

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

ГАБРІЄЛЯН АРТУР ВОЛОДИМИРОВИЧ

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

**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»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України

**Науковий
консультант**

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України

Усенко Олександр Юрійович,
Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України,
директор

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор,
академік НАМН України, член-кореспондент НАН України

Никоненко Олександр Семенович,
Державний заклад «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
ректор

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Руденко Костянтин Володимирович,
Державна установа «Національний інститут серцево-
судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України,
заступник директора з лікувально-координаційної роботи

доктор медичних наук, професор
Воронков Леонід Георгійович,
Державна установа «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка
М. Д. Стражеска» НАМН України,
завідувач відділом серцевої недостатності

Захист відбудеться «27» березня 2020 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «26» лютого 2020 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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; Пара А. А. 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 пуповинної 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 імуоферментних

методів дослідження. Інструментальні методи включали електрокардіографію, ехокардіографію, вектор-ехокардіографію, коронаровентрикулографію. 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 артерій, 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 1,6 проти коронарного шунтування, у 1,7 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 повздовжньої, 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 ревазуляризацією 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 проблеми. 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 хірургічних 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.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 455 сторінках і складається з анотацій, вступу, дев'яти розділів, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 148 таблиць та 173 рисунки. Список цитованої літератури включає 304 джерела (з них 217 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

У розділі розглянуто проблеми лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. Проведено детальний аналіз дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів з питань існуючих методів лікування пацієнтів з різними формами

кардіоміопатій. Прогресування дилатаційної та ішемічної кардіоміопатій призводить до розвитку вираженої дилатації порожнин серця, формуванню недостатності клапанів, прогресуючого зниження скорочувальної здатності міокарда і, як наслідок, розвитку недостатності кровообігу. 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. Сучасні дані щодо діагностики та лікування серцевої недостатності за останні 10 років істотно збагатилися. Оновлені показання до ресинхронізуючої терапії та коронарної реваскуляризації при серцевій недостатності; 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 серцевої недостатності, до повної їх оптимізації ще дуже далеко. Питання ефективного хірургічного лікування постінфарктних ускладнень ішемічної хвороби серця, 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 дилатаційної кардіопатії, крім трансплантації серця, на сьогоднішній день немає. Доцільність та ефективність використання стовбурових клітин при різних ураженнях серцевого м'язу – головне питання всіх клінічних досліджень, що проводяться. Узагальнюючи накопичений матеріал експериментальних та клінічних досліджень, можна вважати, що використання стовбурових клітин є перспективним напрямком лікування хронічної серцевої недостатності. На сьогодні, імовірно, одним з найбільш перспективних і безпечних джерел клітинних препаратів для компенсаторної терапії слід вважати стовбурові клітини пуповинної крові. Незважаючи на здобуті суттєві досягнення, продовжує залишатись низка питань, що потребує вирішення. 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

Для реалізації сформульованої мети і завдань проведені клінічне та експериментальне дослідження. **Експериментальне дослідження** проведено на 75 білих статевозрілих мишах-самках лінії FVB з вихідною масою тіла 25–30 г. Для формування моделі серцевої недостатності в експерименті використовувалось парентеральне введення гістотоксичних доз адреноміметиків – розчин ізопротеренолу (L-ізопротеренолу гідрохлорид) в дозі 100 мг/кг 5 діб поспіль підшкірно. Тваринам групи порівняння вводили фізіологічний розчин натрію хлориду в еквівалентних об'ємах. У всіх серіях дослідів тварини були розподілені на такі, експериментальні групи:

«Порівняння» – (25 мишей) – інтактні миші, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними для визначення контрольних показників; «Модель» (25 мишей) – група в якій проведено моделювання кардіоміопатії, та де на 3-му тижні вводився розчин-носій, що містив компоненти кріопротектора та седиментаційного розчину, але не містив стовбурових клітин; «Модель+стовбурові клітини» – група, де тваринам через 3 тижні після моделювання кардіоміопатії внутрішньовенно вводили суспензію, яка містила стовбурові клітини пуповинної крові людини. В усіх групах розчини вводились в хвостову вену тварин. Співвідношення тварин групи «Порівняння», «Модель» та «Модель+стовбурові клітини» становило 25÷25÷25. Морфо-функціональні дослідження проводили на 4, 7 та 11 тижнях від моделювання ураження міокарда, а також на 1, 4 та 8 тижнях після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Тваринам до початку експерименту та на етапах спостереження (4, 7 та 11 тижнів після моделювання, 2-га доба, 4 та 8 тижнів після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові) проводили такі дослідження: електрокардіографію, модифікований тест примусового плавання для визначення толерантності до фізичного навантаження, морфологічні дослідження препаратів міокарда, проточну цитофлуориметрію, фенотипування клітин міокарда для виявлення донорських клітин, флуоресцентну мікроскопію для визначення локалізації стовбурових клітин пуповинної крові.

Клінічний матеріал дослідження. Робота заснована на аналізі результатів обстеження та лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю, які перебували в листі очікування трансплантації серця та знаходились на лікуванні з 2002 р. по серпень 2016 р. у відділі трансплантації та хірургії серця Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України. В клінічному дослідженні брало участь 166 хворих, які були розділені на дві підгрупи по етіологічному принципу – дилатаційна кардіоміопатія (n=53) та ішемічна кардіоміопатія (n=113). Хворих обох груп можна було порівняти за основними клінічними показниками і вони достовірно не розрізнялися між собою. Середній вік обстежених хворих становив $49,7 \pm 12,3$ років. Було відмічено значну перевагу хворих чоловічої статі – 95,7 % (159 чоловіків) до 4,3 % (7 жінок). В усіх хворих, було верифіковано III (88 чол., 53,0 %) та IV (78 чол., 47,0 %) функціональні класи за NYHA. 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 %), набряки нижніх кінцівок (121 чол., 72,8 %), перебої в серці (64 чол., 38,6 %). На електрокардіографії 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 – 27, 16,2 %, а також блокада правої ніжки пучка Гіса – 18 чол., 10,8 %. Фракція викиду лівого шлуночка коливалась від 18,0 до 35,0 %, середнє значення – $26,0 \pm 8,5$ %. З метою встановлення

особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності та кардіоміопатії проводились електрокардіографія, ехокардіографія з доплерографією та картуванням деформації лівого шлуночка, Холтерівський моніторинг, коронаро-вентрикулографія, магнітно-резонансна томографія. Загальноклінічні лабораторні обстеження (рівень холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, фібриногену) проведені всім 166 хворим (100,0 %). Аналіз рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та/або його попередника (NT-proBNP) проведений у 108 хворих (65,0 %). Рівень якості життя пацієнтів оцінювали за Міннесотським опитувачем якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю. Загальноприйнятим стандартним підходом при аналізі результатів заповнення анкети було визначення загальної суми балів.

Залежно від виду лікування у групі з ішемічною кардіоміопатією виділені підгрупи пацієнтів, яким виконувалось коронарне шунтування (n=35), стентування коронарних артерій (n=38), коронарне шунтування в поєднанні з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові (n=20) і пацієнти, які отримували тільки медикаментозну терапію (n=20). Хворі з дилатаційною кардіоміопатією були поділені на дві підгрупи – підгрупа де проводилося лікування за допомогою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (n=20) і як група порівняння – хворі, яким була виконана операція Батіста (n=33).

Методи лікування пацієнтів. Коронарне шунтування виконувалось методом OPCAB (Off Pump Coronary Artery Bypass) – на працюючому серці. Проводилось як аутоартеріальне так і аутовенозне шунтування. Стентування коронарних артерій проводилось в плановому порядку стентами з покриттям. У 33 хворих з дилатаційною кардіоміопатією була проведена операція Батісти. Операція полягала в зменшенні об'єму лівого шлуночка шляхом висічення частини його бічної стінки. Процедура трансплантації стовбурових клітин відбувалась в асептичних умовах, у відділенні реанімації при моніторингу серцевої діяльності. Стівбурові клітини вводили в ліктьову вену крапельно зі швидкістю 20–25 крапель на хвилину через систему для внутрішньовенної інфузії. Клітинний трансплантат «Препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини» містив стівбурові та комітовані кровотворні клітини. 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. Застосування стівбурових 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 та двосторонньої угоди на використання поліпотентних стівбурових клітин підписаної між Державною установою «Національний інститут хірургії і трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України спільно з Інститутом клітинної терапії з дотриманням вимог Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів

людині». 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).

Методи статистичного аналізу. У процесі роботи розраховували дескриптивну статистику для змінних: середні значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої величини, 95 % довірчі межі, інтервал значень. 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. Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням t-критерію Стюдента або U-критерію Манна-Уїтні, залежно від характеру змінних. 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), 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.

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одним з етапів дослідження ефективності лікування кардіоміопатій є вибір коректних експериментальних моделей захворювання. Незважаючи на набутий досвід використання ізопротеренол-індукованої моделі ушкодження міокарду, всебічний аналіз її природного перебігу, з урахуванням морфологічних змін, порушення функцій збудження та проведення в серцевому м'язі та зниження толерантності до фізичного навантаження, відсутній. Для вивчення порушень функцій збудження та проведення в серцевому м'язі проводився аналіз даних електрокардіографії у мишей. 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 – електрична альтернація комплексу QRS (26 тварин, 52,0 %), рідше – депресія (18 тварин, 36,0 %) або елевація (12 тварин, 24,0 %) сегмента ST, негативний T (22 тварини, 44,0 %). Вивчення морфологічних ознак ураження міокарду в моделі шляхом аналізу гістологічних зрізів, отриманих в порівняльній та дослідній групах мишей через 11 тижнів спостереження показало, що спостерігається як набряк, так і гетерохроматизація та гіпертрофія ядер кардіоміоцитів, зареєстрований виражений набряк цитоплазми 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 є характерною ознакою хронічного ураження серцевого м'язу. Зокрема, на гістологічному зрізі міокарду мишей лінії FVB порівняльної групи на фоні введення фізіологічного розчину спостерігалась нормальна морфологічна картина – з доброю візуалізацією еухроматину та ядер, кровонаповненням капілярів, судини не розширені, стінки без ознак спазму та набряку. Динаміка електрокардіографічних ознак, яка відмічена у ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду також є більш характерною для хронічних станів. 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.

З метою оцінки безпеки введення стовбурових клітин в експерименті всім тваринам даної серії через 3 тижні після моделювання кардіоміопатії проводили трансплантацію стовбурових клітин в об'ємі 100 кл ($1 \cdot 10^6$ ядровмісних клітин). 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 в 38,0 % (19 тварин), синусової тахікардії в 84,0 % випадків (42 тварини). Проте, всі вони були тимчасовими та проходили до 11 тижня спостереження. Летальних випадків серед тварин, яким вводились стовбурові клітини пуповинної крові впродовж контрольованого періоду спостереження зареєстровано не було. Таким чином, було доведено безпеку застосування стовбурових клітин пуповинної крові в експерименті при ізопротеренолової моделі ураження міокарда, без розвитку фатальних побічних реакцій, проте з наявністю ряду транзиторних реакцій.

Задля аналізу ефективності застосування стовбурових клітин пуповинної крові в експерименті було вивчено результати тесту примусового плавання через 11 тижнів після розвитку ізопротеренолової моделі ураження міокарда та, відповідно, через 8 тижнів після трансплантації. В дослідній групі було верифіковано покращення результатів навантажувальних тестів через 7 тижнів спостереження. В групі («Модель+стовбурові клітини») було зареєстровано вірогідний приріст часу першого періоду активного плавання з $150 \pm 24,0$ до $213 \pm 37,0$ сек. 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+ стовбурові клітини» ($p < 0,05$), в порівнянні з приростом від $332 \pm 36,0$ до $352 \pm 39,1$ сек. в групі «Модель» ($p > 0,05$). Через 8 тижнів після трансплантації (11 тиждень спостереження) отримано позитивну динаміку щодо зменшення патологічних електрокардіографічних ознак, з вірогідними ($p < 0,05$) змінами за такими ознаками як тахікардія, розщеплення комплексу QRS, елевація та депресія сегмента ST в групі тварин, яким проводилась трансплантація стовбурових клітин. За застосування методу проточної цитометрії було виявлено, що відносна кількість трансплантованих стовбурових клітин пуповинної крові в міокарді мишей лінії FVB залежала від терміну спостереження. Через 4 тижні після трансплантації приріст відносної кількості донорських клітин становив, порівняно зі зразками тканин міокарду, отриманими через 48 годин 50,0 % ($p < 0,05$) – з 0,0032 до 0,0048 % та зберігався до 7 тижня спостереження. 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 стовбурові клітини пуповинної крові 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. Таким чином, в нашому дослідженні було підтверджено гіпотезу «феномену самонаведення стовбурових клітин до зони ураження», що є наслідком їх міграції до уражених ділянок міокарда. За оцінки співвідношення морфологічних ознак регенерації при біопсії міокарду в групах «Модель» та «Модель+стовбурові клітини» через 11 тижнів було отримано дані, що представлені на рисунку 1.

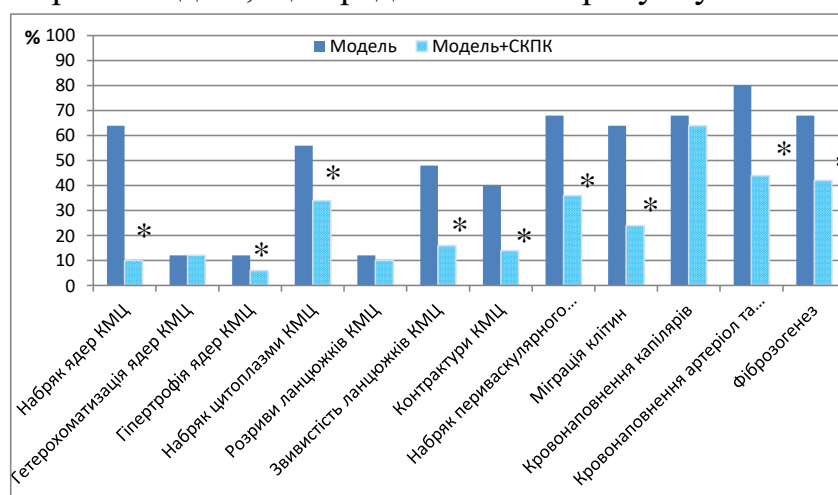


Рис. 1. Співвідношення морфологічних ознак ураження міокарду в групах «Модель» та «Модель+СКПК» через 11 тижнів. Примітка: * – $p < 0,05$.

Доведено вірогідну різницю за багатьма морфологічними показниками між досліджуваними групами: частотою верифікації набряку та гіпертрофії ядер кардіоміоцитів, набряку цитоплазми та звивистості ланцюжків кардіоміоцитів, контрактур кардіоміоцитів, набряку периваскулярного простору, інтенсивністю міграції фібробластів, кровонаповненням артеріол та венул, а також ступенем фіброгенезу. Тобто, трансплантація стовбурових

клітин пуповинної крові 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.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

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

Особливості перебігу кардіоміопатії ішемічного генезу. 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 віковим розподілом було виділено три групи – до 40 років (n=25), 40–60 років (n=54) та більше 60 років (n=34). Аналізуючи вік як фактор ризику ішемічної кардіоміопатії були отримані результати, які свідчать, що для розвитку даного захворювання найбільш несприятливим є вік 40–60 років (OR 2,15 [1,56–2,93], p<0,05).

Встановлено, що наявність післяінфарктного кардіосклерозу було вірогідним фактором ризику ішемічної кардіоміопатії – relative risk RR 1,67 [1,27–2,20] та odds ratio OR 3,04 [1,74–5,34]. Факторами ризику в даній групі були надмірна маса тіла та артеріальна гіпертензія. Зокрема, середній індекс маси тіла був $28,1 \pm 3,4$, індекс маси тіла більше 24,9 – у 24 хворих (21,2 %). Артеріальна гіпертензія верифікована у 68 хворих (60,2 %). Таким чином, формуючи уявлення щодо пацієнта з ішемічною кардіоміопатією 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.

Таблиця 1

Вихідні параметри кардіогемодинаміки у пацієнтів при ішемічній кардіоміопатії

	Значення
Фракція викиду лівого шлуночка, %	25,57±11,94
Кінцево-диастолічний об'єм, мл	216,9±36,17
Кінцево-систолічний об'єм, мл	172,9±51,13
Кінцево-диастолічний індекс, мл/м ²	109,6±37,8
Кінцево-систолічний індекс, мл/м ²	83,7±36,6
Ударний об'єм, мл	58,3±18,8
Ударний індекс, мл/м ²	25,9±10,5

За аналізу ехокардіографічних параметрів при ішемічній кардіоміопатії, (табл.1) вихідний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у всіх обстежених пацієнтів характеризувався вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка з низькою фракцією викиду. Спекл-трекінг ехокардіографія показала,

що зниження скорочувальної здатності міокарда у цих хворих проходило за рахунок зниження трансмуральної глобальної систолічної деформації.

Аналізуючи рівень систолічного тиску в легеневій артерії як прогностичний фактор при ішемічній кардіоміопатії ми виявили вірогідний прямий кореляційний зв'язок між систолічним тиском в легеневій артерії та загальним 1-річним ($r=0,25$, $p<0,05$) та 3-річним ($r=0,28$, $p<0,05$) серцево-судинним ризиком за шкалою MAGGIC. При вивченні залежності толерантності до фізичного навантаження в пробі з 6-хвилинною ходою від систолічного тиску в легеневій артерії було отримано негативний кореляційний зв'язок ($r=-0,18$, $p<0,05$).

Одним з об'єктивних критеріїв для виявлення серцевої недостатності та оцінки її тяжкості є кількісне визначення вмісту в крові натрійуретичних пептидних гормонів та їх похідних, зокрема N-кінцевого фрагмента пропептиду BNP (NT-proBNP). З метою оцінки порогових концентрації proBNP для діагностики ішемічної кардіоміопатії ми використовували процедуру побудови ROC-кривих (рис. 2). Прогностичну силу тесту визначали за показником AUC (Area Under the Curve), враховуючи його статистичну відмінність від величини 0,5 (50 %).

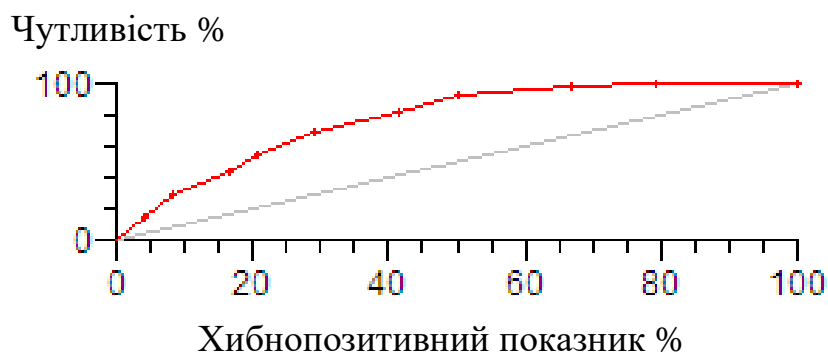


Рис. 2. ROC-крива для оцінки можливості визначення proBNP для діагностики ішемічної кардіоміопатії.

При підрахунку AUC нами отримано результат $77,3 \pm 6,18$ % (65,2–89,5 %) ($p<0,001$ при порівняння з показником 50 %). Враховуючи отриману величину AUC, ми можемо констатувати доволі високу діагностичну значимість вимірювання proBNP для діагностики ішемічної кардіоміопатії. Використовуючи графічний режим, нами визначено найбільш оптимальну величину в якості «точки відсікання» для діагностики ішемічної кардіоміопатії, яка становить вміст proBNP у кількості 812,2 пг/мл.

Якість життя значно змінюється при ішемічній кардіоміопатії і є комплексною характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування людини. Якість життя в роботі оцінювалася за критеріями опитувача якості життя (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire – MLHFQ). Слід констатувати, що в першу чергу погіршення якості життя при ішемічній кардіоміопатії торкалося фізичного компонента, потім психоемоційного та соціального компонентів. Аналіз рівня NT-proBNP

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

Аналіз даних коронарографії у хворих з ішемічною кардіоміопатією односудинного ураження коронарних артерій не виявив. За характером уражень коронарних артерій згідно класифікації АСС/АНА тип С (59 чол., 52,2 %) ураження переважав над іншими рентгеноморфологічними формами (тип А – 12,0 чол. (10,6 %), тип В – 42 чол., 37,2 %).

Проведене імунологічне дослідження рівнів IgG та IgM до збудників TORCH-інфекцій показало підвищений рівень пізніх антитіл IgG в більше, ніж 50,0 % випадків, що, вірогідно, свідчить про перенесену раніше інфекцію. Так, високий рівень IgG до цитомегаловірусу (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 %. В усіх випадках позитивних ранніх антитіл IgM до TORCH-інфекції не було виявлено, що свідчить про відсутність гострого імунного процесу на час обстеження.

Особливості перебігу дилатаційної кардіоміопатії. На відміну від кардіоміопатії ішемічного генезу, дилатаційна кардіоміопатія не має жодної специфічної клінічної, інструментальної та морфологічної ознаки та діагностується за їх сукупністю тільки після виключення іншої патології відомої етіології з подібними проявами. Згідно гендерного розподілу серед обстежених хворих була абсолютна перевага пацієнтів чоловічої статі (51 чол.) проти жіночої (2 чол.). За віковим розподілом найбільше переважали пацієнти віком до 40 років – 23 чол., 40–60 років – 17 чол., більше 60 років – 13 чол. Відмінністю дилатаційної кардіоміопатії від кардіоміопатії ішемічного генезу було те, що найбільший ризик для розвитку дилатаційної кардіоміопатії був у хворих віком до 40 років, при тому, що для ішемічної кардіоміопатії найбільш несприятливим періодом є вік 40–60 років.

У 34 (64,2 %) пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією 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.

Зважаючи на те, що діагностика дилатаційної кардіоміопатії є утрудненою, особливою проблемою у даному випадку є проведення диференційної діагностики з ішемічною кардіоміопатією. За даними трансторакальної ехокардіографії виявлено достовірне збільшення в порівнянні з нормальними величинами кінцево-діастолічного ($7,36\pm 0,22$ см) та кінцевосистолічного ($5,9\pm 0,35$ см) розмірів лівого шлуночка ($p<0,05$), розширення правого шлуночка ($p<0,05$), глобальне зниження насосної функції міокарда лівого шлуночка зі зниженням фракції викиду ($31,4\pm 6,71$, %) ($p<0,05$)

та фракції укорочення ($17,1 \pm 5,82$, %), підвищення систолічного тиску в легеневій артерії ($49,1 \pm 7,03$) ($p < 0,05$).

Аналізуючи діагностичну цінність критеріїв трансторакальної ехокардіографії для оцінки обирались наступні критерії: збільшення кінцеводіастолічного об'єму та індексу, фракція викиду та фракція скорочення лівого шлуночка. За межеве значення кінцево-діастолічного об'єму приймалося 216 мл. При даному значенні 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]. Тобто, у випадку з дилатаційною кардіоміопатією збільшення кінцево-діастолічного об'єму більше 216 мл може вважатися вірогідно значимою ознакою для комплексної діагностики. Вірогідність верифікації дилатаційної кардіоміопатії, при зростанні кінцево-діастолічного індексу більше $109,6 \text{ мл/м}^2$ зростала на 30,0 %. 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 ішемічною кардіоміопатією. Зважаючи на те, що систолічна дисфункція при трансторакальній ехокардіографії верифікувалася в обох групах (дилатаційній кардіоміопатії та ішемічній кардіоміопатії), а фракція викиду менше 30,0 % діагностувалась у 81,0 % хворих з дилатаційною кардіоміопатією та 78,0 % пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, 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]).

За даними спекл-трекінг ехокардіографії при дилатаційній кардіоміопатії найбільш суттєво зменшувались показники поздовжньої глобальної систолічної деформації, на відміну від ішемічної кардіоміопатії, де найбільш вразливими були показники трансмуральної деформації.

Високий рівень proBNP – $1219,0 \pm 382,4$ пг/мл відображав перебіг дилатаційної кардіоміопатії 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, $p < 0,05$). Сприйняття загального здоров'я хворими з дилатаційною кардіоміопатією було низьким за всіма категоріями, а також вірогідно відрізнялось від популяційного показника. Окрім того, хворобо-специфічна оцінка якості життя у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, яка здійснювалася за анкетною MLHFQ, показала, що середній бал при дилатаційній кардіоміопатії становив $65,6 \pm 15,4$, що свідчило про значне обмеження життя пацієнтів та суттєве зниження його якості.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

Метою даного розділу було проведення аналізу ефективності та безпеки трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові порівняно з хірургічною реваскуляризацією. Аналіз вірогідності клінічних подій проводився в ранньому (до 7 діб) та пізньому (до 30 діб) післяопераційному періодах, середня тривалість періоду госпітального спостереження – $5,0 \pm 4,20$ діб (19,0–33,0 діб).

Серед основних несприятливих подій, при хірургічній реваскуляризації у хворих з ішемічною кардіоміопатією в ранньому післяопераційному періоді можна відмітити гостру лівошлуночкову недостатність, тривалу інотропну або респіраторну підтримку, розвиток ниркової дисфункції в перші 7 діб після втручання.

Залежно від методики інтервенційного лікування встановлено, що розвиток лівошлуночкової недостатності у хворих з ішемічною кардіоміопатією був найвищим при проведенні коронарного шунтування (7 хворих з 38, абсолютний ризик – 18,4 %). При стентуванні коронарних артерій доля виникнення лівошлуночкової недостатності становила 14,3 % (5 хворих з 35). Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові 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 (Cumulative odds ratio – 1,54 [0,58–4,07]). При цьому, доля хворих, яким проводилось коронарне шунтування, що потребували інотропної підтримки, складала 34,2 % ($p < 0,05$), що було більше, порівняно з групами стентування (22,8 %) та трансплантацією стовбурових клітин (20,0 %). Серед пролікованих хворих з ішемічною кардіоміопатією, зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче 30 мл/м²/хв. виникло у 8 хворих (8,6 %). Абсолютний ризик розвитку ниркової дисфункції після хірургічного лікування ішемічної кардіоміопатії був дещо вищим при застосуванні процедури трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, проте різниця щодо інших груп інтервенційного лікування була невірогідною.

Серед порушень ритму та провідності актуальним є виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів або пароксизмальної надшлуночкової тахікардії.

Розподіл хворих з верифікованою суправентрикулярною аритмією між групами хірургічного лікування наведений в таблиці 2.

Таблиця 2

Вірогідність виникнення суправентрикулярної тахікардії при хірургічній реваскуляризації міокарда та трансплантації стовбурових клітин у хворих з ішемічною кардіоміопатією

	Число хворих	Суправентрикулярна тахікардія	AP, %	OR	Cumulative odds ratio
Коронарне шунтування	38	6	15,8	1,0	3,510 [0,684–18,02]
Стентування	35	1	2,8	0,15	
Коронарне шунтування + трансплантація стовбурових клітин	20	1	5,0	0,26	
χ^2 (Мантеля-Хенцеля) – 2,868 ($p=0,09$)					

Частота суправентрикулярної тахікардії в групі коронарного шунтування без трансплантації стовбурових клітин була значимо більшою, ніж в групах стентування та реваскуляризації з трансплантацією стовбурових клітин. Атріовентрикулярна блокада в усіх випадках була проксимальною та не призводила до значимих порушень гемодинаміки, була транзиторною та повністю зникла на восьму-дев'яту добу після операції. В той же час, слід вказати, що дані несприятливі події найбільш вірогідно виникали при впровадженні коронарного шунтування, натомість трансплантація стовбурових клітин добре переносилась та зазначені події при даному методі лікування виникали рідше.

Аналіз середньострокових та віддалених результатів проводився через 3, 6 та 12 місяців після проведеного втручання. Оцінка параметрів кардіогемодинаміки показала, що при ехокардіографічному обстеженні через 1 рік середня фракція викиду лівого шлуночка 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 фракції викиду до $28,1 \pm 8,9$ % через 12 місяців. При додаванні терапії з застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові приріст фракції викиду лівого шлуночка через 6 місяців становив 34,3 % ($p < 0,05$), при цьому ефект зберігався впродовж 12 місяців спостереження (рис. 3).

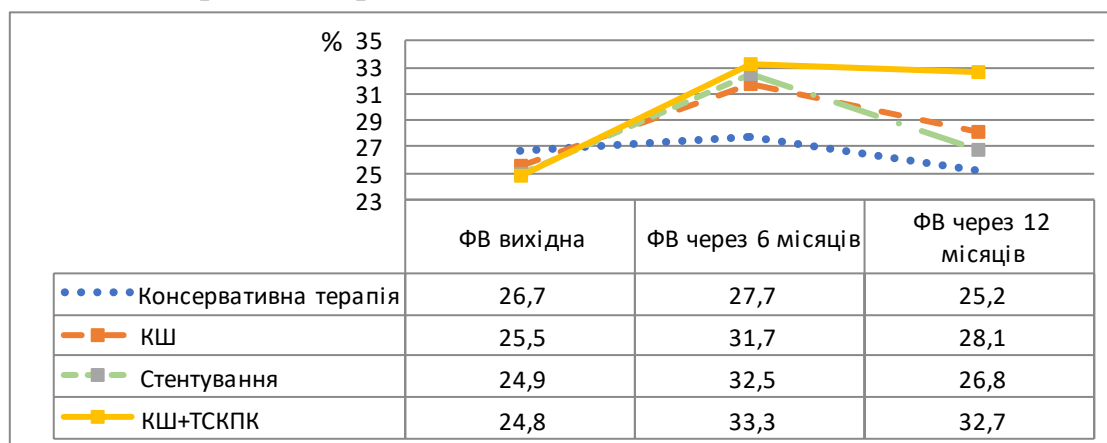


Рис. 3. Динаміка фракції викиду (%) лівого шлуночка при різних видах лікування у хворих з ішемічною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

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 місяців в групі хірургічного лікування, а також приростом ударного індексу через 6 місяців зі збереженням ефекту впродовж 12 місяців в групі коронарного шунтування+трансплантації стовбурових клітин. Аналогічні тенденції в групах хірургічного лікування та при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові відмічались за рахунок зменшення кінцево-діастолічного та кінцевосистолічного індексів. При цьому, середнє

значення кінцево-діастолічного індексу через 1 рік консервативної терапії становило $120,2 \pm 64,7$ мл/м² (вихідний – 117,1), кінцево-систолічного індексу – $90,9 \pm 50,2$ мл/м² (вихідний – 117,1). В цій групі в порівнянні з вихідним станом, не було зареєстровано позитивних змін фракції викиду лівого шлуночка та її складових при призначенні медикаментозної терапії, згідно клінічних рекомендацій. Таким чином, проведений аналіз перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу не виявив покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (фракції викиду лівого шлуночка, кінцево-діастолічного індексу, кінцево-систолічного індексу) в терміні спостереження до 1 року при призначенні виключно фармакологічних засобів. Натомість, внутрішньовенне введення стовбурових клітин пуповинної крові сприяло зменшенню кінцевосистолічного об'єму на 18,9 %.

Аналізуючи об'єктивні критерії проявів серцевої недостатності у хворих з ішемічною кардіоміопатією в віддаленому періоді встановлено, що ступінь зниження рівня proBNP склала при хірургічному лікуванні за рахунок коронарного шунтування на 146 пг/мл (29,0 %), при стентуванні коронарних артерій – на 142 пг/мл (27,3%), при додаванні трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові – на 257,5 пг/мл (на 51,6 %) (рис. 4).

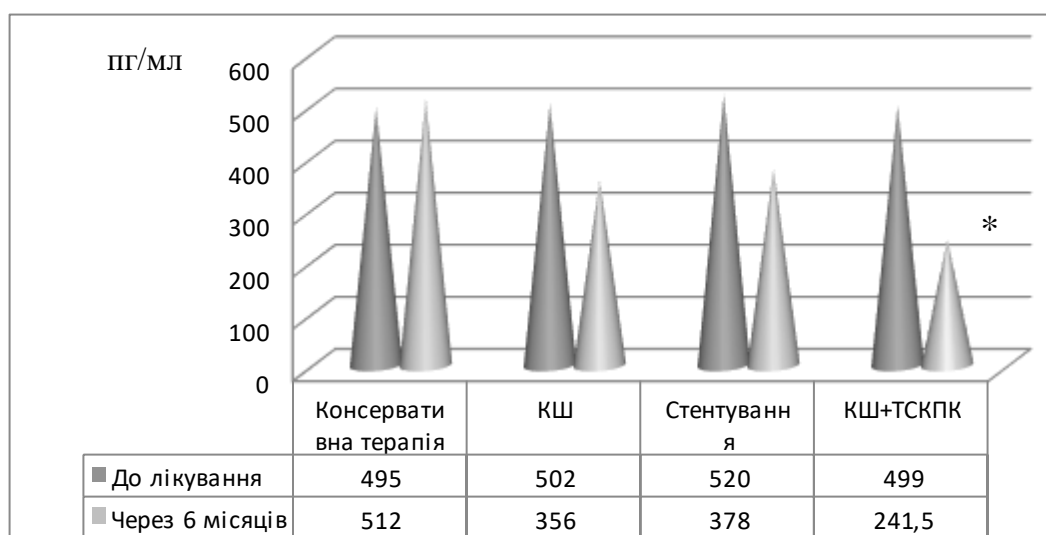


Рис. 4. Динаміка рівня proBNP у хворих з ішемічною кардіоміопатією через 6 місяців після лікування. Примітка: * – $p < 0,05$.

Таким чином, 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 трансплантація стовбурових клітин, 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 ліпопротеїдів низької щільності, вірогідно частіше були «задовільними відповідачами» на трансплантацію стовбурових клітин, проте

цукровий діабет частіше зустрічався у «добрих відповідачів».

З метою виявлення можливого негативного впливу трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на електрофізіологічні процеси в міокарді всім пацієнтам проводилось добовий моніторинг Холтер-ЕКГ у визначені терміни (до трансплантації стовбурових клітин, в кінці 1, 3, 6 та 12 місяців). У всіх хворих було виявлено шлуночкові екстрасистоли на всіх етапах спостереження. 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 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. Таким чином, в короткостроковому терміні спостереження (до 3 місяців) було зафіксовано зниження відносної кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Через 6 місяців після трансплантації стовбурових клітин зберігались позитивні тенденції зниження класу аритмогенних ризиків, з приростом ризику за рахунок шлуночкових екстрасистол III по Lown-Wolf через 12 місяців.

Ризик загальної та кардіальної смертності при ішемічній кардіоміопатії залежав від лікувальної тактики (табл. 3).

Таблиця 3

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]
Коронарне шунтування	38	4	10,5	0,61	
Стентування	35	1	11,4	0,60	
Коронарне шунтування+ трансплантація стовбурових клітин	20	3	5,0	0,16	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 3,834$ (p=0,050).					

Незважаючи на зменшення летальності (odds ratio від 1,0 (консервативна терапія) до 0,61 (коронарне шунтування), 0,60 (стентування), сягаючи 0,16 при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ішемічною кардіоміопатією), різниця в показниках (за Cumulative Odds Ratio 1,87 [0,99–3,49] та χ^2 Мантеля-Хенцеля) була невірогідною. Тому ми провели співставлення кожної з груп відносно групи пацієнтів, де застосовувалась трансплантація стовбурових клітин.

Порівнюючи ефективність терапії трансплантації стовбурових клітин

пуповинної крові (табл. 4) при ішемічній кардіоміопатії, було доведено вірогідне зниження серцево-судинної та загальної смертності до 5,0 %, проти групи, де застосовувалась консервативна терапія.

Таблиця 4

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 [0,97–16,6]	6,0 [1,08–33,3]
Коронарне шунтування+ трансплантація стовбурових клітин	5,0			

При співставленні ефективності коронарного шунтування без трансплантації стовбурових клітин та хірургічної реваскуляризації з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній кардіоміопатії було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 5,5 % (табл. 5).

Таблиця 5

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти аорто-коронарного шунтування за рівнем річної летальності

	AR, %	ARR	RR	OR
Коронарне шунтування	10,5	5,5	1,05 [0,71–11,8]	3,7 [0,73–18,5]
Коронарне шунтування + трансплантація стовбурових клітин	5,0			

За аналізу рівня річної летальності у хворих з ішемічною кардіоміопатією при проведенні стентування коронарних артерій проти комплексного застосування реваскуляризації з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові отримано зменшення абсолютного ризику загальної та серцево-судинної летальності на 6,4 % (табл. 6).

Таблиця 6

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти стентування за рівнем річної летальності

	AR, %	ARR	RR	OR
Стентування	11,4	6,4	1,14 [0,69–11,7]	3,60 [0,70–18,5]
Коронарне шунтування + трансплантація стовбурових клітин	5,0			

Для оцінки ефективності лікування (консервативного та хірургічного) у хворих з ішемічною кардіоміопатією, було проведено тривале проспективне спостереження з оцінкою шансів 1-річної виживаності. Були отримані результати, що наведені в таблиці 7.

Шанси виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією впродовж 1-го року підвищувались в 1,6 та 1,7 разів при доповненні консервативного лікування хірургічним (коронарне шунтування та стентування коронарних

артерій), в 6,0 разів при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові. Також шанси зменшення 1-річної летальності складали 3,7 та 3,6 разів при доповненні хірургічного лікування (коронарного шунтування та стентування коронарних артерій) процедурою трансплантації стовбурових клітин.

Таблиця 7

**Шанси 1-річної виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією
залежно від запропонованого лікування**

	OR	χ^2	p
Консервативна терапія vs. Коронарне шунтування	1,6	0,717	0,397
Консервативна терапія vs. Стентування	1,7	0,746	0,388
Консервативна терапія vs. Коронарне шунтування + трансплантація стовбурових клітин	6,0	5,063	0,024
Коронарне шунтування vs. Стентування	1,1	0,001	0,972
Коронарне шунтування vs. Коронарне шунтування + трансплантація стовбурових клітин	3,7	2,992	0,084
Стентування vs. Коронарне шунтування + трансплантація стовбурових клітин	3,6	2,823	0,093

Порівнюючи ефективність комплексної терапії ішемічної кардіоміопатії з 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 коронарним шунтуванням, на 18,6 % – порівняно зі стентуванням.

**РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДИЛАТАЦІЙНОЮ
КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ В ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ**

Аналіз клінічних подій при лікуванні дилатаційної кардіоміопатії 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 проспективному спостереженні впродовж 12 місяців. 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, ранньої післяопераційної летальності. Ризик виникнення лівошлуночкової недостатності при проведенні вентрикулопластики верифікувався в 51,5 % випадків. Застосування інотропної підтримки безпосередньо після оперативного лікування при дилатаційній кардіоміопатії потребували всі 33 пацієнти, яким проводилась процедура лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою. За аналізу тривалості респіраторної підтримки після лікування із застосуванням вентрикулопластики показник становив $27,1 \pm 7,2$ год. Натомість, жоден хворий після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові

респіраторної підтримки не потребував. За оцінки порушень ритму та провідності ризик виникнення транзиторної АВ-блокади ІІВ-ІІІ ступенів в перші 7 діб становив 12,0 % (вентрикулопластика) та 5,0 % (трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові), проте різниця між групами була невірогідною. Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові не виявляла при дилатаційній кардіоміопатії аритмогенного ефекту, на відміну від вентрикулопластики, де спостерігався вірогідний приріст числа хворих з високими класом шлуночкових екстрасистол в ранньому післяопераційному періоді.

Рання післяопераційна летальність у хворих з дилатаційною кардіоміопатією складала 6 клінічних випадків (11,3 %). Всі випадки післяопераційної летальності були зареєстровані у хворих, з лівошлуночковою вентрикулопластикою.

Для аналізу віддалених ефектів терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові проводилось проспективне спостереження з контролем через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації. Аналіз параметрів кардіогемодинаміки впродовж контрольованого періоду спостереження показав, що за даними ехокардіографії через 6 місяців спостереження середня фракція викиду лівого шлуночка 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 фракції викиду лівого шлуночка 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 фракції викиду на 38,1 % через 12 місяців (до $24,9 \pm 5,19$ %, $p < 0,05$).

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 (рис. 5).

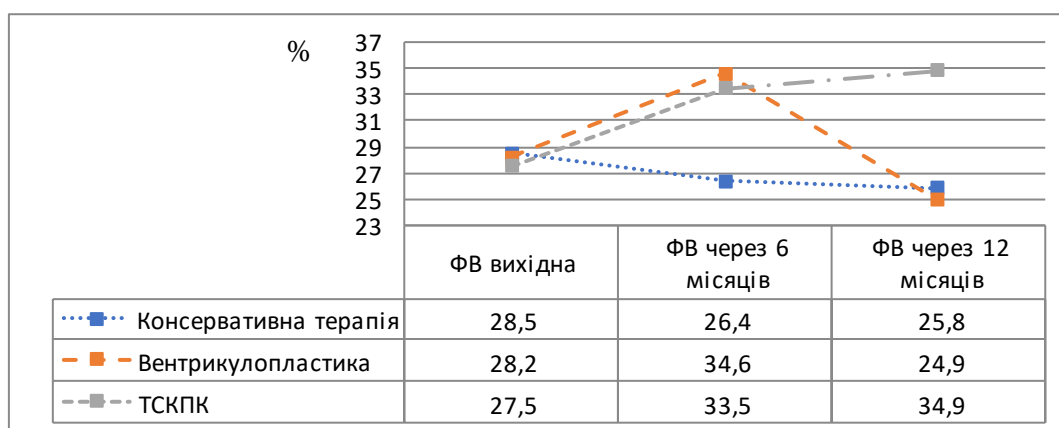


Рис. 5. Фракція викиду лівого шлуночка при різних режимах лікування у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Загальний приріст фракції викиду лівого шлуночка при трансплантації стовбурових клітин на фоні дилатаційної кардіоміопатії 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 стовбурових клітин у хворих з дилатаційною кардіоміопатією зафіксовано вірогідне збільшення ударного об'єму на 23,0 % за 6 місяців 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. Загальний приріст на фоні трансплантації становив 28,7 %.

Цікаву закономірність встановлено за аналізу змін кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів. Зокрема, найбільш суттєве зменшення даних показників встановлено в групі хірургічного лікування (на 30,9 % від вихідного кінцево-діастолічного індексу, на 8,5 % кінцево-систолічного індексу). І це логічно, тому що під час вентрикулопластики за методом Батисти передбачено, в першу чергу, зменшення об'єму лівого шлуночка. Проте, як було вказано вище, даний факт не супроводжувався значним збільшенням скоротливої здатності лівого шлуночка. Натомість, через 12 місяців проспективного спостереження в даній групі скоротлива здатність лівого шлуночка 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.

Зважаючи, що на відміну від ішемічної кардіоміопатії, у всіх пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією відмічено добру відповідь на трансплантацію стовбурових клітин, поділу на кластери «добрі» та «задовільні» відповідачі не проводилось.

Вивчення наявності імовірних проаритмогенних ефектів стовбурових клітин проводилось за методом добового моніторингу Холтер-ЕКГ у фіксовані визначені терміни спостереження (до трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, через 1, 3, 6 та 12 місяців). Основним водієм ритму у всіх пацієнтів був синусовий вузол на всіх етапах спостереження. Поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (Torsade de pointes), подовження коригованого по частоті серцевих скорочень 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. При добовому моніторингу електрокардіографії 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. 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 8.

Таблиця 8

Вірогідність підвищення класу шлуночкових екстрасистол за Lown-Wolf у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією залежно від методу лікування

	Кількість пацієнтів	Підвищення класу	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	
Трансплантація стовбурових клітин	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 стовбурових клітин при дилатаційній кардіоміопатії не підвищувала ризик виникнення шлуночкових екстрасистол. Проте, наявність дилатаційної кардіоміопатії як такої є проаритмогенним станом для пацієнтів.

Аналіз якості життя за Міннесотським опитувачем показав, що призначення консервативної терапії, фактично, не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності в зв'язку з серцевою недостатністю у хворих з дилатаційною кардіоміопатією 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 стовбурових клітин 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 дилатаційною кардіоміопатією, що зберігався до 12 місяця спостереження ($34,5 \pm 4,89$ балів).

Оцінка рівня біомаркерів, що характеризують перебіг серцевої недостатності, показала вірогідне зниження рівню proBNP в групах з дилатаційною кардіоміопатією з $1219,0 \pm 382,4$ до $575,6$ ($293,0 - 718,0$) пг/мл через

12 місяців після трансплантації. В порівнянні з групами, де проводились вентрикулопластика та консервативне лікування, на фоні трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові при дилатаційній кардіоміопатії отримано більшу ефективність як за середніми показниками, так і за показниками абсолютної ефективності, де за критерій приймали зниження вмісту proBNP на 50,0 % від вихідного (табл. 9).

Таблиця 9

Вірогідність зниження рівня proBNP на 50,0 % у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією 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	
Трансплантація стовбурових клітин	20	14	70,0	44,6	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 31,4$ (p=0,001) для лінійного тренду					

Як бачимо, зниження рівня proBNP на 50,0 % або більше від вихідного за застосування лише консервативної терапії не спостерігалось, при лівошлуночковій вентрикулопластиці – лише в поодиноких випадках, проте за застосування трансплантації стовбурових клітин – у 40,0 % пацієнтів. Тобто процедура трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові була вірогідно більш ефективною відносно цього показника.

Ризик загальної та кардіальної смертності при дилатаційній кардіоміопатії залежав від лікувальної тактики (табл. 10).

Таблиця 10

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	
Трансплантація стовбурових клітин	20	3	15,0	0,412	
Мантеля-Хенцеля $\chi^2 - 7,97$ (p>0,05)					

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 стовбурових клітин.

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) різниця була невірогідною. Тому нами було проведено співставлення груп консервативного та хірургічного лікування відносно групи пацієнтів, де застосовувалась трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові.

Порівнюючи ефективність терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові з консервативною терапією при дилатаційній кардіоміопатії було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 15,0 %, проти групи, де застосовувалась консервативна терапія (табл. 11).

Таблиця 11

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти консервативної терапії за рівнем річної летальності при дилатаційній кардіоміопатії

	AR, %	ARR	RR	OR
Консервативна терапія	30,0	15,0	2,00	2,43
Трансплантація стовбурових клітин	15,0		[0,57–6,91]	[0,51–11,5]

При співставленні ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові з лівошлуночковою вентрикулопластиком при дилатаційній кардіоміопатії 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. 12).

Таблиця 12

Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти лівошлуночкової вентрикулопластики за рівнем річної летальності при дилатаційній кардіоміопатії

	AR, %	ARR	RR	OR
Вентрикулопластика	54,5	40,0	3,64	6,80
Трансплантація стовбурових клітин	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.

При формуванні критеріїв відбору та лікувального алгоритму у хворих, що перебувають в листі очікування, було проведено аналіз причин серцево-судинної летальності при 1-річному проспективному спостереженні у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. Було встановлено, що у віці більше 60 років у хворих з дилатаційною кардіоміопатією частота серцево-судинної летальності 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. Натомість, ризик 1-річної серцево-судинної летальності у хворих старше 60 років підвищувався у хворих з ішемічною кардіоміопатією 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 ішемічною кардіоміопатією. Зокрема, найвищий ризик смертності в цій групі при тривалому спостереженні відмічено в групі консервативної терапії, а також при коронарному стентуванні.

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]), $p < 0,05$. Вірогідний вплив цукрового діабету типу 2 на прогноз та вплив на серцево-судинну летальність отримано для пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, проте не дилатаційною кардіоміопатією.

Не зважаючи на значення індексу маси тіла та гіпертонічної хвороби 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 хронічної серцевої недостатності 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 міокарда, а також комплексне лікування з трансплантацією стовбурових клітин пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу.

Несприятливим фактором відбору на інтервенцію була фракція викиду нижче 30,0 % з вірогідними показниками – RR – 8,33[1,07–64,9], OR – 12,0 [1,24–116,5] ($p < 0,05$). Проте кращий прогноз для таких пацієнтів був в разі застосування комплексного лікування з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові, порівняно з іншими методами лікування.

Доведено, що більш низький рівень гемоглобіну ($p < 0,05$), гематокриту ($p < 0,05$), більш високі показники швидкості осідання еритроцитів ($p < 0,05$) 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] ($p < 0,05$). 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 стовбурових клітин пуповинної крові. Отримані результати підтверджуються даними ряду інших досліджень – у хворих з серцевою недостатністю анемія є самостійним чинником летальності, при цьому має місце лінійний взаємозв'язок між смертністю і рівнем гемоглобіну. Доведено підвищення ризику несприятливої

події за наявності персистенції Cytomegalovirus на 27,0 %, з вірогідним відносним ризиком (7,50 [1,0–58,5], $p < 0,05$). 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 % – за носійства 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. Даний критерій значно підвищував вірогідність серцево-судинної летальності в групах ішемічної кардіоміопатії та дилатаційної кардіоміопатії. Окрім того, було проведено оцінку асоціації кардіоренального синдрому та показника швидкості клубочкової фільтрації з вірогідністю серцево-судинної смертності при ішемічній кардіоміопатії та дилатаційній кардіоміопатії. Найвищий ризик кардіоренального синдрому впродовж 1-річного проспективного спостереження був у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією за застосування консервативної терапії. Виявлено вірогідну асоціацію серцево-судинної летальності з розвитком кардіоренального синдрому у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією та збільшення частоти даної події за застосування вентрикулопластики.

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.

При порівнянні кривих виживаності Каплана-Мейера (рис. 6) в групі хворих з дилатаційною кардіоміопатією при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові та процедурі Батисти, встановлено зниження ризику смерті, незалежно від причин летальних випадків після процедури трансплантації. Різниця за виживаністю була вірогідною ($p = 0,033$).

Зміни виживаності та «пік» летальності залежали також від періоду спостереження. Зокрема, в перші 6 місяців, виживаність в групі лівощлуночкової вентрикулопластики становила 58,2 %, знижуючись до 38,0 % за експонентою у віддаленому періоді. Тому ми не можемо рекомендувати процедуру Батисти для лікування хворих з дилатаційною кардіоміопатією у зв'язку з високою летальністю, зокрема в ранній період спостереження.

Показники виживаності пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, після процедури трансплантації стовбурових клітин, були вищими ніж показники виживаності у хворих, яким проведено процедуру Батисти. Ці дані переконливо свідчать про те, що трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові дозволяє збільшити термін життя пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, та може використовуватись як проміжна процедура для комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка.

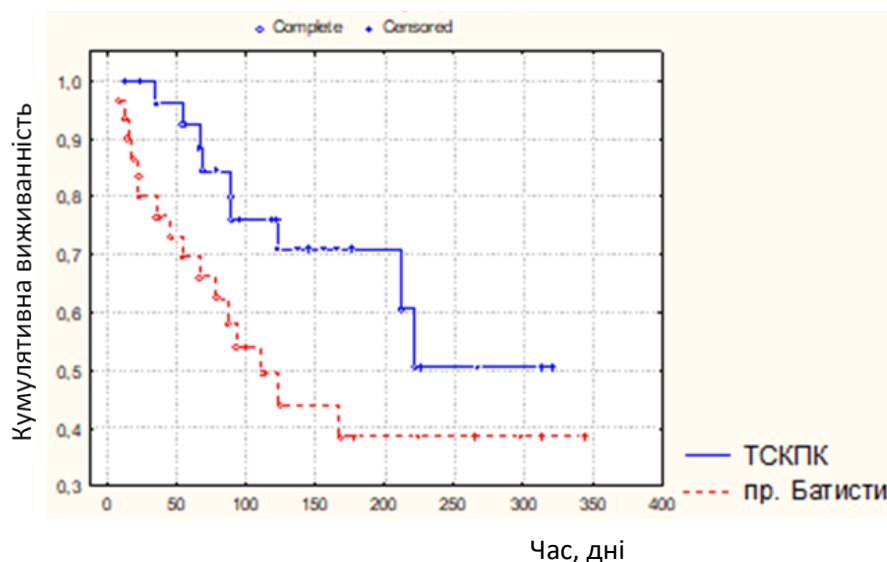


Рис. 6. Співставлення даних виживаності у хворих з дилатаційною кардіоміопатією після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові та хворих, яким проведена лівошлуночкова вентрикулопластика за Батистою.

Узагальнюючи вищенаведене, ми запропонували алгоритм комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією (рис. 7).

Дещо інакші рекомендації можна запропонувати для пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. Основною відмінною є те, що при дилатаційній кардіоміопатії процедура трансплантації використовувалась як ізольований метод на фоні лише консервативної терапії, натомість при ішемічній кардіоміопатії процедура трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові доповнювала такі базові методики як коронарне шунтування та стентування коронарних артерій.

Криві виживаності Каплана-Мейера при ішемічній кардіоміопатії на фоні комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка наведені на рисунку 8. Встановлено вірогідну різницю між групами – χ^2 6,164, $p=0,046$ за рахунок кращих результатів при комплексному застосуванні стовбурових клітин пуповинної крові на фоні хірургічного лікування. За аналізу кривих виживаності при ішемічній кардіоміопатії, принципової вірогідної різниці між ефективністю процедури коронарного шунтування або стентування не було отримано.

Враховуючи отримані дані, можна стверджувати, що за наявності хронічної ішемії міокарда, ускладненої ішемічної кардіоміопатії 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, а саме застосування хірургічної корекції за рахунок реваскуляризації та додаткове проведення процедури трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

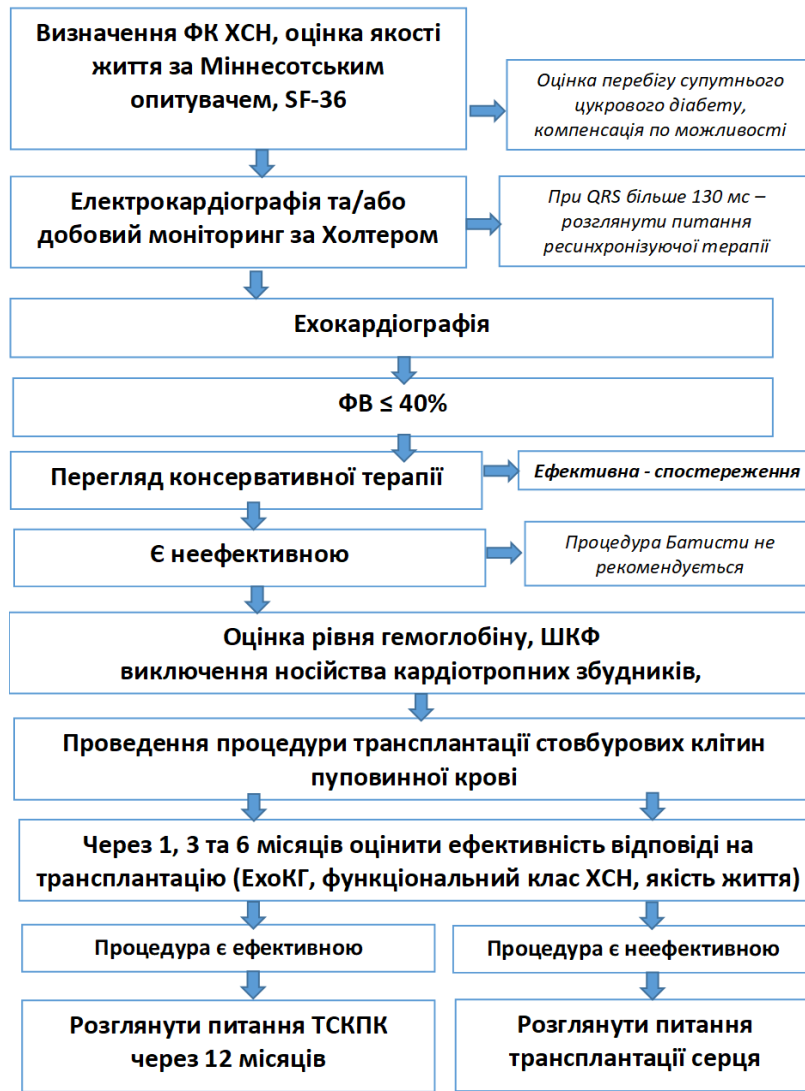


Рис. 7. Ведення хворих з дилатаційною кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, з метою комплексної корекції скоротливою функції лівого шлуночка.

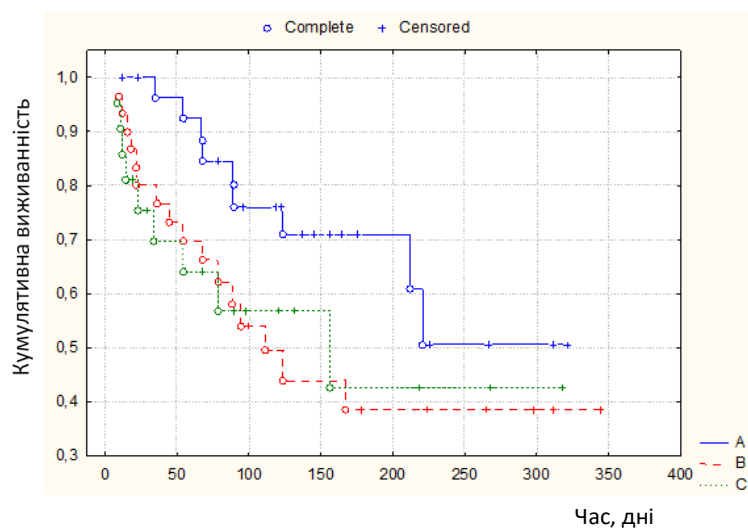


Рис. 8. Співставлення даних виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією на фоні стентування коронарних артерій (С), аорто-коронарного шунтування (В) та комплексного лікування із застосуванням трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (А) на фоні хірургічного лікування.

Таким чином, за наявності рефрактерної серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною ішемією міокарда, які перебувають в листі очікування трансплантації серця, ми можемо рекомендувати наступний алгоритм комплексного лікування (рис. 9).

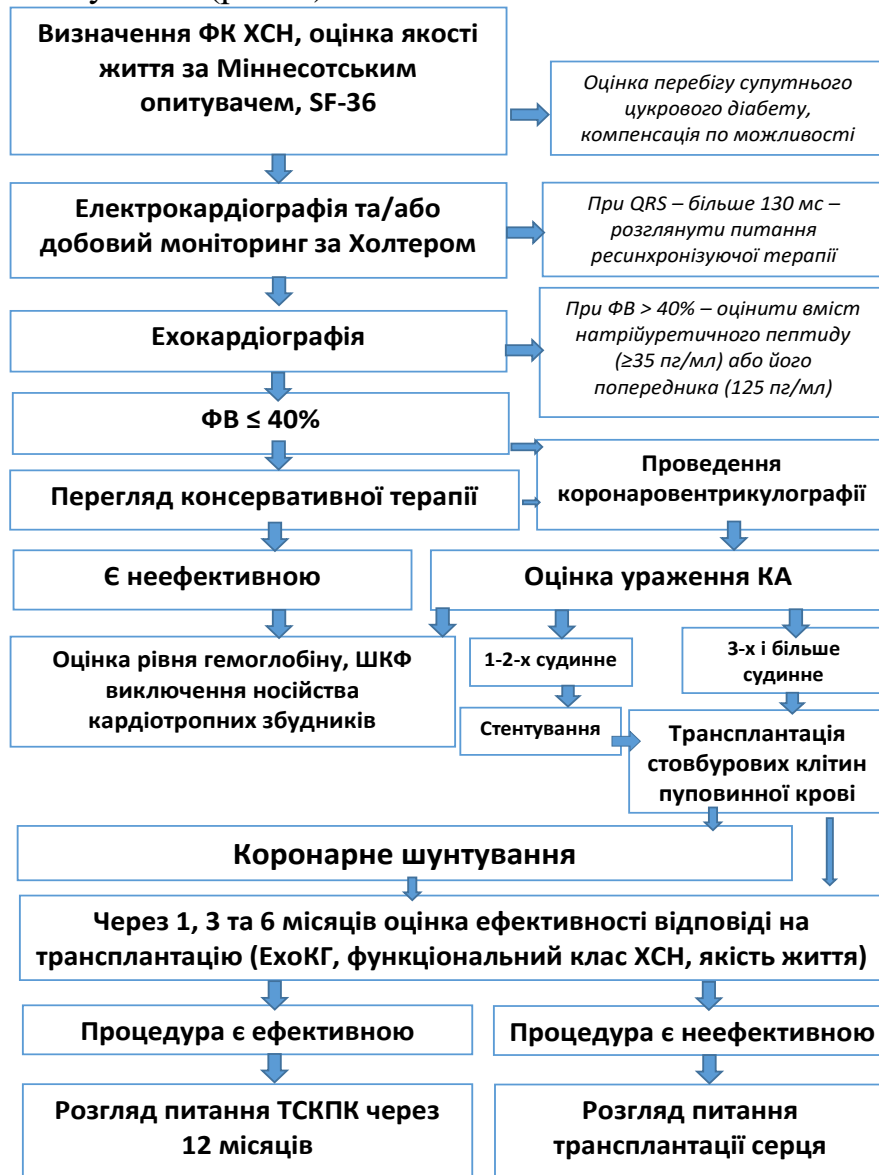


Рис. 9. Ведення хворих з ішемічною кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, з метою комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка.

На підставі проведеного дослідження ми визначили відносні обмеження до комплексного лікування хронічної серцевої недостатності 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 ішемічній кардіоміопатії; 4) швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/м²/хв; 5) тривалість комплексу QRS більше 130 мс.

Важливим заключенням нашої роботи є те, що, виходячи із запропонованих схем ведення пацієнтів з кардіоміопатією, незалежно від етіології, потрібно дотримуватись наступних ключових моментів:

1) Першочерговою є верифікація функціонального класу хронічної серцевої недостатності 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 комплексу QRS та наявних порушень ритму. При фібриляції передсердь або верифікації шлуночкових екстрасистол хворим проводиться лікування додатково відповідно до рекомендацій. Обов'язковим є проведення ехокардіографії з оцінкою систолічної дисфункції лівого шлуночка 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.

3) Надалі, у пацієнтів з кардіоміопатією проводиться корекція консервативної терапії, оцінюються титри антитіл в парних сироватках на носійство кардіотропних збудників не менш як в трьох пробах, проводиться розрахунок швидкості клубочкової фільтрації.

4) В разі ішемічної кардіоміопатії додатково потрібно проводити оцінку коронарного кровообігу (коронарорентрикулографія).

5) При неефективності консервативного лікування у хворих з ішемічною кардіоміопатією, при ураженні коронарних артерій, з метою корекції скоротливої функції лівого шлуночка першим етапом, рекомендовано проводити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові. При одно- або двохсудинному ураженні можливо проведення стентування. При ураженні трьох і більше коронарних артерій, через 1–3 місяця рекомендовано виконати коронарне шунтування.

6) При неефективності консервативного лікування при дилатаційній кардіоміопатії, в ідеалі – після компенсації цукрового діабету, корекції анемічного синдрому та застосування етіотропного протівірусного 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.

Через 1, 3 та 6 місяців проводиться динамічне спостереження за пацієнтами (якість життя, ехокардіографія, 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 лівого шлуночка, функціональному класі хронічної серцевої недостатності) необхідно розглянути можливість 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 артерій, 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 дозволяє 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 повздовжньої ($p < 0,05$) 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 підвищуються 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 дозволяє 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 венстрикулопластики 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 венстрикулопластики 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 $60 \text{ мл/м}^2/\text{хв}$ ($p < 0,05$).

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 ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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.**, Смержевський В. Й., Доманський Т. Н., Оніщенко В. Ф. Стівбурові 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 стівбуровими клітинами, внутрішньовенний спосіб введення, підготовлено статтю до друку).*

4. **Габрієлян А. В.**, Смержевський В. Й., Доманський Т. М., Оніщенко В. Ф. Сучасні підходи до можливості застосування стівбурових 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 трансвакулярного 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 стівбурових 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 стівбурових 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 стівбурових 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 стівбурових 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. Смержевський 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., Смержевський 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., Смержевський 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., Смержевський 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.** Cord blood stem cells 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 моноклеарних 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. Стовбурові 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 стовбурових 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 стовбурових 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 методику 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): A61D 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 методику 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): A61B 17/00, C12N 5/00, C12N 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).*

АНОТАЦІЯ

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

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

В 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.

Експериментальне дослідження на ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарда показало безпечність та ефективність застосування

стовбурових клітин пуповинної крові в експерименті для корекції скорочувальної функції серця.

Клінічне спостереження, з включенням 166 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної та дилатаційної кардіоміопатії показало, що 1-річна летальність серед пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією знижується на 15,0 % при доповненні консервативного лікування трансплантацією стовбурових клітин. Натомість, результати лівошлуночкової вентрикулопластики за Батистою за показником 1-річної летальності були незадовільними.

Встановлено ефективність комплексного лікування ішемічної кардіоміопатії із додаванням стовбурових клітин, доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 10,0 %, проти групи, де застосовувалась консервативна терапія, на 18,9 та 18,6 % ($p < 0,05$) порівняно з коронарним шунтуванням та стентуванням. В результаті дослідження розроблено алгоритм лікування та критерії відбору хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, щодо комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка.

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

АННОТАЦИЯ

Габриелян А. В. Комплексная коррекция насосной функций сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 «Трансплантология и искусственные органы». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2020.

В диссертации проведена оценка эффективности и безопасности комплексной коррекции функций сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, при длительном 1-летнем проспективном наблюдении.

При экспериментальном этапе исследования, проведенном на изопротеренол-индуцированной модели поражения миокарда на 75 лабораторных мышах показано улучшение результатов нагрузочных тестов у лабораторных животных, положительную динамику и уменьшение выраженности патологических электрокардиографических признаков, доказана высокая эффективность трансплантации стволовых клеток пуповинной крови в отношении морфологических признаков поражения миокарда. Отмеченные ранние побочные реакции после введения стволовых клеток в виде тахикардии, углубления депрессии сегмента ST, расширения комплекса QRS, снижения вольтажа зубцов R были временными и проходили до 11 недель наблюдения.

Проведенное исследование показало высокую эффективность и безопасность применения стволовых клеток в эксперименте.

Клинический этап исследования включал в себя проспективное наблюдение 166 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической (113 чел.) или дилатационной кардиомиопатии (53 чел.), находящихся в листе ожидания трансплантации сердца. В группе ишемической кардиомиопатии у 38 (33,6 %) пациентов было проведено коронарное шунтирование, в 35 – стентирование коронарных артерий (31,0 %), у 20 больных, дополнительно к хирургической реваскуляризации, была проведена процедура трансплантации стволовых клеток (17,7 %). Была выделена группа сравнения (20 чел., 17,7 %), где назначалась только консервативная терапия. В группе дилатационной кардиомиопатии выполнялась левожелудочковая вентрикулопластика по Батиста (33 пациента) и трансплантация стволовых клеток пуповинной крови (20 чел.).

Анализ изменений сократительной функции левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией по данным Эхокардиографии показал, что при добавлении терапии стволовыми клетками пуповинной крови прирост фракции выброса левого желудочка через 6 месяцев составил 34,3 % ($p < 0,05$), при этом эффект сохранялся в течение 12 месяцев наблюдения. Подобную тенденцию по параметрам установлено относительно ударного индекса за счет уменьшения конечнодиастолического и конечносистолического объемов и индексов. Улучшение сократительной способности миокарда сопровождалось снижением уровня ргоBNP по сравнению с группами, где проводилось коронарное шунтирование на 29,0 %, стентирование коронарных артерий на 27,3 %, при добавлении к реваскуляризации трансплантации стволовых клеток – 51,6 % ($p < 0,05$).

Шансы снижения 1-летней летальности составили 3,6 и 3,7 раза соответственно при дополнении хирургического лечения (коронарное шунтирование и стентирование) процедурой трансплантации стволовых клеток пуповинной крови. При этом, шансы выживаемости в течение 1 года повышались в 1,6 и 1,7 раза при дополнении консервативного лечения хирургическим и в 6,0 раз – при дополнении консервативного лечения процедурой трансплантации стволовых клеток ($p < 0,05$).

Анализ изменения сократительной функции левого желудочка у больных с дилатационной кардиомиопатией в зависимости от метода лечения показал, что средняя фракция выброса в группе консервативного лечения снизилась через 1 год на 10,5 % от исходной ($p < 0,05$). В группе, где применялась процедура Батисты отмечен прирост фракции выброса на 21,9 % через 6 месяцев ($p < 0,05$), с последующим достоверным её снижением на 38,1 % через 12 месяцев ($p < 0,05$). При трансплантации стволовых клеток характерным был прирост фракции выброса левого желудочка на 21,8 % через 6 месяцев ($p < 0,05$), с последующим сохранением данной тенденции на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Сравнивая эффективность лечения стволовыми клетками пуповинной крови с консервативной терапией при дилатационной кардиомиопатии было доказано снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 15,0 %, с левожелудочковой вентрикулопластикой – на 39,5 %, то есть 1-летняя летальность среди пациентов с дилатационной кардиомиопатией снижается при дополнении консервативного лечения процедурой трансплантации. При этом результаты левожелудочковой вентрикулопластики по Батиста по показателю 1-летней летальности остаются неудовлетворительными. Изменения выживаемости и «пик» летальности зависели также от периода наблюдения. В первые 6 месяцев, выживаемость в группе левожелудочковой вентрикулопластики составляла 58,2 %, снижаясь до 38,0 % по экспоненте в отдаленном периоде. Поэтому мы не можем рекомендовать процедуру Батисты для лечения больных с дилатационной кардиомиопатией в связи с высокой летальностью. Показатели выживаемости пациентов с дилатационной кардиомиопатией, после процедуры трансплантации стволовых клеток является выше, чем показатели выживаемости у больных, которым проведена процедура Батисты. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что трансплантация стволовых клеток позволяет увеличить срок жизни пациентов с дилатационной кардиомиопатией и может использоваться как промежуточная процедура для комплексной коррекции сократительной функции левого желудочка.

Практической ценностью работы является разработка алгоритма ведения и критериев отбора при комплексной коррекции сократительной функции левого желудочка у больных с кардиомиопатией, которые находятся в листе ожидания трансплантации сердца.

Ключевые слова: сократимость левого желудочка, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, лист ожидания, хирургическая реваскуляризация, вентрикулопластика, трансплантация стволовых клеток.

SUMMARY

Gabrielyan A. V. Complex correction of heart pump function in patients with chronic heart failure in a heart transplantation waiting list. – The manuscript.

Thesis for searching of scientific degree of Doctor of Medical Sciences in 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.

The thesis assesses the effectiveness and safety of the complex heart function correction in patients with chronic heart failure and decreased left ventricle contractility in a heart transplantation waiting list with a continued 1-year prospective monitoring.

Experimental study based on isoproterenol-inductive myocardial lesion model found the safety and effectiveness of cord blood stem cells use in the experiment for the correction of heart pump function.

Clinical monitoring which included 166 patients with chronic heart failure at the background of ischemic and dilated cardiomyopathy confirmed that 1-Y lethality in patients with dilated cardiomyopathy decreases for 15 % when conservative treatment is complemented by stem cells transplantation. On the other hand, results of Batista left ventriculoplasty were unsatisfactory for 1-Y lethality.

Complex treatment of ischemic cardiomyopathy complemented by stem cells effectiveness was identified, the decrease of the cardiovascular and general mortality by 10 % compared to the group with conservative treatment, by 18,9 and 18,6 % ($p < 0,05$) compared to bypass surgery and stenting has been proved. As the result of the research, we developed treatment algorithm and selection criteria for patients with cardiomyopathy in the heart transplantation waiting list for complex correction of heart pump function.

Key words: left ventricular contractility, ischemic cardiomyopathy, dilatation cardiomyopathy, waiting list, surgical revascularization, ventriculoplasty, stem cells transplantation.