 0,05$).

Міжшлуночкова асинхронія більше 40 мс при ДКМП була виявлена у 71,7 % пацієнтів, на відміну від ІКМП, де дана ознака виявлялась у 35,3 %. Прогностична цінність міжшлуночкової асинхронії для верифікації ДКМП підтверджена високими показниками чутливості – 71,7%[58,4–82,0], специфічності 64,6%[55,4–72,8], а також AUC 68,1%[60,7–75,6].

На відміну від ішемічної кардіоміопатії, при дилатаційній інтактні коронарні артерії були виявлені у більшості пацієнтів (84,9 %), гемодинамічно значиме ураження в басейні однієї коронарної артерії було у 11,3 % пацієнтів, двох коронарних артерій – у 3,8 %.

В нашому дослідженні у 47,2 % пацієнтів (25 чол.) при розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта було виявлено ХНН II-III ст. з лінійною регресійною залежністю між скоротливою здатністю ЛШ та КФК у вигляді рівняння:

$$ШКФ=55,88823+0,436034*ФВЛШ$$

Високий рівень proBNP – 1219,0±382,4 пг/мл відображав перебіг ДКМП та співвідносився з важким контингентом пацієнтів з даною патологією. Окрім того, вміст pro-BNP при дилатаційній кардіоміопатії був вищим порівняно з ішемічною (p<0,05).

При ДКМП та ІКМП у хворих формується хронічна імунна недостатність, що є характерною для запального процесу та зумовлює неадекватність ефektorних системного імунної відповіді на антигенну агресію за рахунок порушення клітинної, гуморальної та неспецифічної ланок імунітету, балансу імунокомпетентних В і Т-лімфоцитів, ідентифікації внутрішніх та зовнішніх антигенів, функції фагоцитозу, продукції антитіл первинного та вторинного гуморального реагування [37]

У власній роботі, за результатами лабораторного дослідження сироватки крові на визначення вмісту IgG до ДНК кардіотропних збудників, було встановлено персистенцію герпесу 1 та 2-го типів у 69,8 % хворих, цитомегаловірусу у 32,1 %, вірусу Епштейн-Барра у 81,1 %, вірусу краснухи – у 50,9 %, *Toxoplasma gondii* – у 30,2 % пацієнтів.

Стосовно показників якості життя, найбільш негативний вплив ДКМП позначився на повсякденній фізичній активності (PF) та здійсненні рольової функції унаслідок поганого фізичного стану (RP, p<0,05), на здійсненні повсякденної діяльності у зв'язку з болем (BP, p<0,05), внаслідок погіршення

емоційного стану (RE, $p < 0,05$), а також на соціальному функціонуванні (SF, $p < 0,05$).

Наступним етапом дисертаційної роботи були експериментальні дослідження з використанням 150 білих статевозрілих мишах-самках лінії FVB. Застосовувались методи: електрокардіографія, модифікований тест примусового плавання, морфологічне дослідження препаратів міокарда. В групі ізопротеренол-індукованої моделі ураження підшкірно вводили розчин ізопротеренола в дозі 100 мг/кг 5 днів поспіль. Початковою (0) добою створення моделі вважали останню добу введення ізопротеренола. В групі порівняння тварин, при порівнянні різних методик моделювання ураження, вводили 0,4 мл 0,9 % розчину NaCl підшкірно. Вимір показників збудливості та провідності, толерантності до фізичного навантаження проводився до початку експерименту, на 4, 7 та 11 тижнях після моделювання.

Через 4 тижні після формування ізопротеренол-індукованої моделі пошкодження міокарду, час першого періоду активного плавання був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) щодо контролю, а через 7 та 11 тижнів знизився в 1,95 ($p < 0,05$) та 2,16 разів ($p < 0,05$) порівняно з вихідним станом. Основними ЕКГ-ознаками ураження міокарду в моделі були: подовження тривалості зубця Р ($p < 0,05$), комплексу QRS ($p < 0,05$) та інтервалу QT ($p < 0,05$). Найбільшу діагностичну цінність ЕКГ-ознак було доведено за параметрами тахікардії ($p < 0,05$), наявності шлуночкових екстрасистол ($p < 0,05$), розширення комплексу QRS ($p < 0,05$), розщеплення комплексу QRS ($p < 0,05$).

Серед морфологічних параметрів, отриманих при біопсії міокарду на ізопротеренолової моделі ураження, найбільшою діагностичною цінністю були гетерохоматизація ядер кардіоміоцитів ($p < 0,05$), набряк цитоплазми ($p < 0,05$) та розриви ланцюжків кардіоміоцитів ($p < 0,05$), звивистість ланцюжків ($p < 0,05$) та контрактири ($p < 0,05$), набряк периваскулярного простору ($p < 0,05$) та наявність фіброзогенезу ($p < 0,05$).

Дані, отримані нами при морфологічному дослідженні в експерименті, співставляються з результатами інших робіт, де при кардіоміопатіях та

зниженій скоротливості ЛШ, при мікроскопічному дослідженні біоптатів та аутоптатів ЛШ було відзначено наявність периваскулярного фіброзу, дисконкомплексції тяжів кардіоміоцитів, глибокий розпад міофібрил та перинуклеарна вакуолізація. В багатьох зразках міокарда ЛШ також спостерігалась гіпертрофія кардіоміоцитів (КМЦ), з вогнищами фіброзної тканини. Іноді в аутопсійному матеріалі ЛШ також виявлялися розщеплення і розгалуження КМЦ, набряк, розширення перикапілярного простору та повнокров'я капілярів, дифузний та виражений кардіофіброз. Іноді при біопсії зустрічалися контрактири, гіпертрофовані ядра та ліпофусцинові включення [4].

В нашому дослідженні тваринам основної групи через 3 тижні після створення моделі проводили трансплантацію СК в об'ємі 100 мкл ($1 \cdot 10^6$ ядровмісних клітин). Серед побічних дій в даній групі було виявлено тахікардію ($p < 0,05$), поглиблення депресії сегменту ST ($p < 0,05$), розширення комплексу QRS ($p < 0,05$). Проте, всі побічні реакції були тимчасовими та проходили до 11 тижня спостереження. Летальних випадків після ТСКПК впродовж контрольованого періоду спостереження зареєстровано не було.

Було верифіковано покращення результатів навантажувальних тестів через 4 тижня після трансплантації СКПК ($p < 0,05$), а через 8 тижнів отримано позитивну динаміку щодо зменшення патологічних ЕКГ-ознак, з вірогідними змінами за всіма показниками – зменшення тахікардії ($p < 0,05$), зменшення частоти розщеплення комплексу QRS ($p < 0,05$) та депресії ST ($p < 0,05$).

Окрім того, у власному дослідженні доведено високу ефективність трансплантації СКПК щодо ряду морфологічних ознак – зменшення набряку ядер кардіоміоцитів ($p < 0,05$), звивистості ланцюжків ($p < 0,05$) та контрактур ($p < 0,05$) кардіоміоцитів, набряку периваскулярного простору ($p < 0,05$), міграції клітин до периваскулярного простору ($p < 0,05$), частоти фіброзогенезу ($p < 0,05$).

Подібні результати отримані також в інших експериментальних роботах.

Зокрема, в серії досліджень, проведених Н. Tuzy з співавторами показано, що у щурів після хірургічно викликаного інфаркту та наступній стимуляції циркулюючих мезенхімальних стовбурових клітин посилюється їх мобілізація та специфічний хоумінг в серцевий м'яз [240]. Також автори вказують, що стовбурові клітини на кордоні зони міокардіального пошкодження перетворюються в кардіоміоцити, що підтверджувалося їх ультраструктурними особливостями. В цій же роботі показано відсутність будь-яких довгострокових побічних ефектів СК.

Тобто, трансплантація СКПК в експерименті в нашому дисертаційному дослідженні призводила до підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення ознак порушення провідності та збудження, а також до активації процесів регенерації, доведених на морфологічному рівні.

Можливість ефективної пізньої реваскуляризації коронарного русла вже давно привертає увагу кардіологів. Так, в дослідженні Horie et al. [132.] при порівнянні результатів випадково відібраних хворих з пізньої інтервенцією (n=44) та терапевтичним лікуванням (n=39) з оклюзованою лівою коронарною артерією, виявлено значиме зменшення КСО і збільшення ФВ ЛШ, а також зниження ускладнень протягом наступних 5 років у хворих після ангіопластики. В аналогічному дослідженні у 66 хворих з відкладеною ангіопластиком через 12 місяців верифіковано значне зменшення КСО ЛШ порівняно з терапевтичною групою [254]. В іншій роботі відзначено, що пізня реканалізація збільшує фракцію викиду та скоротливість міокарда, проте не впливає на кінцеві об'єми ЛШ [227]. Однак в жодній з цих робіт не досліджували хворих на ішемічну кардіоміопатію.

Стосовно нашого дослідження, то для оцінки ефективності ТСКПК в кардіохірургічному стаціонарі першим завданням було проведення спостереження в ранньому (до 7 діб) та пізньому (до 30 діб)

післяопераційному періодах. Середня тривалість періоду госпітального спостереження становила $25,0 \pm 4,20$ діб (19,0–33,0 діб).

Згідно отриманих результатів, розвиток ЛШН у хворих з ІКМП був найвищим при проведенні КШ (18,4 %). Трансплантація СКПК додатково до процедури реваскуляризації знижувала цей ризик до 10,0 %.

Доля хворих, яким проводилось КШ потреба в інотропній підтримці складала 34,2 %, що було більше, порівняно з групами стентування (22,8 %) та ТСКПК (20,0 %), з вірогідно більшою тривалістю у вказаній групі ($p < 0,05$). Подібну закономірність виявлено за аналізу тривалості респіраторної підтримки ($p < 0,05$) та тривалості знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ($p < 0,05$). Тобто, найбільш несприятливий перебіг був у хворих, яким проводилось коронарне шунтування, натомість процедура ТСКПК за цими показниками добре переносилась.

В нашій роботі серед пролікованих хворих з ІКМП, зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче $30 \text{ мл/м}^2/\text{хв.}$ виникало у 8,6 %, з дещо вищим абсолютним ризиком при застосуванні процедури ТСКПК. Постішемична аноксична енцефалопатія в перші 7 днів виникала у 5,4 %, при цьому найбільш несприятливою процедурою було коронарне шунтування (7,9 %), проти стентування (2,9 %) та ТСКПК 5,0%.

За оцінки порушень ритму та провідності в ранньому післяопераційному періоді транзиторна АВ-блокада ІІВ-ІІІ ступенів виникала в 3,2 % клінічних випадків, причому лише під час КШ ($\chi^2 - 3,439$, $p = 0,05$). В усіх випадках атріовентрикулярна блокада була проксимальною, не призводила до порушень гемодинаміки, повністю зникла на восьму-дев'яту добу після операції. Частота суправентрикулярної аритмії сягала 8,6 %, з піком розвитку на 2–3 добу. В групі КШ частота суправентрикулярної тахікардії була більшою (15,8 %), ніж в групах стентування (2,8 %) та реваскуляризації з ТСКПК (5,0 %). Летальних подій в ранньому післяопераційному періоді в жодній з груп не зареєстровано.

Для аналізу віддалених ефектів клітинної терапії через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації в роботу включено 113 пацієнтів, в тому числі 20 чол. Групи порівняння, де призначалась тільки консервативна терапія.

У зв'язку з тим, що до- та інтраопераційне морфологічне дослідження міокарда не можна рекомендувати в якості скринінгового методу, перспективним для розробки віддаленого прогнозу та ефективності є виявлення молекулярних предикторів. Одним із кандидатів на молекулярні маркери прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) є попередник натрійуретичного пептиду [13]

В нашому дисертаційному дослідженні встановлено, що через 6 місяців після трансплантації має місце вірогідне зниження вмісту proBNP в порівнянні з групами, де проводилось хірургічне та консервативне лікування. При цьому, хворі були розподілені на дві групи – кластер 1 – «добрі відповідачі», кластер 2 – «задовільні відповідачі». В кластері 1 зниження proBNP становило більше 50,0%, в кластері 2 – менше 50,0%. Виявлено, що пацієнти з супутньою артеріальною гіпертензією, вищим рівнем холестеролу та ЛПНЩ вірогідно частіше були «поганими відповідачами» на ТСКПК, проте цукровий діабет частіше зустрічався у «добрих відповідачів».

На думку Гутор С. С. та співав. концентрація proBNP в плазмі крові відображає патологічні процеси, що відбуваються в міокарді хворих ІКМП [13].

Окрім того, в нашій роботі верифіковано, що після ТСКПК спостерігаються вірогідно більш високі показники спонтанного ($p < 0,05$) та стимульованого НСТ-тесту ($p < 0,05$), а також вищі показники фагоцитарної активності мононуклеарів ($p < 0,05$). Підвищення показників НСТ-резерву та зниження фагоцитарної активності моноцитів відмічено через 12 місяців ($p < 0,05$).

Вірогідність виявлення високих титрів антитіл до збудника Cytomegalovirus коливалась від 35,0 % (група консервативної терапії) до 44,7 % (група, де було проведено коронарне шунтування). Частота виявлення

антитіл до *Toxoplasma gondii* через 12 місяців спостереження була найменшою в групі, де проводилась реваскуляризація з ТСКПК, до вірусу *Rubella* у пацієнтів з ІКМП коливалось від 25,0 до 28,5 %, з найбільшими шансами в групі, де проводилось стентування коронарних артерій. Проте, було доведено, що за показником абсолютного ризику (АР, %), частота виявлення антитіл Epstein-Barr virus у пацієнтів з ІКМП через 12 місяців спостереження була найбільшою в групі, де проводилась реваскуляризація з ТСКПК – 30,0 % в порівнянні з іншими групами, де частота виявлення коливалась від 18,4 до 30,0 %. Подібну закономірність з високим титром встановлено до вірусу *Herpes simplex* 1-2.

Таким чином, виявлення вірусспецифічного генетичного матеріалу в сироватці крові вказує на наявність в організмі пацієнтів з ІКМП активної вірусної інфекції. Отримані дані обґрунтовують практичну необхідність, при наявності анамнестичних і клінічних показань, здійснення вірусологічного обстеження пацієнтів з ІКМП з метою виявлення можливих факторів ризику.

За аналізу якості життя, застосування консервативної терапії не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності за 12 місяців. Впровадження коронарного шунтування та стентування коронарних артерій покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 6-му місяці спостереження, проте з наступним обмеженням активності через 12 місяців. Приймаючи за критерій покращення якості життя зниження балів MLHFQ на 50,0 % порівняно з вихідним рівнем, приріст терапевтичної ефективності життя при трансплантації СКПК через 12 місяців спостереження становив 75,0 % порівняно з консервативною терапією, 53,7 % – порівняно з коронарним шунтуванням та 48,6 % порівняно зі стентуванням коронарних артерій. Доведено суттєве підвищення «шансів» досягнення даного ефекту, а також вірогідне Cumulative Odds Ratio - 4,85[2,44–9,64]. Слід також наголосити, що «добрими відповідачами» на лікування стовбуровими клітинами були 16 пацієнтів (80,0 %), в яких покращення якості життя відбувалось на 50,0 % або вище.

Під час Ехо-КГ при додаванні терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові приріст ФВЛШ через 6 міс. становив 34,3 % ($p < 0,05$), при цьому ефект зберігався впродовж 12 місяців спостереження. Подібну тенденцію за параметрами встановлено відносно ударного індексу за рахунок зменшення кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів та індексів.

При вивченні показників локальної скоротливості відповідь на лікування стовбуровими клітинами пуповинної крові була найкращою в базальних та середніх сегментах ($p < 0,05$). Окрім того, під час картування деформації хворі, за відповіддю на ТСКПК були поділені на «добрих» та «задовільних» респондентів. В кластері «добрих» відповідачів верифіковано вірогідне покращення параметрів, що відображають повздовжню та трансмуральну, проте не циркулярну деформацію.

За даними дослідників, у хворих з серцевою недостатністю при наростанні функціонального класу захворювання відзначається прогресивне зниження поздовжнього стрейна ЛШ [156]. Причому, зниження глобального поздовжнього стрейна наділено більшою прогностичною значущістю в оцінці ризику смерті, ніж ФВ ЛШ [232]. Stanton T. et al. підкресле також еквівалентно поганий прогноз при ФВ ≤ 35 % та значення поздовжнього стрейна менш – 12 % [232]. Метааналіз клінічних даних пацієнтів з хронічною ішемією міокарда, показав, що за застосування СКПК у вигляді монотерапії призводить до значного клінічного покращення – зменшення показників смертності, покращення якості життя, підвищення стійкості до фізичних навантажень, збільшення скоротливої функції серця та перфузії міокарда в порівнянні з контролем [101]. У дослідженні TOPCARE-DCM зафіксовано достовірне поліпшення скоротливості міокарда та збільшення фракції викиду лівого шлуночка приблизно на 5 %. В роботі групи B. Vrtovec збільшення фракції викиду склало 5,7 %. Ці зміни показників асоціювалися з неангіогенезом, покращенням локального кровотоку, зростанням стійкості до фізичних навантажень за даними тесту 6 хвилинної ходи [246].

Окрім того, інші дослідники вказують, що за застосування лише інтервенційних втручань при хронічній ішемії міокарда у віддаленому післяопераційному періоді у 10–35 % хворих відбувається повернення гемодинамічних та анатомічних показників серця до доопераційного значення, тобто відбувається повторне ремоделювання та прогресування серцевої недостатності [19]. Тобто, на нашу думку, корекція скоротливої функції лівого шлуночка у хворих з важкою ХСН на фоні хронічної ішемії міокарда повинна бути комплексною процедурою.

На наступному етапі нашої роботи проводився аналіз специфічних ускладнень після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Коливання середньої ЧСС після ТСКПК були статистично невірогідними ($p > 0,05$). Епізодів поліморфної шлуночкової тахікардії, подовження корегованого по ЧСС інтервалу QT (QTc) та епізодів брадикардії з ЧСС в післятрансплантаційному періоді виявлено не було. Епізоди асистолії більше 1,5 с за весь період спостереження зареєстровані в 5,0 % випадків після 6 міс. посттрансплантаційного періоду, були поодинокими та не мали клінічних наслідків. Також, після ТСКПК при ІКМП було зафіксовано зниження відносної кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій.

Окрім того, було доведено зниження 1-річної серцево-судинної та загальної смертності на 10,0 %, з вірогідними значеннями відносного ризику 4,0 [0,97–16,6] та відношення шансів 6,00 [1,08–33,3] проти групи, де застосовувалась консервативна терапія, зниження смертності на 18,9 % порівняно з КШ, на 18,6 % – порівняно зі стентуванням. Шанси виживаності у хворих з ІКМП підвищувались в 1,6 та 1,7 разів при доповненні консервативного лікування хірургічним (КШ та стентування КА), в 6,0 разів при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Слід відмітити, що летальні випадки були зареєстровані серед пацієнтів, первинно стратифікованих як «задовільні відповідачі». Аналізуючи імунологічні показники серед групи «задовільні відповідачів»,

виявлено вірогідно вищий показник спонтанного та стимульованого НСТ-тесту ($p < 0,05$), зниження показників резерву ($p < 0,05$). Також несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком, вірогідними RR та OR, були асоціації з персистенцією *Cytomegalovirus* ($p < 0,05$), *Epstein-Barr virus* ($p < 0,05$) та *Herpes simplex 1-2* ($p < 0,05$).

Таким чином, власні результати комплексного лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю та ІКМП показали, що ТСКПК є безпечною процедурою та добре переноситься.

Отримані дані співставляються, зокрема, з дослідженням Джолдасбекової А. У. та співав., де ТСК була високоефективною та безпечною. В цій роботі вказується, що в жодного хворого після ТСК не було відзначено розвитку онкологічних захворювань, імунних реакцій, загострення запальних захворювань, які загрожують порушенню ритму серця, погіршенню перебігу хронічної ішемії міокарда, розвитку або прогресуванню хронічної серцевої недостатності. Натомість, на тлі клітинної терапії зменшувалась порожнина лівого шлуночка, покращувалась систолічна функція міокарда, знижувалася ФК ХСН за NYHA, що підтверджувалось вірогідним зниженням раннього біологічного маркера серцевої недостатності - натрійуретичного пептиду [15].

Наступним завданням нашого дослідження був аналіз ефективності та безпеки комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка у хворих з ДКМП, вірогідності клінічних подій в ранньому (до 7 діб), пізньому (до 30 діб) післяопераційному періодах, а також при тривалому проспективному спостереженні впродовж 12-місяців.

Для реалізації даної мети проведено проспективне спостереження у 53 пацієнтів, з них 33 хворим проводилась вентрикулопластика за методом Батисти, у 20 чол. – ТСКПК, 20 хворих приймали виключно консервативну терапію.

Встановлено, що середня тривалість періоду госпітального спостереження була значно меншою за застосування ТСКПК ($p < 0,05$) проти

лівошлуночкової вентрикулопластики. Потреба у ВАБ-контрапульсації виникала лише під час проведення вентрикулопластики лівого шлуночка, проте не при ТСКПК, а ризик виникнення лівошлуночкової недостатності при проведенні вентрикулопластики верифікується в 51,5 % випадків. Застосування інотропної підтримки в разі лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою потребували 100,0 % пацієнтів, з них 81,8 % потребували інотропної підтримки, більше 48 год., на відміну від процедури ТСКПК, де інотропна підтримка не застосовувалась.

Загальна тривалість знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної в разі застосування вентрикулопластики була $69,4 \pm 12,1$ год., при ТСКПК – $3,4 \pm 1,2$ год. Серед ускладнень вентрикулопластики в ранньому післяопераційному періоді були гостра постішемична аноксична енцефалопатія (11,3%, RR – 36,5 [4,55–294,9], OR – 44,4 [5,16–384,8]) та рання післяопераційна летальність в 11,3 % випадків.

Абсолютний ризик розвитку ниркової дисфункції був вищим при застосуванні процедури ТСКПК – 25,0 проти 9,0 %, проте різниця була невірогідною за показниками відносного ризику ($0,36 [0,097–1,36]$, $p > 0,05$) та відношення шансів ($0,30 [0,06–1,43]$, $p > 0,05$). Серед побічних дій ТСКПК у 2-х хворих при ТСКПК спостерігалось раптове зниження систолічного артеріального тиску більше ніж на 20,0 % від вихідного (менше 100 мм.рт.ст.), що не супроводжувалось ознаками гострої лівошлуночкової недостатності.

Ризик виникнення порушень АВ-провідності (блокади ІІВ-ІІІ ступенів) в перші 7 діб становив 12,0 % при вентрикулопластиці та 5,0 % при ТСКПК, і, хоча, різниця між групами за RR та OR була невірогідною, при вентрикулопластиці у всіх хворих з АВ-блокадою застосовувалась тимчасова електрокардіостимуляція, а в 2-х випадках виникла тривала потреба в електрокардіостимуляції. В той же час, при ТСКПК у хворих з ДКМП не виявлено аритмогенного ефекту, на відміну від вентрикулопластики, де спостерігався приріст числа хворих з високими класом ШЕ в ранньому

післяопераційному періоді ($p < 0,05$). За аналізу віддалених проаритмогенних ефектів при ТСКПК поліморфної шлуночкової типу Torsade de pointes, подовження QTc., епізодів брадикардії до 40 уд/хв. та асистолії більше 1,5 с. за у післятрансплантаційному періоді не спостерігалось. До 3-го місяця спостереження після ТСКПК було зафіксовано зниження відносної кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій ($p < 0,05$). Виключення становили 2 пацієнти, в яких верифіковано підвищення до V класу шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolf, які в подальшому були віднесені до групи кардіальної летальності. Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що сама процедура трансплантації СКПК при ДКМП не підвищувала ризик ШЕ. Проте, наявність ДКМП як така є проаритмогенним станом для пацієнтів.

В роботах інших авторів вказується, що найбільш частими патологічними ЕКГ-ознаками, які верифікуються у 45,0 % пацієнтів з ДКМП є наступні: відсутність наростання амплітуди зубця R та глибокий зубець S в правих грудних відведеннях (V1-V4), а також високий зубець R в лівих грудних відведеннях (V5-V6). Шлуночкові порушення ритму серця за даними Холтерівського ЕКГ-моніторингу зустрічаються у 76 %, а у 65 % мають місце шлуночкові аритмії високих градацій. Таким чином, патологічні ЕКГ-зміни в даному випадку, в тому числі в нашій роботі є, скоріше, проявом самої ДКМП, ніж ускладненнями процедур венстрикулопластики та трансплантації стовбурових клітин [25].

За результатами аналізу віддалених ефектів венстрикулопластики та терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові порівняно з консервативною терапією, середня ФВ ЛШ в групі консервативного лікування знизилась через 1 рік на 10,5 % від вихідної ($p < 0,05$), в групі венстрикулопластики був характерним приріст ФВ ЛШ на 21,9 % через 6 місяців контрольованого спостереження ($p < 0,05$), з наступним вірогідним зниженням ФВ на 38,1 % через 12 місяців ($p < 0,05$). При трансплантації СКПК характерним був приріст ФВЛШ на 21,8% через 6 міс. ($p < 0,05$), з

подальшим збереженням даної тенденції впродовж 12 місяців спостереження.

Встановлено, що при трансплантації СКПК вірогідно покращуються параметри систолічної (S , v , $p < 0,05$) та діастолічної (e , a , $p < 0,05$) функцій лівого шлуночка, натомість за застосування консервативної терапії та вентрикулопластики за Батистою зміни були невірогідними. При оцінці показників посеgmentарної деформації лівого шлуночка після ТСКПК відмічено вірогідне покращення параметрів, що відображають повздожню ($p < 0,05$), трансмуральну ($p < 0,05$), а також циркулярну ($p < 0,05$) деформацію.

Комплексна корекція скоротливої функції лівого шлуночка із застосуванням процедури Батиста покращувала показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 40,3 % через 6 місяців спостереження, з наступним погіршенням до 12 місяців спостереження. За застосування процедури трансплантації отримано вірогідне покращення якості життя за Міннесотським опитувачем ($p < 0,05$) та SF-36 ($p < 0,05$) до 6 місяця зі збереженням отриманого результату до 12 місяців. За SF-36 покращувались показники якості життя як фізичного ($p < 0,05$), так ментального ($p < 0,05$) здоров'я.

В порівнянні з групами, де проводились вентрикулопластика та консервативне лікування, на фоні ТСКПК при ДКМП отримано більшу ефективність щодо вмісту proBNP як за середніми показниками ($p < 0,05$), так і за показниками абсолютної ефективності, де за критерій приймали зниження на 50,0 % від вихідного ($p < 0,05$).

За аналізу вмісту ІЛ між даною групою та групами, що отримували консервативне та хірургічне лікування при ДКМП встановлено більш високі рівні ІЛ-2 ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$) та ІЛ-10 ($p < 0,05$), в групах, що не піддавались процедурі трансплантації.

Стосовно значення рівня прозапальних біомаркерів при ДКМП існує низька досліджень, які підтверджують патогенетичне значення запальної реакції при кардіоваскулярній патології [2, 3, 37]. Вчені вважають, що

реалізацію запалення при ДКМП, його тривалість і результат визначають такі цитокіни, як ІЛ-8 та ІЛ-10, фактор некрозу пухлин ФНП- α , запальний моноцитарний білок хемокін MCP-1 [183].

Ці цитокіни відіграють важливу роль медіаторів та регуляторів всього процесу запалення, забезпечують його стадійність і прогноз [32]. Вони ж є основними біомаркерами запалення і нестабільності судин [183]. Відомо, що в прозапальну стадію запалення при будь-яких захворюваннях вміст і продукція прозапальних цитокінів підвищується, а в протизапальну стадію їх рівень знижується, що забезпечує узгодженість і адекватність їх впливу. Однак, при хронічному перебігу захворювання, продукція основного регулятора всієї системи запалення ІЛ-8 знижується. При неадекватній та тривалій реакції запалення збільшення прозапальних цитокінів ФНП- α та MCP-1 в поєднанні зі збільшенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 спричиняє шкідливу дію на тканини міокарда та сприяє прогресуванню серцевої недостатності.

В нашому дослідженні вірогідно більш високі показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту ($p < 0,05$), а також вищі показники фагоцитарної активності мононуклеарів ($p < 0,05$) спостерігались у пацієнтів з ХСН та дилатаційною кардіоміопатією лише впродовж 1-го місяця порівняно з референсними значеннями. Натомість вже через 6 місяців після ТСКПК відмічено нормалізацію параметрів НСТ-тесту та фагоцитарної активності моноцитів в групі спостереження. Алергічні реакції під час проведення ТСКПК у пацієнтів з ДКМП не зареєстровані.

На даному етапі дисертаційної роботи встановлено, що позитивний титр IgG в парних сироватках до *Cytomegalovirus* виявлявся у 45,2 % пацієнтів, *Toxoplasma gondii* – у 30,1 %, вірусу *Rubella* – у 21,9 %, *Epstein-Barr virus* – у 38,4 %, *Herpes simplex* 1-2 – у 47,9 % хворих з ДКМП. Проте, за частотним розподілом, наявність кардіотропних вірусів, не залежала від обраного методу лікування та виявлялась в усіх групах хворих з ДКМП.

Ризик загальної та серцево-судинної летальності впродовж 12 місяців

проспективного спостереження становив 30,0 % в групі консервативної терапії, 54,5 % за застосування венстрикулопластики, 15,0 % – при ТСКПК. Доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 15,0 % проти групи, де застосовувалась консервативна терапія. Натомість, результати лівошлуночкової венстрикулопластики за Батистою за показником 1-річної летальності були незадовільними.

Встановлено, що несприятливою асоціацією, з високим додатнім ризиком, вірогідними RR та OR для кардіальної летальності при ДКМП, були асоціації з *Cytomegalovirus* ($p < 0,05$) та *Epstein-Barr virus* ($p < 0,05$).

При прогнозуванні віддалених результатів оперативного лікування на фоні ДКМП в роботах зарубіжних вчених увага приділяється, скоріше, морфологічним особливостям міокарду [38,133]. Зокрема, в дослідженні інтраопераційних біопсій міокарда в роботі Шипулина В. М. та співав. доведено, що прогностичними критеріями прогресивного післяопераційного ремоделювання ЛШ у хворих з ДКМП є наявність патоморфологічної картини міокардиту в поєднанні з низьким значенням паренхіматозно-стромального співвідношення менше 1,5, трофічного індексу менше 0,010, а також високого показника зони перикапілярної дифузії більше 1000 мкм та індексу Керногана більше 1,6. В той же час, прогностичне значення кардіотропних збудників у хворих з ДКМП після процедури ТСКПК на сьогоднішній день не вивчалось.

Заключним етапом дисертаційної роботи було запропонувати критерії відбору на інтервенційні методики та ТСКПК, а також створити прогностичну модель для лікування таких хворих. Для досягнення даної мети було розглянуто результати 1-річного проспективного спостереження пацієнтів з кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Доведено, що вік старше 60 років у хворих, що перебувають в листі очікування може бути обмеженням до вибору метода лікування при ІКМП. Зокрема, найвищий ризик смертності в цій групі при тривалому

спостереженні відмічено в групі консервативної терапії, а також при коронарному стентуванні. В той же час, цей показник не може бути критерієм відбору в групі ДКМП,

Важливим супутнім станом, що підвищує частоту серцево-судинної смертності при кардіоміопатії було наявність цукрового діабету типу 2, з достовірними показниками RR та OR як в групах ІКМП, так і ДКМП. Тому для покращення прогнозу, при відборі таких хворих на інтервенційні методики або ТСКПК потрібно забезпечити максимальну компенсацію ЦД типу 2.

Наявність ХСН IV функціонального класу вірогідно корелювало з загальною та серцево-судинною смертністю при кардіоміопатії впродовж року – збільшення абсолютного ризику на 38,0 %, вірогідний відносний ризик – 11,67 [1,52–89,8], шанси – 19,29 [1,93–193,4], $p < 0,05$. Значно кращим є прогноз в разі інтервенційного втручання, а також комплексне лікування з ТСКПК пацієнтів з ФКШ ХСН. Тому важливою є максимальна компенсація функціонального класу ХСН при прийнятті рішення відносно інтервенції.

Несприятливим фактором при відборі на інтервенцію була фракція викиду нижче 30,0%, проте кращий прогноз для таких пацієнтів був у разі застосування комплексного лікування з ТСКПК, порівняно з іншими методами лікування.

Був проведений аналіз інших подібних робіт. Зокрема в дослідження Assmann A. та співав. увійшли 42 пацієнта з тяжкою ішемічною кардіоміопатією та фракцією викиду лівого шлуночка від 15,0 до $< 35,0$ %. Хворим проводилось аортокоронарне шунтування з наступною трансплантацією стовбурових клітин (проте застосовувались аутологічні клітини кісткового мозку – CD133+). Через 6 місяців спостерігалось вірогідне збільшення ФВ ЛШ (з $24,6 \pm 1,55$ до $29,7 \pm 1,9$ % проти, $p = 0,004$). Окрім того, знизилась кількість та важкість нападів стенокардії, зросла толерантність до фізичного навантаження, значно покращилась якість життя

хворих. Проте в даній роботі фактори, що впливають на віддалений прогноз хворих при КШ та застосуванні стовбурових клітин не вивчались.

Доведено, що більш низький рівень гемоглобіну ($p < 0,05$), гематокриту ($p < 0,05$), більш високі показники ШОЕ ($p < 0,05$) та лейкоцитів ($p < 0,05$) асоціюються з гіршим прогнозом щодо серцево-судинної смертності у пацієнтів з кардіоміопатією після впродовж 12 місяців спостереження. При рівні гемоглобіну до 120 г/л абсолютний ризик прогресування серцевої недостатності зростав на 27,0 %, з вірогідним відносним ризиком – 8,13 [1,04–63,6] ($p < 0,05$) та шансами – 11,36 [1,18–109,3] ($p < 0,05$). Тому при відборі на інтервенційне втручання або комплексну терапію з ТСКПК важливим є корекція анемічного синдрому.

Встановлено несприятливий прогноз після інтервенційного втручання та ТСКПК у хворих з ХСН, що перебувають в листі очікування ТС при персистенції кардіотропних збудників – *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, персистенція вірусу *Rubella* та *Epstein-Barr virus*. Тому необхідним є обстеження пацієнтів на виявлення даного носійства та призначення відповідної етіотропної терапії.

При оцінці тривалості комплексу QRS у хворих з серцевою недостатністю, що перебувають в листі очікування трансплантації серця, тривалість комплексу QRS більше 130 мс значно підвищувала вірогідність серцево-судинної летальності в групах ІКМП та ДКМП.

Проведено оцінку асоціації кардіоренального синдрому з вірогідністю серцево-судинної смертності при ІКМП та ДКМП. Найвищий ризик кардіоренального синдрому впродовж 1-річного проспективного спостереження був у пацієнтів з ІКМП за застосування консервативної терапії. Встановлено більшу вірогідність даної клінічної події в групі комплексного лікування – з реваскуляризацією та ТСКПК при ІКМП. Виявлено вірогідну асоціацію серцево-судинної летальності з розвитком кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДКМП та збільшення частоти даної події за застосування вентрикулопластики.

В нашому дослідженні такі фактори як цукровий діабет, високий функціональний клас ХСН, фракція викиду лівого шлуночка менше 30,0 %, рівень гемоглобіну до 120 г/л та персистенція кардіотропних збудників були відібрані для створення прогностичної моделі ризику. За дихотомічну перемінну приймалась вірогідність 1-річної серцево-судинної виживаності:

$$B = 1 / (1 + 2,718^{-([\text{відповідь на ТСКПК} * (-1,27)] + [\text{Цукровий діабет} * 1,18] + [\text{Клас ХСН} * 39,45] + [\text{ФВ ЛШ} * 0,162] + [\text{Гемоглобін} * 0,042] + [\text{носіїство Cytomegalovirus} * 36,69] + [\text{носіїство Toxoplasma gondii} * 0,770] + [\text{носіїство вірусу Rubella} * 0,129] + [\text{носіїство Epstein-Barr virus} * 33,10] + [\text{носіїство Herpes simplex 1-2} * 33,61]}).$$

При цьому, точність запропонованої моделі становила 98,0%.

Важливим заключенням нашої роботи була розробка алгоритму комплексної терапії систолічної дисфункції ЛШ при важкій ХСН, незалежно від етіології кардіоміопатії:

- Першочерговим завданням є верифікація функціонального класу ХСН з оцінкою загального стану хворого, визначення якості життя та перебігу супутнього цукрового діабету та проведення його корекції та компенсації.

- Серед лабораторно-інструментальних показників необхідним є ЕКГ з оцінкою ширини QRS та порушень ритму, обов'язковим є проведення ЕхоКГ з аналізом ФВ ЛШ, визначення рівня натрійуретичного пептиду, гемоглобіну, титру антитіл Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, Rubella, Epstein-Barr virus та Herpes simplex не менш як в трьох пробах. У хворих з ішемічною кардіоміопатією додатково потрібно провести оцінку коронарного кровообігу.

- При ІКМП, додатково до процедури хірургічної ревазуляризації, з метою покращення виживаності, рекомендовано проводити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові.

- У хворих з ДКМП процедура трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові може проводитись як самостійна процедура. Вентрикулопластика за Батистою не може бути рекомендована, в зв'язку з

високою смертністю таких хворих в перші 6 місяців після оперативного втручання.

- Через 1, 3, 6, 12 місяців рекомендовано проводити динамічне спостереження з оцінкою якості життя, ФВ ЛШ, вмісту натрійуретичного пептиду, гемоглобіну, титру кардіотропних збудників. У пацієнтів з доброю відповіддю на ТСКПК рекомендовано повторне введення стовбурових клітин через 12 місяців.

Комплексний підхід до корекції скоротливої функції лівого шлуночка – хірургічна ревазуляризація з ТСКПК при ІКМП або ТСКПК при ДКМП сприяє вірогідному зниженню проявів ХСН, підвищенню скоротливої здатності міокарда, покращенню якості життя пацієнтів. Диференційований підхід є ефективним способом лікування хворих з рефрактерною СН і може застосовуватися в якості містка до трансплантації серця

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової проблеми – розглянуто ефективність комплексної корекції насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. Отримані в процесі дослідження результати дозволили зробити наступні висновки:

1. Вік 40–60 років, післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі, надмірна маса тіла та артеріальна гіпертензія є достовірними факторами ризику ішемічної кардіоміопатії ($p < 0,05$); для дилатаційної кардіоміопатії достовірним несприятливим періодом є вік до 40 років; існує вірогідний прямий кореляційний зв'язок між систолічним тиском в легеневій артерії, 1-річним та 3-річним серцево-судинним ризиком за шкалою MAGGIC. Рівень NT-proBNP прямо корелює з вираженістю хронічної серцевої недостатності та чутливістю для ішемічної кардіоміопатії (від 812,2 до 1212,8 пг/мл).

2. Діагностично цінними для верифікації дилатаційної кардіоміопатії є співвідношення кільце/передня стулка в діастолу $\geq 1,3$ (81,0 %), розширення мітрального кільця ≥ 35 мм (98,0 %), скоротливість мітрального кільця в систолу $\leq 25,0$ % (85,0 %) та частота міжшлуночкової асинхронії, яка на 37,0 % є більшою, ніж при ішемічній кардіоміопатії.

3. В експерименті доведено високу ефективність трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, що проявилось достовірним покращенням результатів навантажувальних тестів, позитивною електрокардіографічною динамікою; зменшенням набряку ядер кардіоміоцитів, звивистості ланцюжків та контрактур кардіоміоцитів, набряку та міграції клітин до периваскулярного простору, зменшенням фіброзогенезу ($p < 0,05$).

4. При комплексному лікуванні ішемічної кардіоміопатії встановлено, що у віддаленому періоді існують різні типи відповіді на трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові: за показником зменшення рівня proBNP $\geq 50,0$ % хворі розподіляються на групи «добрі» та «задовільні відповідачі»; пацієнти з супутньою артеріальною гіпертензією, вищим рівнем холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності є «задовільними відповідачами» на трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові ($p < 0,05$).

5. Комплексне лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням хірургічної реваскуляризації та трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові дозволило покращити якість життя хворих за MLHFQ на 50,0 % порівняно з вихідним рівнем, на 75,0 % – порівняно з консервативною терапією відносно вихідного стану, а також покращити як фізичний ($p < 0,05$) так і психологічний ($p < 0,05$) компоненти здоров'я в термін спостереження 12 місяців.

6. На відміну від базисного лікування, при комплексній терапії ішемічної кардіоміопатії та доповненні хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин через 6 місяців встановлено приріст фракції викиду лівого шлуночка ($p < 0,05$), ударного індексу ($p < 0,05$), зменшення кінцеводіастолічного ($p < 0,05$) та кінцевосистолічного об'ємів ($p < 0,05$). На основі концепції диференційованої відповіді на трансплантацію стовбурових клітин в групі «добрих» верифіковано вірогідне покращення параметрів повздожньої ($p < 0,05$) та трансмуральної ($p < 0,05$) деформації, покращення локальної скоротливості в базальних та середніх сегментах ($p < 0,05$) вже в короткостроковому (до 3 місяців) періоді спостереження.

7. При комплексному лікуванні ішемічної кардіоміопатії з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 10,0 % проти групи консервативної терапії, зниження смертності на 18,9 % порівняно з коронарним шунтуванням, на 18,6 % – порівняно зі стентуванням. Летальні

випадки були зареєстровані серед пацієнтів, первинно стратифікованих як «задовільні відповідачі». Шанси виживаності при доповненні хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові підвищувались в 1,6 разів проти коронарного шунтування, в 1,7 разів проти стентування, в 6,0 разів проти консервативної терапії. Несприятливою асоціацією була персистенція Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus та Herpes simplex 1–2 ($p < 0,05$).

8. Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією через 12 місяців проспективного спостереження дозволила підвищити фракцію викиду лівого шлуночка, параметри систолічної (S, v, $p < 0,05$) та діастолічної (e, a, $p < 0,05$) функцій лівого шлуночка, параметри повздовжньої ($p < 0,05$), трансмуральної ($p < 0,05$) та циркулярної деформації ($p < 0,05$), на відміну від консервативної терапії та вентрикулопластики за Батистою, що є підставою вважати даний метод ефективним для комплексної корекції зниженої функції лівого шлуночка у хворих, які перебувають в листі очікування трансплантації серця.

9. При комплексній терапії із застосуванням консервативного лікування та трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця, доведено покращення як фізичного ($p < 0,05$), так ментального ($p < 0,05$) здоров'я, з покращенням якості життя на 40,3 % за Міннесотським опитувачем порівняно з вихідним станом.

10. На відміну від вентрикулопластики за Батистою та консервативного лікування, клінічне покращення стану пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією після комплексної терапії із включенням трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові супроводжується покращенням серцево-судинної виживаності та зниженням серцево-судинної смертності на 15,0 %.

11. Відносними обмеженнями до процедури трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих, що знаходяться в листі

очікування трансплантації серця, є носійство кардіотропних збудників (Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, вірусу Rubella, Epstein-Barr virus та Herpes simplex), підтвержене як мінімум у трьох серіях парних сироваток ($p < 0,05$), наявність декомпенсованого перебігу цукрового діабету ($p < 0,05$), рівень гемоглобіну нижче 120 г/л ($p < 0,05$), недостатня відповідь на першу процедуру трансплантації ($p < 0,05$), зниження швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/м²/хв ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Комплексну корекцію скоротливої функції лівого шлуночка з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з кардіоміопатією доцільно впровадити в кардіохірургічну практику, тому що такий підхід є більш ефективним, ніж застосування лише консервативної терапії, хірургічної реваскуляризації при ішемічній кардіоміопатії або процедури Батисти при дилатаційній кардіоміопатії.

В разі ішемічної кардіоміопатії додатково до процедури хірургічної реваскуляризації в зв'язку з кращими показниками виживаності, рекомендовано проводити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові.

При неефективності консервативного лікування при дилатаційній кардіоміопатії, рекомендовано проводити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові як самостійну процедуру. Вентрикулопластика за Батистою не може бути рекомендована в зв'язку з високою смертністю таких хворих в перші 6 місяців після оперативного втручання.

Супутніми станами, що повинні враховуватись для прогнозу ефективності трансплантації стовбурових клітин, є цукровий діабет типу 2, хронічна серцева недостатність IV функціонального класу, фракція викиду лівого шлуночка менше 30,0 %, рівень гемоглобіну менше 120 г/л. Неприятливим фактором при відборі на процедуру трансплантації є персистенція збудників Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, вірусу Rubella та Epstein-Barr virus.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акамова О. Н, Коц Я. И., Железнов Л. М., Сеницын В. Е. Клинико–морфологические изменения венозной системы сердца в зависимости от стадии хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2010;3:51–55.
2. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталап В.В., и др. Роль субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. Кардиология. 2014; 54 (8): 19–25.
3. Белявский Е.А., Зыков К.А., Нарусов О.Ю., и др. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2010;8: 62–71.
4. Беляева С.А., Гутор С.С. Оценка информативности биопсии миокарда по аутопсии тех же отделов сердца у больных ишемической кардиомиопатией. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32 (1): 92–95.
5. Благова О.В. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению/ О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган. Терапевт. архив. 2011;83 (9): 41–48.
6. Бобык В. И., Рябенко Д. В., Сергиенко О. В. [и др.] Разработка экспериментальной модели аутоиммунного миозин–индуцированного повреждения миокарда. Biopolymers Cell. 2007; 23 (2): 115–121.
7. Бузиашвили Ю. И. Отдаленный прогноз больных ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) после прямой реваскуляризации миокарда ЛЖ / Ю. И. Бузиашвили // Сердеч.–сосуд. заболевания. Бюл. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 12 ежегодная сессия Науч. центра сердеч.–сосуд. хирургии им. А. Н. Бакулева Всерос. конф. молодых ученых. 2008; 9 (3): 165.
8. Булгак А.Г., Островский Ю.П., Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Бельская М.И., Современный взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности. «Кардиология в Беларуси» № 3 (04), 2009:114–23.

9. Воронков Л.Г., Ільніцька М.Р., Бабич П.М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження. Український терапевтичний журнал. 2015;1:24–31.

10. Воронков Л.Г., Березін О.Є., Жарінова В.Ю., Жебель В.М., Коваль О.А., Рудик Ю.С., Пархоменко О.М., Целуйко В.Й. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Український кардіологічний журнал. 2019; 26(2):19–30.

11. Габріелян А.В, Смержевский В.Й, Оніщенко В.Ф., Лукач П.М., Белейович В.В., Доманський Т.М. Коронарне шунтування у хворих ІХС з хронічною серцевою недостатністю. Щорічник наукових праць Асоціації серцево – судинних хірургів України. Серцево – судинна хірургія. 2009; 17: 103–107.

12. Габріелян А.В,Смержевський В.Й Доманський Т.Н. Оніщенко В.Ф. Джерела стовбурових клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда. Серце і судини.2011; 3 (35): 89–92.

13. Габріелян А.В., Смержевський В.Й, Доманський Т.Н., Оніщенко В.Ф. Спосіб моделювання ішемічної кардіоміопатії. Патент на корисну модель 62157 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01) № u201102151. Заявл. 24.02.2011 опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.

14. Габріелян А.В., Смержевський В.Й., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф. Спосіб реєстрації електрокардіограми у домашньої тварини. Патент на корисну модель 69310 Україна, МПК (2012.01): A61D 7/00; № u201111921 заявл.11.10.2011; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8.

15. Габріелян А. В.,Смержевский В.Й., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф. Сучасні підходи до можливості застосування стовбурових клітин для лікуванні хворих з порушеною функцією скорочення міокарду. Щорічник

наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Вип. 20. Серцево-судинна хірургія. 2012: 89–95.

16. Габрієлян А.В.,СморжевськийВ.Й. ,Онiщенко В.Ф., Гарасимів Д.Ю., Топчу Є.І., Миронюк О.І, Доманський Т.М., Белейович, В.В. Актуальні проблеми серцево-судинної хірургії. Тези доповідей VII південноукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні проблеми атеросклерозу - від гіпотез до фактів". Одеса. 2012: 146.

17. Габрієлян А.В., Шаблій В.,Кучма М.,Кирик В.,Онiщенко Г.,Цупиков О.,Клименко П.,Кучук О.,Доманський Т.,Онiщенко В., ЛукашЛ., ЛобинцеваГ. Мезенхимальні стромальні клітини з нативної і кріоконсервованої плаценти людини: фенотип, мультипотентність і міграційний потенціал *in vivo*. Проблеми криобіології 2012; 22 (2): 157–160.

18. Габрієлян А.В.,Сморжевський В.Й., Якушев А.В., Салютін Р.В., Шаблій В.М., Доманський Т.М., Онiщенко В.Ф., Кудлай І.В. Специфічні імунологічні ускладнення, при трансплантації стовбурових клітин. Клінічна та експериментальна патологія. 2013; 4(46): 144–147.

19. Габрієлян А.В.,Якушев А.В., Доманський Т.М., Кудлай І.В., Романова С.В., Онiщенко В.Ф. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на якість життя пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда. Перший досвід. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Трансплантація - сьогодні, минуле та майбутнє» Київ, 2014: 4.

20. Габрієлян А.В., Салютін Р.В., Якушев А.В., Онiщенко В.Ф., Шаблій В.М., Доманський Т.М., Кудлай І.В., Романова С.В., Миронюк О.І. Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2014; 1(6): 8–12.

21. Габрієлян А.В. Сучасні методи хірургічного лікування рефрактерної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця. Клінічна хірургія. 2014; 1,2: 52–55.

22. Габрієлян А.В., Салютін Р.В., Якушев А.В., Доманський Т.М., Шаблій В.М., Миронюк О.І., Оніщенко В.Ф. Ускладнення процедури трансплантації стовбурових клітин. Вісник серцево-судинної хірургії. 2014; 22; 56–61.

23. Габрієлян А.В., Якушев А.В., Матящук А.С., Доманський Т. М., Кудлай І.В., Романова С.В., Шимова А.Ю. Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Клеточная и органная трансплантология. 2015; 1(3): 20–23.

24. Габрієлян А.В., Власенко О.А., Якушев А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф. Перебіг клінічних проявів ішемічної хвороби серця у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Вісник серцево-судинної хірургії. 2015; 23: 28–31.

25. Габрієлян А.В., Якушев А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Соколов М.Ф. Застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хронічної серцевої недостатності. Перший досвід. Збірник наукових робіт ХХІІІ з'їзду хірургів України. Клінічна хірургія. 2015: С.279.

26. Габрієлян А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Якушев А.В., Мазур А.П., Салютін Р.В., Соколов М.Ф. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності. Патент на корисну модель 104019 Україна, МПК (2016.01): А61В 17/00, С12N 5/00, С12N 5/074 (2010.01); № а201112296, заявл. 26.06.2015; опубл. 12.01.2016, Бюл. № 1.

27. Габрієлян А.В. Порівняльна оцінка ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові і парціальної резекції лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією. Клінічна хірургія. 2018;85(5): 25–29.

28. Габрієлян А.В. Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією як альтернатива хірургічному втручанню. VII міжнародний медичний конгрес "Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України" Тези доповідей. Україна. Київ. 2018: 48. <http://medforum.in.ua/wp-content/uploads/tezisy-mijnarodnyi-medychnyi-forum-IMF-2018.pdf>

29. Габрієлян А.В., Кудлай І.В., Романова С.В. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на розвиток аритмій у віддаленому періоді у хворих з дилатаційною та ішемічною кардіоміопатіями. VII міжнародний медичний конгрес "Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України" 25-27 квітня 2018. Україна. Київ. Тези доповідей <http://medforum.in.ua/wp-content/uploads/tezisy-mijnarodnyi-medychnyi-forum-IMF-2018.pdf>. С.49

30. Габрієлян А.В. Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України. [tezisy-mijnarodnyi-medychnyi-forum-IMF-2018.pdf](http://medforum.in.ua/wp-content/uploads/tezisy-mijnarodnyi-medychnyi-forum-IMF-2018.pdf)

31. Габрієлян А.В. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією на розвиток аритмій в віддаленому періоді. Міжнародний медичний журнал. 2019; 1: 27–30.

32. Габрієлян А.В., Доманський Т.М. Експериментальне обґрунтування ефективності трансплантації стовбурових клітин кордової крові при хронічному ураженні міокарду. Сучасні медичні технології. Український науково-практичний журнал. 2019; 2(41): 20–25.

33. Габрієлян А.В. Віддалені результати лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові. Клінічна хірургія. 2019; 86(3):19–23.

34. Габрієлян А.В. Порівняльний аналіз результатів лікування хворих з кардіоміопатією, що перебувають у листі очікування трансплантації серця залежно від етіології захворювання та обраного методу лікування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019; 3(36): 29–34.

35. Габрієлян А. В., Романова С. В. Оцінка якості життя хворих з кардіоміопатією ішемічного генезу в залежності від методу лікування. Клінічна хірургія. 2019; 86(10): 28–32.

36. Голухова Е. З., Какучая Т. Т. Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии: обзор рандомизированных исследований. Реалии и перспективы. Креативная кардиология, 2007;1–2:55–74.

37. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. Здоров'я України. 2009. 3(1).

38. Гринь В.К., Михайличенко В.Ю. Патологические аспекты клеточной кардиомиопластики при экспериментальном инфаркте миокарда. Таврический медико-биологический вестник. 2012; том 15, № 3, ч.1 (59): 81–84.

39. Гуля М. О. Перфузионно-метаболическая сцинтиграфия миокарда в прогнозе результатов интервенционной и хирургической коррекции сократительной дисфункции левого желудочка : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13. Гуля Марина Олеговна. Томск, 2015. 20 с.

40. Гутор С.С., Казаков В.А., Суходоло И.В., и др. Натрийуретический пептид и его предшественники как предикторы прогрессивного послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. Бюл. Сибирск. Медицины. 2013;№6(12):25–30.

41. Дземешкевич С.Л. Дисфункция миокарда и сердечная хирургия: классификация, диагностика, хирургическое лечение. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 320с.

42. Джолдасбекова А. У., Федотовских Г. В., Аскарлов М. Б., и др. Системное введение аутологичных моноклеарных прекультивированных клеток костного мозга при сердечной недостаточности. Clinical Medicine of Kazakhstan. 2015; 3 (37): 14–18.

43. Доманський Т. М. Оцінка ефективності трансплантації стовбурових клітин кордової крові при хронічному ураженні міокарду (експериментальне дослідження). Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: 14.01.08/ Доманський Тарас Миколайович. К. 2014. 125с.

44. Ерохина И. Л. Плотность тучных клеток в миокарде и перикарде крыс при сердечной недостаточности, индуцированной изопротеринолом. Цитология. 2008; 50 (2): 112–117.

45. Казаков В.А. Морфологические аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. Артериальная гипертензия. 2009; 3 (15): 376–83.

46. Казаков В.А., Шипулин В.М., Суходоло И.В., и др. Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии. Томск: СТТ, 2009; 262 с.

47. Кливер Е. Н. Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда : дис. докт. мед. наук : 14.01.05 – кард / Кливер Елена Николаевна – Новосибирск, 2016. 219 с.

48. Ким И. И. Морфофункциональная характеристика прогениторных клеток пациентов с хронической сердечной недостаточностью при интрамиокардиальной трансплантации : автореф. дис. канд. мед. наук : 03.03.04 – клет / Ким Ирина Иннокентьевна – Новосибирск, 2012. 18 с.

49. Коваленко В.М. редактор.Настанова з кардіології. Київ: МОРИОН; 2009. 1368 с.

50. Коваленко В.М. редактор. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: МОРИОН; 2016. 192 с.

51. Ковтун Г. І. Хірургічне ремоделювання лівого шлуночка при термінальній стадії серцевої недостатності у хворих, що знаходяться на листі

очікування трансплантації серця : дис. канд. мед. наук : 14.01.08 / Ковтун Гаврило Ігорович – Київ, 2013. 130 с.

52. Кости́лев М. В., Матящук А. С. Патент 114119, u201609911, МПК А61В 8/00, А61В 8/02 (2006.01). Спосіб визначення фракції викиду лівого шлуночка. Бюл. промис. власн. 2017, №4

53. Крикунов О. А., Руденко К. В., Руснак А. О., Лучинець О. Ф., Буряк Р. В., Шаповалова В. В. Комплексний підхід до лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник серцево-судинної хірургії. 2015; 23: 77–82.

54. Курбанов Н.А., Цой И.А., Давирова Ш.Ш. Характерные электрокардиографические изменения при дилатационной кардиомиопатии. Журнал Евразийский кардиологический журнал. 2016; 2: 176.

55. Лепявко А. А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда у щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Клін. та експерим. патологія. 2009; 8 (1): 29–31.

56. Матящук А. С. Оцінка скоротливої функції лівого шлуночка методом картування деформації на етапах хірургічного лікування хворих на ішемічну хворобу серця: Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. 2017. 24 с.

57. Мисула І. Р. Бойків А. Б. Морфологічні зміни серцевого м'яза щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті. Здобутки клін. та експерим. медицини. 2008; 8 (1): 47–51.

58. Никоненко А. С., Молодан А. В., Иващук В. А. Оценка деформационных свойств миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дилатацией полости левого желудочка, осложненной сердечной недостаточностью. . Вісник серцево-судинної хірургії. 2015: 135–139.

59. Никоненко А. С., Молодан А. В., Иващук В. А., Осауленко В. В. Ремоделирование левого желудочка у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. Вісник серцево-судинної хірургії. 2016;2: 22–24.

60. Поляченко Ю.В., Габріелян А.В., Доманський Т.М., Смржевський В.Й., Оніщенко В.Ф., Мазур А.П., Романова С.В., Кудлай І.В., Якушев А.В., Клименко П.П., Цупиков О.М., Кучук О.В., Кирик В.М. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на експериментальну модель хронічних уражень міокарду. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Серцево-судинна хірургія. 2013; 21: 376–380.

61. Поляченко Ю.В., Габріелян А.В., Доманський Т.М., Смржевський В.Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Побережний П. А., Кирик В. М. Експериментальна модель ізопротеренол-індукованого ушкодження міокарду. Клінічна та експериментальна патологія. 2013; 2(44): 147–153.

62. Поляченко Ю. В., Габріелян А. В., Доманський Т. М., Смржевський В. Й., Мазур А. П., Оніщенко В. Ф., Миронюк О. І., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Лобинцева Г. С., Шаблій В. А., Соколов М. Ф., Салютін Р. В., Мартиненко С. І. Клінічне застосування стовбурових клітин у пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією. Клінічна хірургія. 2013; 4 (Додаток): 49–50.

63. Поляченко Ю.В., Габріелян А.В., Доманський Т.М., Смржевський В.Й., Оніщенко, В.Ф., Мазур А.П., Якушев А.В. Ефекти стовбурових клітин пуповинної крові при експериментальному ушкодженні міокарда. Клінічна хірургія. 2013; 7: 56–60.

64. Поляченко Ю.В., Габріелян А.В., Доманський Т.М., Смржевський В.Й., Оніщенко В.Ф., Мазур А.П., Романова С.В., Кудлай І.В., Якушев А.В. Перший досвід трансплантації стовбурових клітин при

термінальній стадії хронічної серцевої недостатності. Клінічна хірургія. 2014; 1,2 (854): 70–72.

65. Ризун Л.И., Коваль Г.Д., Ван Е.Ю. Диагностический алгоритм и тактика ведения больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии. Буковинський медичний вісник. 2016; (78):130–137.

66. Руденко К. В., Крикунов О. А., Буряк Р. В. Аналіз безпосередніх результатів реконструктивних операцій на атріовентрикулярних клапанах у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. 2016;1:58–60.

67. Руженцова, Т.А., Горелов А.В. Перспективы изучения поражений сердца при инфекционных заболеваниях. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 2: 80–87.

68. Ситникова М.Ю. Хронічна серцева недостатність: епідеміологія і перспективи планування. Серцева недостатність. 2012; 6 (74): 372–76.

69. Стасенко А.А., Габріелян А.В., Салютін Р.В., Якушев А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф. Імунна відповідь на TORCH-інфекцію у хворих з вираженою серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Матеріали конференції «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні». Київ. 2015: 79–80.

70. Татенкулова С.И., Мареев В.Ю., Зыков К.А., и др. Иммуные механизмы воспаления при дилатационной кардиомиопатии. Кардиология.2009;49(2):4–8.

71. Толстикова, Т.В. Марчук Т.П. Клинический случай тяжелого вирусного миокардита с поражением проводящей системы сердца. Сибирский медицинский журнал. 2012; 7: 124–26.

72. Трёмбовецкая Е. М., Кнышов Г. В., Захарова В. П., Руденко К. В. Влияние блокады левой ножки пучка гиса на параметры продольной деформации стенок левого желудочка у больных с дилатационной кардиомиопатией. Хірургія України. 2015;1: 52–57.

73. Усенко О.Ю., Смержевський В.Й., Габрієлян А.В., Якушев А.В., Доманський Т.М., Кудлай І.В., Романова С.В. Динаміка проявів серцевої недостатності в короткострокові терміни у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015; 24 (2): с. 100–107.

74. Усенко О.Ю., Габрієлян А.В., Якушев А.В., Доманський Т.М., Кудлай І.В., Оніщенко В.Ф. Ствобурові клітини пуповинної крові в комплексі лікування пацієнтів, що знаходяться на листі очікування трансплантації. Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2015; Додаток 1: 135.

75. Усенко О.Ю., Якушев А.В., Смержевський В.Й., Габрієлян А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Романова С.В. Побічні явища та місцеві ускладнення при трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів зі зниженою функцією скорочення міокарду. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія :медицина: зб. наук. пр. Ужгород нац. ун-ту. Ужгород. 2015;1 (51): 254–258.

76. Усенко А.Ю., Габрієлян А.В., Доманський Т.М., Якушев А.В., Оніщенко В.Ф. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при рефрактерній стадії серцевої недостатності. Вісник серцево-судинної хірургії. 2016; 26(3): 90–91.

77. Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., Ткач Н.А., Воронков Л.Г. Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. Семейная медицина. 2017;4 (72):113–116.

78. Хара М. Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі: автореф. дис. ... д-ра мед. наук Тернопіль, 2006. 32 с.

79. Хара М. Р. Роль метаболічних порушень у патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами. Здобутки клін. і експерим. медицини. 2008. № 1. С. 12.

80. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Кравчук В.Н., и др. Направления клеточной терапии в лечении сердечной недостаточности. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 2 (54): 223–29.

81. Чепурная А.Н., Никуличева В.И., Хамитова К.А., и др. Актуальные аспекты и место нарушений иммунитета в патогенезе дилатационной и ишемической кардиомиопатий. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6 (3): 58–64.

82. Шипулин В.М., Казаков В.А., Лежнев А.А., и др. Морфологические предикторы и молекулярные маркеры прогрессивного послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. Болезни сердца и сосудов. 2010; 4: 23–8.

83. Шумаков Д.В., Шурыгин С.Н., Тимербаев А.В. Современные хирургические методы лечения дилатационной кардиомиопатии. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009; 4:92–96

84. Щедрина, А.Ю. Роль парвовируса В19 в развитии воспалительной кардиомиопатии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013; 9 (5): 542–50.

85. Яновский Г.В., Устищенко Э.В., Семененко О.И., Воронков Л.Г. Факторы, определяющие выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. Укр. кардіол. журн. 2004;3: 21–25.

86. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. Режим доступу http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2009/6/recommendations.html

87. Разработка показаний и оптимизация тактики эндоваскулярных вмешательств у больных ИБС с сердечной недостаточностью, являющихся потенциальными кандидатами на трансплантацию сердца [Текст]: отчет по НДР (закл.) 26.11.2014 / Институт хирургии и трансплантологии АМН

Украины; руководитель: С.Н Фуркало, исполнитель: Кондратюк В.А., [и др.].
К. 81 с. – Инв. -0102U0000907.

88. Abarbanell A., Coffey A., Fehrenbacher J. et al. Proinflammatory Cytokine Effects on Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Ischemic Heart. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1036–43.

89. Acquatella H. Dilated cardiomyopathy: recent advances and current treatment. *Rev. Esp. Cardiol.* 2000; 53 (Suppl. 1): 19–27.

90. Adhyapak S., Menon P., Parachuri V. Restoration of optimal ellipsoid left ventricular geometry: lessons learnt from in silico surgical modelling. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2014;18:153–158.

91. Adhyapak S., Parachuri R. Tailoring therapy for ischemic cardiomyopathy: is Laplace’s law enough? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 ;11(9):231–234.

92. Aguilar C, Alarco W, Soplopucó F, Morón J, et al. Pathology of heart transplantation in Peru: experience with 61 cases in a national reference center. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018; 35(2): 241–249.

93. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart.* 2018; 104(3): 230–236.

94. Alenzi F.Q., Alenazi B.Q., Ahmad S.Y., et al. The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self renewal. *Yale J. Biol. Med.* 2009; 82 (1): 7–18.

95. Alfieri O., Maisano F., De Bonis M. The edge-to-edge repair. / *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery.* URL doi:10.1510/mmcts.2004.000869.

96. Amir G., Ma X., Reddy V. et al. Dynamics of Human Myocardial Progenitor Cell Populations in the Neonatal Period. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1311–1320.

97. Anavekar, MB, Chareonthaitawee P., Narula J., Gersh B. Revascularization in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction. Is the Assessment of Viability Still Viable? *JACC.* 2016; 67(24): 2874–87

98. Assmus B. Transcatheter transplantation of functionally competent bmcs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: Results of the topcare- chd registry. *Circ. Res.* 2007; 100: 1234–41.
99. Ata Y., Turk T., Ay D., et al. Ability of B type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Surg. Forum.* 2009; 12 (4): 211–216.
100. Atoui R., Shum-Tim D., Chiu R. Myocardial Regenerative Therapy: Immunologic Basis for the Potential “Universal Donor Cells” *Ann Thorac Surg* 2008;86:327–334.
101. Badar AA, Perez-Moreno AC, Jhund PS, et al. Relationship between angina pectoris and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 2014;35:3426–33.
102. Baldazzi F., Juergensen E., Ripa R. S., Kastrup J. Release of biomarkers of myocardial damage after direct intramyocardial injection of genes and stem cells via the percutaneous transluminal route. *Eur. Heart. J.* 2008; 29:1819–1826.
103. Ballen K., Gluckman E., Broxmeyer H. *Blood.* 2013 Jul 25; 122(4): 491–498.
104. Batista RJ, Verde J, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana JN, et al. Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64(3): 634–638.
105. Begic E, Begic Z, Naser N. Clinical Course and Treatment of Dilated Cardiomyopathy During Twenty Years of Follow-up. *Med Arch.* 2018;72(1): 68–70.
106. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324: 98–102.

107. Bergmann O, Zdunek S, Alkass K, et al. Identification of cardiomyocyte nuclei and assessment of ploidy for the analysis of cell turnover. *Exp Cell Res*. 2011; 317: 188–94.
108. Blair A. The Use of Left Ventricular Assist Devices in End-Stage Heart Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2018; 41(4): 376–82.
109. Blake Marriott J, Jonathan H Goldman, Philip J Keeling, et al. Abnormal cytokine profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and their asymptomatic relatives. *Heart*. 1996; 75: 287–90.
110. Bondarenko O1, Beek AM, Twisk JW, Visser CA, van Rossum AC.. Time course of functional recovery after revascularization of hibernating myocardium: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *European Hear Journal*, 2008; 29(16):2000–5
111. Bonow R., Castelvechio S., Panza J., Berman D., Velazquez E. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *JACC : CARDIOVASCULAR IMAGING*. 201;8(10): 1121–1219.
112. Boyle A., Schulman S., Hare J. Is stem cell therapy ready for patients? *Stem Cell Therapy for Cardiac Repair Ready for the Next Step*. *Circulation*. 2006;114:339–352.
113. Bradham WS, Bell SP, Huang S, Harrell FE Jr, Adkisson DW. Timing of Left Ventricular Remodeling in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Med Sci*. 2018;356(3):262–267
114. Branger P., Samuel U. *Eurotransplant . Annual Report 2016*: 161
115. Brugger-Andersen T., Ponitz V., Staines H., et al. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas hsCRP predicts short-term ischemic events in coronary chest pain patients: a prognostic study *BMC. Cardiovasc Disord*. 2008; 8 (1): 34.
116. Buikema J.W., van der Meer P., Sluijter J. P. G., Domian I.J. Engineering Myocardial Tissue: The Convergence of Stem Cells Biology and Tissue Engineering Technology. *Stem Cells*. 2013; 31(12): 2587–98.

117. Carraro U. Video-Assisted Thoracoscopic Transplantation of Myoblasts Into the Heart. *Ann Thorac Surg* 2004;78:14–16.
118. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor Christopher M., Pina L et al. The STICH Trial. Mode-of-Death Results. *JACC: Heart Failure* Vol. 1(5), 2013:400–8
119. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U, Sinagra G, et al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan;37:56–63.
120. Chachques J, Acar C., Herreros J., et al. Cellular Cardiomyoplasty: Clinical Application. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1121–30
121. Chachques J.C. Cardiomyoplasty: Is it still a viable option in patients with end-stage heart failure? *European Journal of CardioThoracic Surgery.* 2009;35(2):201-3
122. Chen H., Zhang N., Li T. et al. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cells: Immune property genes assay. *Cellular Immunology.* 2012;276:83–90
123. Chidgey A., Seach N., Dudakov J. et al. Strategies for reconstituting and boosting T cell-based immunity following haematopoietic stem cell transplantation: pre-clinical and clinical approaches. 2008; 30:457–477.
124. Chung H ; Amaki M; Takashio S; Takahama H, et all. Effect of Mitral Valve Surgery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Severe Functional Mitral Regurgitation. *Circ J* 2018; 82: 131–140
125. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur. J Heart Fail* 2011;13:227–33.
126. Copland B. Mesenchymal stromal cells for cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Dis. Research.* 2011; 2(1): 3–13.
127. Cui Y., Sun Q., Liu Z. Ambient particulate matter exposure and cardiovascular diseases: a focus on progenitor and stem cells. *J.Cell.Mol. Med.* 2016;20(5):782–793
128. Damluji AA, Macon C, Fox A, Garcia G, et al. The association between in-hospital hemoglobin changes, cardiovascular events, and mortality in

acute decompensated heart failure: Results from the ESCAPE trial. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 531–537.

129. Davies B., Elwood N., Li S. Human Cord Blood Stem Cells Enhance Neonatal Right Ventricular Function in an Ovine Model of Right Ventricular Training. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:585–593.

130. Dennert R, Crijs HL, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart. J.* 2008; 29: 2073–82.

131. Dib N., Khawaja H., Varner S. et al. Cell therapy for cardiovascular disease: a comparison of methods of delivery. *J. Cardiovasc. Translat. Research.* 2011; 4(2):177–181.

132. Dickstein K., Cohen–Solal A., . Filippatos G [et al.] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart. Fail.* 2008; 29 (10): 933–989.

133. Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, et al. Hemoglobin Kinetics and Long-term Prognosis in Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69(9): 820–6.

134. Distefano G, Siacca P. Molecular pathogenesis of myocardial remodeling and new potential therapeutic targets in chronic heart failure. *Italian Journal of Pediatrics.* 2012; 38:41.

135. Doenst T, Cleland JG, Rouleau JL, et al. Influence of crossover on mortality in a randomized study of revascularization in patients with systolic heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail.* 2013; 6:443–50

136. Dokainish H., Nguyen J.S., Bobek J., et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011; 12: 857–64.

137. Domingues H, Marcos de Paula Vale, Barbosa M. Partial. Left Ventriculectomy: Have Well-Succeeded Cases and Innovations in the Procedure Been Observed in the Last 12 Years? *Braz J Cardiovasc Surg* 2015;30(5):579–85.
138. Donndorf P., Kundt G., Kaminski A. et.al Intramyocardial bone marrow stem cell transplantation during coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:911–20
139. Dor, V. Left ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2002;17(3): 180–7.
140. Drazner M.H., Rame J.E., Marino E.K., et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 2207–15.
141. Eurotransplant International Foundation. Annual report 2016 [Internet] Leiden; Eurotransplant Foundation, 2016; Available from:<http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Eurotransplant+JV+PDF.pdf>.
142. Faulx MD, Ernsberger P, Vatner D, Hoffman RD, Lewis W, Strachan R, Hoit BD. Strain-dependent beta-adrenergic receptor function influences myocardial responses to isoproterenol stimulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Jul;289(1):H30-6.
143. Fernandez–Aviles F., San Roman J. A., Garcia–Frade J. et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ. Res.* 200;95:742–748.
144. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association,

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012. 60(24):e44–164.

145. Fisher S.A., Dorée C., Brunskill S.J., et al. Bone marrow stem cell treatment for ischemic heart disease in patients with no option of revascularization: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e64669.

146. Florea V., Rieger A.C., DiFede D.L., et al. Dose Comparison Study of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Ischemic Cardiomyopathy (The TRIDENT Study). *Circulation Research*. 2017; 10; 1279–90.

147. Ford E. S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Ann. Rev. Public. Health*. 2011; 32: 5–22.

148. Fu Y, Eisen HJ. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* (2018) Режим доступа <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1061-0>

149. Fukuoka S, Dohi K, Ichikawa Y, Tanigawa T, Sakuma H, Ito M. Narrowing of the QRS complex, elimination of late gadolinium enhancement and remarkable reverse remodeling achieved by optimal medical treatment in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiol Cases*. 2017;17(2):59–62

150. Gabrielyan A. Cord blood stem cells in a complex treatment of patients in a waiting list for heart transplantation. *J Clin Exp Cardiol* 2016. – 7:11 (Suppl) DOI:10.4172/2155-9880.C1.057.

151. Gabrielyan A. Left ventricular 2D speckle tracking echocardiography, quality of life and annual mortality in patients with dilated cardiomyopathy from cardiac transplant waiting list. *The Pharma Innovation Journal* 2018; 7(1): 384–388.

152. Geske J., Gersh B. Angina in Revascularization of Ischemic Cardiomyopathy The Whole Quilt, or Just a STICH? *JACC*. 2015;66(19) : 2101–2103

153. Gil KE. , Pawlak A., Gil RJ., Frontczak-Baniewicz M., Bil J. The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of 4 dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Adv Med Sci*. 2016, 171: 1–13

154. Gillinov A. Chordal transfer for repair of anterior leaflet prolapse. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery*. URL doi:10.1510/mmcts.2004.000901
155. Glumac S, Pejić S, Kostadinovic S, Stojšić Z, Vasiljevic J. Apoptosis in Endomyocardial Biopsies from Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Folia Biologica (Praha)* (2016) :62, 207–11.
156. Gneccchi M., Danieli P., Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. *Vascul Pharmacol*. 2012; 57 (1): 48–50
157. Godino C, Scotti A, Taramasso M, Adamo M, Russo M. Two-year cardiac mortality after MitraClip treatment of functional mitral regurgitation in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018; 15(269):33–39
158. Goh S., Prior D., Newcomb A., McLellan A., Mack J. Surgical Ventricular Restoration Procedure: Single-Center Comparison of Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure (STICH) Versus Non-STICH Patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:506–12.
159. Gong X, Wu P., Wang S., Yu L. et al Human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells improve cardiac function in cTnT R141W transgenic mouse of dilated cardiomyopathy. *European Journal of Cell Biology*. 2016;95:57–67
160. Gordon J., et al. Drug allergy in haematopoietic stem cell transplantation. *Allergol / Immunopathol (Madr)*. 2013. URL [http://www.elsevier.es/eop/S0301-0546\(13\)00054-2.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0301-0546(13)00054-2.pdf)
161. Greene S.J., Vaduganathan M., Lupi L., et al. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol*. 2013; 111(4): 574–81.
162. Gupta V., Nanda N., Sorrell V. Role of Echocardiography in the Diagnostic Assessment and Etiology of Heart Failure in Older Adults Opacify, Quantify, and Rectify. *Heart Fail Clin*. 2017 Jul;13(3):445–466.

163. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–24.
164. Hage F., Hage A., Haddad H., Kiaii B. Update on revascularization in patients with heart failure and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2018 Mar;33(2):232–236.
165. Hamamoto H., Gorman J., Ryan L. et al. Allogeneic Mesenchymal Precursor Cell Therapy to Limit Remodeling After Myocardial Infarction: The Effect of Cell Dosage. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:794–802.
166. Hare J.M., Fishman J.E., Gerstenblith G., et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow–derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA.* 2012; 308: 2369–79.
167. Haylock D.N., Nilsson S.K. Stem cell regulation by the hematopoietic stem cell niche. *Cell Cycle* 2005; 4: 1353–1355.
168. Heart Failure Risk Calculator MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure). URL <http://www.heartfailurerisk.org>.
169. Henning R, Aufman J., Shariff M. et al. Human umbilical cord blood mononuclear cells decrease fibrosis and increase cardiac function in cardiomyopathy. *Regen. Med.* 2010; 5(1), 45–54
170. Henning R. Stem cells in cardiac repair. *Future Cardiology.* 2011;7(1):99–117
171. Herrmann J., Abarbanell A., Weil B. Cell-Based Therapy for Ischemic Heart Disease: A Clinical Update. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1714–1722.
172. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic

Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123–210.

173. Hollweck T, Hagl C, Eissner G. Mesenchymal stem cells from umbilical cord tissue as potential therapeutics for cardiomyodegenerative diseases – a review. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. 2012;1(3):119–132.

174. Hollweck T., Hagl C., Eissner G. Mesenchymal stem cells from umbilical cord tissue as potential therapeutics for cardiomyodegenerative diseases – a review. *Int J Mol Cell Med* summer 2012;1(3): 119–132.

175. Holly T, Bonow R., Arnold J., Oh J., et al. Myocardial viability and impact of surgical ventricular reconstruction on outcomes of patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass surgery: Results of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2677–84

176. Hong K.U., Bolli R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2014; 16 (7): 324.

177. Hoover-Plow J., Gong Y. Challenges for heart disease stem cell therapy. *Vasc. Health. Risk Manag*. 2012; 8: 99–113

178. Horie H., Takahashi M., Minai K., et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1998; 98: 2377–82.

179. Hutyra M, Skala T, Kaminek M, Nemec P. Echocardiographic and cardiac single photon emission computed tomography predictors of left ventricle reverse remodeling after surgical revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricle systolic dysfunction. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub*. 2008; 152 (1): 129–37.

180. Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R. et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1 986 and 2003. *Circulation* 2009; 119: 515–23.

181. Jolicœur M., Dunning A., Castelvechio S., Dabrowski R., et al. Importance of Angina in Patients With Coronary Disease, Heart Failure, and Left Ventricular Systolic Dysfunction Insights From STICH. *JACC*. 2015;66(19):2092–2100.
182. Jones R.H. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1705–17.
183. Kanda P. Davis D. Cellular mechanisms underlying cardiac engraftment of stem cells, *Expert Opinion on Biological Therapy*. URL <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1346080>. 03 Jul 2017
184. Karatolios K, Holzendorf V, Hatzis G, Tousoulis D, Richter A, Schieffer B, et al. Clinical predictors of outcome in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *PLoS ONE*. 2017. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188491>
185. Khera S, Panza J., Surgical Revascularization in Older Adults with Ischemic Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2017 Jul;13(3):571–580.
186. Killick R, Barbon AR, Barrows M, Routh A, Saunders R. et al. Medical management of dilated cardiomyopathy in livingstone fruit bats (*Pteropus livingstonii*). *J Zoo Wildl Med*. 2017;48(4):1077–1080
187. Kim D-W., Staples M., Shinozuka K., et al. Borlongan Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: Phenotypic Characterization and Optimizing Their Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2013; 14: 11692–712.
188. Klein P., Agostoni P., van Boven W-J, de Winter R., Swaans M. Transcatheter and minimally invasive surgical left ventricular reconstruction for the treatment of ischaemic cardiomyopathy: preliminary results, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, [Электронный ресурс] Режим доступа <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy259>
189. Klip IT, Postmus D, Voors AA, Brouwers FP, et al. Hemoglobin levels and new-onset heart failure in the community. *Am Heart J*. 2015; 169(1): 94–101.

190. Komeda M, Uchiyama H, Fujiwara S, Ujiie T. "Frozen Apex" Repair of a Dilated Cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 [Электронный ресурс]. Режим доступа <http://10.1053/j.semtcvs.2018.07.003>.
191. Kransdorf E, Mehta HS., Shah KB., Vucicevic D, et.al. ISHLT Transplant Registry: Youthful Investment—The Path to Progress. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36 (10):1037–1046.
192. Kuethe, F., Franz, M., Jung, C., Pormann, C., Reinbothe, F., Schlattmann, P., Mall, G.. Outcome predictors in dilated cardiomyopathy or myocarditis. *European Journal of Clinical Investigation*, 2017 47(7), 513–523.
193. Kusunose K, Obuchowski NA, Gillinov M, Popovic ZB, et al. Predictors of Mortality in Patients With Severe Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Mitral Valve Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 17;6(11). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721789/>
194. Kuwahara K, Nakao K. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: transcriptional pathways and novel therapeutic targets in heart failure. *J Pharmacol Sci.* 2011; 116: 337–42.
195. Kwon DH, Kusunose K, Obuchowski NA, Cavalcante JL, et al. Predictors and Prognostic Impact of Progressive Ischemic Mitral Regurgitation in Patients With Advanced Ischemic Cardiomyopathy: A Multimodality Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(7).
196. Kwon DH, Kusunose K, Obuchowski NA, Cavalcante JL, et al. Predictors and Prognostic Impact of Progressive Ischemic Mitral Regurgitation in Patients With Advanced Ischemic Cardiomyopathy: A Multimodality Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(7): 76–79.
197. Landis JL, Hyland H, Kindel SJ, Punnoose A, Geddes GC. Pompe disease treatment with twice a week high dose alglucoside alfa in a patient with severe dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab Rep.* 2018; 21(16):1–4.
198. Lane JD, Whittaker-Axon S, Schilling RJ, Lowe MD. Trends in implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronisation therapy lead parameters for patients with arrhythmogenic and dilated cardiomyopathies.

[Электронный ресурс] Indian Pacing and Electrophysiology Journal (2018), режим доступа <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2018.08.004>

199. Lee D.K., Rodriguez-Cruz E., Karpawich P.P., et al. Biventricular pacing as alternative therapy for dilated cardiomyopathy associated with congenital heart disease. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; 24 (2): 235–37.

200. Leong YY, Ng WH, Ellison-Hughes GM and Tan JJ Cardiac Stem Cells for Myocardial Regeneration: They Are Not Alone. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017; 4:47. URL doi: 10.3389/fcvm.2017.00047

201. Liu J, Liu Z, Chen A, Wang Z, Zhou M, Cai J et al. Mid-term results of coronary bypass graft surgery in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction and no detected myocardial viability. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2016;22:738–43.

202. Liu Y.W., Tsai W.C., Su C.T. et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J. Card Fail.* 2009; 15 (9): 782–789.

203. Lloyd Jones D. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation Journal.* 2009; 119 (3): 480–86.

204. Longjian L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiology Clinics.* 2014; 32: 1–8.

205. Lund L. H. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age J. *Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (10): 951–64.

206. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC/HF Pilot). *Europ. J. Heart Failure.* 2010;12:1076-1084.

207. Maisano F., Skantharaja R., Denti P., Giacomini A., Alfieri O. Mitral annuloplasty. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery*. 2008. URL doi:10.1510/mmcts.2008.003640.
208. Makhoul G., Chiu R., Cecere R. Placental Mesenchymal Stem Cells: A Unique Source for Cellular Cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1827–1833
209. Malamba-Lez D, Ngoy-Nkulu D, Steels P, Tshala-Katumbay D, Mullens W. Heart Failure Etiologies and Challenges to Care in the Developing World: An Observational Study in the Democratic Republic of Congo. *J Card Fail*. 2018; 24(12): 854–859.
210. Malebranche R, Tabou Moyo C, Morisset PH, Raphael NA, Wilentz JR. Clinical and echocardiographic characteristics and outcomes in congestive heart failure at the Hospital of The State University of Haiti. *Am Heart J*. 2016;178:151–60.
211. Mann D.I. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002; 91: 988–98.
212. Mao C, Hou Xu, Wang B., Chi J. et al. Intramuscular injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improves cardiac function in dilated cardiomyopathy rats. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017; 8(18):2–10.
213. Mathur A., Arnold R., Assmus B., et al. The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMI trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19: 1545–50.
214. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T., et al. CKD and cardiovascular disease in screened highrisk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51 (4 Suppl 2): 38–45.
215. McNally M, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res*. 2017 121(7): 731–748.

216. Medhekar SK, Shende VS, Chincholkar AB. Recent Stem Cell Advances: Cord Blood and Induced Pluripotent Stem Cell for Cardiac Regeneration- a Review. *International Journal of Stem Cells* 2016; 9(1): 21–30.
217. Menicanti L, Castelvechio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: Single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:433–41.
218. Menicanti L., Castelvechio S. Left ventricular reconstruction concomitant to coronary artery bypass grafting: when and how? *Curr Opin Cardiol.* 2011 Nov;26(6):523-7.
219. Mentz RJ, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Comparison of clinical characteristics and long-term outcomes of patients with ischemic cardiomyopathy with versus without angina pectoris (from the Duke Databank for Cardiovascular Disease). *Am J Cardiol* 2012;109:1272–7.
220. Michael R. MacDonald, Lilin She, Torsten Doenst, Philip F. Binkley, Jean L. Rouleau Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. - *European Journal of Heart Failure* (2015)17, 725–734.
221. Mihos C., Xydas S., Yucel E., Capoulade R., Williams R. et al. Mitral valve repair and subvalvular intervention for secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and propensity matched studies. *J Thorac Dis.* 2017 Jun;9(Suppl 7):S582–S594.
222. Miyagawa S., Domae K, Yoshikawa Y., Fukushima S. et al. Phase I Clinical Trial of Autologous Stem Cell – Sheet Transplantation Therapy for Treating Cardiomyopathy. [Электронный ресурс] *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 5;6(4) pii: e003918. Режим доступа doi: 10.1161/JAHA.116.003918.
223. Moran G., Pietrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol.* 2017; 15: 7.

224. Morimoto K., Kuroda H., Ono K. Modified Batista Procedure for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Report of a Case. *World Journal of Cardiovascular Surgery*, 2017; 7: 32–40
225. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; for American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e322.
226. Mukdad L., Mantha A., Aguayo E., et al. Readmission and resource utilization after orthotopic heart transplant versus ventricular assist device in the National Readmissions Database, 2010-2014. *Surgery*. 2018; 164(2): 274–81.
227. Murashita T. The role of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy in the current era. *J Thorac Dis* 2016;8(9):E1032–E1033.
228. Muthalaly RG, Kwong RY, John RM1, van der Geest RJ, Tao Q et al. Left Ventricular Entropy Is a Novel Predictor of Arrhythmic Events in Patients With Dilated Cardiomyopathy Receiving Defibrillators for Primary Prevention. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. URL <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.003>
229. Muyer T., Stanske B., Kochen M.M., et al. Elevated serum level of interleukin-10 and tumor necrosis factor are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factor. *Psychosomatics*. 2010; 51 (3): 248–56.
230. Nanayakkara S., Patel H.C., Kaye D.M. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018; 12: 1179–89.
231. Natsumeda M, Florea V, Rieger A, Tompkins B, et al. A Combination of Allogeneic Stem Cells Promotes Cardiac Regeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2017 14;70(20):2504–2515.
232. Nauman J., Janszky I., Vatten L.J., Wisløff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *J.A.M.A.* 2011; 306 (23): 2579–2587

233. Nicolini F., Gherli T. Alternatives to transplantation in the surgical therapy for heart failure. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*. 2009; 35 (2): 214–228.
234. Nishimura S, Izumi C, Himura Y, Kuroda M, Amano M. et al. Very long-term follow-up data of non-ischemic idiopathic dilated cardiomyopathy after beta-blocker therapy: recurrence of left ventricular dysfunction and predictive value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Heart Vessels*. 2018 Aug 24. URL <http://doi: 10.1007/s00380-018-1245-y>.
235. Otto W.R., Wright N.A. Mesenchymal stem cells: from experiment to clinic. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011; 4: 20.
236. Panza JA, Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1539]. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:553–61.
237. Papa A.A., D'Ambrosio P., Petillo R., et al. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res*. 2017; 6 (2): 95–101.
238. Parameshwar J., Hogg R., Rushton S., et al. Patient survival and therapeutic outcome in the UK bridge to transplant left ventricular assist device population. *Heart*. 2018; 18: 31–3.
239. Parissis JT, Nikolaou M., Birmipa D., et al. Clinical and prognostic value of Duke's Activity Status Index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2009; 103 (1): 73–5.
240. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364: 1718–27.
241. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1180–1193.

242. Patel H., Ellis S. Role of revascularization to improve left ventricular function. *Heart Fail Clin.* 2015 Apr;11(2):203–14.
243. Patel N., Kalra R., Doshi R., et al. Trends and Cost of Heart Transplantation and Left Ventricular Assist Devices: Impact of Proposed Federal Cuts. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(5): 424–32.
244. Penicka M., Bartunek J., Lang O., Medilek K., Tousek P. Severe Left Ventricular Dyssynchrony Is Associated With Poor Prognosis in Patients With Moderate Systolic Heart Failure Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *JACC.* 2007; 50(14):1315–23
245. Petrie M, Jhund P., She L, Adlbrecht C., Doens T. ten-Year Outcomes after coronary artery Bypass grafting according to age in Patients With heart Failure and left Ventricular systolic Dysfunction an analysis of the extended Follow-Up of the stich trial (surgical treatment for ischemic heart Failure). *Circulation.* 2016;134:1314–1324.
246. Pocock S. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) / S. Pocock, C. Ariti, J. McMurray // *Eur. Heart J.* 2012. 34 (19): 1404–1413
247. Poglajen G, Sever M, Cukjati M., Cernelc P., Knezevic I. Effects of Transendocardial CD34 + Cell Transplantation in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:552–559.
248. Pompilio G, Cannata A., Peccatori F. et al. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Myocardial Regeneration: A Novel Strategy for Cell Collection and Surgical Injection. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1808–1813.
249. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure.* 2014;1(1):4–25.
250. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart Jour.* 2016; 37: 2129–2200.

251. Prior D., Stevens S., Holly T., et al. Regional left ventricular function does not predict survival in ischemic cardiomyopathy after cardiac surgery. *Heart*. 2017 Sep;103(17):1359–1367.
252. Rafii S., Oz M., Seldomridge J., Ferris B., Asch A. Characterization of Hematopoietic Cells Arising on the Textured Surface of Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1627–32
253. Rao V. Surgical ventricular remodeling: should we STICH or not? *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(6):744–747.
254. Rauchhaus M., Koloczek V., Volk H. et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2000; 76(2–3): 125–33.
255. Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: Why we need gender medicine. *Internist (Berl)*. 2017; 13: 214–23.
256. Riordan N. Placental mesenchymal and cord blood stem cell therapy for dilated cardiomyopathy. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;16(6): 898-905. URL www.rbmonline.com/Article/3105.
257. Romanov A, Goscinska-Bis K, Bis J, Chernyavskiy A, Prokhorova D, Syrtseva Y et al. Cardiac resynchronization therapy combined with coronary artery bypass grafting in ischaemic heart failure patients: long-term results of the RESCUE study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50: 36–41.
258. Roura S., Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A . Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells: New therapeutic weapons for idiopathic dilated cardiomyopathy? *International Journal of Cardiology* 2014; (177): 809–818
259. Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K, Flamm SD, et al. Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016; 134(9): 656–65.
260. Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K, Flamm SD, et al. Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016; 134(9): 656–65.

261. Salmasi, M. Y., Acharia, M., Humayun, N, Bascaran, S, Hubbard, S.,Vohra, H. Is valve repair preferable to valve replacement in ischaemic mitral regurgitation? A systematic review and meta-analysis. *Eur. J Cardiothorac. Surg.* 2016; 50:17–28.
262. Sanganalmath S.K., Bolli R. Cell therapy for heart failure: A comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ. Res.* 2013; 113 (6): 810–34.
263. Sankar NM, Ramani SS, Anantharaman R, Cherian KM. MitraClip and mitral annuloplasty device as a bridge to transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(1):57–59.
264. Schmidt T., Bjarnason-Wehrens B., Schulte-Eistrup S., Reiss N. Effects of pump speed changes on exercise capacity in patients supported with a left ventricular assist device-an overview. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (Suppl 15): S1802–S1810.
265. Serfas J.D., Patel P.A., Krasuski R.A. Heart Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Adults with Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20(10): 81.
266. Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J* 2013;34:1323–36.
267. Shah S., Asante-Korang A., Ghazarian S.R., et al. Risk Factors for Survival After Heart Transplantation in Children and Young Adults: A 22-Year Study of 179 Transplants. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018; 9(5): 557-564.
268. Shahzad U., Li G., Zhang Y., Yau T. Transmyocardial Revascularization Induces Mesenchymal Stem Cell Engraftment in Infarcted Hearts. *Ann Thorac Surg* 2012;94:556–563.
269. Shore S, Grau-Sepulveda MV, Bhatt DL, Heidenreich PA, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Hospitalized Heart Failure Patients Stratified by Etiologies of Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(11): 906-16.

270. Shore S, Grau-Sepulveda MV, Bhatt DL, Heidenreich PA. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Hospitalized Heart Failure Patients Stratified by Etiologies of Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(11): 906–16.
271. Sigita Glaveckaitė, Nomeda Valevičienė, Aleksandras Laucevičius, Jelena Čelutkienė, Alfredas Rudys, Algirdas Tamošiūnas. Cardiovascular magnetic resonance imaging for detection of myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45(8):588–599.
272. Sigusch H.H., Lehmann M.H., Reinhart D. Chemotactic activity of serum obtained from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pharmazie.* 2006; 61 (8): 706–9.
273. Silva J. C., Rochitte C. E., Jurnior J. S. Late coronary artery recanalization effects on left ventricular remodelling and contractility by magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (1): 36–43.
274. Smilowitz NR, Devanabanda AR, Zakhem G, Iqbal SN. Comparison of Clinical and Electrocardiographic Predictors of Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy During the Initial Evaluation of Patients With Reduced ($\leq 40\%$) Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017; 119(10): 1650–1655.
275. Smith P.K. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1420–28.
276. Song-Yan Liao, Hung-Fat Tse. Multipotent (adult) and pluripotent stem cells for heart regeneration: what are the pros and cons? *Stem. Cell Res. Ther.* 2013; 4 (6): 151.
277. Souto A., Souto R., Teixeira I., Nacif M. Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2017 May;108(5):458–469.
278. Stanton T., Leano R., Marwick T.H. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009; 2 (5): 356–364.

279. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure (Review). / Fisher SA et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. URL DOI: 10.1002/14651858.CD007888.pub3.
280. Strauer BE, Brehm M., Schannwell CM. The therapeutic potential of stem cells in heart disease. *Cell Prolif.* 2008; 41 (Suppl. 1): 126–145
281. Suma H. Partial Left Ventriculectomy. *Circ J* 2009; Suppl A;A19 – A22
282. Sun X, Shan A, Wei Z, Xu B. Intravenous mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate myocardial inflammation in the dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(4):2611–2618.
283. Suss P. Guilherme L., Capriglione A., Barchiki F. et al. Direct intracardiac injection of umbilical cord-derived stromal cells and umbilical cord blood-derived endothelial cells for the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Experimental Biology and Medicine* 2015; 240: 969–978.
284. Tseliou E, Terrovitis JV, Kaldara EE, Ntalianis AS, et al. Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic J Cardiol.* 2014; 55(6): 457–61.
285. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., et al. Interlukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 391–439.
286. Tuby H., Maltz L., Oron U. Implantation of low-level laser irradiated mesenchymal stem cells into the infarcted rat heart is associated with reduction in infarct size and enhanced angiogenesis. *Photomed Laser Surg.* 2009; 27(2):227–233.
287. Tulner SA, Steendijk P, Klautz RJ, Tops L, Bax JJ, Versteegh MI, Verwey HF, Schalij MJ, van der Wall EE, Dion RAE. Clinical efficacy of surgical heart failure therapy by ventricular restoration and restrictive mitral annuloplasty. *J Card Fail* 2007;13(3):178–83.

288. Uebleis C, Hellweger S, Laubender RP, Becker A, et al. The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term survival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013; 29(7): 1645–53.
289. Velagaleti RS, Vasan R. Epidemiology of heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. St Louis: Saunders; 2011. 4.
290. Velazquez E., Lee K., Jones R., Al-Khalidi H., Hill J. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016 April 21; 374(16): 1511–1520.
291. Vrtovec B. Cell Therapy for Nonischemic Cardiomyopathy: Current Status and Future Perspectives. *Circ Res*. 2018, 5;122(1):28–30.
292. Vrtovec B., Poglajen G., Lezaic L., et al. Effects of Intracoronary CD34 + Stem Cell Transplantation in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients: 5-Year Follow-Up. *Circ Res*. 2013; 112 (1): 165–73.
293. Wang X, Zhang J., Zhang F., et al. The Clinical Status of Stem Cell Therapy for Ischemic Cardiomyopathy. 2015. URL <http://dx.doi.org/10.1155/2015/135023>
294. Weintraub R , Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31713-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31713-5).
295. Whelan R.S., Kaplinskiy V., Kitsis R.N. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 19–44.
296. Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *Circulation* 2015;132:720–30

297. Wu K, Zhou B., Yu C. et al. Therapeutic Potential of Human Umbilical Cord Derived Stem Cells in a Rat Myocardial Infarction Model. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1491–500.
298. Xu B, Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T. et al. Prognostic Value of a Simple Echocardiographic Parameter, the Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio, in Patients with Advanced Heart Failure with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2018;59(5):968–975.
299. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013. 62(16):e147–239.
300. Yousef Z.R., Redwood S.R., Bucknall C.A., et al. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the open artery trial (TOAT study). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 869–76.
301. Zannad F. Heart failure burden and therapy. *Europace.* 2009; 11 (5): 1–9.
302. Zeller C., Wang Y., Markel T., Weil B. et al. Role of Tumor Necrosis Factor Receptor 1 in Sex Differences of Stem Cell Mediated Cardioprotection. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:812–819.
303. Zhang C, Zhou G, Chen Y, Liu S, Chen F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate interstitial fibrosis and cardiac dysfunction in a dilated cardiomyopathy rat model by inhibiting TNF- α and TGF- β 1/ERK1/2 signaling pathways. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):71–78.
304. Zhao XF., Xu Y., Zhu ZY., Gao CY., Shi YN.. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell treatment of severe systolic heart failure. *Genetics and Molecular Research.* 2015; 14 (2): 3010–3017.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Габрієлян А. В.**, Смржевский В. Й., Оніщенко В. Ф., Лукач П. М., Белейович В. В., Доманский Т. М. Коронарне шунтування у хворих ІХС з хронічною серцевою недостатністю. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 2009. Вип. 17. С. 103–107. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, підбір хворих, запропоновано розподіл хворих на 3 групи в залежності від фракції викиду, проведено узагальнення результатів, написано статтю).*

2. **Габрієлян А. В.**, Смржевський В. Й., Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Джерела стовбурових клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда. Серце і судини. 2011. №3 (35). С. 89–92. *(Здобувачем обґрунтовано доцільність застосування стовбурових клітин саме пуповинної крові, здійснено узагальнення результатів та написано статтю).*

3. **Габрієлян А. В.**, Смржевський В. Й., Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Стовбурові клітини в комплексі лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда. Медицина сьогодні і завтра. 2011. №1-2(50-51). С. 19–21. *(Здобувачем запропоновано ідею диференційованого підходу лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією стовбуровими клітинами, внутрішньовенний спосіб введення, підготовлено статтю до друку).*

4. **Габрієлян А. В.**, Смржевский В. Й., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Сучасні підходи до можливості застосування стовбурових клітин для лікуванні хворих з порушеною функцією скорочення міокарду. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 2012. Вип. 20. С. 89–95. *(Здобувачем запропоновано концепцію проведення*

клітинної терапії у хворих з ішемічної кардіоміопатією, обґрунтовано ефективність трансваскулярного введення, написано статтю).

5. Шаблій В., Кучма М., Кирик В., Оніщенко Г., Цупиков О., Клименко П., Кучук О., **Габрієлян А.**, Доманський Т., Оніщенко В., Лукаш Л., Лобинцева Г. Мезенхимальністромальні клітини з нативної і кріоконсервованої плаценти людини: фенотип, мультипотентність і міграційний потенціал *in vivo*. Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2012. №22 (2). С. 157–160. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, здійснено забір мікробіологічного матеріалу, підготовку його для мікроскопічного дослідження, підготовлено статтю до друку).*

6. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Смержевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Цупиков О. М., Кучук О. В., Кирик В. М. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на експериментальну модель хронічних уражень міокарду. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. 2013. Вип. 21. С. 376–380. *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено порівняльну оцінку суми балів морфологічних ознак ураження у досліджуваних групах, підготовлено статтю до друку).*

7. **Габрієлян А. В.**, Салютін Р. В., Якушев А. В., Доманський Т. М., Шаблій В. М., Миронюк О. І., Оніщенко В. Ф. Ускладнення процедури трансплантації стовбурових клітин. Вісник серцево-судинної хірургії. 2014. №22. С. 56–61. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження, проаналізовано причини виникнення ускладнень, проведено розподіл ускладнень на місцеві та загальні, підготовлено статтю до друку).*

8. **Габрієлян А. В.**, Власенко О. А., Якушев А. В., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Перебіг клінічних проявів ішемічної хвороби серця у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2015. №23. С. 28–31. *(Здобувачем проведено аналіз клінічних та електрокардіографічних даних*

12 хворих до, та після трансплантації стовбурових клітин, написано статтю).

9. Усенко О. Ю., Якушев А. В., Смержевський В. Й., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Романова С. В. Побічні явища та місцеві ускладнення при трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів зі зниженою функцією скорочення міокарду. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2015. №1 (51). С. 254–258. *(Здобувачем запропоновано ідею поділення ускладнень на групи в залежності від виду ускладнень, здійснено аналіз імовірності виникнення побічних явищ, підготовлено статтю до друку).*

10. Усенко А. Ю., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Якушев А. В., Оніщенко В. Ф. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при рефрактерній стадії серцевої недостатності. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2016. №26(3). С. 90–91. *(Здобувачем сформульовано ідею, мету дослідження, здійснено аналіз даних 20 карток спостереження хворих з хронічною серцевою недостатністю, сформульовано висновки та рекомендації, написано статтю).*

11. **Габрієлян А. В.** Порівняльний аналіз результатів лікування хворих з кардіоміопатією, що перебувають у листі очікування трансплантації серця залежно від етіології захворювання та обраного методу лікування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019. №3(36). С. 29–34.

Статті у наукових фахових виданнях України,

включених до міжнародних наукометричних баз даних:

12. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Смержевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Побережний П. А., Кирик В. М. Експериментальна модель ізопротеренол-індукованого ушкодження міокарду. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. №2(44). С. 147–153.

(Здобувачу належить ідея та мета дослідження, запропонована бальна оцінка ознак ураження міокарду, проведено узагальнення результатів).

13. Сморжевський В. Й., Якушев А. В., Салютін Р. В., **Габрієлян А. В.**, Шаблій В. М., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Кудлай І. В. Специфічні імунологічні ускладнення, при трансплантації стовбурових клітин. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. №4(46). С. 144–147. *(Здобувачем проведено аналіз впливу джерела стовбурових клітин на можливість розвитку імунологічної реакції по типу «трансплантат проти хазяїна», написано статтю).*

14. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Сморжевський В. Й., Мазур А. П., Оніщенко В. Ф., Миронюк О. І., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В., Клименко П. П., Лобинцева Г. С., Шаблій В. А., Соколов М. Ф., Салютін Р. В., Мартиненко С. І. Клінічне застосування стовбурових клітин у пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією. Клінічна хірургія. 2013. №4 (Додаток). С. 49–50. *(Здобувачем проведено аналіз та обробку даних клініко-інструментальних методів дослідження, узагальнення результатів, написано статтю).*

15. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Сморжевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Якушев А. В. Ефекти стовбурових клітин пуповинної крові при експериментальному ушкодженні міокарда. Клінічна хірургія. 2013. №7. С. 56–60. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження, проведено аналіз електрокардіографічних ознак ушкодження міокарду піддослідних тварин, написано статтю).*

16. Поляченко Ю. В., **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Сморжевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Мазур А. П., Романова С. В., Кудлай І. В., Якушев А. В. Перший досвід трансплантації стовбурових клітин при термінальній стадії хронічної серцевої недостатності. Клінічна хірургія. 2014. №1,2 (854). С. 70–72. *(Здобувачем запропоновано ідею та мету, обстежено та проведено аналіз клінічних даних, виконано узагальнення результатів).*

17. **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Матящук А. С., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Шимова А. Ю. Зміни внутрішньо серцевої гемодинаміки у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Клітинна та органна трансплантологія. 2015. №1(3). С. 20–23. *(Здобувачем проаналізовано ехокардіографічні дані у хворих до, та через 6 місяців після трансплантації стовбурових клітин, проведено статистичний аналіз даних).*

18. **Габрієлян А. В.** Порівняльна оцінка ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові і парціальної резекції лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією. Клінічна хірургія. 2018. №85(5). С. 25–29.

19. **Габрієлян А. В.** Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією на розвиток аритмій в віддаленому періоді. Міжнародний медичний журнал. 2019. №1. С. 27–30.

20. **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М. Експериментальне обґрунтування ефективності трансплантації стовбурових клітин кордової крові при хронічному ураженні міокарду. Сучасні медичні технології. 2019. №2(41). С. 20–25. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету дослідження, проведено аналіз даних фізичного навантаження 10 піддослідних тварин, узагальнення результатів, написано статтю).*

21. **Габрієлян А. В.** Віддалені результати лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові. Клінічна хірургія. 2019. №86(3). С. 19–23.

22. **Габрієлян А. В.**, Романова С. В. Оцінка якості життя хворих з кардіоміопатією ішемічного генезу в залежності від методу лікування. Клінічна хірургія. 2019. № 86(10). С. 28–32. *(Здобувачем запропоновано ідею та мету, проаналізовано дані карток спостереження 113 хворих з ішемічною кардіоміопатією, виконано статистичну обробку та узагальнення результатів, написано основну частину та висновки).*

Стаття у науковому виданні іншої держави:

23. **Gabrielyan A.** Left ventricular 2D speckle tracking echocardiography, quality of life and annual mortality in patients with dilated cardiomyopathy from cardiac transplant waiting list. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. №7(1). P. 384–388.

Статті в інших наукових виданнях:

24. **Габрієлян А. В.**, Салютін Р. В., Якушев А. В., Оніщенко В. Ф., Шаблій В. М., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Миронюк О. І. Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2014. №1(6). С. 8–12. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, патентно-інформаційний пошук, написано вступ та висновки).*

25. Габрієлян А. В. Сучасні методи хірургічного лікування рефрактерної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця. *Клінічна хірургія*. 2014. №1,2. С. 52–55.

26. Усенко О. Ю., Смержевський В. Й., **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В. Динаміка проявів серцевої недостатності в короткострокові терміни у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. №24 (2). С. 100–107. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, проаналізовано дані клініко-інструментальних досліджень 6 хворих з хронічною серцевою недостатністю до, та після трансплантації стовбурових клітин, написано статтю).*

Тези наукових доповідей:

27. **Gabrielyan A.** Cordbloodstemcells in a complex treatment of patients in a waiting list for heart transplantation. 13th European Cardiology Conference, Madrid,

Spain, December 5–6, 2016: abstracts book. J. Clin. Exp. Cardiol. 2016. №7. P. 11.

28. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й., Оніщенко В. Ф., Гарасимів Д. Ю., Топчу Є. І., Миронюк О. І., Доманський Т. М., Белейович В. В. Актуальні проблеми серцево-судинної хірургії. Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів: VII південноукраїнська науково-практична конференція, м. Одеса, 11 квітня 2012 року: тези доповіді. Одеса, 2012. С. 146. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення даних та написання тез доповідей).*

29. **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Оніщенко В. Ф. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на якість життя пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда. Перший досвід. Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 7 листопада 2014 року: тези доповіді. Київ, 2014. С. 4. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів їх обстеження та проспективне спостереження, створення бази даних, написання тез доповідей).*

30. **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Соколов М.Ф. Застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хронічної серцевої недостатності. Перший досвід. XXIII з'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. С. 279. *(Здобувачем проведено обстеження та спостереження за тематичними хворими, написання тез доповідей).*

31. Стасенко А. А., **Габрієлян А. В.**, Салютін Р. В., Якушев А. В., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Імунна відповідь на TORCH-інфекцію у хворих з вираженою серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека, присвяченої щорічним читанням пам'яті академіка Л. В. Громашевського: Науково-практична конференція, м. Київ,

15–16 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. С. 79–80. *(Автором здійснено обстеження пацієнтів, аналіз даних, написання тез доповідей).*

32. Усенко О. Ю., **Габрієлян А. В.**, Якушев А. В., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Оніщенко В. Ф. Стівбурові клітини пуповинної крові в комплексі лікування пацієнтів, що знаходяться на листі очікування трансплантації. Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 23–25 вересня 2015 року: тези доповіді. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1. С. 135. *(Здобувачем проведено спостереження тематичних хворих та написання тез доповідей).*

33. **Габрієлян А. В.** Трансплантація стівбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією як альтернатива хірургічному втручанню. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України: VII міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 25–27 квітня 2018 року: тези доповідей. Київ, 2018. С. 48–49.

34. **Габрієлян А. В.**, Кудлай І. В., Романова С. В. Вплив трансплантації стівбурових клітин пуповинної крові на розвиток аритмій у віддаленому періоді у хворих з дилатаційною та ішемічною кардіоміопатіями. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України: VII міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 25–27 квітня 2018 року: тези доповідей. Київ, 2018. С. 49. *(Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення та аналіз бази даних холтерівського моніторингу, написання тез доповідей).*

Патенти:

35. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й, Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Патент на корисну модель 62157 Україна, МПК G09B23/28 (2006.01). Спосіб моделювання ішемічної кардіоміопатії; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № u201102151; заявлено 24.02.2011; опубліковано 10.08.2011; Бюл. №15. *(Здобувачем запропоновано ідею та методуку*

моделювання ішемічної кардіоміопатії в експерименті, оформлено опис, формулу та реферат патенту).

36. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Патент на корисну модель 69310 Україна, МПК (2012.01): А61D 7/00. Спосіб реєстрації електрокардіограми у домашньої тварини; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № u201111921; заявлено 11.10.2011; опубліковано 25.04.2012; Бюл. №8. *(Здобувачем запропоновано методика реєстрації електрокардіограми у домашньої тварини, оформлено патент).*

37. **Габрієлян А. В.**, Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф., Якушев А. В., Мазур А. П., Салютін Р. В., Соколов М. Ф. Патент на корисну модель 104019 Україна, МПК (2016.01): А61В 17/00, С12N 5/00, С12N 5/074 (2010.01). Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № a201112296; заявлено 26.06.2015; опубліковано 12.01.2016; Бюл. №1. *(Здобувачем запропоновано ідею лікування хронічної серцевої недостатності з застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові, оформлено опис, формулу та реферат патенту).*

ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня»
Запорізької обласної ради

к.мед.н. Г.В. Шийка

«19» _____ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вибір методу лікування хворих з дилатаційною кардіоміопатією
найменування пропозиції для впровадження _____
2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, Габріелян Артур Володимирович
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів _____
3. Джерело інформації: Порівняльна оцінка ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові і парціальної резекції лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією / А.В.Габріелян// Клінічна хірургія. — 2018. — Том 85. No 5. — С. 25 – 29.
назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с.і т.п. _____
4. Впроваджено в Комунальній установі «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради
найменування лікувально-профілактичного закладу _____
5. Термін впровадження: з 2018 року до даного часу _____
6. Загальна кількість спостережень 10 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3) _____

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Серцева недостатність	Зменшення симптомів	Так само
Фізична активність	Збільшення активності	
Прийом сечогінних	Зменшення дози та кратності прийому	
Набряковий синдром	Зменшення набряків	
Фракція викиду лівого шлуночка	Збільшення фракції викиду лівого шлуночка	

8. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням кардіохірургії,

«19» 11 2018 р.

к.мед.н.

В.В.Осауленко

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

Зауваження від автора з метою зменшення набряку

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ НІХТ ім.О.О.Шалімова
НАМН України к.мед.н. Костенко А.А.

«11» вересня 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб моделювання ішемічної кардіоміопатії

найменування пропозиції для впровадження

2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30. Габріелян Артур Володимирович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Спосіб моделювання ішемічної кардіоміопатії, Деклараційний патент на корисну модель 62157 Україна, МПК G09B 23/28(2006/01) №u201102151. Бюл№15

назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с.і т.п.

4. Впроваджено в ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 2017 року до даного часу

6. Загальна кількість спостережень 10

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Набряк кардіоміоцитів Відшарування клітин ендотелію Дистрофія гладком'язевих клітин	Виражений набряк Всіх оболонок серця, падіння тону кровеносних судин. Повнокрів'я вен на межі з епікардом, ділянки некрозу в міокарді шлуночка.	Так само

8. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням трансплантації та кардіохірургії,

«11» вересня 2017р.

В.В.Белейович

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ НІХТ ім.О.О.Шалімова
НАМН України
к.мед.н .

Костенко А.А.

«5» лютого 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності

найменування пропозиції для впровадження

2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30. Габрієлян Артур Володимирович

установа, що роз робила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Габрієлян А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Якушев А.В., Мазур А. П., Салютін Р.В., Соколов М.Ф. Деклараційний патент на корисну модель 104019 МПК (2015.01) публікація про видачу патенту 12.01.2016, Бюл.№ 1.

назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с.і т.п.

4. Впроваджено в ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 2018 року до даного часу

6. Загальна кількість спостережень 20

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Глобальна скоротливість серця Клінічні прояви хронічної СН. Толерантність до фізичного навантаження Рівень proBNP.	Відновлення зниженої скоротливої функції міокарду Зниження клінічних проявів хронічної СН Збільшення толерантності до фізичного навантаження Зниження рівня NT-proBNP Зменшення набряків	Так само

8. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням трансплантації та кардіохірургії

«5» лютого 2018 р.


В.В.Белейович
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Центральна міська лікарня»
Рівненської міської ради
к.мед.н. Кучерук Є.Ф.



« 17 » червня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності
найменування пропозиції для впровадження
2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, Габріелян Артур Володимирович
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: Габріелян А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф.; Якушев А.В., Мазур А. П., Салютін Р.В., Соколов М.Ф., Деклараційний патент на корисну модель 104019 МПК (2015.01) публікація про видачу патенту 12.01.2016. Бюл.№ 1
назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.
4. Впроваджено в КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради
найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з 2019 до даного часу
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Клінічні прояви хронічної СН Толерантність до фізичного навантаження Рівень proBNP Глобальна скоротливість серця	Зниження клінічних проявів хронічної СН Збільшення толерантності до фізичного навантаження Зниження рівня NT-proBNP Відновлення зниженої скоротливої функції міокарду	Так само

8. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Зав.кардіологічним відділенням №1

« 17 » червня 2019 р.

О.Р.Бурчинська
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Центральна міська лікарня»

Рівненської міської ради

к.мед.н. Кучерук Є.Ф.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові

найменування пропозиції для впровадження

2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, Габрієлян Артур Володимирович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Габрієлян А. В. Віддалені результати лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові. Клінічна хірургія. 2019р.86(3) - С. 19-23..

назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с.і т.п.

4. Впроваджено в КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 2019 до даного часу

6. Загальна кількість спостережень 20

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Рівень ргоBNP Якість життя за Міннесотським опитувальником «життя з серцевою недостатністю» Глобальна скоротливість серця	У хворих, яким була проведена ТСКПК, середній рівень показника вірогідно знизився. Якість життя покращилася у період з Зміс. Підвищення фракції викиду лівого шлуночка	Так само

8. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Зав.кардіологічним відділенням №1

« 1 » лютого 2019 р.

О.Р.Бурчинська

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора з медичної частини «Інституту серця» МОЗ України
к.мед.н



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності
найменування пропозиції для впровадження
2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30. Габріелян Артур Володимирович
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: Габріелян А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Якушев А.В., Мазур А. П., Салютін Р.В., Соколов М.Ф. Деклараційний патент на корисну модель 104019 МПК (2015.01) публікація про видачу патенту 12.01.2016, Бюл.№ 1.
назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с.і т.п.
4. Впроваджено «Інститут серця» МОЗ України
найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з 2019 року до даного часу
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Клінічні прояви хронічної СН. Толерантність до фізичного навантаження Рівень proBNP. Глобальна скоротливість серця	Зниження клінічних проявів хронічної СН Збільшення толерантності до фізичного навантаження Зниження рівня NT-proBNP Відновлення зниженої скоротливої функції міокарду	Так само

8. Зауваження, пропозиції немає **Відповідальний за впровадження**
Зав. відділенням патології міокарда і трансплантації органів та тканин

« 5 » березня 2019 р.

к.мед.н Ковтун Г.І.
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ДУ «НІССХ ім.М.М.Амосова» НАМН України

к.мед.н

Сіромаха С.О.

« 8 » листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові хворих з дилатативною кардіоміопатією на розвиток аритмій в віддаленому періоді

найменування пропозиції для впровадження

2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, Габрієлян Артур Володимирович

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Міжнародний медичний журнал.2019;1:27-30.

назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с.і т.п.

4. Впроваджено в ДУ «НІССХ ім.М.М.Амосова.» НАМН України

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 2019 року до даного часу

6. Загальна кількість спостережень 20

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3)

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Клінічні прояви серцевої недостатності. Зниження скорочувальної здатності міокарда. Толерантність до фізичного навантаження	Зменшення симптомів Збільшення активності Збільшення фракції викиду лівого шлуночка Зменшення проявів СН Підвищення толерантності до фізичного навантаження	Так само

8. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням хірургічного лікування ішемічної хвороби серця

« 8 » листопада 2019 р.

к.мед.н.

С.А.Руденко

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «Науково-практичний
центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ
України
д.мед.н

Жовнір В.А.



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності
найменування пропозиції для впровадження _____
2. Відділ трансплантації та хірургії серця ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова" НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30.
Габріелян Артур Володимирович
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів _____
3. Джерело інформації: Габріелян А.В., Доманський Т.М., Онщенко В.Ф., Якушев А.В., Мазур А. П., Салютін Р.В., Соколов М.Ф. Деклараційний патент на корисну модель 104019 МПК (2015.01) публікація про видачу патенту 12.01.2016, Бюл.№ 1.
назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п. _____
4. Впроваджено в ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України
найменування лікувально-профілактичного закладу _____
5. Термін впровадження: з 2018 року до даного часу _____
6. Загальна кількість спостережень _____ 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: (п. 3) _____

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
Глобальна скоротливість серця Клінічні прояви хронічної СН. Толерантність до фізичного навантаження Рівень proBNP.	Відновлення зниженої скоротливої функції міокарду Зниження клінічних проявів хронічної СН Збільшення толерантності до фізичного навантаження Зниження рівня NT-proBNP Зменшення набряків	Так само

8. Зауваження, пропозиції _____ немає _____ **Відповідальний за впровадження**
Зав. відділенням вроджених та набутих вад серця у підлітків та дорослих

« 4 » квітня 2018 р.

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

С.В.Варбанець