

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мельник Анна Юріївна

УДК 616.12-008.331.1

ДИСЕРТАЦІЯ
«ТЕРМІНАЛЬНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ОСОБЛИВОСТІ
ЛІКУВАННЯ ТА ФОРМУВАННЯ ЛИСТА ОЧІКУВАННЯ
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ»

Спеціальність: І2 Медицина

(наукова спеціальність «Кардіологія»)

Галузь знань: І Охорона здоров'я та соціальне забезпечення

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ А.Ю. Мельник

Науковий керівник: Ященко Наталя Олексіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Мельник А.Ю. *Термінальна серцева недостатність: особливості лікування та формування листа очікування трансплантації серця.* – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю І2 Медицина (наукова спеціальність «Кардіологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2025.

Серцева недостатність (СН) залишається однією з провідних причин захворюваності, повторних госпіталізацій і смертності в усьому світі. Незважаючи на суттєвий прогрес у фармакотерапії та організаційних підходах до ведення таких пацієнтів, у частини з них розвивається термінальна стадія захворювання, що вимагає застосування трансплантації серця, однак її застосування суттєво обмежене через дефіцит донорських органів.

Метою даного дослідження було покращити лікування пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності шляхом удосконалення підходів до тактики ведення та розробки науково обґрунтованих критеріїв формування листа очікування трансплантації серця.

За період дослідження було відібрано та проаналізовано 573 випадки госпіталізації та лікування пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності. Надалі, при детальному аналізі медичних записів 26 випадків було виключено, оскільки у цих випадках в історії хвороби не були відображені усі необхідні параметри для дослідження. За даними Єдиної державної інформаційної системи з 2021 по 2024 рр на листку очікування ДНП «Інституту серця МОЗ України» перебувало 464 пацієнтів (Група А). Також впродовж періоду спостереження було проаналізовано 83 пацієнти з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності, які на основі вихідних даних не були включені до листа очікування трансплантації серця (Група Б).

На першому етапі нами було проаналізовано клініко-інструментальні особливості пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності. Проведення порівняльного аналізу вихідних демографічних показників показало, що пацієнти групи А характеризувалися достовірно нижчим віком в порівнянні з пацієнтами групи Б (49 (38; 58) років проти 59 (48; 63) років, $p=0,004$), в той час як дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно статеві приналежності ($p=0,594$).

Що стосується супутніх захворювань, то у пацієнтів групи А на 21,9% достовірно рідше фіксувалася артеріальна гіпертензія в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$). Також у пацієнтів групи А достовірно рідше виявлялися на 9,80% ($p=0,031$) ожиріння та на 6,70% ($p=0,022$) гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі в порівнянні з групою Б.

Також нами було встановлено достовірно нижчий функціональний клас серцевої недостатності за NYHA у пацієнтів групи А в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$, $\chi^2 = 84,3$). Відповідно до функціонального класу за NYHA у пацієнтів групи А достовірно нижчою виявлялася клінічна стадія серцевої недостатності в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$, $\chi^2 = 75,9$).

Більше того дослідні групи відрізнялися між собою також стосовно причин серцевої недостатності. Зокрема, у пацієнтів групи А достовірно частіше причиною термінальної стадії серцевої недостатності виступала дилатаційна кардіоміопатія, в той час як у пацієнтів групи Б – ішемічна кардіоміопатія ($p=0,0031$, $\chi^2 = 23,4$).

Надалі проведення аналізу біохімічних показників показало, що у пацієнтів групи А достовірно нижчими виявлялися середні рівні АсАТ на 15,0% ($p=0,033$) та АлАТ на 15,7% ($p=0,041$) в порівнянні з групою Б. Також у пацієнтів групи А достовірно нижчими виявлялися показники функціонального стану нирок. Так, середні значення креатиніну та сечовини виявлялися на 13,3% ($p=0,001$) та на 22,2% ($p=0,002$), відповідно, в порівнянні з групою Б. Відповідно до цього, у пацієнтів групи А фіксувалася достовірно вище на 12,6% ($p=0,003$) середнє значення ШКФ в порівнянні з групою Б.

Цікаво також, що хоч пацієнти групи А характеризувалися достовірно нижчим функціональним класом серцевої недостатності за NYHA в порівнянні з

групою Б, однак достовірної різниці між групами стосовно значення NT-proBNP не виявлялося ($p=0,379$).

Надалі проведений аналіз результатів ЕхоКГ між групами виявив достовірно вище значення ФВ ЛШ у пацієнтів групи А ($p=0,0033$), що супроводжувалося вищими значеннями показника TAPSE ($p=0,0469$), нижчим діаметром нижньої порожнистої вени ($p=0,0118$) та меншою товщиною стінки лівого шлуночка ($p=0,0121$) в порівнянні з групою Б. Крім того, у групі А рідше виявляли наявність рідини в плевральній порожнині (15,7% проти 25,3%; $p=0,049$).

У пацієнтів групи А, у порівнянні з групою Б, спостерігалися достовірно нижчі показники легеневої гемодинаміки: систолічний тиск у легеневій артерії був значно меншим ($39,2 \pm 18,3$ мм рт. ст. проти $53,6 \pm 19,7$ мм рт. ст., $p=0,0001$), як і тиск заклинювання легеневих капілярів ($29,4 \pm 5,21$ мм рт. ст. проти $32,2 \pm 6,05$ мм рт. ст., $p=0,0001$) та транспульмональний градієнт ($15,4 \pm 3,81$ мм рт. ст. проти $18,1 \pm 3,29$ мм рт. ст., $p=0,0001$). Крім того, у групі А був нижчим судинний опір (4 (3; 5) од. Вуда проти 5 (3,5; 6,0), $p=0,0001$).

В той же час, результати функціональних тестів не виявили достовірних відмінностей між групами. Так, у пацієнтів групи А дистанція, подолана за результатами 6-хвилинного тесту з ходьбою, достовірно не відрізнялася порівняно з пацієнтами групи Б ($p=0,454$). Схожа картина також спостерігалася стосовно прогнозу однорічного виживання за шкалою SHFM, який достовірно не відрізнявся між групами дослідження ($p=0,355$).

На наступному етапі нами проаналізовано виникнення ускладнень, що виникали у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця. Загалом, у нашому дослідженні медіана тривалості перебування на листі очікування складала 271 (138;547) діб (від 3 діб до 1369 діб). Кількість трансплантацій серця серед пацієнтів, які перебували на листі очікування трансплантації серця складала 89 (19,2%) випадків причому середня тривалість очікування донорського серця визначалася на рівні 222 ± 45 діб (від 3 діб до 1038 діб).

Загалом, в період перебування на листку очікування в 11 пацієнтів (2,73%) були використані пристрої для механічної підтримки кровообігу, у 8 (1,72%)

пацієнтів виникла тромбоемболія легеневої артерії, у 53 (11,4%) пацієнтів – дихальні ускладнення обумовлені застійними пневмоніями, у 27 (5,82%) пацієнтів спостерігалися неврологічні ускладнення, такі як інсульт, у 48 (10,3%) пацієнтів фіксувалася шлунково-кишкова кровотеча та у нововиявлена потреба у діалізі визначалася у 29 (6,25%) пацієнтів. Серед хірургічних втручань в період перебування на листку очікування у пацієнтів даної групи найчастіше проводилася імплантація кардіовертер-дефібрилятора у 22 (4,74%), видалення тромбу з лівого передсердя (4 (0,86%) випадків та кріоабляція у 3 (0,65%) випадках.

За період існування листка очікування трансплантації серця летальність пацієнтів на ньому склала 98 (21,1%). Пацієнти, що померли, мали достовірно вищий середній вік (54 (40;63) років проти 47 (33;58) років, $p=0,011$), на 20,9% частіше перебували у IV функціональному класі NYHA (35,7% проти 14,8%, $p=0,0001$) і на 17,8% частіше мали діагноз ДКМП як основну причину серцевої недостатності (80,6% проти 62,8%, $p=0,005$). Також серед померлих пацієнтів на 6,79% значно частіше зустрічалася група крові АВ (IV) (8,16% vs 1,37%, $p=0,0003$), що скоріш за все обумовлено доступністю донорських органів. Варто також зазначити, що в анамнезі кардіохірургічні втручання на 9,54% частіше мали пацієнти, які не вижили (19,4% vs 9,86%, $p=0,010$).

Важливим фактором ризику була тривалість перебування у листі очікування, яка була значно довшою у групі померлих (291 (147;672) діб проти 204 (101;494) діб, $p=0,0011$). Крім того, серед пацієнтів, які не вижили, частіше використовували внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію як міст до трансплантації (3,06% vs 0,00%, $p=0,008$).

Порівняння лабораторних, інструментальних та функціональних показників у пацієнтів, що перебували на листі очікування, залежно від летальності також виявило певні закономірності. Зокрема, у пацієнтів, що померли рівні NT-proBNP виявлялися у 2,66 рази ($p=0,0001$) вищими в порівнянні з тими пацієнтами, що залишилися живими на листку очікування. Крім того значення загального білірубіну також виявлялися достовірно вищими на 43,4% у пацієнтів, що померли в порівнянні з тими, що залишилися живими. Варто також зазначити, що серед

померлих пацієнтів на 20,5% достовірно вищим виявлялися рівні креатиніну ($p=0,012$ та, відповідно, на 16,1% нижчою ШКФ ($p=0,029$).

Що стосується результатів ЕхоКГ, то у пацієнтів що померли на 19,1% нижчою виявлялася ФВ ЛШ та на 17,9% та на 18,5% фіксувалися вищими КДО ЛШ та КСО ЛШ, відповідно. Результати катетеризації правих відділів серця також достовірно відрізнялися між групами, а саме тиск у легеневій артерії на 21,7% ($p=0,043$), тиск заклинювання легеневої артерії на 13,1% ($p=0,048$) та транспульмональний тиск на 16,3% ($p=0,042$) достовірно вищими виявлялися у пацієнтів, що померли.

Також у дослідженні нами відзначено достовірно нижчі показники 6 хвилинного тесту з ходою у пацієнтів на листку очікування, що померли, в порівнянні з тими, що залишилися живими (173 (101;241) м проти 259 (187;359) м, $p=0,0009$), що свідчить про виражене обмеження фізичної активності у пацієнтів, що померли. Більше того пацієнти, що померли, характеризувалися достовірно нижчим прогнозом однорічного виживання за шкалою SHFM в порівнянні з пацієнтами, що вижили (53 (45;66)% проти 71 (63;78)%, $p=0,011$).

Варто також зазначити, що пацієнти, які померли на листку очікування, мали значно вищу частоту ускладнень в порівнянні з тими, що вижили. Так, тромбоемболія легеневої артерії на 6,87% ($p=0,0001$) виявлялася частіше у пацієнтів, що померли. Схожа картина спостерігалася також стосовно дихальних та неврологічних ускладнень, які на 12,6% ($p=0,0009$) та на 17,1% ($p=0,0001$), відповідно, достовірно вищими спостерігалися у пацієнтів, що померли. Також у пацієнтів, що померли, на 8,93% ($p=0,0027$) достовірно частіше виникала потреба у замісній нирковій терапії в порівнянні з тими що вижили. Цікаво зазначити, що імплантатція кардіовертер-дефібрилятора на 4,72% достовірно виявлялася нижчою у пацієнтів, що померли на листку очікування, в порівнянні з тими, що вижили ($p=0,049$).

Логістична регресійна модель (площа під ROC =83,5%) показала, що вищий вік (OR 1,05 95%CI 1,02-1,08, $p=0,014$), IV ф.к. за NYHA (OR 2,50 95%CI 1,6-3,9, $p=0,001$), група крові АВ (IV) (OR 1,15 95%CI 0,98-1,3, $p=0,006$), вища тривалість

перебування на листку очікування (OR 1,01 95%CI 1,00-1,02, $p=0,044$), І статус ургентності (OR 3,53 95%CI 1,04-7,23, $p=0,043$), вищі рівні NT-proBNP (OR 2,32 95%CI 1,01-4,53, $p=0,008$), вищі рівні загального білірубіну (OR 1,3 95%CI 1,1-1,6, $p=0,005$) та вищий тиск у легеневій артерії (OR 1,09 95%CI 1,01-1,22, $p=0,038$) виступали істотними предикторами летальності на листку очікування.

Серед ускладнень найвищий ризик летальності був пов'язаний із неврологічними ускладненнями (OR 12,9 95% CI 4,9-24,4, $p=0,014$), потребою у гемодіалізі (OR=5,4, CI 3,2-9,1, $p=0,004$) та ТЕЛА (OR=3,1 CI 1,7-5,4, $p=0,021$), що підкреслює важливість своєчасного контролю за цими станами. Водночас вищі рівні ШКФ (OR 0,94, 95% CI 0,86-0,99, $p=0,017$) та наявність імплантованого кардіовертер-дефібрилятора (OR 0,86, 95% CI 0,74-0,93, $p=0,011$) демонстрували захисну асоціацію, знижуючи ризик летальності серед пацієнтів.

На наступному етапі проводився порівняльний аналіз частоти ускладнень серед пацієнтів з ТСН залежно від включення на листок очікування. Впродовж періоду спостереження частка пацієнтів, які потребували повторної госпіталізації на 21,8% ($p=0,001$) спостерігали достовірно рідше у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (279 (60,1%) випадків проти 68 (81,9%) випадків). У свою чергу пацієнти групи А достовірно рідше потребували госпіталізації в період спостереження в порівнянні з пацієнтами групи Б (1,5 (1;2) рази проти 2,5 (1;3) рази, $p=0,001$). Крім того у пацієнтів групи А фіксувалася достовірно нижча середня тривалість госпіталізації в порівнянні з пацієнтами групи Б ($10,3\pm4,6$ діб проти $14,7\pm6,2$ діб, $p=0,002$).

Подальший аналіз ускладнень за період спостереження показав, що у пацієнтів групи А на 15,6% ($p=0,016$) достовірно рідше виявлялися шлуночкові тахікардії та фібриляції шлуночків в порівнянні з групою Б. Крім того, пацієнти групи А на 12,2% достовірно рідше потребували імплантації кардіовертер-дефібрилятора в порівнянні з пацієнтами групи Б (22 (4,74%) випадки проти 14 (16,9%) випадки, $p=0,0001$). В той же час, варто зазначити, що в обох групах кількість пацієнтів, у яких спрацював імплантований кардіовертер-

дефібрилятор, достовірно між собою не відрізнялася (19 (4,10%) випадки проти 6 (7,20%) випадки, $p=0,210$).

Загалом, розвиток кардіогенного шоку за період спостереження на 10,6% достовірно рідше фіксувався у групі А в порівнянні з групою Б (57 (12,3%) випадки проти 19 (22,9%) випадки, $p=0,018$). Також пацієнти групи А на 21,4% достовірно рідше потребували застосування інотропної підтримки в порівнянні з пацієнтами групи Б (141 (30,4%) випадки проти 43 (51,8%) випадки, $p=0,001$). Більше того, у пацієнтів групи А на 6,00% достовірно рідше застосовувалися механічні пристрої для підтримки кровообігу в порівнянні з групою Б (11 (2,40%) випадки проти 7 (8,40%) випадки, $p=0,012$).

Потреба у замісній нирковій терапії *de novo* також виявлялася на 8,20% достовірно нижчою у пацієнтів групи А в порівнянні з групою Б (29 (6,25%) випадки проти 12 (14,5%) випадки, $p=0,009$). Схожа картина спостерігалася також стосовно частоти тромбоемболічних подій, які у групі А на 14,9% достовірно виявлялися нижчими в порівнянні з групою Б.

Ще одним можливим ускладненням термінальних стадій серцевої недостатності є розвиток застійної пневмонії, яка достовірно рідше на 19,9% фіксувалася у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (53 (11,4%) випадки проти 26 (31,3%) випадки, $p=0,0001$). Відтак, у пацієнтів групи А також на 13,0% фіксувалася достовірно нижча потреба в проведенні оксигенотерапії чи ШВЛ в порівнянні з групою Б (46 (9,90%) випадки проти 19 (22,9%) випадки, $p=0,0001$).

Загалом за період спостереження серед 547 пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності летальність склала 139 (24,5%) випадків. Порівняльний аналіз летальності серед дослідних груп показав, що госпітальна летальність виявлялася достовірно нижчою на 17,6% у групі А в порівнянні з групою Б (19 (4,1%) випадків проти 18 (21,7%) випадків, $p=0,001$). Крім того загальна летальність також виявлялася достовірно нижчою на 28,2% у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (98 (21,1%) випадки проти 41 (49,4%) випадки, $p=0,001$).

Проведення подальшого однофакторного аналізу факторів ризику летальності у пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності виявило, що вік ≥ 60 років (ВШ 2,80 95 % ДІ 1,90–4,12, $p=0,0001$), III–IV функціональний клас серцевої недостатності за NYHA (ВШ 2,30 95 % ДІ 1,50–3,53, $p=0,0001$), потреба в механічній підтримці кровообігу (МПК) (ВШ 4,50 95 % ДІ 2,30–8,82, $p=0,0002$), замісна ниркова терапія *de novo* (ВШ 2,00 95 % ДІ 1,15–3,48, $p=0,014$), NT proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл (ВШ 2,40 95 % ДІ 1,56–3,70, $p=0,0011$), креатинін ≥ 150 мкмоль/л (ВШ 1,90 95 % ДІ 1,22–2,98, $p=0,005$) та не включені до листа очікування (ВШ 3,00 95 % ДІ 1,98–4,55, $p=0,0001$) виступали достовірними факторами ризику летальності.

Надалі у мультиваріантний аналіз було включено всі фактори ризику летальності значення p яких виявлялось $<0,05$. Як показала логістична регресія, незалежними факторами ризику летальності пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності виступали вік ≥ 60 років (ВШ 2,15 95 % ДІ 1,42–3,26, $p=0,0003$), потреба в МПК (ВШ 3,87 95 % ДІ 1,72–8,71, $p=0,001$), NT proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл (ВШ 2,09 95 % ДІ 1,31–3,33, $p=0,002$) та не включення до листа очікування з трансплантації серця (ВШ 2,56 95 % ДІ 1,62–4,04, $p=0,0001$).

Проведене дослідження підтвердило, що включення пацієнтів з термінальною серцевою недостатністю до листа очікування трансплантації серця асоціюється з кращими клініко-лабораторними характеристиками, нижчою частотою ускладнень, зменшенням потреби в госпіталізаціях, і, найважливіше, суттєво нижчою летальністю. Виявлені незалежні предиктори летальності, зокрема вік ≥ 60 років, потреба в механічній підтримці кровообігу, високий рівень NT-proBNP та не включення до листа очікування, дозволяють більш точно стратифікувати ризик і оптимізувати тактику ведення таких хворих.

Ключові слова: серцева недостатність, трансплантація серця, лист очікування трансплантації серця, гіпетрофічна кардіоміопатія, летальність, ішемічна кардіоміопатія, механічна підтримка кровообігу, дилатаційна кардіоміопатія, легенева гіпертензія, катетеризація серця, ускладнення та

коморбідні стани, предиктори летальності та виживання, штучний кровообіг, ішемічна хвороба серця, мітрально-аортальна вада.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Мельник АЮ, Ященко НО, Ковтун ГІ, Кузьмич ІМ, Маруняк СР, Тодуров БМ. Аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця: ретроспективне дослідження. Український кардіологічний журнал. 2025;32(3):40-48. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4048>. (Scopus) (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, підготував статтю до друку).
2. Мельник АЮ, Ященко НО. Аналіз ускладнень серед пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації серця. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2025; 14(2):6-16. <https://doi.org/10.31928/2664-3790-2025.2.616> (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, підготував статтю до друку).
3. Тодуров БМ, Ковтун ГІ, Лоскутов ОА, Маруняк СР, Лоскутов ДО, Мельник АЮ. Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою. Modern Medical Technology. 2023; (2): 5-11. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.1) (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, підготував статтю до друку).
4. Мельник АЮ, Ященко НО, Ковтун ГІ, Судакевич СМ, Чайковська СМ, Тодуров БМ. Аналіз виживання на листі очікування трансплантації серця: результати одноцентрового дослідження. Східноукраїнський медичний журнал 2025;13(3):584-592 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\):584-592](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):584-592) (Scopus) (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

ANNOTATION

Melnyk A.Yu. *End-stage heart failure: treatment strategies and criteria for heart transplant waiting list formation*. – Qualification Work in the Form of a Manuscript.

A dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” under specialty I2 “Medicine” (academic specialty “Cardiology”). – P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Heart failure (HF) remains one of the leading causes of morbidity, recurrent hospitalizations, and mortality worldwide. Despite substantial progress in pharmacotherapy and organizational approaches to patient management, a proportion of patients progress to the terminal stage of the disease, requiring heart transplantation. However, the implementation of this method is significantly limited by the shortage of donor organs.

The aim of this study was to improve the treatment of patients with end-stage heart failure by optimizing management strategies and developing evidence-based criteria for inclusion on the heart transplant waiting list.

During the study period, 573 cases of hospitalization and treatment of patients with end-stage heart failure were identified and analyzed. Upon detailed examination of medical records, 26 cases were excluded due to incomplete data required for analysis. According to the Unified State Information System, from 2021 to 2024, 464 patients were registered on the heart transplant waiting list at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine (Group A). Additionally, 83 patients with end-stage chronic heart failure who were not included in the transplant waiting list based on initial clinical data were analyzed (Group B).

In the first stage, we analyzed the clinical and instrumental characteristics of patients with end-stage heart failure. A comparative analysis of baseline demographic indicators revealed that patients in Group A were significantly younger than those in

Group B (median age 49 [38; 58] years vs. 59 [48; 63] years, $p = 0.004$), while no significant difference in sex distribution was observed between the groups ($p = 0.594$).

Regarding comorbidities, arterial hypertension was significantly less prevalent in Group A by 21.9% ($p = 0.0001$) compared to Group B. Obesity (by 9.8%, $p = 0.031$) and a history of stroke (by 6.7%, $p = 0.022$) were also less frequently observed in Group A.

Furthermore, patients in Group A had a significantly lower New York Heart Association (NYHA) functional class ($p = 0.0001$, $\chi^2 = 84.3$) and clinical stage of heart failure ($p = 0.0001$, $\chi^2 = 75.9$) compared to those in Group B.

The underlying etiology of HF also differed between groups: dilated cardiomyopathy (DCM) was significantly more frequent in Group A, whereas ischemic cardiomyopathy was predominant in Group B ($p = 0.0031$, $\chi^2 = 23.4$).

Biochemical analysis revealed significantly lower mean levels of AST (by 15.0%, $p = 0.033$) and ALT (by 15.7%, $p = 0.041$) in Group A. Indicators of renal function were also better in Group A: mean creatinine and urea levels were lower by 13.3% ($p = 0.001$) and 22.2% ($p = 0.002$), respectively, and the mean eGFR was higher by 12.6% ($p = 0.003$).

Interestingly, although patients in Group A had significantly lower NYHA functional class, there was no statistically significant difference in NT-proBNP levels between groups ($p = 0.379$).

Echocardiographic findings revealed that patients in Group A had significantly higher left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p = 0.0033$), higher TAPSE values ($p = 0.0469$), smaller inferior vena cava diameter ($p = 0.0118$), and thinner left ventricular walls ($p = 0.0121$). Additionally, pleural effusion was less frequent in Group A (15.7% vs. 25.3%; $p = 0.049$).

Patients in Group A also had significantly lower pulmonary hemodynamic parameters: pulmonary artery systolic pressure (39.2 ± 18.3 mmHg vs. 53.6 ± 19.7 mmHg, $p = 0.0001$), pulmonary capillary wedge pressure (29.4 ± 5.21 mmHg vs. 32.2 ± 6.05 mmHg, $p = 0.0001$), transpulmonary gradient (15.4 ± 3.81 mmHg vs. 18.1 ± 3.29 mmHg, $p = 0.0001$), and pulmonary vascular resistance (4 [3; 5] Wood units vs. 5 [3.5; 6.0], $p = 0.0001$).

Functional tests showed no significant differences between groups: the 6-minute walk test distance ($p = 0.454$) and the one-year survival predicted by the Seattle Heart Failure Model (SHFM) ($p = 0.355$) did not differ significantly.

At the next stage, we analyzed the occurrence of complications among patients on the heart transplant waiting list. In our cohort, the median waiting time was 271 (138–547) days (ranging from 3 to 1369 days). A total of 89 heart transplants were performed, representing 19.2% of patients on the list, with an average waiting time of 222 ± 45 days (ranging from 3 to 1038 days).

During the waiting period, mechanical circulatory support devices were used in 11 patients (2.73%). Pulmonary embolism occurred in 8 patients (1.72%), respiratory complications due to congestive pneumonia in 53 patients (11.4%), neurological complications such as stroke in 27 (5.82%), gastrointestinal bleeding in 48 (10.3%), and newly developed dialysis dependence in 29 patients (6.25%). Among surgical interventions, implantable cardioverter-defibrillator (ICD) placement was most common (22 patients, 4.74%), followed by left atrial thrombus removal (4 cases, 0.86%) and cryoablation (3 cases, 0.65%).

The overall mortality rate among patients on the transplant waiting list was 98 (21.1%). Those who died were significantly older (median age 54 [40; 63] years vs. 47 [33; 58] years, $p = 0.011$), were more likely to be in NYHA class IV (35.7% vs. 14.8%, $p = 0.0001$), and more frequently had DCM as the underlying cause of HF (80.6% vs. 62.8%, $p = 0.005$). Blood group AB (IV) was more frequent among deceased patients (8.16% vs. 1.37%, $p = 0.0003$), likely due to lower organ availability. Prior cardiac surgery was also more common among non-survivors (19.4% vs. 9.86%, $p = 0.010$).

Importantly, time on the waiting list was significantly longer among those who died (median 291 [147; 672] days vs. 204 [101; 494] days, $p = 0.0011$). Intra-aortic balloon pump use as a bridge to transplant was also more frequent among non-survivors (3.06% vs. 0.00%, $p = 0.008$).

Comparison of laboratory, instrumental, and functional parameters revealed additional differences. NT-proBNP levels were 2.66 times higher in deceased patients ($p = 0.0001$), and total bilirubin was 43.4% higher compared to survivors. Serum creatinine

levels were 20.5% higher ($p = 0.012$), and eGFR was 16.1% lower ($p = 0.029$) in non-survivors.

Echocardiographic parameters also differed: deceased patients had 19.1% lower LVEF, and significantly higher LV end-diastolic and end-systolic volumes (by 17.9% and 18.5%, respectively). Right heart catheterization showed higher pulmonary artery pressure (by 21.7%, $p = 0.043$), wedge pressure (by 13.1%, $p = 0.048$), and transpulmonary gradient (by 16.3%, $p = 0.042$) in non-survivors.

The 6-minute walk test distance was significantly shorter in deceased patients (173 [101; 241] meters vs. 259 [187; 359] meters, $p = 0.0009$), indicating a more severe limitation of physical capacity. Moreover, SHFM-predicted one-year survival was lower in deceased patients (53 [45; 66]% vs. 71 [63; 78]%, $p = 0.011$).

Complications were significantly more frequent among patients who died. Pulmonary embolism occurred 6.87% more often ($p = 0.0001$), and respiratory and neurological complications were 12.6% ($p = 0.0009$) and 17.1% ($p = 0.0001$) more common, respectively. Dialysis need was also more frequent in non-survivors (8.93% higher, $p = 0.0027$). Interestingly, ICD implantation was significantly less frequent in deceased patients (4.72% lower, $p = 0.049$).

A logistic regression model (area under the ROC curve = 83.5%) identified the following independent predictors of mortality on the waiting list: older age (OR 1.05, 95% CI 1.02–1.08, $p = 0.014$), NYHA class IV (OR 2.50, 95% CI 1.6–3.9, $p = 0.001$), blood group AB (IV) (OR 1.15, 95% CI 0.98–1.3, $p = 0.006$), longer waiting time (OR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p = 0.044$), urgency status I (OR 3.53, 95% CI 1.04–7.23, $p = 0.043$), higher NT-proBNP (OR 2.32, 95% CI 1.01–4.53, $p = 0.008$), elevated total bilirubin (OR 1.3, 95% CI 1.1–1.6, $p = 0.005$), and elevated pulmonary artery pressure (OR 1.09, 95% CI 1.01–1.22, $p = 0.038$).

Among complications, the strongest predictors of mortality were neurological complications (OR 12.9, 95% CI 4.9–24.4, $p = 0.014$), need for dialysis (OR 5.4, 95% CI 3.2–9.1, $p = 0.004$), and pulmonary embolism (OR 3.1, 95% CI 1.7–5.4, $p = 0.021$). Conversely, higher eGFR (OR 0.94, 95% CI 0.86–0.99, $p = 0.017$) and presence of an ICD (OR 0.86, 95% CI 0.74–0.93, $p = 0.011$) were associated with a lower risk of death.

Subsequently, a comparative analysis of complications was conducted among patients with end-stage heart failure depending on their inclusion on the transplant waiting list. During the observation period, patients in Group A were significantly less likely to require rehospitalization compared to Group B (60.1% vs. 81.9%, $p = 0.001$), with a 21.8% lower rehospitalization rate. Furthermore, the frequency of hospital admissions was lower in Group A (1.5 [1; 2] times vs. 2.5 [1; 3] times, $p = 0.001$), and the average length of hospital stay was significantly shorter (10.3 ± 4.6 days vs. 14.7 ± 6.2 days, $p = 0.002$).

Analysis of complications over the observation period also showed that patients in Group A had a significantly lower incidence of ventricular tachycardia and fibrillation by 15.6% ($p = 0.016$) compared to Group B. In addition, ICD implantation was 12.2% less frequent in Group A (4.74% vs. 16.9%, $p = 0.0001$). However, the frequency of ICD activation events did not significantly differ between the two groups (4.10% vs. 7.20%, $p = 0.210$).

Overall, cardiogenic shock developed 10.6% less frequently in Group A (12.3% vs. 22.9%, $p = 0.018$). The need for inotropic support was also lower in Group A by 21.4% (30.4% vs. 51.8%, $p = 0.001$), and the use of mechanical circulatory support devices was 6.0% lower compared to Group B (2.40% vs. 8.40%, $p = 0.012$).

The need for *de novo* renal replacement therapy was significantly lower in Group A (6.25% vs. 14.5%, $p = 0.009$), and the frequency of thromboembolic events was also significantly lower by 14.9% compared to Group B.

Another important complication in end-stage heart failure is the development of congestive pneumonia, which was significantly less frequent in Group A (11.4% vs. 31.3%, $p = 0.0001$). Consequently, the need for oxygen therapy or mechanical ventilation was also 13.0% lower in Group A (9.90% vs. 22.9%, $p = 0.0001$).

During the study period, among the 547 patients with end-stage heart failure, a total of 139 deaths occurred, resulting in an overall mortality rate of 24.5%. Hospital mortality was significantly lower in Group A by 17.6% (4.1% vs. 21.7%, $p = 0.001$), and total mortality was also significantly lower by 28.2% in Group A compared to Group B (21.1% vs. 49.4%, $p = 0.001$).

Univariate analysis identified the following significant predictors of mortality among patients with end-stage heart failure: age ≥ 60 years (OR 2.80, 95% CI 1.90–4.12, $p = 0.0001$), NYHA class III–IV (OR 2.30, 95% CI 1.50–3.53, $p = 0.0001$), need for mechanical circulatory support (OR 4.50, 95% CI 2.30–8.82, $p = 0.0002$), de novo renal replacement therapy (OR 2.00, 95% CI 1.15–3.48, $p = 0.014$), NT-proBNP $\geq 8,000$ pg/mL (OR 2.40, 95% CI 1.56–3.70, $p = 0.0011$), serum creatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ (OR 1.90, 95% CI 1.22–2.98, $p = 0.005$), and non-inclusion on the transplant waiting list (OR 3.00, 95% CI 1.98–4.55, $p = 0.0001$).

A multivariate analysis incorporating all variables with $p < 0.05$ confirmed the following independent predictors of mortality: age ≥ 60 years (OR 2.15, 95% CI 1.42–3.26, $p = 0.0003$), need for mechanical circulatory support (OR 3.87, 95% CI 1.72–8.71, $p = 0.001$), NT-proBNP $\geq 8,000$ pg/mL (OR 2.09, 95% CI 1.31–3.33, $p = 0.002$), and non-inclusion on the heart transplant waiting list (OR 2.56, 95% CI 1.62–4.04, $p = 0.0001$).

This study confirmed that inclusion of patients with end-stage heart failure on the heart transplant waiting list is associated with more favorable clinical and laboratory characteristics, lower complication rates, reduced hospitalization needs, and, most importantly, significantly lower mortality. Identified independent predictors of mortality – age ≥ 60 years, need for mechanical circulatory support, elevated NT-proBNP, and non-inclusion on the waiting list – allow for more precise risk stratification and optimization of management strategies for this high-risk patient population.

Keywords: heart failure, heart transplantation, end-stage disease, waiting list, survival, risk factors, mortality, brain natriuretic peptide, mechanical circulatory support, echocardiography, cardiac catheterization, postoperative complications.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	24
Розділ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ФОРМУВАННЯ ЛИСТА ОЧІКУВАННЯ ПРИ ТЕРМІНАЛЬНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (Огляд літератури)	28
1.1 Сучасні уявлення про поширеність, патогенез та клінічні прояви термінальної серцевої недостатності	28
1.2 Сучасні підходи до лікування термінальної серцевої недостатності	32
1.3 Формування листа очікування трансплантації серця: світовий досвід та національні особливості	39
1.4 Допомога пацієнтам з термінальною стадією серцевої недостатності, які не є кандидатами на трансплантацію серця	45
Висновки до розділу 1	48
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1 Загальна характеристика пацієнтів	50
2.2 Методи дослідження	61
2.2.1 Лабораторні методи	61
2.2.1.1 Біохімічний аналіз крові	62
2.2.1.2 Визначення NT-proBNP	62
2.2.2 Інструментальні методи	63
2.2.2.1 Електрокардіографічне дослідження	63
2.2.2.2 Ехокардіографія	63
2.2.2.3 Катетеризація правих відділів серця	64
2.2.3 Функціональні тести	65
2.2.3.1 6-хвилинний тест з ходьбою	65

2.2.3.2	Визначення максимального споживання кисню (VO ₂ max)	66
2.2.3.3	Прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model	67
2.3	Покази до включення на листок очікування трансплантації серця	67
2.4	Збір даних	68
2.5	Статистичний аналіз	69
	Висновки до розділу 2	69
Розділ 3	КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	70
3.1	Клініко-інструментальні особливості пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, яких включили на листок очікування трансплантації серця	71
3.2	Клініко-інструментальні особливості пацієнтів з термінальною хронічною серцевою недостатністю, яких не включили до листа очікування трансплантації серця	81
3.3	Порівняльний аналіз клініко-інструментальних особливостей пацієнтів залежно від включення до листа очікування трансплантації серця	89
	Висновки до розділу 3	97
Розділ 4	АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ	99
4.1	Аналіз ускладнень та факторів ризику летальності пацієнтів, що перебували на листі очікування трансплантації серця	99
4.2	Аналіз виживання пацієнтів на листку очікування трансплантації серця	110
	Висновки до розділу 4	113

Розділ 5	АНАЛІЗ ВПЛИВУ ВКЛЮЧЕННЯ ДО ЛИСТА ОЧІКУВАННЯ	115
	ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ	
	ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	
5.1	Аналіз ускладнень серед пацієнтів з хронічною серцевою	115
	недостатністю залежно від включення до листа очікування	
	трансплантації серця	
5.2	Аналіз факторів ризику летальності серед пацієнтів з	124
	хронічною серцевою недостатністю залежно від включення	
	до листа очікування трансплантації серця	
	Висновки до розділу 5	128
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	130
	ВИСНОВКИ	151
	ПРАКТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ	153
	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	154
	ДОДАТОК А	187
	ДОДАТОК Б	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

6-ХТзХ	– 6-хвилинний тест з ходьбою
АГ	– артеріальна гіпертензія
АДГ	– антидіуретичний гормон
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– блокатор рецепторів ангіотензину
ВАБК	– внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор
ВВС	– вроджені вади серця
ВКА	– вітамін К антагоніст
ВШ	– відношення шансів
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ДКМП	– дилатаційна кардіоміопатія
ДІ	– довірчий інтервал
ЄДІСТ	– Єдина державна інформаційна система трансплантації
ЗНТ	– замісна ниркова терапія
іАПФ	– інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІКМП	– ішемічна кардіоміопатія
ІМТ	– індекс маси тіла
КДО ЛШ	– кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КПВС	– катетеризація правих відділів серця
КСО ЛШ	– кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
ЛСО	– легеневий судинний опір
ЛШ	– лівий шлуночок
МПК	– механічна підтримка кровообігу
МРА	– антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
НПВ	– нижня порожниста вена

ОМТ	– оптимальна медикаментозна терапія
ППТ	– площа поверхні тіла
РАС	– ренін-ангіотензинова система
СВ	– серцевий викид
СН	– серцева недостатність
СНС	– симпатична нервова система
СРБ	– С-реактивний білок
сТЛА	– систолічний тиск у легеневій артерії
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ТЗЛА	– тиск заклинювання легеневої артерії
ТЛА	– тиск у легеневій артерії
ТПГ	– транспульмональний градієнт
ТСН	– термінальна серцева недостатність
УЦТК	– Український центр трансплант-координації
ФВ	– фракція викиду
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦВТ	– центральний венозний тиск
ЦД	– цукровий діабет
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
АНА	– American Heart Association
ARNI	– антагоніст рецепторів ангіотензину-неприлізину
BTC	– bridge to candidacy (міст до включення у лист очікування)
BTT	– bridge to transplantation (міст до трансплантації)
DT	– destination therapy (кінцева терапія)
ЕКМО	– екстракорпоральна мембранна оксигенація
ESC	– European Society of Cardiology (Європейське кардіологічне товариство)

HbA1c	–	глікований гемоглобін
HFSS	–	heart failure survival score
HU	–	high urgency (висока терміновість)
ICD	–	implantable cardioverter-defibrillator (імплантований кардіовертер-дефібрилятор)
LVAD	–	left ventricular assist device (допоміжний пристрій лівого шлуночка)
NT-proBNP	–	N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного пептиду
NYHA	–	New York Heart Association (класифікація функціональних класів серцевої недостатності)
RVAD	–	right ventricular assist device (допоміжний пристрій правого шлуночка)
SGLT2	–	інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу
SHFM	–	Seattle Heart Failure Model
SpO ₂	–	Saturation of Peripheral Oxygen (Сатурація периферійного кисню)
TAPSE	–	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
UNOS	–	United Network for Organ Sharing
VAD	–	ventricular assist device (шлуночковий допоміжний пристрій)
VO ₂ max	–	максимальне споживання кисню

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з основних проблем в системі охорони здоров'я у всьому світі, в тому числі і в Україні [1]. За даними національних реєстрів європейських країн та епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН серед дорослого населення становить 1-5 % та зростає пропорційно до віку, в осіб віком понад 65 років вона становить 10 % [2].

Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів помирає протягом 5 років, а у хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50 % [3]. Лікування хворих з ХСН потребує значних коштів від загальних витрат на охорону здоров'я в індустріально розвинених країнах, 2/3 з яких припадають на стаціонарне лікування пацієнтів, госпіталізованих з приводу декомпенсації кровообігу [4]. З огляду на негативну демографічну тенденцію, в тому числі і в Україні, до зростання питомої ваги населення старших вікових груп, питання щодо надання медичної допомоги хворим з ХСН набуває дедалі більшої актуальності [5].

Навіть при використанні надсучасних методів лікування, прогресування серцевої недостатності призводить до зростання випадків декомпенсації і кількості госпіталізацій, що призводить до збільшення доз і кількості препаратів [6]. В кінцевій стадії декомпенсації серцевої діяльності пацієнти стають несприйнятливими до проведення консервативної терапії, що може потребувати більш радикальних методів лікування, таких як трансплантація серця або використання пристроїв для механічної підтримки кровообігу (МПК) [7].

На сьогоднішній день трансплантація серця вважається золотим стандартом лікування термінальної стадії серцевої недостатності [8]. З 2021 року в Україні запрацювала Єдина державна інформаційна система трансплантації органів [9]. На сьогодні, в Україні органну трансплантацію проводять 32 медичних заклади. За даними Українського центру трансплант-координації на сьогоднішній день в листі очікування трансплантації знаходиться 2161 пацієнт, серед них 348 пацієнтів очікують на трансплантацію серця (данні УЦТК) [10].

Мета і завдання дослідження.

Мета

Покращити лікування пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності шляхом удосконалення підходів до тактики ведення та розробки науково обґрунтованих критеріїв формування листа очікування трансплантації серця.

Завдання дослідження

1. Вивчити клініко-інструментальні характеристики пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації.
2. Проаналізувати вплив включення до листа очікування трансплантації серця на перебіг і результати лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю.
3. Оцінити ускладнення та виживаність пацієнтів, які перебувають у листі очікування трансплантації серця.
4. Визначити прогностичне значення ключових клініко-лабораторних та інструментальних показників для прогнозування виживаності пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності.
5. Обґрунтувати критерії відбору пацієнтів для листа очікування трансплантації серця та запропонувати шляхи оптимізації тактики їх лікування.

Об'єкт дослідження: термінальна стадія хронічної серцевої недостатності.

Предмет дослідження: вплив методів лікування на показники гемодинаміки, гематологічні та біохімічні зміни, інструментальні показники у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності.

Методи дослідження:

- Загальноклінічні методи (об'єктивний огляд, фізикальне обстеження).
- Клініко-біохімічні дослідження крові (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного пептиду).
- Інструментальні методи дослідження (коронарографія, катетеризація правих відділів серця та легеневих судин, електрокардіограма, ехокардіографія).
- Тести з фізичним навантаженням (6-хв тест з ходьбою).

- Шкали прогнозування однорічного виживання (Seattle Heart Failure Model)
- Статистичний аналіз (t-критерій Стюдента, χ^2 -критерій, тест Фішера, логістична регресія).

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше комплексно проаналізовано сучасні підходи до формування листа очікування трансплантації серця при термінальній серцевій недостатності з урахуванням національної специфіки та світового досвіду.
2. Встановлено клініко-інструментальні особливості пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації серця.
3. Визначено основні фактори ризику розвитку ускладнень і летальних наслідків серед пацієнтів, які перебувають на листі очікування трансплантації серця.
4. Доведено вплив включення до листа очікування на перебіг захворювання, частоту ускладнень і показники виживаності хворих із хронічною серцевою недостатністю.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблені та науково обґрунтовані підходи до формування листа очікування трансплантації серця можуть бути використані для оптимізації відбору пацієнтів у клінічній практиці трансплантологічних центрів України. Визначені клініко-інструментальні критерії дозволяють своєчасно і більш обґрунтовано приймати рішення щодо включення пацієнтів до листа очікування або вибору альтернативних методів лікування. Отримані результати дослідження планується впровадити в навчальний процес для інтернів і курсантів кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ України імені П. Л. Шупика, а також застосовувати у клінічній практиці кардіохірургічних відділень лікарень та спеціалізованих кардіохірургічних центрів.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Під керівництвом наукового керівника визначено напрям, сформульовано мету й завдання дослідження. Автор самостійно проаналізував сучасну літературу, провів інформаційний і патентний пошук, виконав клінічні спостереження, аналіз

архівних даних і результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Усі розділи роботи, основні положення, висновки та практичні рекомендації написані дисертантом. Автор підготував наукові публікації, виступи та організував впровадження результатів у практику навчальних і лікувальних закладів України.

Науковий керівник к.мед.н., доц. Ященко Н.О., д.мед.н., проф. Тодуров Б.М. та к.мед.н. Ковтун Г.І. є співавторами окремих публікацій, підготовлених за матеріалами дослідження. У співавторстві дисертант відповідає за дизайн дослідження, збір і аналіз матеріалу та безпосереднє виконання досліджень за обраною методикою.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 4 наукових публікацій: 4 – у спеціалізованих фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, причому 3 з них входять до наукометричної бази Scopus. Опубліковані тези в матеріалах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури кількістю 202 одиниць та додатків.

Розділ 1.

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ФОРМУВАННЯ ЛИСТА ОЧІКУВАННЯ ПРИ ТЕРМІНАЛЬНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (Огляд літератури)

На сьогодні, серцева недостатність (СН) вважається однією з провідних причин захворюваності, госпіталізації та смертності у світі [11,12]. Незважаючи на значні успіхи у фармакологічному та інтервенційному лікуванні, у значної частки пацієнтів розвивається термінальна стадія захворювання, що потребує застосування механічної підтримки кровообігу або трансплантації серця [13,14].

Термінальна серцева недостатність (ТСН) є значним викликом для суспільства, оскільки такі пацієнти вимагають високотехнологічного лікування, координації мультидисциплінарної команди, а також участі у системі розподілу донорських органів [15,16]. При цьому важливим етапом трансплантаційного менеджменту є формування листа очікування, яке повинно ґрунтуватися на об'єктивних медичних, етичних та соціальних критеріях.

1.1 Сучасні уявлення про поширеність, патогенез та клінічні прояви термінальної серцевої недостатності

На сьогодні захворюваність на серцеву недостатність у Європі становить приблизно 3 випадки на 1000 людино-років (для всіх вікових груп) або близько 5 випадків на 1000 людино-років серед дорослих [17,18]. Як зазначає ряд досліджень у розвинених країнах скоригована на вік захворюваність на серцеву недостатність, знижується, що, вважається, пов'язано з кращим контролем серцево-судинних захворювань, однак через старіння населення, загальна захворюваність продовжує зростати [19,20,21,22].

Загалом, поширеність серцевої недостатності, за наявними даними, складає 1–2% серед дорослого населення [23,24,25,26].

Оскільки більшість досліджень охоплюють лише виявлені та діагностовані випадки, реальна поширеність як зазначають van Riet EE та співавт., ймовірно, є

вищою [27]. Крім того, у дослідженнях показано, що поширеність ТСН суттєво зростає з віком: від приблизно 1% серед осіб молодших за 55 років до понад 10% серед осіб віком 70 років і старше [28,29,30,31].

Як показало дослідження Koh AS та співавт., серед усіх пацієнтів із серцевою недостатністю приблизно 50% мають СН зі зниженою фракцією викиду, тоді як решта 50% – СН із збереженою або помірно зниженою фракцією викиду [32].

У свою чергу, дані Європейського реєстру ESC Long-Term Registry в амбулаторній практиці свідчать, що 60% пацієнтів мають СН зі зниженою фракцією викиду, 24% – СН із збереженою фракцією викиду, та 16% – СН з помірно зниженою фракцією викиду [33].

Варто зазначити, що серцева недостатність – це не окремий патологічний діагноз, а клінічний синдром, який включає характерні симптоми (наприклад, задишку, набряки гомілок та втому), що можуть супроводжуватися об'єктивними ознаками (наприклад, підвищенням тиску в яремній вені, вологими хрипами в легенях та периферичними набряками) [34,35]. Даний синдром обумовлений структурним та/або функціональним ураженням серця, яке призводить до підвищення внутрішньосерцевого тиску та/або недостатнього серцевого викиду у стані спокою чи під час фізичного навантаження.

Визначення етіології основного порушення функції серця є обов'язковим етапом у діагностиці серцевої недостатності, оскільки конкретна патологія визначає подальшу тактику лікування. Найчастіше серцева недостатність є наслідком дисфункції міокарда: систолічної, діастолічної або обох одночасно. Однак патологія клапанів, перикарда, ендокарда, а також порушення ритму та провідності серця також можуть спричиняти або сприяти розвитку серцевої недостатності [36].

Загалом, серцева недостатність характеризується порушеннями структури та функції серця, що на пізніх стадіях призводить до зниження серцевого викиду (гіпоперфузія) та/або накопичення рідини (конгестія) [37,38].

На початку розвитку серцевої недостатності серцевий викид (СВ) підтримується за допомогою механізму Франка-Старлінга, що супроводжується

дилатацією лівого шлуночка та потовщенням стінки. Надалі, як зазначають Kemp CD та Conte JV контрактильність міокарда знижується, що характеризується зменшенням ударного об'єму [39].

З іншого боку для підтримки серцевого викиду спостерігається компенсаторне підвищення частоти серцевих скорочень, що в кінцевому підсумку також не здатне підтримати належний СВ. Варто зазначити, що існують два основні шляхи, які приймають участь у патогенезі серцевої недостатності, а саме – це симпатична нервова система (СНС) та ренін-ангіотензинова система (РАС) [40]. Ці системи тісно пов'язані між собою та можуть активувати одна одну, що веде до хронічного зростання об'єму циркулюючої крові. Надалі зміни в міокарді призводять до зниження чутливості до цих адаптивних механізмів, що, в свою чергу, спричиняє зниження СВ.

У нормальних умовах СНС пригнічується завдяки впливу барорецепторів високого тиску та механорецепторів низького тиску в серці. Проте при серцевій недостатності ці гальмівні механізми послаблюються через підвищення тиску в лівому шлуночку та зниження тиску на рівні барорецепторів, що призводить до надмірної активації СНС. На початкових стадіях це сприяє збільшенню частоти серцевих скорочень і підвищенню скоротливої здатності міокарда, допомагаючи підтримувати серцевий викид. Однак з часом чутливість β -адренорецепторів знижується, запаси норадреналіну виснажуються, а також посилюються процеси гіпертрофії, фіброзу та некрозу кардіоміоцитів [41,42].

Крім того, ниркова гіпоперфузія на фоні постійної активації СНС призводить до підвищеного вивільнення реніну з нирок та, відповідно, до активації ренін-ангіотензинової системи. Ангіотензиноген, який синтезується у печінці, перетворюється на ангіотензин I, який далі під дією ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) трансформується в ангіотензин II. Ангіотензин II сприяє затримці натрію (та води) на рівні нирок, викликає вазоконстрикцію, стимулює вивільнення антидіуретичного гормону (АДГ), що призводить до посилення спраги, а також стимулює секрецію альдостерону, який, у свою чергу, ще більше підсилює затримку натрію, гіпертрофію та фіброз [43].

Що стосується перебігу СН, то прогноз пацієнтів із СН значно покращився з часу публікації перших клінічних досліджень декілька десятиліть тому [44]. Однак, попри цей прогрес, загалом прогноз залишається несприятливим, причому якість життя таких пацієнтів суттєво знижена. Важливо зазначити, що покращення виживаності спостерігається переважно серед пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду, причому показники летальності в обсерваційних дослідженнях є вищими, ніж у клінічних випробуваннях. Зокрема, за даними дослідження Gerber Ута співавт., рівень летальності через 1 рік та через 5 років після встановлення діагнозу для всіх типів серцевої недостатності становив відповідно 20% та 53% у період з 2000 по 2010 роки в когорті округу Олмстед [45]. В іншому дослідженні Tsao CW та співавт., яке об'єднало дані Фремінгемського дослідження серця (FHS) та Кардіоваскулярного дослідження здоров'я (CHS), було зафіксована летальність на рівні 67% впродовж 5 років після встановлення діагнозу [46].

Цікавими також виявилися результати дослідження Chioncel O та співавт., у якому попри менш активне застосування доказових методів лікування, жінки демонструють кращу виживаність порівняно з чоловіками [33].

Варто зазначити, що зміни фракції викиду лівого шлуночка з часом є досить поширеними. Пацієнти, у яких стан прогресує від СН з помірно зниженої ФВ ЛШ до зниженої ФВ ЛШ, мають гірший прогноз порівняно з тими, у кого фракція викиду залишається стабільною або переходить до вищої категорії [47,48,49,50,51].

Ряд досліджень, проведених в різних країнах, показали, що з 1980 по 2000 роки виживаність пацієнтів із СН суттєво покращилася, однак цей позитивний тренд не змінювався впродовж наступних років [52,53,54,55].

Загалом, як показали Barasa A та співавт. після встановлення діагнозу пацієнти із серцевою недостатністю в середньому госпіталізуються приблизно один раз на рік [52]. Так, з 2000 по 2010 рік у когорті округу Олмстед середній рівень госпіталізацій становив 1,3 випадку на одну людину в рік, причому більшість (63%) госпіталізацій були зумовлені несерцевими причинами [45]. У свою чергу дослідження, проведені в кількох європейських країнах та США, показали, що

рівень госпіталізацій з приводу серцевої недостатності досягав максимуму в 1990-х роках, після чого почав знижуватися [56,57,58].

Однак, за даними нещодавнього дослідження в Сполученому Королівстві (1998–2017 рр.), скориговані на вік показники перших госпіталізацій зросли на 28% як для госпіталізацій з будь-якої причини, так і безпосередньо з приводу серцевої недостатності, а рівень несерцевих госпіталізацій зріс на 42% [59]. Ці показники були вищими серед жінок, ймовірно, через більшу поширеність супутніх захворювань.

Варто також зазначити, що ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом у 1,5 рази вищий порівняно з особами без діабету. Також у дослідженні Mosterd A та співавт. було встановлено, що фібриляція передсердь, вищий індекс маси тіла, підвищений рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та знижена швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) виступали значними предикторами госпіталізацій з приводу серцевої недостатності [60]. Більше того, як прогнозують Al-Mohammad A та співавт. через зростання чисельності населення, його старіння та збільшення поширеності супутніх захворювань, загальна кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності суттєво зростатиме у майбутньому – можливо, на 50% протягом наступних 25 років [61].

1.2 Сучасні підходи до лікування термінальної серцевої недостатності

Лікування ТСН є складним багаторівневим процесом, що включає фармакологічну терапію, механічну підтримку кровообігу та розгляд трансплантації серця як радикального варіанту лікування [62].

Фармакотерапія є основою лікування пацієнтів із СН і повинна бути призначена першочергово – до розгляду можливості використання механічних пристроїв підтримки кровообігу та паралельно з немедикаментозними втручаннями. Виділяють три основні цілі лікування таких пацієнтів: зниження смертності, профілактика повторних госпіталізацій, пов'язаних із погіршенням

серцевої недостатності, покращення клінічного стану, фізичної витривалості та якості життя пацієнтів [42,63].

Так, як зазначають у ряді досліджень, медикаментозна терапія суттєво змінила прогноз пацієнтів із СН [64,62]. Зокрема, на сьогодні основними чотирма складовими лікування СН є:

- бета-блокатори,
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) / антагоністи рецепторів ангіотензину-неприлізину (ARNI) — сакубітрил/валсартан або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА),
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА),
- інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу (SGLT2) [65].

Більше того, результати досліджень Monzo L та співавт. (2023) і Tomasoni D та співавт. (2022) підкреслюють, що ефективність оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) серцевої недостатності є переконливим аргументом на користь якнайшвидшого її призначення, що дозволяє поліпшити прогноз і знизити ризик ускладнень [66,67]. В той же час, незважаючи на наявність різних стратегій впровадження ОМТ СН, частота призначення та досягнення цільових доз залишаються незадовільними [67,68,69,70,71,72,73,74].

Так, на призначення ОМТ СН можуть впливати різні фактори. Зокрема, Fauvel C та співавт. (2023) виявили суттєві відмінності у веденні пацієнтів із серцевою недостатністю між кардіологами та лікарями інших спеціальностей, що підтверджує доцільність навчання лікарів для покращення їхньої обізнаності та, відповідно, результатів лікування пацієнтів [75].

Як зазначають Averbuch T. та співавт. (2023) важливою проблемою також є нерівномірний доступ до сучасної терапії (фармацевтична нерівність), особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де доступність та фінансова спроможність отримати ОМТ СН значно гірші порівняно з країнами з високим рівнем доходу, навіть попри вищу вартість препаратів у цих країнах [76].

Аналіз доступу пацієнтів до ОМТ СН у дослідженні Cappelletto C та співавт. (2023) показав, що пацієнти з ожирінням асоціювалося з більшою ймовірністю призначення всіх основних препаратів і досягнення їхньої цільової дози [77].

У свою чергу, хронічна хвороба нирок (ХХН) та гіперкаліємія часто розглядаються як причини недостатнього призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Так, у дослідженні Janse RJ та співавт. (2022) серед 31 668 пацієнтів із СН супутня ХХН асоціювалася зі зниженням частоти призначення певних препаратів з доведеною ефективністю. Більше того низькі показники призначення цих препаратів спостерігалися навіть у пацієнтів із рівнями розрахункової ШКФ, при яких такі препарати рекомендовані та мають доведену користь [78].

Дослідження Guidetti та співавт. продемонструвало безпечність призначення МРА у пацієнтів із тяжкою ХХН [79]. Крім того згідно з проведеним аналізом досліджень PARADIGM-HF та PARAGON-HF, Mc Causland FR та співавт. (2023) продемонстрували, що сакубітріл/валсартан знижував ризик тяжких ниркових ускладнень незалежно від початкової функції нирок порівняно з валсартаном або еналаприлом [80].

Варто зазначити, що хоча пост-хок аналізи досліджень EMPHASIS-HF та TOPCAT показали невелике гостре зниження ШКФ (на 2,4 та 2,0 мл/хв/1,73 м² відповідно) після початку лікування МРА, однак надалі функція нирок залишалася стабільною протягом подальшого спостереження [81]. Крім того, ретроспективне дослідження на основі даних Тайванського національного реєстру медичного страхування (NHIRD) виявило, що призначення МРА асоціювалося зі зниженням серцево-судинної та загальної смертності навіть у пацієнтів із серцевою недостатністю та термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на програмному гемодіалізі [82].

Як показали дослідження Butler J та співавт. (2022) використання калій-зв'язуючих препаратів є новою терапевтичною опцією, яка може сприяти безпечному титруванню основних препаратів при серцевій недостатності [83, 84].

Загалом, модуляція РААС та СНС за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або інгібіторів рецепторів ангіотензину – неприлизину, β -блокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів довела свою ефективність у зниженні смертності, зменшенні ризику госпіталізацій через серцеву недостатність та покращенні симптомів у пацієнтів із СН. Ці препарати є основою фармакотерапії СН. Трійка ІАПФ/ARNI, β -блокатори та МРА рекомендується як базисна терапія для всіх пацієнтів із СН, якщо до них немає протипоказань або непереносимості [85,86,87].

Важливо титрувати препарати до цільових доз, що застосовувалися у клінічних дослідженнях, або до максимально переносимих доз. Рекомендації також передбачають можливість використання ARNI (наприклад, сакубітріл/валсартан) як заміну ІАПФ у пацієнтів, які залишаються симптомними на фоні терапії ІАПФ, β -блокатором та МРА. Більше того, як показало дослідження TRANSITION, ARNI можуть розглядатися як терапія першої лінії замість ІАПФ [88,89].

Як альтернатива у випадках непереносимості ІАПФ або ARNI можуть застосовуватися блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Також дослідження McMurray JJV та співавт. (2019) та Packer M та співавт. (2020) показали, що застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2-інгібітори), зокрема дапагліфлозин та емплагліфлозин, при додаванні до стандартної терапії (ІАПФ/ARNI, β -блокатор, МРА) знижують ризик серцево-судинної смертності та прогресування серцевої недостатності [87,90]. За відсутності протипоказань або непереносимості дапагліфлозин або емплагліфлозин рекомендуються всім пацієнтам із СН, які вже отримують базову терапію, незалежно від наявності цукрового діабету.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА), такі як спіронолактон та еплеренон, також продемонстрували зниження захворюваності та смертності на додаток до ІАПФ і бета-блокаторів у пацієнтів із СН залежно від функціонального класу за NYHA та фракції викиду. Як зазначають Pitt B та співавт. (1999) лікування завжди має бути індивідуалізованим, однак включення одного з цих препаратів до базової терапії може забезпечити додаткову користь [91].

Також зважаючи на позитивний вплив на захворюваність та смертність у дослідженнях Taylor AL та співавт. (2004) та Carson P та співавт. (1999) в певних клінічних ситуаціях можуть бути додані до терапії СН вазодилататори [55, 92].

Крім того для зменшення захворюваності у пацієнтів можуть призначатися додаткові препарати для зняття клінічної симптоматики. Так, пацієнтам із клінічними ознаками та симптомами перевантаження рідиною призначають діуретики для мобілізації та виведення надлишкової рідини, причому петльові діуретики вважаються препаратами першого вибору, але при розвитку резистентності до них можна додати тіазидні діуретики [93].

Більше того для полегшення симптомів та зменшення захворюваності може бути призначений дигоксин [94]. Хоча цей препарат не впливає на зниження смертності, однак як продемонструвала The Digitalis Investigation Group (DIG), застосування даного препарату ефективно зменшувало кількість госпіталізацій через загострення СН [95].

Ще одним препаратом, котрий може бути доданий до лікування пацієнтів з СН є івабрадин, а саме його застосування показане у випадку розвитку стійкої тахікардії при прийомі бета-блокаторів або при їх непереносимості. Як зазначають дослідження Fox K та співавт. (2010) та Swedberg K та співавт. (2008) прийом івабрадину додатково знижує захворюваність, смертність і частоту госпіталізацій у цих пацієнтів, оскільки підвищена частота серцевих скорочень (понад 70 уд/хв) асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинної смерті, госпіталізацій через серцеву недостатність, інфаркту міокарда та необхідності коронарної реваскуляризації [96, 97]. З огляду на результати цих досліджень, івабрадин слід розглядати як додатковий препарат у вибраних пацієнтів із персистуючою тахікардією, незважаючи на терапію бета-блокаторами [98].

У пацієнтів із рефрактерною серцевою недостатністю застосовуються засоби тимчасової або постійної МПК: внутрішньоаортальна балонна контрапульсація, екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), шлуночкові допоміжні пристрої (*ventricular assist device – VAD*). Останні можуть використовуватися як

"міст до трансплантації" або як кінцевий метод лікування у випадках, коли трансплантація неможлива.

У ряді досліджень застосування МПК асоціюється із покращенням виживаності та симптоматики у пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю [99, 100].

Так, короткотривала МПК показана для відновлення критичного порушення перфузії життєво важливих органів та гіпоксії у пацієнтів із кардіогенним шоком. Ці пристрої застосовуються на обмежений період – від кількох днів до кількох тижнів. Основна мета – підтримати перфузію головного мозку та життєвоважливих органів, відкоригувати ацидоз та поліорганну недостатність до моменту, коли стане зрозумілим подальший клінічний шлях: відновлення функції серця, перехід до довготривалої МПК або трансплантації серця, чи, у деяких випадках, – вибір паліативної тактики [101].

У свою чергу довготривала МПК показана у когорті пацієнтів, у яких медикаментозна терапія є недостатньою або у яких короткотривала МПК не призвела до відновлення серцевої функції чи клінічного покращення [102]. Її мета – продовжити життя, покращити якість життя, забезпечити час до трансплантації серця (міст до трансплантації – Bridge to Transplantation, BTT), усунути тимчасові протипоказання до трансплантації (міст до включення на листок очікування – Bridge to Candidacy, BTC) або слугувати як кінцева терапія (Destination Therapy, DT) [103-107]. Пацієнти без незворотних уражень інших органів (крім серця), стан яких стабілізувався після проведення короткотривалої МПК, також можуть бути кандидатами на довготривалу МПК [108].

Загалом, на сьогодні, 2-річна виживаність пацієнтів, яким імплантовані сучасні VAD, є схожою з результатами після трансплантації серця, хоча ускладнення можуть суттєво впливати на якість життя. Так, за даними досліджень серед пацієнтів з LVAD актуарна виживаність становила 80% через 1 рік та 70% через 2 роки [109, 110]. Більше того у дослідженні MOMENTUM 3, проведеного . Mehra MR та співавт. (2018) 2-річна виживаність становила 84,5%, причому виживаність без тяжкого інсульту або потреби в повторній операції через

несправність LVAD складала 76,9% [111]. У цьому дослідженні частота повторних операцій для заміни пристрою через несправність становила лише 2,3% протягом 24 місяців, а ризик заміни насоса через тромбоз – лише 0,6% на 24 місяці [111].

Крім того, аналіз даних з реєстру ELEVATE щодо використання повністю магнітно левітуючих LVAD із центрифуговим потоком, проведений Zimpfer D та співавт. (2020) продемонстрував 2-річну виживаність на рівні 74,5%, з частотою шлунково-кишкових кровотеч 9,7%, інсультів 10,2% та тромбозу помпи 1,5% [112].

Згідно з реєстром IMACS, було запропоновано нову комбіновану кінцеву точку, яка враховує не лише виживаність, а й якість життя та частоту ускладнень у пацієнтів з СН. Так, за даними Goldstein DJ та співавт. (2019) концепція «жити якісно через рік» (living well at one year), яка включала відсутність смерті, інсульту, значної кровотечі, необхідності імплантації RVAD, заміни насоса чи інфекції пристрою протягом першого року, досягалася у 56,8% пацієнтів з LVAD [113].

В той же час єдиним ефективним методом лікування для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю, які не відповідають на оптимальну медикаментозну терапію та на МПК вважається трансплантація серця. Загалом, основними показами до проведення трансплантації є виражена симптоматика, незворотне зниження серцевого викиду, високі рівні натрійуретичних пептидів та часті госпіталізації через серцеву декомпенсацію. Як зазначають Lund LH та співавт. (2013) та Khush KK та співавт. (2019) однорічна виживаність після трансплантації серця складає близько 90%, причому медіана виживаності визначається на рівні приблизно 12,5 років [114,115]. Більше того трансплантація серця суттєво покращує якість життя та функціональний статус пацієнтів, хоча, як зазначають Lund LH та співавт. (2013), з невідомих причин відсоток пацієнтів, які повертаються до роботи, є нижчим, ніж очікувалося [114].

Основним обмеженням для проведення трансплантації серця залишається дефіцит донорських органів. У зв'язку з цим критерії донора були розширені, зокрема підвищено верхню межу віку донора, особливо в Європі. Також необхідним є ретельний відбір реципієнтів з урахуванням їхньої очікуваної

тривалості життя до та після трансплантації, яка значною мірою залежить від передопераційного стану та супутньої патології.

1.3 Формування листа очікування трансплантації серця: світовий досвід та національні особливості

Формування листа очікування трансплантації серця є важливим етапом, який визначає справедливий та ефективний розподіл донорських органів. У більшості країн використовуються мультифакторні системи пріоритизації, що враховують тяжкість клінічного стану, тип та розмір серця, групу крові, наявність сенсibiliзації, географічну відстань до донора та тривалість перебування у листі очікування.

Зокрема, у США впроваджена шестирівнева система пріоритету листа очікування на трансплантацію серця, яку адмініструє UNOS (United Network for Organ Sharing) [116]. Ця система діє з 2018 року та була розроблена для більш точного відображення клінічної терміновості стану пацієнтів і забезпечення справедливішого розподілу донорських органів. Статус 1 призначається пацієнтам у найкритичнішому стані, зокрема тим, хто перебуває на вено-артеріальній ЕКМО, має повністю імплантоване штучне серце або потребує механічної вентиляції поряд із високодозовою інотропною підтримкою. Статус 2 включає пацієнтів із тимчасовими пристроями підтримки кровообігу (наприклад, внутрішньоаортальною балонною контрапульсацією або катетерною підтримкою правого шлуночка). У статуси 3-4 потрапляють пацієнти з імплантованими довготривалими VAD-системами, які мають ускладнення або перебувають у стабільному, але тяжкому стані. Статуси 5 і 6 відповідають менш тяжким клінічним ситуаціям або стабільному стану з мінімальною підтримкою. Така градація дозволяє надавати перевагу найважчим пацієнтам, водночас оптимізуючи використання донорських органів і зменшуючи смертність у черзі.

Європейські системи (Eurotransplant, Scandiatransplant) мають подібні підходи з урахуванням національних та регіональних особливостей [117].

Так, у системі Scandiatransplant трансплантація серця організована на основі чітко визначених пріоритетів, що відображають тяжкість стану пацієнта та наявність підтримуючої терапії [118]. Найвищий пріоритет – Priority 0 – надається пацієнтам із короткочасною механічною підтримкою (наприклад, ЕСМО чи відцентрові насоси), у яких вичерпано всі інші варіанти лікування, або пацієнтам із несправністю імплантованих насосів чи неконтрольованими інфекціями пристроїв. До цієї категорії також входять діти до 16 років, які перебувають на безперервній інотропній підтримці, або мають понад 12 місяців підтримки довгостроковим VAD. Пацієнти з вагою < 25 кг, що перебувають у лікарні з довготривалим VAD, можуть бути включені до Priority 0 через 90 днів після імплантації навіть без ускладнень. Priority 1 – не застосовується для пацієнтів з ТСН. Priority 2 – це ті, хто є придатним до трансплантації, а Priority 3 – пацієнти, які наразі не можуть бути трансплантовані.

У системі Eurotransplant пацієнти в листі очікування на трансплантацію серця класифікуються за статусами залежно від медичної терміновості [119]. Найвищим рівнем є High Urgency (HU) – статус, який присвоюється пацієнтам у критичному стані, що потребують термінової трансплантації через загрозу життю, наприклад, при тяжкій серцевій недостатності з органною дисфункцією та залежністю від катехоламінів або підтримки за допомогою ЕКМО чи механічних пристроїв. HU-статус надається лише після ретельного аудиту національним або міжнародним комітетом Eurotransplant. Інші пацієнти мають регулярний статус (Regular), що означає стабільний, хоча й тяжкий, стан, який дозволяє очікування трансплантації без негайної загрози для життя. Крім того, існує статус Accepted for Transplantation, що засвідчує включення до активного листа очікування, та Temporarily Not Transplantable, який присвоюється пацієнтам, які тимчасово не можуть бути прооперовані через протипоказання чи нестабільність.

В Україні система формування листа очікування трансплантації серця перебуває на етапі розвитку. Так, закон України № 2427-VIII від 17 травня 2018 р. «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» – основоположний нормативний акт, який визначає правові засади, цілі,

повноваження органів влади та принципи функціонування системи трансплантації, включно з передбаченням ведення Єдиної державної інформаційної системи трансплантації (ЄДІСТ) і заходів щодо інформаційної політики для підвищення поінформованості громадян про донорство [120].

Впровадження ЄДІСТ, яка забезпечує прозорість черговості, централізований облік реципієнтів та координацію процесу трансплантації. За законом (ст. 11 Закону України № 2427-VIII від 17.05.2018) забезпечує пошук і підбір пар в автоматичному режимі [121].

Відповідно до Наказу МОЗ України № 1500 від 21.07.2021 (із доповненнями № 1041 та № 1186), вимоги до статусу екстреності для реципієнтів у листі очікування на трансплантацію серця поділяються на шість рівнів залежно від тяжкості стану [122]. Статус I включає пацієнтів на вено-артеріальній ЕКМО з критичними показниками (низький систолічний тиск, серцевий індекс, підвищений легеневий капілярний тиск), хворих із неендоваскулярними бівентрикулярними підтримуючими пристроями під постійним наглядом, а також пацієнтів з імплантованими механічними насосами, які мають загрозливі шлуночкові аритмії, не піддавані альтернативному лікуванню і з кількома епізодами фібриляції або тахікардії за останні 14 днів.

Статус II охоплює хворих з неендоваскулярними пристроями підтримки лівого шлуночка, пацієнтів із повним штучним серцем або допоміжними пристроями правого чи єдиного шлуночка, осіб із нефункціональними пристроями, черезшкірними ендоваскулярними насосами, внутрішньоаортальною балонною контрапульсацією до 14 днів, а також з рецидивуючими стійкими шлуночковими аритміями, що не піддаються іншим методам лікування.

Статус III стосується пацієнтів з імплантованими насосами, які потребують частих стаціонарних лікувань або мають ускладнення, а також хворих на ЕКМО понад 7 днів чи з балонною контрапульсацією понад 14 днів. Статус IV включає гемодинамічно стабільних пацієнтів з насосами, які госпіталізуються не частіше рази на місяць, отримують інотропи без інвазивного моніторингу, мають

неоперабельні вроджені вади серця, рефрактерну ішемічну хворобу, кардіоміопатії без альтернативного лікування, а також потребують ретрансплантації.

Статус V призначений пацієнтам, які одночасно перебувають у листі очікування ще на один орган. Статус VI охоплює усіх інших кандидатів на трансплантацію серця, які не відповідають вищезазначеним категоріям.

Світовий досвід доводить, що успішна організація листа очікування потребує комплексного підходу, ефективної логістики, наявності спеціалізованих центрів, законодавчого регулювання та активної інформаційно-просвітницької роботи з населенням. Оцінка кандидатів на трансплантацію серця є міждисциплінарним процесом, який поєднує медичні, психосоціальні, екологічні та генетичні чинники [123,124]. Оскільки наявність одного або кількох клінічних ознак чи симптомів термінальної серцевої недостатності асоціюється з поганим прогнозом, виявлення таких клінічних індикаторів має стати підставою для своєчасного направлення пацієнта на консультацію та оцінку щодо трансплантації серця [125]

Раннє виявлення цих клінічних маркерів є ключовим для своєчасного направлення на трансплантаційну оцінку, оскільки пізнє виявлення може призвести до того, що пацієнт буде визнаний надто тяжким для проведення трансплантації. Загалом, результати, отримані під час тестів з фізичним навантаженням, мають високу прогностичну цінність у амбулаторних пацієнтів із серцевою недостатністю, які розглядаються як кандидати на трансплантацію серця. У пацієнтів із ТСН дослідження Guazzi та співавт. показало, що прогностичне значення максимального споживання кисню (peak VO_2) та співвідношення вентиляції до продукції вуглекислого газу (VE/VCO_2) є подібним у чоловіків та жінок, при цьому VE/VCO_2 має вищу прогностичну силу у жінок [126], що було нещодавно підтверджено у дослідженні García Brás P та співавт. (2023) [127].

В той же час результати тестів з фізичним навантаженням у амбулаторних пацієнтів повинні оцінюватися в контексті інших даних, отриманих під час трансплантаційної оцінки, і не повинні бути єдиним критерієм для включення до листа очікування. Крім того, у пацієнтів, які перебувають у тяжкому стані, що потребує термінової госпіталізації, роль тестів з фізичним навантаженням є

обмеженою, за винятком випадків, коли досягається достатнє клінічне покращення, що дозволяє розглядати виписку зі стаціонару. Варто також зазначити, що застосування тестів з фізичним навантаженням у дітей є складним через значні відмінності у протоколах, віці, розмірах та м'язовій масі пацієнтів [128].

Крім того, як зазначають Ross HJ та співавт. (2016) у пацієнтів з єдиним шлуночком рівень толерантності до фізичного навантаження зазвичай низький, при цьому показник peak VO_2 часто менший за 65% від належного, а рівень менше 50% вважається таким, що підтримує внесення до листа очікування трансплантації серця [129].

У свою чергу, результати оцінки гемодинаміки, отримані під час катетеризації правих відділів серця на етапі первинного включення до листа очікування, дозволяють оцінити тяжкість серцевої недостатності, прогноз перебування в листі очікування, оптимізувати медикаментозне лікування та виявити наявність легеневої гіпертензії, яка може сприяти правошлуночкової недостатності та знижувати виживаність після трансплантації [130,131,132].

Хоча існують запропоновані порогові значення підвищення систолічного тиску в легеневій артерії (сТЛА), транспульмонального градієнта (ТПГ) та легеневого судинного опору (ЛСО), які вважаються протипоказаннями для трансплантації, ризик, пов'язаний із цими параметрами, змінюється поступово залежно від їх значень, і чітких абсолютних меж не існує [133,134].

Точна оцінка ЛСО перед трансплантацією та прийняття рішень, пов'язаних із цим показником, є особливо складними в педіатричній популяції. Існує обмежена кількість даних щодо допустимих гемодинамічних показників для включення дітей до листа очікування на трансплантацію та їхнього впливу на результати після трансплантації. Як зазначають Trento A та співавт., визначення ЛСО буває вкрай складним у пацієнтів з єдиним шлуночком, складними вродженими вадами серця або тривалою дилатаційною кардіоміопатією, а також у пацієнтів із дуже низькою фракцією серця чи механічною підтримкою, причому в деяких випадках – взагалі неможливо [135].

Ще у ранньому дослідженні проведеному Bando K та співавт., підвищений ЛСО виступав незалежним фактором ризику ранньої та пізньої летальності після трансплантації серця а також розвитку правошлуночкової недостатності, причому у старших пацієнтів вплив високого ЛСО на летальність виявлявся більш вираженим [136]. Відтак, катетеризацію правих відділів серця доцільно проводити усім пацієнтам, коли це можливо [137,138].

Також з метою стратифікації ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю розроблено численні прогностичні шкали [139,140]. Зокрема, шкала виживання при серцевій недостатності (HFSS), Сієтлівська модель серцевої недостатності (SHFM), шкала MAGGIC та комбінований показник навантажувального тесту з урахуванням серцево-ниркових індексів (MECKI) були розроблені для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [139,140,141], тоді як такі шкали як OPTIMIZE-HF, GWTG-HF та ESCAPE були розроблені для пацієнтів із гострою серцевою недостатністю [142-145].

Загалом, за наявності невизначеності щодо доцільності включення до листа очікування на основі наявних даних, результати шкал, які прогнозують імовірність виживання менше 85% протягом одного року, можуть допомогти в ухваленні рішення. Водночас, через обмеження кожної з цих шкал, відсутність сучасних валідаційних досліджень та низьку точність прогнозування на рівні окремих пацієнтів (на відміну від популяційних оцінок), їх не слід використовувати як єдиний критерій для включення до листа очікування [146,147].

Як бачимо, оцінка кандидатури та визначення термінів трансплантації серця вимагають всебічного аналізу всіх супутніх захворювань, які можуть впливати на хірургічний ризик, якість життя (ЯЖ) після трансплантації та виживаність. За даними реєстру ISHLT, протягом останнього десятиліття реципієнти трансплантації серця мають вищий індекс маси тіла (ІМТ), більший тягар артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, перенесених онкологічних захворювань, попередніх кардіохірургічних втручань та частіше потребують діалізу до трансплантації. Популяція реципієнтів, що отримали донорське серця стає все більш складною, із зростанням частки пацієнтів з алосенсибілізацією, старших за

віком, з вродженими вадами серця (ВВС) та з потребою у комбінованих трансплантаціях (наприклад, серце-нирка, серце-печінка, серце-легені) [148,149].

Крім того, сучасні системи розподілу органів надають пріоритет найтяжчим пацієнтам, зокрема тим, хто перебуває у стаціонарі, отримує тимчасову механічну підтримку кровообігу та має анамнез інфекцій, що підвищує загальну медичну складність та посилює потребу в ретельній та швидкій оцінці супутніх захворювань.

1.4 Допомога пацієнтам з термінальною стадією серцевої недостатності, які не є кандидатами на трансплантацію серця

З огляду на дефіцит донорських сердець та обмежений доступ до трансплантації через можливі протипоказання, довготривалі пристрої для МПК є ваговою альтернативою для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю [150].

В аналізі Jakus N та співавт., що відображає зміну профілю пацієнтів з імплантованими LVAD у Європі протягом 13 років, було продемонстровано покращення однорічної виживаності у пацієнтів, яким імплантували пристрої з безперервним потоком, попри те, що реципієнти ставали старшими та мали більше супутніх захворювань. Ймовірно, на думку авторів, це зумовлено зростанням досвіду центрів, покращенням відбору пацієнтів (менше тяжких випадків) та удосконаленням технологій самих девайсів [151].

Втім, важкі ускладнення, зокрема кровотечі або тромбози, залишаються серйозною проблемою та потребують ретельного підбору кандидатів на імплантацію. Дослідження ARIES HM3 за участі Mehra MR та співавт. показало, що стратегія використання тільки антагоніста вітаміну К (ВКА) не поступається комбінованому лікуванню ВКА та аспірином у пацієнтів після імплантації LVAD HeartMate 3 (HM3). Більше того, виживаність без кровотеч та інсультів була кращою у групі, яка не отримувала аспірин [152]. Схожа картина також спостерігалася у дослідженні Uriel та співавт., у якому автори продемонструвало зниження частоти

розвитку помірної та тяжкої нової аортальної регургітації у пацієнтів з HeartMate 3 (HM3) порівняно з пристроєм з HeartMate II [153].

Високий рівень смертності та стійке погіршення якості життя – навіть попри застосування сучасної терапії згідно з чинними клінічними настановами – свідчать про нагальну потребу переосмислення існуючих моделей ведення пацієнтів із ТСН і впровадження нових, орієнтованих на пацієнта стратегій. При цьому, варто зазначити, що частина важких пацієнтів з ТСН, які не є кандидатами на трансплантацію та МПК, можуть потребувати паліативної допомоги. Порівняння рекомендацій щодо паліативної допомоги у пацієнтів із серцевою недостатністю, наведених у настановах ESC 2021 року та спільних настановах Американської асоціації серця (AHA), Американського коледжу кардіології (ACC) та Товариства серцевої недостатності Америки (HFSA) 2022 року, не продемонструвало особливих відмінностей [154].

Так, відділ серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (HFA of the ESC) надав низку практичних рекомендацій, спрямованих на підвищення культурної компетентності медичних працівників при веденні пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю, які потребують паліативної допомоги. У цьому документі наголошується на важливості врахування культурних, релігійних, мовних та етичних особливостей пацієнтів під час комунікації, прийняття рішень щодо лікування, знеболення та планування завершення життя. Зокрема, рекомендації охоплюють аспекти спільного ухвалення рішень, оцінки потреб пацієнта та його родини, міждисциплінарного підходу до ведення, а також важливість раннього включення паліативної допомоги у план лікування для покращення якості життя на завершальних стадіях хвороби [155].

До того, як стан пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю настільки погіршиться, що вони вже не зможуть активно брати участь у прийнятті рішень, необхідно проводити роз'яснювальну роботу з пацієнтами та їхніми родинами щодо можливостей формування та реалізації попередніх розпоряджень, а також щодо ролі паліативної та хоспісної допомоги з обов'язковим переглядом рішень у разі зміни клінічного стану пацієнта [156]. Це може включати вказівку переваг щодо

проведення або відмови від реанімаційних заходів у разі зупинки серця та дихання, визначення меж підтримуючого лікування, а також обговорення можливості деактивації імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів (ICD) у кінці життя [156].

У останні дні життя пацієнтів із серцевою недостатністю IV функціонального класу за NYHA не є доцільним виконання агресивних втручань, таких як інтубація чи імплантація ICD, якщо вони не здатні покращити клінічний стан [156].

Для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю важливо забезпечити безперервність медичної допомоги між стаціонарним та амбулаторним етапами [156]. Хоспісна допомога може надати пацієнтам можливість полегшити страждання від таких симптомів, як біль, задишка, депресія, страх та безсоння. Лікування може включати психосоціальну підтримку, застосування опіоїдів, часте або безперервне внутрішньовенне введення діуретиків, подачу кисню, постійні інфузії позитивних інотропних препаратів, призначення анксіолітиків та снодійних засобів [156].

Важливо, що сучасні підходи наголошують на ранньому залученні паліативної допомоги – ще до моменту розвитку рефрактерності до стандартного лікування. Так, у рандомізованому дослідженні, проведеному Sidebottom і співавт., було продемонстровано покращення якості життя та зменшення симптоматичного тягаря серед пацієнтів, які отримували стандартну паліативну допомогу [157]. Схожі дані були також отримані у дослідженні Rogers JG та співавт. (2017), у якому інтеграція паліативної допомоги покращила якість життя пацієнтів, знизила кількість госпіталізацій і сприяла подовженню життя [158].

Зважаючи на дефіцит донорських органів та численні протипокази до трансплантації серця, довготривалі системи МПК залишаються важливою терапевтичною альтернативою для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю. Попри вдосконалення пристроїв і підвищення виживаності, значні ризики ускладнень вимагають обережного відбору кандидатів. Для пацієнтів, яким МПК або трансплантація недоступні, особливої значення набуває своєчасне впровадження паліативної допомоги. Сучасні настанови ESC, AHA, ACC і HFSA

акцентують на важливості мультидисциплінарного підходу, раннього планування паліативного втручання, врахування культурного контексту, а також реалізації попередніх побажань пацієнта. Рандомізовані дослідження підтверджують ефективність таких втручань у покращенні якості життя, зниженні госпіталізацій та підтримці гідного завершення життя.

Висновки до розділу 1

Серцева недостатність і надалі залишається однією з провідних причин захворюваності, повторних госпіталізацій і смертності в усьому світі. Незважаючи на суттєвий прогрес у фармакотерапії та організаційних підходах до ведення таких пацієнтів, у частини з них розвивається термінальна стадія захворювання, що вимагає застосування трансплантації серця або механічної підтримки кровообігу. Поширеність СН зростає з віком і часто супроводжується численними коморбідними станами, що ускладнює перебіг і вибір терапевтичної тактики. Патогенетично СН асоціюється з активацією симпато-адреналової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, які спочатку мають компенсаторний характер, однак у довгостроковій перспективі сприяють ремоделюванню міокарда і прогресуванню серцевої дисфункції. Хоча клінічні дослідження продемонстрували позитивний вплив оптимальної медикаментозної терапії, прогноз хворих із СН, особливо зі зниженою фракцією викиду, залишається несприятливим.

Лікування термінальної серцевої недостатності ґрунтується на трирівневому підході: ОМТ, МПК та трансплантації серця. При неефективності фармакологічної терапії використовують тимчасову або тривалу МПК, зокрема шлуночкові допоміжні пристрої, які можуть бути як перехідним етапом до трансплантації ("міст"), так і остаточним методом лікування. Трансплантація серця залишається єдиним радикальним методом лікування ТСН, що асоціюється з високими показниками виживаності (понад 90 % у перший рік і медіаною понад 12 років) та суттєвим покращенням якості життя. Однак її застосування суттєво обмежене через дефіцит донорських органів, що актуалізує необхідність розширення донорських

критеріїв, вдосконалення логістики забору та транспортування, а також оптимізації відбору реципієнтів.

Формування листа очікування на трансплантацію здійснюється на основі багатфакторних систем стратифікації ризику, які враховують клінічну тяжкість, потребу в МПК, імунологічну сумісність та логістичні аспекти. Кандидати оцінюються за комплексом параметрів, включаючи функціональний стан, гемодинамічні показники, результати катетеризації правих відділів серця, навантажувальні тести та прогностичні шкали, однак жоден окремий показник не є вирішальним – необхідний інтегральний підхід. Зі зростанням складності профілю сучасного реципієнта (вищий вік, наявність супутніх захворювань, алосенсибілізація) зростає потреба в міждисциплінарному веденні та адаптивних моделях прийняття рішень. Ці виклики обумовлюють потребу в подальших дослідженнях, спрямованих на вдосконалення критеріїв відбору, розширення доступу до трансплантації, а також поліпшення коротко- і довгострокових результатів лікування пацієнтів із ТСН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів

Дане дисертаційне дослідження проведено в Державній установі «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ) на клінічній базі кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Завідувач кафедри – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор Тодуров Б.М. Дослідження виконувалося в період з 2023 по 2025 роки.

Етичний комітет Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика схвалив проведення даного дослідження. (Протокол засідання Комісії з питань етики № 1 від 11.09.2025 р.).

Критерієм включення у дане ретроспективне дослідження виступала наявність у пацієнтів термінальної стадії серцевої недостатності (як правило функціональний клас серцевої недостатності за NYHA III-IV), які проходили обстеження та лікування у ДНП «Інститут серця МОЗ України» в період із 2021 по 2024 рік.

Критерії не включення у дослідження: вік молодше 18 років, відсутність інформованої згоди на обробку персональних медичних даних, функціональний клас серцевої недостатності за NYHA I, наявність необхідних даних у медичних записах.

За період дослідження було відібрано та проаналізовано 573 випадки госпіталізації та лікування пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності. Надалі, при детальному аналізі медичних записів 26 випадків було виключено, оскільки у цих випадках в історії хвороби не були відображені усі необхідні параметри для дослідження.

Залежно від включення до листа очікування на трансплантацію серця, серед пацієнтів із термінальними стадіями серцевої недостатності було виділено дві групи (рис.2.1):

- Група А – 464 пацієнти, які були включені до листа очікування на трансплантацію серця.

- Група Б – 83 пацієнти, які не були включені до листа очікування у зв'язку з наявністю абсолютних або відносних протипоказань до трансплантації.

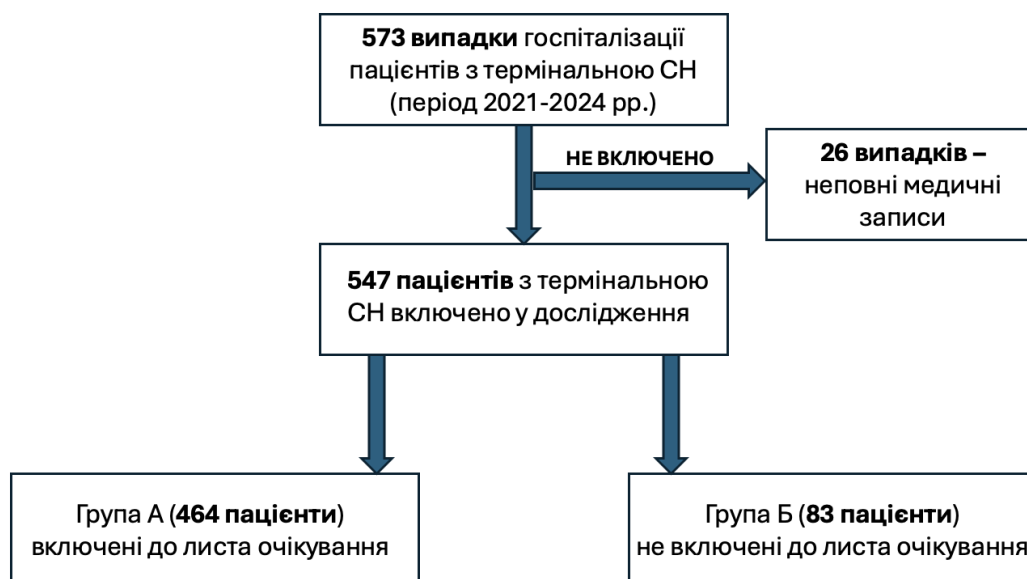


Рис. 2.1 Блок-схема відбору пацієнтів у дослідження

Згідно з аналізом вікової структури пацієнтів включених у дослідження, медіана віку пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності складала 52 (42;60,5) роки, причому мінімальний вік виявлявся на рівні 20 років, максимальний – 75 років (рис. 2.2).

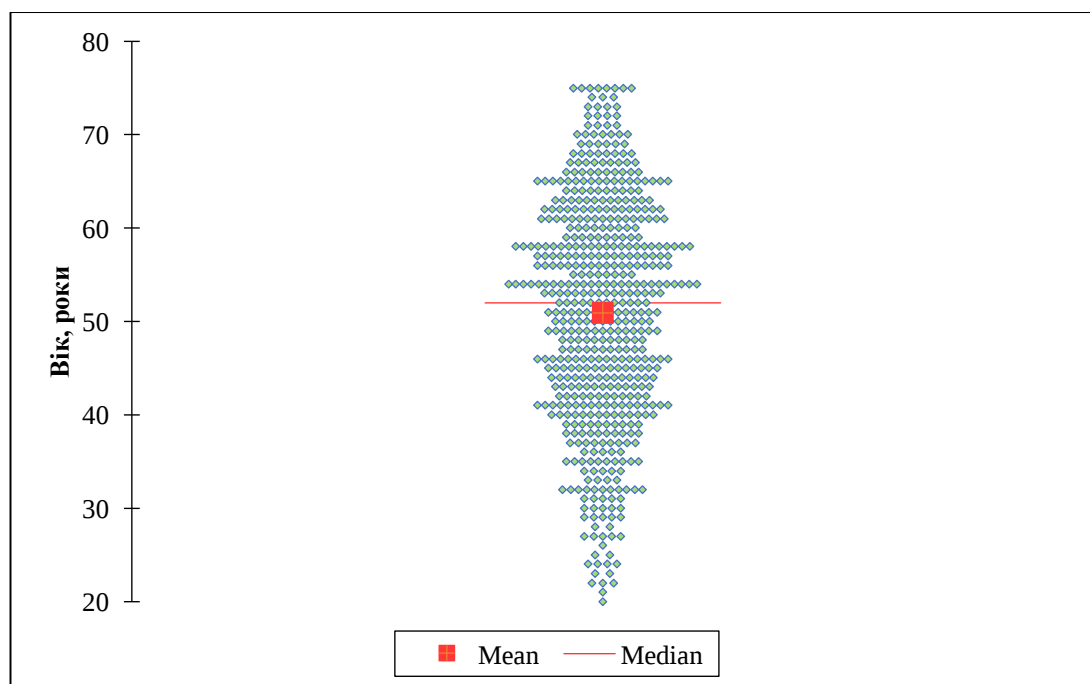


Рис. 2.2 Вікова структура пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, роки

Серед досліджуваних пацієнтів переважала чоловіча стать, частка якої складала 82,8% (450 осіб), тоді як жіноча стать виявлялась у 17,2% (97 осіб) випадках (рис. 2.3).

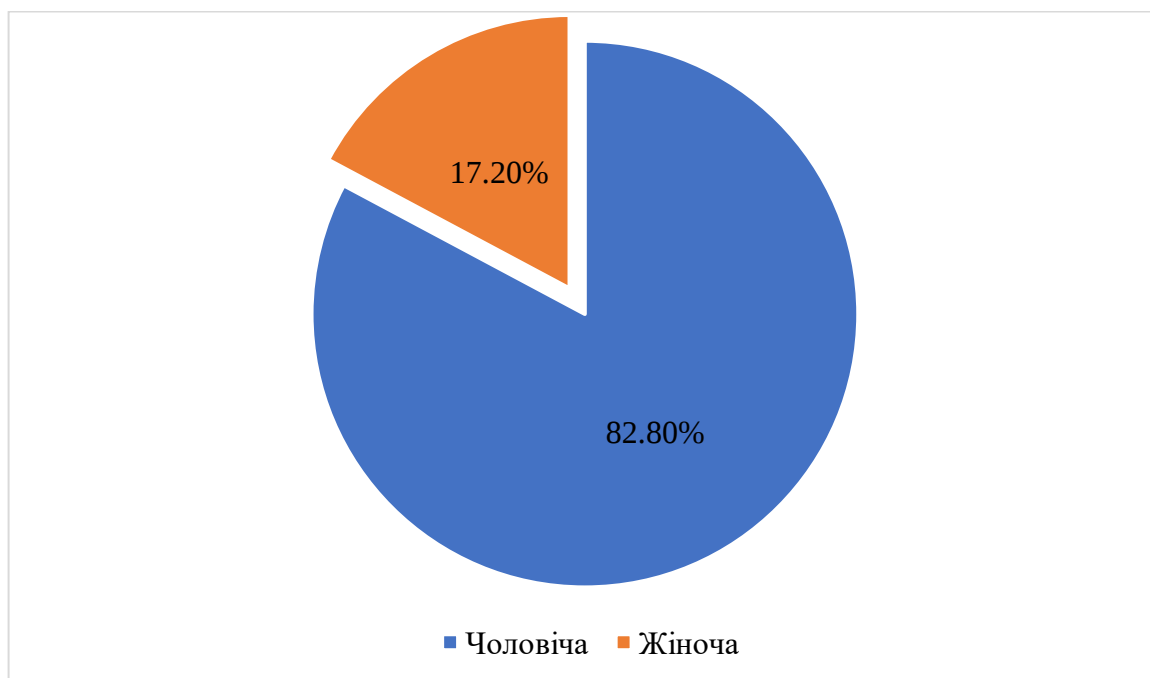


Рис. 2.3 Розподіл пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності залежно від статі, %

Антропометричні характеристики пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Антропометричні характеристики пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності

Показники	N=547
Маса тіла, кг	70,2±26,2
Зріст, см	174,8±23,1
ІМТ, кг/м ²	26,4±4,21
ППТ, м ²	1,94±0,33

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ППТ – площа поверхні тіла.

Як показує таблиця 2.1, пацієнти з термінальною стадією серцевої недостатності характеризувалися середнім значенням маси тіла $70,2 \pm 26,2$ кг та зростом $174,8 \pm 23,1$ см, причому розрахункові індекс маси тіла та площа поверхні тіла виявлялися на рівні $26,4 \pm 4,21$ кг/м² та $1,94 \pm 0,33$ м², відповідно.

Що стосується супутніх захворювань, то найчастіше у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності виявлялися артеріальна гіпертензія у 30,5% (175 осіб) випадках, значно рідше ожиріння (14,0% (80 осіб)), цукровий діабет (10,6% (61 особа)) та хронічна ниркова недостатність (7,85% (45 осіб)) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Супутні захворювання у пацієнтів дослідних груп (N=573)

Супутні захворювання, n (%)	N	%
АГ	175	30,5
ЦД	61	10,6
Ожиріння	80	14,0
ГПМК в анамнезі	28	4,89
Попередні кардіохірургічні втручання	70	12,2
ХНН	45	7,85

Примітки. АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

Крім цього, варто зазначити що у 12,2% (70 осіб) випадках за даними анамнезу фіксувалися попередні кардіохірургічні втручання, а саме у 46 випадках – аортокоронарне шунтування, у 13 випадках – протезування аортального клапана та у 11 випадках – пластика чи протезування мітрального клапана.

Серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності найчастішою групою крові виявлялася О (I) у 285 (52,1%) осіб та А (II) – у 189 (34,6%) осіб, рідше спостерігалася В (III) у 55 (10,1%) випадках та АВ (IV) – у 18 (3,30%) випадках (рис.2.4).

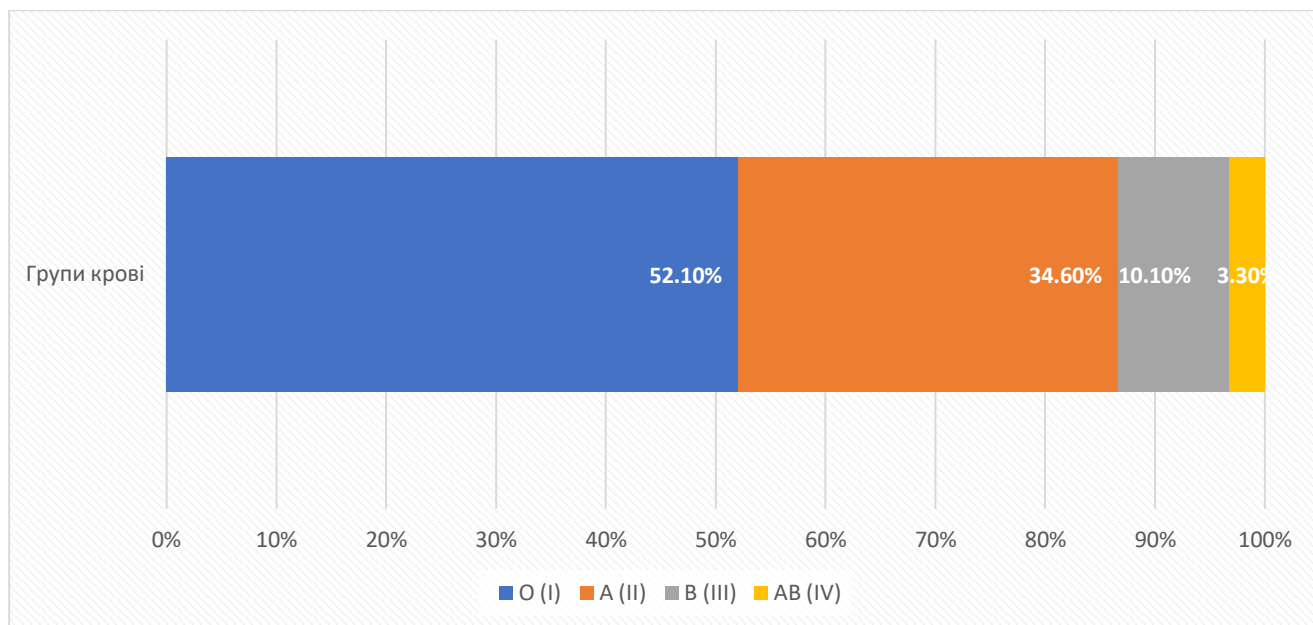


Рис. 2.4 Розподіл пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності залежно від груп крові, %

Оцінка функціонального класу серцевої недостатності за NYHA у дослідних пацієнтів показала, що найчастіше у даній когорті виявлявся III ф.к. серцевої недостатності у 336 (61,4%) випадках та II ф.к. – у 145 (26,5%) випадках (рис. 2.5).

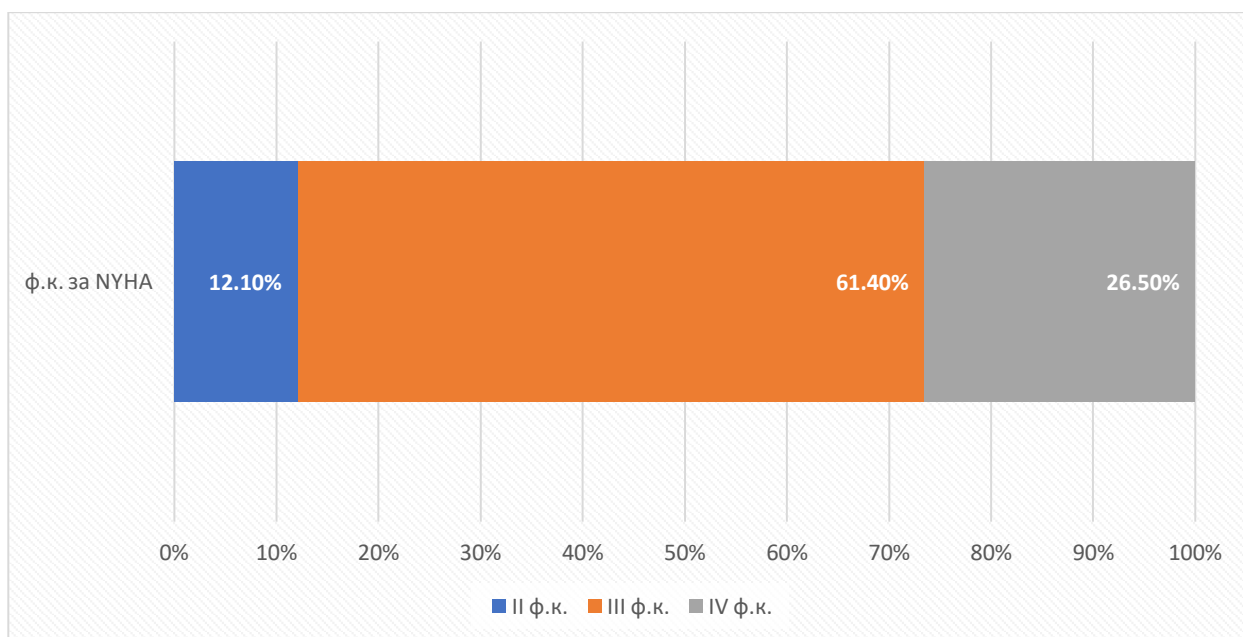


Рис. 2.5 Розподіл пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності залежно від функціонального класу серцевої недостатності за NYHA, %

Що стосується клінічної стадії серцевої недостатності за Стражеском та Василенком, то найчастіше у даній когорті виявлялася ІІБ серцева недостатність у

219 (40,0%) пацієнтів та ІІА серцева недостатність – у 118 (34,4%) випадках, рідше ІІІ серцева недостатність – у 140 (25,6%) випадках (рис. 2.6).

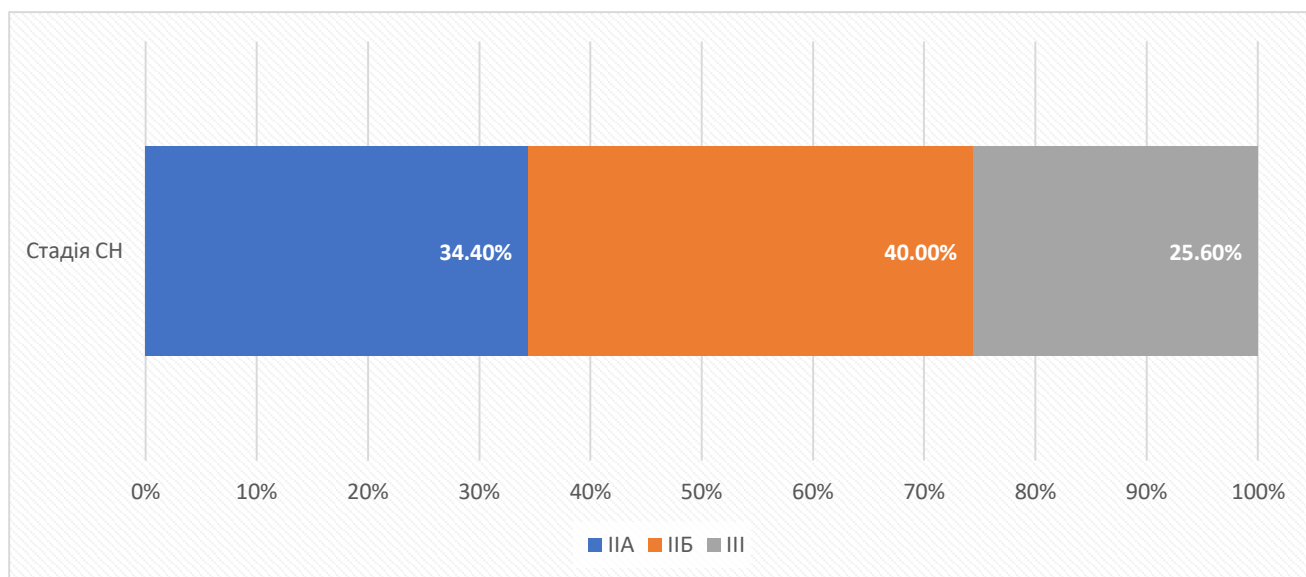


Рис. 2.6 Розподіл пацієнтів залежно від стадії хронічної недостатності кровообігу, %

Причому варто зазначити, що найчастішою причиною розвитку термінальної стадії серцевої недостатності виявлялася дилатаційна кардіоміопатія у 337 (61,6%) випадках, значно рідше причиною розвитку термінальної стадії серцевої недостатності виявлялася ішемічна кардіоміопатія у 135 (24,7%) випадках (рис.2.7).

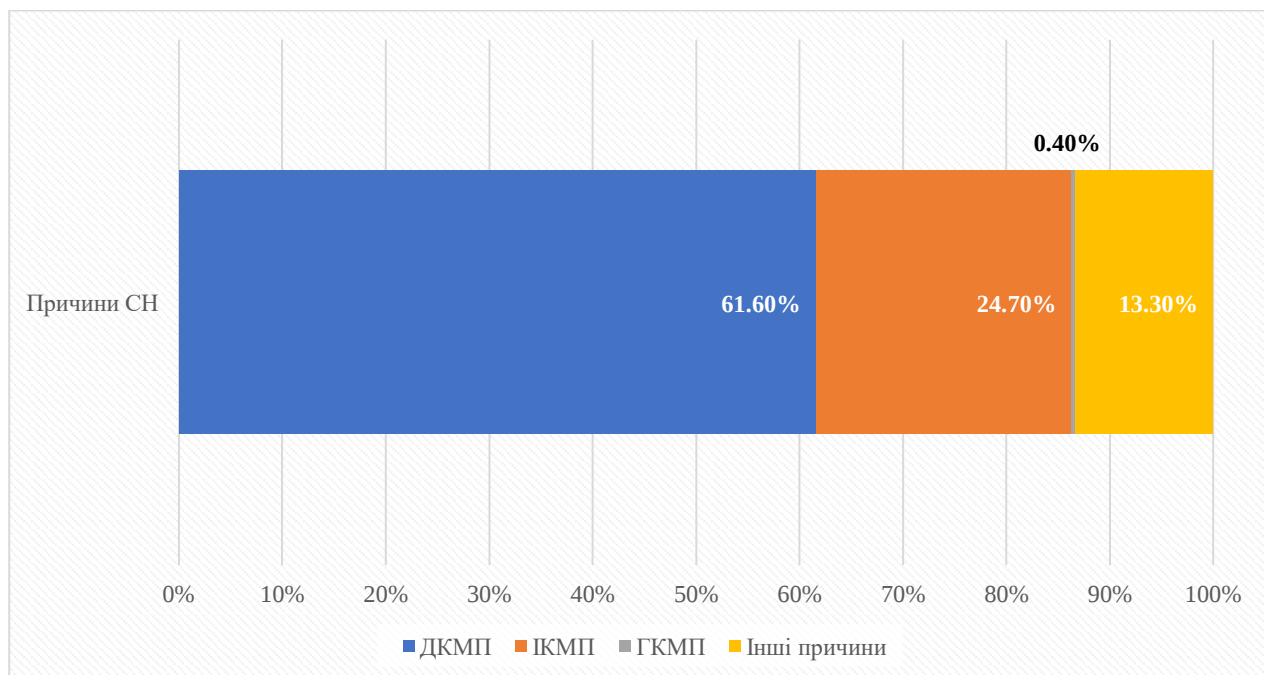


Рис. 2.7 Розподіл пацієнтів залежно від причин хронічної серцевої недостатності

За даними біохімічного аналізу крові, середній рівень загального холестерину становив $4,48 \pm 1,51$ ммоль/л (табл. 2.3). У свою чергу середній рівень тригліцеридів складав $1,47 \pm 0,55$ ммоль/л на фоні середнього значення індексу атерогенності – $2,58 \pm 0,78$, що узгоджується з характерними змінами ліпідного спектра у хворих із тривалим перебігом СН (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Біохімічні показники пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності

Показники	N=547
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,48 \pm 1,51$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,47 \pm 0,55$
Індекс атерогенності	$2,58 \pm 0,78$
АлАТ, Од.	$48,3 \pm 23,0$
АсАТ, Од.	$41,2 \pm 34,1$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$23,1 \pm 8,01$
Загальний білок, г/л	$68,2 \pm 9,52$
Альбумін, г/л	$40,0 \pm 8,19$
Сечовина, ммоль/л	$10,6 \pm 6,81$
Креатинін, мкмоль/л	$118,1 \pm 28,4$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$82,3 \pm 17,1$

Примітки. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Варто також зазначити, що активність печінкових трансаміназ була помірно підвищеною, а саме середні значення АлАТ визначались на рівні $48,3 \pm 23,0$ Од/л та середні значення АсАТ – на рівні $41,2 \pm 34,1$ Од/л, що може відображати застійні явища у печінці. При цьому, середній рівень загального білірубіну склав $23,1 \pm 8,01$ мкмоль/л, що також додатково може свідчити про застій у системі портального

кровообігу. Більше того нами фіксувалися знижені показники білкового обміну, а саме середні значення загального білка складали $68,2 \pm 9,52$ г/л та середні значення альбуміну – $40,0 \pm 8,19$ г/л, що може вказувати на наявність гіпопротеїнемії у частини пацієнтів (табл. 2.3).

Що стосується показників азотистого обміну, то вони свідчать про порушення функції нирок. Зокрема, середній рівень сечовини складав $10,6 \pm 6,81$ ммоль/л, креатиніну – $118,1 \pm 28,4$ мкмоль/л, причому розрахункова ШКФ виявлялася на рівні $82,3 \pm 17,1$ мл/хв/1,73 м², що відповідає II стадії хронічної хвороби нирок (за KDIGO), характерної для пацієнтів із серцево-нирковим синдромом.

Дослідження рівня NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності узгоджувалася з важкістю серцевої недостатності, причому медіана NT-proBNP складала 7500 пг/мл (4250 пг/мл; 9875 пг/мл) від 520 пг/мл до 19500 пг/мл (рис. 2.8).

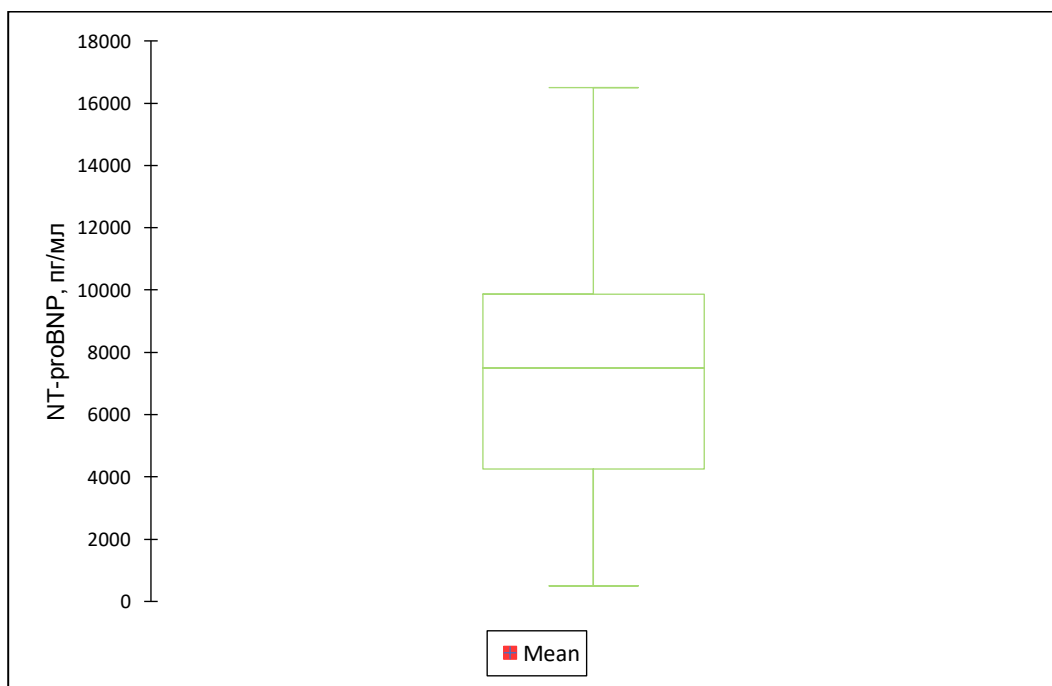


Рис. 2.8 Значення рівня NT-proBNP у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, пг/мл

За даними ЕхоКГ, середнє значення фракції викиду лівого шлуночка становило $17,9 \pm 7,33\%$, що підтверджує виражене порушення насосної функції серця у даній когорті. Крім того, середні значення КДО ЛШ та КСО ЛШ визначалися на рівні $269,4 \pm 207,3$ мл та $209,4 \pm 101,7$ мл, відповідно, що свідчить про істотне розширення порожнини ЛШ. Більше того, у частини пацієнтів спостерігалася гіпертрофія стінки лівого шлуночка, значення якої складало $1,16 \pm 0,37$ см (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Результати ЕХО-КГ серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності

Показники	N=547
ФВ ЛШ, %	$17,9 \pm 7,33$
КДО ЛШ, мл	$269,4 \pm 207,3$
КСО ЛШ, мл	$209,4 \pm 101,7$
TAPSE, мм	$13,9 \pm 6,55$
Діаметр НПВ, см	$2,43 \pm 0,59$
ГЛШ, см	$1,16 \pm 0,37$
Рідина у перикарді, n (%)	21 (3,83%)
Рідина у плеврі, n (%)	94 (17,2%)

Примітки. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка, КСО ЛШ – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, НПВ – нижня порожниста вена, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

Надалі на основі оцінки функції правого шлуночка за показником TAPSE (середнє значення показника – $13,9 \pm 6,55$ мм) виявлено зниження скоротливості правого шлуночка, що може зустрічатися при тяжкій серцевій недостатності. Крім того, середнє значення діаметру нижньої порожнистої вени становило $2,43 \pm 0,59$ см, що може вказувати на підвищення центрального венозного тиску та застійні явища в системному кровоотоці (табл. 2.4).

Загалом, наявність рідини в перикарді та в плевральній порожнині серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності спостерігалася у 21 (3,83%) та у 94 (17,2%) випадках, відповідно, що обумовлено застійною серцевою недостатністю на термінальній стадії.

Надалі серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності проведено катетеризацію правих відділів серця (КПВС), результати якої наведено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Результати катетеризації правих відділів серця серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності

Показники	N=547
ТЛА сист. (мм рт. ст.)	44,1±19,5
ТЗЛА, мм рт ст	30,1±5,59
ТПГ, мм рт. Ст.	16,9±3,33
Судинний опір, од. Вуда	4 (3,5;5)

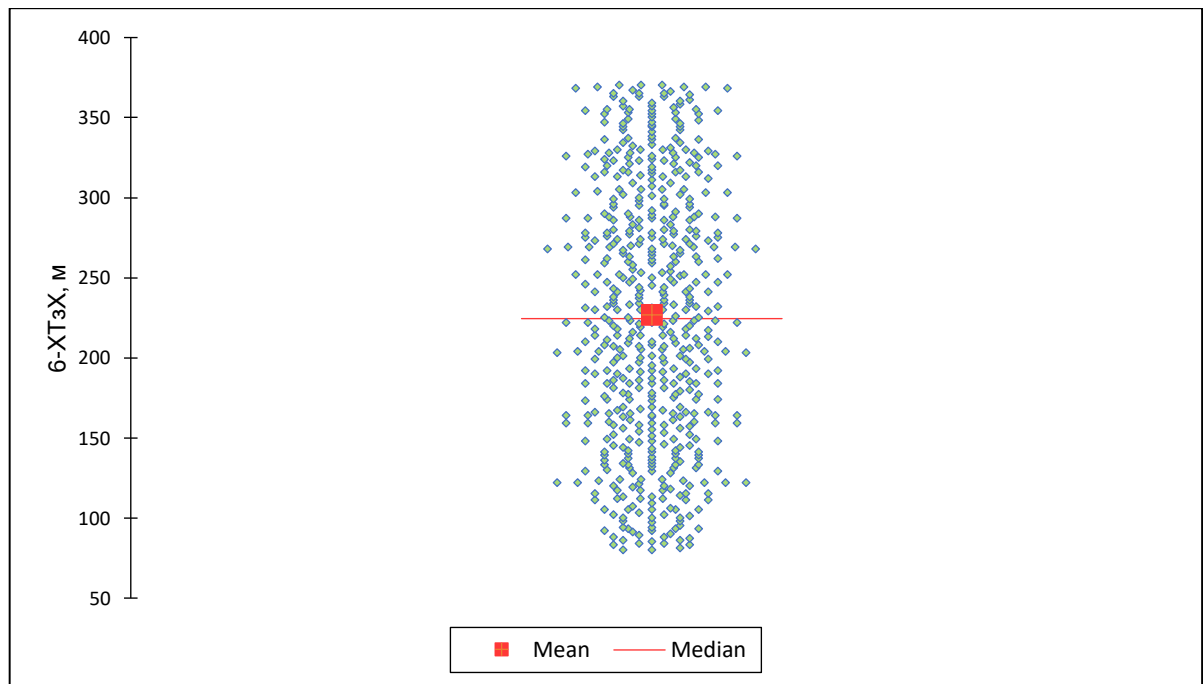
Примітки. ТЛА – тиск у легеневій артерії, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії, ТПГ – транспульмональний градієнт.

Як бачимо з таблиці 2.5, пацієнти з термінальною стадією серцевої недостатності характеризувалися підвищеним тиском у легеневій артерії, зокрема систолічний тиск у легеневій артерії складав 44,1±19,5 мм рт.ст., причому у 185 осіб виявлялася легенева гіпертензія I ступеня, у 88 осіб – легенева гіпертензія II ступеня та у 27 пацієнтів – легенева гіпертензія III ступеня.

Також за даними КПВС у пацієнтів даної когорти спостерігалися вищі значення ТЗЛА та ТПГ, які складали 30,1±5,59 мм рт.ст. та 16,9±3,33 мм рт.ст., відповідно (табл. 2.5).

Для стратифікації ризику та визначення гемодинамічної доцільності включення пацієнтів до листа очікування на трансплантацію серця є важливим оцінка судинного опору, який у даній когорті складав 4 (3,5;5) од. Вуда (табл. 2.5).

Результати функціонального 6 хв тесту з ходьбою у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності також відповідали важкості клінічного стану. Зокрема, медіана відстані, яку пройшли пацієнти, визначалася на рівні 245,4 м (160,25м; 290 м), що відповідає показам до включення на листок очікування трансплантації серця з мінімальним значенням 45 м та максимальним значенням 370 м (рис. 2.9).



Примітка. 6-XT3X – 6 хв тест з ходьбою

Рис. 2.9 Результати 6 хв тесту з ходьбою у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, м

Медіана прогнозу однорічного виживання за даними Seattle Heart Failure Model у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності складала 65,7% (55%; 74%), з мінімальним значенням даного показника на рівні 40,4% та максимальним значенням 84% (рис. 2.10).

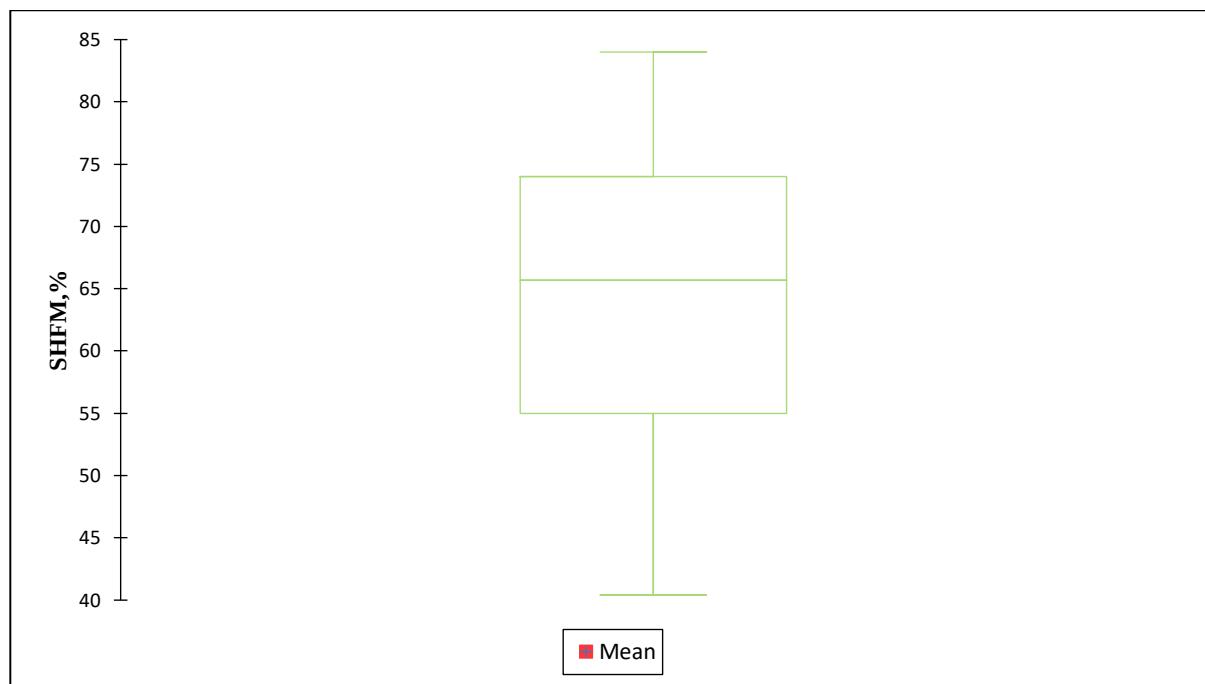


Рис. 2.10 Прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model у пацієнтів з термінальною стадією ХСН, %

2.2 Методи дослідження

Усім пацієнтам проводився розширений комплекс загальноклінічних лабораторних та інструментальних обстежень відповідно до протоколів та клінічних настанов, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Програма обстеження формувалась з урахуванням клінічного стану пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю та включала необхідні діагностичні заходи для оцінки тяжкості захворювання, функціонального стану життєвоважливих органів, визначення можливості трансплантації серця та виявлення супутньої патології. Усі дослідження виконувались за єдиними методичними підходами з використанням сучасного обладнання, що забезпечувало точність та відтворюваність результатів.

2.2.1 Лабораторні методи

При госпіталізації, а також у подальшому динамічному спостереженні, усім пацієнтам проводився комплекс лабораторних досліджень відповідно до чинних клінічних протоколів діагностики та лікування серцево-судинних захворювань. До

загальноклінічного обстеження входили загальний аналіз крові, який передбачав визначення гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів із лейкоцитарною формулою, тромбоцитів, а також оцінку швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Окрім того, виконували загальний аналіз сечі, що дозволяв оцінити функціональний стан сечовидільної системи та виявити можливі супутні патології.

2.2.1.1 Біохімічний аналіз крові

Біохімічне обстеження крові включало визначення широкого спектра показників, що відображають метаболічний стан організму, функціональний резерв органів, а також наявність ушкодження міокарда. Зокрема, досліджували рівень загального білка, альбуміну, сечовини, креатиніну, а також активність печінкових ферментів – аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). Оцінка ліпідного спектра охоплювала вимірювання рівнів загального холестерину, тригліцеридів та розрахунку індексу атерогенності.

За клінічними показаннями додатково проводилося визначення рівнів гормонів щитоподібної залози (ТТГ, Т3, Т4), D-димерів, а також С-реактивного білка (СРБ) й інших запальних маркерів. При підозрі на супутні інфекційні або автоімунні процеси виконували серологічні, імунологічні та бактеріологічні аналізи. Усі лабораторні дослідження проводилися в акредитованій клініко-діагностичній лабораторії з використанням сертифікованого сучасного автоматизованого обладнання, що гарантувало високу аналітичну точність і достовірність отриманих результатів.

2.2.1.2 Визначення NT-proBNP

Визначення рівня N-термінального фрагмента пропептиду мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) проводилося з метою оцінки ступеня серцевої декомпенсації та стратифікації ризику у пацієнтів з термінальною хронічною серцевою недостатністю. Забір венозної крові здійснювався натще з ліктьової вени уранці, з подальшою центрифугацією при 3000 об/хв протягом 10 хвилин для отримання сироватки. Біохімічний аналіз NT-proBNP проводився

імуноферментним методом (ELISA) з використанням автоматизованого аналізатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, Німеччина), що базується на принципі електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA). Дослідження проводилося згідно з інструкціями виробника з використанням сертифікованих реагентів. Референтні значення NT-proBNP визначалися з урахуванням віку пацієнтів і наявності супутніх захворювань. Результати інтерпретувалися згідно з сучасними рекомендаціями ESC/ACC для пацієнтів із серцевою недостатністю.

2.2.2 Інструментальні методи

2.2.2.1 Електрокардіографічне дослідження

Електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) проводилося у спокійному стані пацієнта у положенні лежачи на спині, з використанням 12 стандартних відведень відповідно до загальноприйнятого клінічного протоколу. Для запису використовували електрокардіограф Schiller Cardiovit AT-102, який забезпечує високу точність та автоматичну обробку основних електрофізіологічних параметрів.

Перед реєстрацією біопотенціалів електроди розміщувалися на відповідних ділянках грудної клітки, а також на кінцівках. Запис електричної активності серця здійснювався протягом 10 секунд. Отримані ЕКГ-дані інтерпретувалися лікарем функціональної діагностики з метою оцінки ритму та частоти серцевих скорочень, а також виявлення ознак ішемії міокарда, гіпертрофії камер серця, порушень провідності та інших патологічних змін.

2.2.2.2 Ехокардіографія

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) виконувалося із застосуванням ультразвукової системи PHILIPS iE33, обладнаної мультичастотними датчиками, призначеними для повноцінної візуалізації серцево-судинної системи. Обстеження проводилося згідно зі стандартним алгоритмом, у положенні пацієнта лежачи на лівому боці.

Для отримання повної анатомічної та функціональної інформації використовувалися парастернальні, апікальні, субкостальні та надсхідні доступи. Застосовували двомірну (2D), доплерівську (кольорову, імпульсну та безперервно-хвильову), а також тканинну доплерографію. У процесі дослідження оцінювалися основні параметри серця: розміри та об'єми порожнин, товщина міокарда, систолічна функція лівого шлуночка (фракція викиду), стан клапанного апарату, характер кровотоку та наявність регургітацій.

Окрему увагу приділяли визначенню тиску в легеневій артерії, оцінці діастолічної функції лівого шлуночка, а також виявленню наявності плеврального чи перикардіального випоту. Усі ехокардіографічні дані фіксувалися у цифровому форматі для подальшого аналізу та співставлення з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів.

2.2.2.3 Катетеризація правих відділів серця

Катетеризація правих відділів серця (КПВС) є золотим стандартом у діагностиці легеневої гіпертензії та оцінці гемодинамічного стану у пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю. У нашому дослідженні КПВС проводилась усім пацієнтам, які розглядалися як кандидати на трансплантацію серця, з метою комплексної оцінки параметрів легеневого кровообігу та визначення протипоказань до трансплантації.

Процедура виконувалась у стерильних умовах у рентгеноопераційній. Пацієнт перебував у положенні лежачи на спині, натще або через ≥ 6 год після прийому їжі. Седація проводилась за потреби з використанням мідазоламу або фентанілу. З метою моніторингу під час процедури виконувався контроль ЕКГ, неінвазивний АТ, SpO₂.

Доступ виконувався через внутрішню яремну або стегнову вену з використанням методики Сельдінгера. Після постановки катетеру типу Swan-Ganz, послідовно вимірювали: центральний венозний тиск (ЦВТ); тиск у правому шлуночку; систолічний, діастолічний і середній тиск у легеневій артерії (ТЛА); тиск

заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛА); серцевий викид (СВ) методом термодилуції або Фіка; транспульмональний градієнт (ТПГ).

Розрахунок легеневого судинного опору (PVR) у дослідженні проводився за формулою:

$$\text{Легеневий судинний опір} = (\text{ТЛАСер} - \text{ТЗЛА}) / \text{СВ}, \text{ де}$$

- ТЛАСер – середній тиск у легеневій артерії,
- ТЗЛА – тиск заклинювання легеневих капілярів,
- СВ – серцевий викид.

Критично важливі параметри для оцінки можливості включення пацієнтів на листок очікування трансплантації серця: ТЗЛА > 15 мм рт. ст. – свідчить про післянавантаження лівого шлуночка; PVR > 3 Вуда, особливо >5 Вуда – є потенційним абсолютним протипоказанням до трансплантації; ТПГ > 12 мм рт. ст. – підвищує ризик післятрансплантаційної правошлуночкової недостатності. У пацієнтів із високим легеневим судинним опором оцінювалася реакція на вазодилататори (нітрогліцерин, інгаляційний оксид азоту).

Усі процедури виконувались досвідченими спеціалістами, з дотриманням стандартів ESC/ISHLT. Частота ускладнень була низькою та включала поодинокі випадки гематоми в місці пункції або аритмій під час проведення катетера.

2.2.3 Функціональні тести

2.2.3.1 6-хвилинний тест з ходьбою

6-хвилинний тест з ходьбою (6-ХТзХ) використовувався для об'єктивної оцінки функціонального стану пацієнтів з термінальною серцевою недостатністю. Методика проведення тесту відповідала рекомендаціям Американського торакального товариства (ATS, 2002) та Європейського товариства кардіологів (ESC).

Умови проведення: тест проводився вранці, натщесерце або не менше ніж через 2 години після прийому їжі, у стандартному прямолінійному коридорі довжиною 30 метрів. Температура в приміщенні становила 20–24 °С. Пацієнти були проінструктовані щодо цілей та безпечного виконання тесту.

Процедура: Перед початком тесту вимірювались артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, сатурація крові (SpO_2) та загальне самопочуття пацієнта за візуально-аналоговою шкалою за Боргом (Borg Dyspnea Scale). Після стартового сигналу пацієнт мав пройти максимально можливу дистанцію у комфортному темпі протягом 6 хвилин. Допускалось зупинятись для відпочинку, але час продовжував рахуватись. Кожну хвилину пацієнта словесно заохочували продовжити рух ("Продовжуйте, Ви добре справляєтесь"). Після завершення тесту знову реєстрували АТ, ЧСС, SpO_2 та рівень задишки. Загальна пройдена дистанція (у метрах) була основним результатом тесту. Тест вважався валідним за умови відсутності гострих клінічних ускладнень.

2.2.3.2 Визначення максимального споживання кисню ($\text{VO}_2 \text{ max}$)

Оцінка максимального споживання кисню ($\text{VO}_2 \text{ max}$) проводилася з метою стратифікації ризику та визначення функціонального резерву пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю. Тест виконували за допомогою кардіопульмонального навантажувального тестування на велоергометрі або тредмілі з поступовим приростом навантаження до досягнення субмаксимального або максимального рівня навантаження. Під час тесту пацієнти дихали через спеціальну маску, підключену до метаболічної системи, яка забезпечувала безперервну реєстрацію параметрів дихання, споживання кисню (VO_2), виділення вуглекислого газу (VCO_2) та інших респіраторних показників. Одночасно здійснювався моніторинг ЧСС, АТ та ЕКГ у 12 відведеннях.

Критичними порогоми для оцінки прогнозу та вирішення питання щодо доцільності включення пацієнта до листа очікування на трансплантацію серця вважалися:

- $\text{VO}_2 \text{ max} < 14$ мл/кг/хв для пацієнтів без β -блокаторів у схемі лікування;
- $\text{VO}_2 \text{ max} < 12$ мл/кг/хв – для пацієнтів, які приймають β -блокатори.

Усі дослідження проводилися за участю кваліфікованого медичного персоналу з дотриманням заходів безпеки, у контрольованих клінічних умовах.

2.2.3.3 Прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model

Seattle Heart Failure Model (SHFM) – це валідований прогностичний інструмент, який застосовується для оцінки ймовірності виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на 1, 2 та 3 роки. У цьому дослідженні використовувалась оцінка однорічного виживання, яка була одним із ключових параметрів для стратифікації пацієнтів та прийняття рішень щодо доцільності включення до листа очікування на трансплантацію серця.

Ця шкала базується на комбінації таких параметрів, як вік, стать, індекс маси тіла, фракція викиду лівого шлуночка, тривалість симптомів серцевої недостатності, наявність діабету, рівень натрійуретичних пептидів та клас функціональної класифікації NYHA.

Для розрахунку прогнозу використовувалась електронна форма SHFM, яка доступна у відкритому доступі на сайті: www.seattleheartfailuremodel.or.

Усі клінічні та лабораторні параметри пацієнтів на момент стабільного клінічного стану (до ескалації терапії або трансплантації) вносились до SHFM. Програма автоматично генерувала ймовірність виживання на 1 рік (%). Отримані значення аналізувалися в загальній когорті, а також порівнювалися між групами (включені/не включені до листа очікування).

Низьке прогнозоване однорічне виживання (<80%) вважалось обґрунтуванням до розгляду пацієнта як потенційного кандидата на трансплантацію серця.

2.3 Покази до включення на листок очікування трансплантації серця

Відповідно до рекомендацій ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) включення пацієнтів на листок очікування трансплантації серця проводилося на основі наступних критеріїв:

- Термінальна стадія серцевої недостатності (NYHA IV), рефрактерна до медикаментозної терапії, за наявності:
 - Частих госпіталізацій з приводу декомпенсації (≥ 2 за останні 6 міс);
 - Неефективності оптимальної медикаментозної терапії.

- Знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ $\leq 25\text{--}30\%$).
- Низька толерантність до фізичного навантаження:
 - 6-хвилинний тест з ходьбою <300 м;
 - $\text{VO}_2 \text{ max} <14$ мл/кг/хв (або <12 мл/кг/хв при прийомі β -блокаторів).
- Зниження однорічного прогнозу виживання (SHFM $<80\%$).
- Відсутність вираженої легеневої гіпертензії ($\text{PVR} < 5$ од. Вуда або реверсивна).
- Наявність відповідного психоемоційного статусу та соціальної підтримки, що забезпечують дотримання посттрансплантаційного режиму та імуносупресивної терапії.

Що стосується протипоказів до включення на листок очікування трансплантації серця, то їх можна розділити на дві групи: абсолютні та відносні. До абсолютних протипоказів до включення на листок очікування трансплантації серця належали:

- Активна онкопатологія або ремісія <5 років.
- Рефрактерна легенева гіпертензія: ($\text{PVR} > 5$ од. Вуда, не реагує на вазодилататори; $\text{TPG} > 15$ мм рт. ст.)
- Тяжкі супутні захворювання з прогнозом <2 років: печінкова, ниркова або легенева недостатність, що не підлягає корекції.
- Активна інфекція або сепсис.
- Важкі психічні розлади або наркозалежність, що виключають дотримання терапії.

Тоді як до відносних протипоказів до включення на листок очікування трансплантації серця належали:

- Вік > 70 років (оцінюється індивідуально).
- Ожиріння >35 кг/м².
- Недостатня соціальна підтримка або ненадійний комплаєнс.
- Інші порушення, які можуть ускладнити післяопераційне ведення (наприклад, відсутність доступу до посттрансплантаційної терапії).

2.4 Збір даних

Дані було отримано з Єдиної державної інформаційної системи та медичної документації ДНП «Інститут серця МОЗ України». Було проаналізовано демографічні показники, основні причини серцевої недостатності (CH), статус ургентності пацієнтів, показники біохімічного аналізу крові, рівні NT-proBNP, використання МПК, результати ЕхоКГ та катетеризації правих відділів серця, функціональних тестів (6-хв тест з ходьбою, прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model) та ускладнень на листку очікування (летальність, неврологічні, дихальні ускладнення, потреба у замісній нирковій терапії, імплантація пристроїв МПК та ін.).

2.5 Статистичний аналіз

Результати дослідження повідомляли як середнє (M) $\pm$ стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як медіана (Me) і 1-й (Q_{25}) і 3-й (Q_{75}) квартилі – Me (Q_{25} ; Q_{75}). При нормальному розподілі даних для визначення достовірності статистичних показників використовується t -критерій Стюдента, а в той же час, за відсутності нормального розподілу – непараметричний U -критерій Манна-Уїтні.

Для аналізу категоріальних змінних, використовували критерій χ^2 -квадрат Пірсона або точний критерій Фішера (у відповідних випадках).

Логістичний мультифакторний аналіз використовувався для виявлення факторів ризику летальності пацієнтів, причому у модель включалися показники зі значенням $p < 0,05$. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Усі розрахунки виконувалися за допомогою програмного забезпечення SPSS 26.0.

Висновок до розділу 2

Аналіз вихідних клінічних, лабораторних та інструментальних даних пацієнтів, включених у дане дослідження, а також застосованих методів обстеження та оцінки, свідчить про достатню репрезентативність вибірки. Обсяг та структура досліджуваної когорти повністю відповідають поставленим науковим завданням і дають змогу досягти поставленої мети дослідження.

Розділ 3.

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

У даному розділі представлено ретроспективний аналіз 547 пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, що проходили обстеження з метою включення на листок очікування трансплантації серця у ДНП «Інститут серця МОЗ України» в період із 2021 по 2024 рік, з яких 464 пацієнтів було включено на листок очікування трансплантації серця (Група А) та 83 пацієнти (Група Б) з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності, які не були включені до листа очікування трансплантації серця у зв'язку з наявністю протипоказань до трансплантації.

У дослідженні було проаналізовано демографічні показники, клінічні особливості пацієнтів, лабораторні дані (NT-proBNP, біохімічний аналіз крові), результати інструментальних досліджень (ЕхоКГ, кататеризація правих відділів серця) та функціональні показники (6хв тест з ходьбою, прогноз однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM)).

Даний розділ представлений 16 таблицями та 22 рисунками.

3.1 Клініко-інструментальні особливості пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, яких включили на листок очікування трансплантації серця

За даними Єдиної державної інформаційної системи з 2021 по 2024 рр на листку очікування ДНП «Інститут серця МОЗ України» перебувало 464 пацієнтів, причому на час дослідження на листі залишалося 245 осіб. Медіана віку пацієнтів складала 49 (38; 58) років, причому частка чоловіків була 384 (82,8%) осіб. Детальна характеристика антропологічних та демографічних характеристик пацієнтів на листку трансплантації серця наведена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Антропометричні та демографічні характеристики пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця

Показники	N=464
Вік, роки	49 (38; 58)
Чоловіча стать, n (%)	384 (82,8%)
Маса тіла, кг	79,3±21,2
Зріст, см	175,3±14,6
ІМТ	26,2±3,12
ППТ, м ²	1,93±0,28

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ППТ – площа поверхні тіла.

Найчастішими супутніми захворюваннями, що фіксувались у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця, виявлялися артеріальна гіпертензія у 133 (28,7%) випадках, ожиріння у 61 (13,1%) випадку та цукровий діабет у 47 (10,1%) випадках (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Супутні захворювання у пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця

Супутні захворювання, n (%)	N=464
АГ	133 (28,7%)
ЦД	47 (10,1%)
Ожиріння	61 (13,1%)
ГПМК в анамнезі	19 (4,10%)
Попередні кардіохірургічні втручання	55 (11,9%)
ХНН	34 (7,32%)

Примітки. АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

У 55 (11,9%) пацієнтів уже були проведені кардіохірургічні втручання до включення на листок з трансплантації серця. Також одним з частих супутніх захворювань у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця виявлялася хронічна ниркова недостатність у 34 (7,32%) випадках (табл. 3.2).

Варто зазначити, що у пацієнтів на листі очікування щодо трансплантації серця найчастіше виявлялася О (I) група крові у 248 (53,4%) випадках та А (II) – у 162 (34,9%) випадках, в той же час рідше В (III) група крові фіксувалася у 41 (8,80%) випадках та АВ (IV) – у 13 (2,90%) випадках (рис. 3.1).

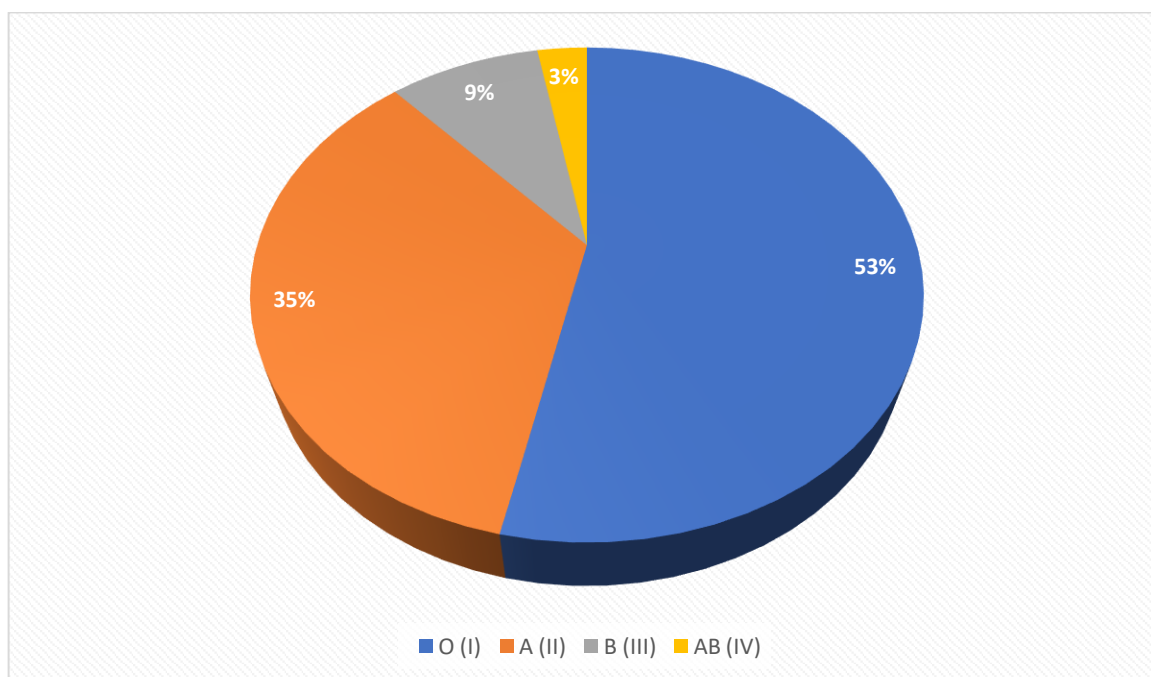


Рис. 4.1 Розподіл пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від груп крові

Що стосується функціонального класу серцевої недостатності за NYHA то найчастіше у пацієнтів на листку очікування виявлявся III ф.к. у 314 (67,7%) випадках, значно рідше IV ф.к. – у 89 (19,2%) випадках та II ф.к. – у 61 (13,1%) випадках (рис. 3.2).

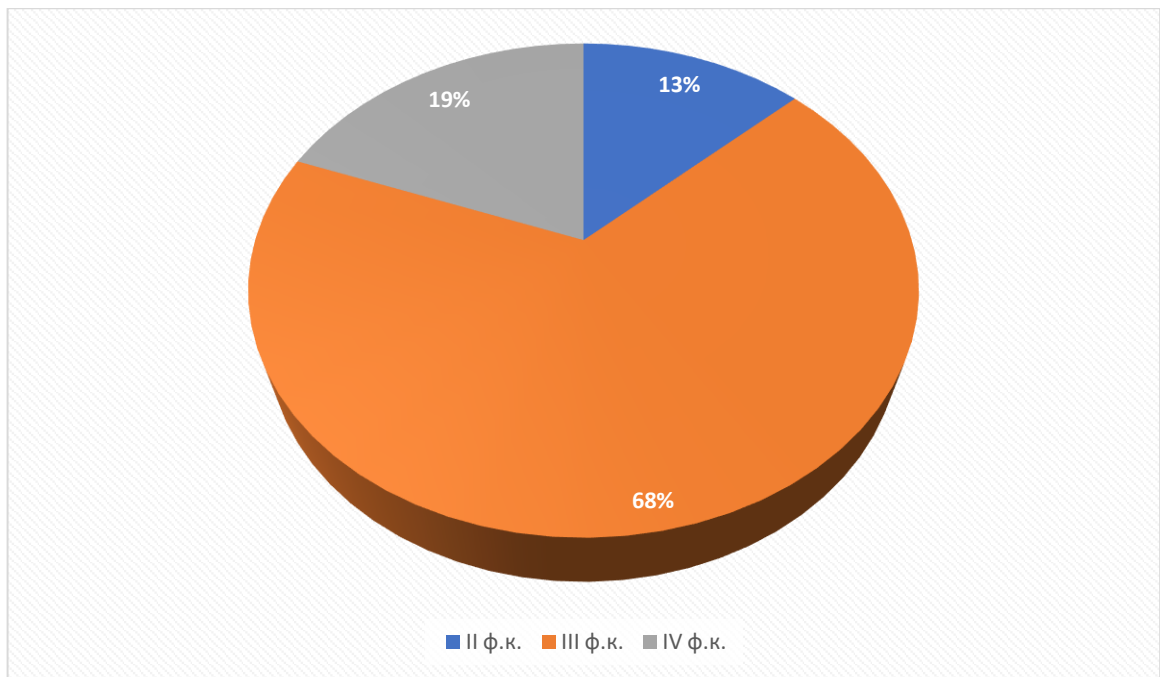


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від ФК за NYHA

У свою чергу згідно з клінічною стадією серцевої недостатності за Стражеском та Василенком найчастіше у пацієнтів на листку очікування виявлялася ІІБ стадія у 195 (42,0%) випадках та ІІА стадія – у 181 (39,1%) випадках, значно рідше – ІІІ стадія у 88 (18,9%) випадках (рис. 3.3).

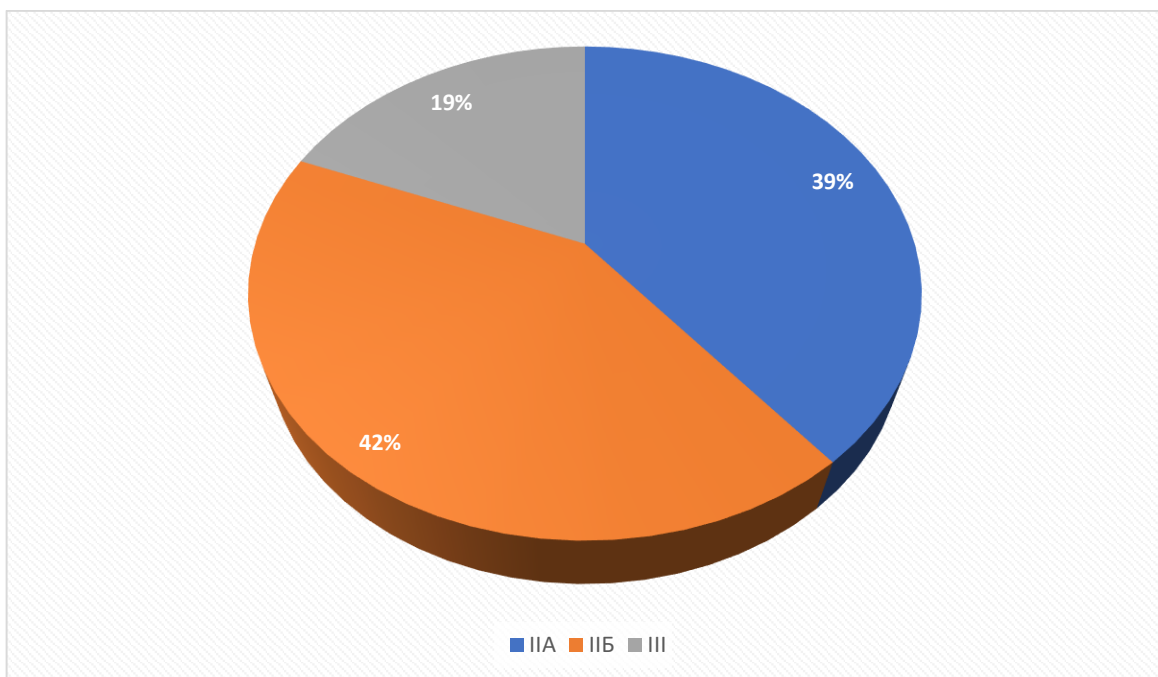


Рис. 3.3. Розподіл пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від стадії хронічної недостатності кровообігу

Найчастішою причиною розвитку термінальних стадій серцевої недостатності у пацієнтів на листку очікування виступала ділятаційна кардіоміопатія у 309 (66,6%) випадках, на другому місці – ішемічна кардіоміопатія у 93 (20,0%) випадках та серцева недостатність іншого генезу у 60 (12,9%) випадках (рис. 3.4).

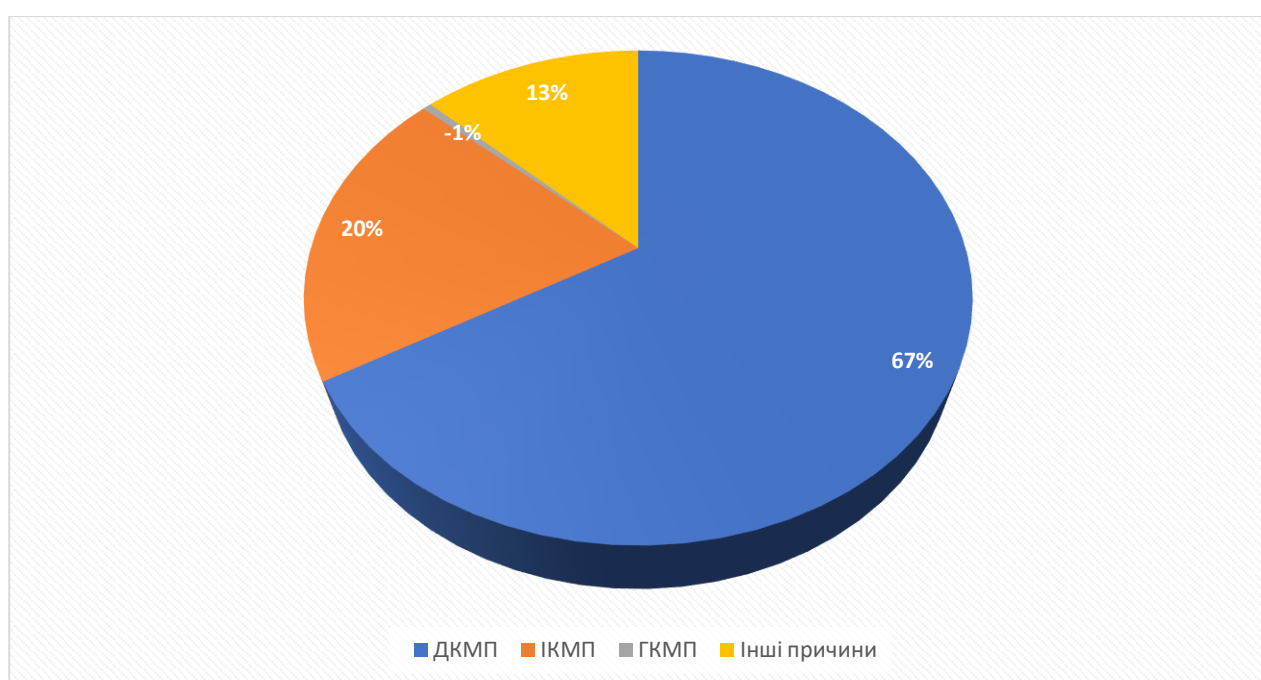


Рис. 3.4 Розподіл пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від причин хронічної серцевої недостатності

Що стосується вихідних біохімічних показників у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця, то вони наведені у таблиці 3.3.

Біохімічні показники пацієнтів включених на листок очікування щодо трансплантації серця

Показники	N=464
Холестерин, ммоль/л	4,33±1,89
Тригліцериди, ммоль/л	1,41±0,63
Індекс атерогенності	2,51±0,93
АлАТ, Од.	44,6±24,2
АсАТ, Од.	42,1±32,5
Загальний білірубін, мкмоль/л	22,3±7,29
Загальний білок, г/л	69,3±10,6
Альбумін, г/л	41,9±7,83
Сечовина, ммоль/л	9,16±5,58
Креатинін, мкмоль/л	111,6±23,5
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	87,9±16,3

Примітки. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Як бачимо з таблиці 3.3, показники ліпідограми у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця виявлялися в межах реферативних значень. Хоча за значеннями загального білка та альбуміну у даних пацієнтів виявлялася збережена білоксинтетична функція печінки, в той же час спостерігалось незначне підвищення таких маркерів як загальний білірубін, АЛТ та АсАТ. Що стосується показників роботи нирок, то ми спостерігали незначне підвищення рівня креатиніну та сечовини в порівнянні з референтними значеннями та, відповідно, знижену швидкість клубочкової фільтрації.

З метою оцінки тяжкості перебігу серцевої недостатності у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця нами також було проаналізовано рівень NT-proBNP, медіана якого складала 5797 (3490;9290) пг/мл (від 412 пг/мл до 35000 пг/мл), що значно перевищує межі нормальних значень (0-200 пг/мл) (рис.3.5).

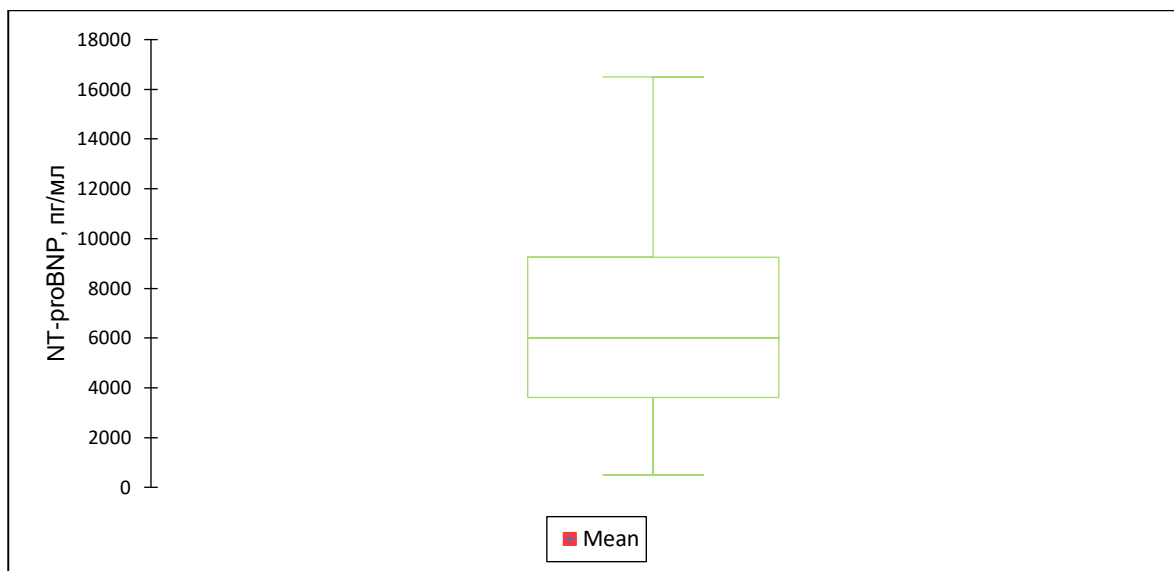


Рис. 3.5 Значення рівня NT-proBNP у пацієнтів включених на листок очікування щодо трансплантації серця

Надалі, у дослідженні нами проведений аналіз результатів Ехо-КГ серед пацієнтів на листку очікування трансплантації серця (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати ЕХО-КГ серед пацієнтів включених у листок очікування серця

Показники	N=464
ФВ ЛШ, %	18,4±6,3
КДО ЛШ, мл	261,8±195,4
КСО ЛШ, мл	205,3±85,2
TAPSE, мм	14,3±6,39
Діаметр НПВ, см	2,39±0,49
ГЛШ, см	1,12±0,33
Рідина у перикарді, n (%)	16 (3,43%)
Рідина у плеврі, n (%)	73 (15,7%)

Примітки. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка, КСО ЛШ – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, НПВ – нижня порожниста вена, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

Як показує таблиця 3.4, за даними ЕхоКГ пацієнти на листку очікування характеризувалися низькою ФВ ЛШ (18,4±6,3%), що вказує на виражено систолічну дисфункцію, на фоні значного розширення порожнин серця, а саме КДО

ЛШ складало $261,8 \pm 195,4$ мл та КСО ЛШ – $205,3 \pm 85,2$ мл. У свою чергу, поздовжня систолічна функція правого шлуночка, оцінена за показником TAPSE, була зниженою ($14,3 \pm 6,39$ мм), що вказує на правошлуночкову дисфункцію. Також варто зазначити підвищений діаметр нижньої порожнистої вени ($2,39 \pm 0,49$ см) в порівнянні з нормальними значеннями, що може свідчити про підвищення центрального венозного тиску (табл. 3.4).

Крім цього наявність рідини у перикарді та в плеврі зафіксовано у 16 (3,43%) та 73 (15,7%) випадках, відповідно (табл. 3.4).

Нами також проаналізовано результати катетеризації правих відділів серця серед пацієнтів включених на листок очікування серця (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

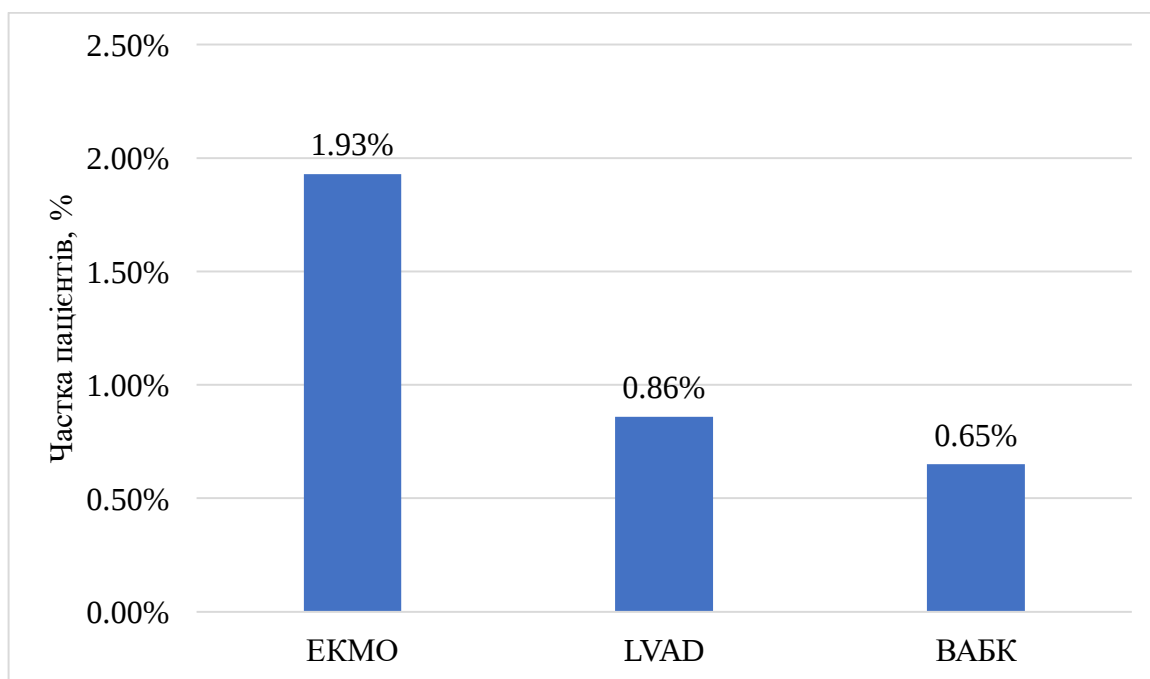
**Результати катетеризації правих відділів серця серед пацієнтів
включених у листок очікування серця**

Показники	N=464
ТЛА сист. (мм рт. ст.)	$39,2 \pm 18,3$
ТЗЛА, мм рт ст	$29,4 \pm 5,21$
ТПГ, мм рт. Ст.	$15,4 \pm 3,81$
Судинний опір, од. Вуда	4 (3;5)

Примітки. ТЛА – тиск у легеневій артерії, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії, ТПГ – транспульмональний градієнт.

Систолічний тиск у легеневій артерії становив $39,2 \pm 18,3$ мм рт. ст., що може свідчити про наявність легеневої гіпертензії у певної кількості пацієнтів. У свою чергу тиск заклинювання у легеневій артерії визначався на рівні $29,4 \pm 5,21$ мм рт. ст., причому транспульмональний градієнт становив $15,4 \pm 3,81$ мм рт. ст. Однак, легеневий судинний опір складав 4 (3;5) од. Вуда та не перевищувало більше 6 од. Вуда (табл. 3.5). Загалом, ці результати демонструють виражені гемодинамічні порушення, характерні для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю, включених у лист очікування на трансплантацію серця.

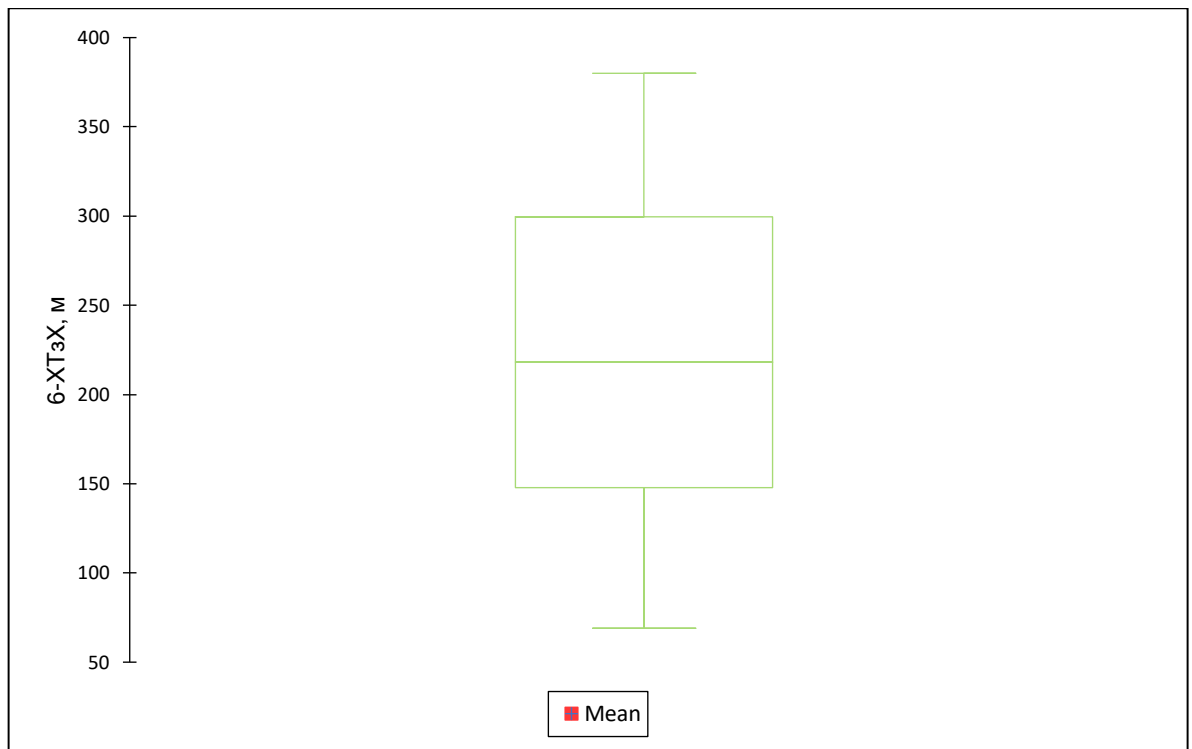
Із загальної кількості пацієнтів, 16 (3,45%) осіб потребували МПК при постановці на лист очікування: 9 пацієнтів отримували підтримку за допомогою екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), 4 – за допомогою шлуночкового допоміжного пристрою (LVAD – left ventricular assist device) та у 3 випадках – внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор (ВАБК) (рис. 3.5)



Примітки. ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація, LVAD – left ventricular assist device, ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор

Рис. 3.5. Частка пацієнтів з механічною підтримкою кровообігу, що перебувають на листку очікування трансплантації серця, %

З метою оцінки функціонального стану пацієнтам до включення на листок очікування трансплантації серця також проводили 6-ХТзХ, результати якого представлені на рис. 3.6.



Примітка. 6-ХТзХ – 6 хвилинний тест з ходьбою

Рис. 3.6 Результати 6 хвилинного тесту з ходьбою у пацієнтів включених на листок очікування, м

Як бачимо з рисунка 3.6 медіана результатів тесту складала 218 (147,75; 299,5) м (від 69 м до 380 м), що вказує на значне обмеження фізичної здатності, причому значення тесту корелюють із важкістю серцевої недостатності пацієнтів на листку очікування.

Також у дослідженні до включення пацієнтів на листок очікування трансплантації серця було проведено їх аналіз щодо прогнозу однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM) причому, одним з критеріїв включення на листок очікування виявлялося значення даного показника менше 80% (рис. 3.7).

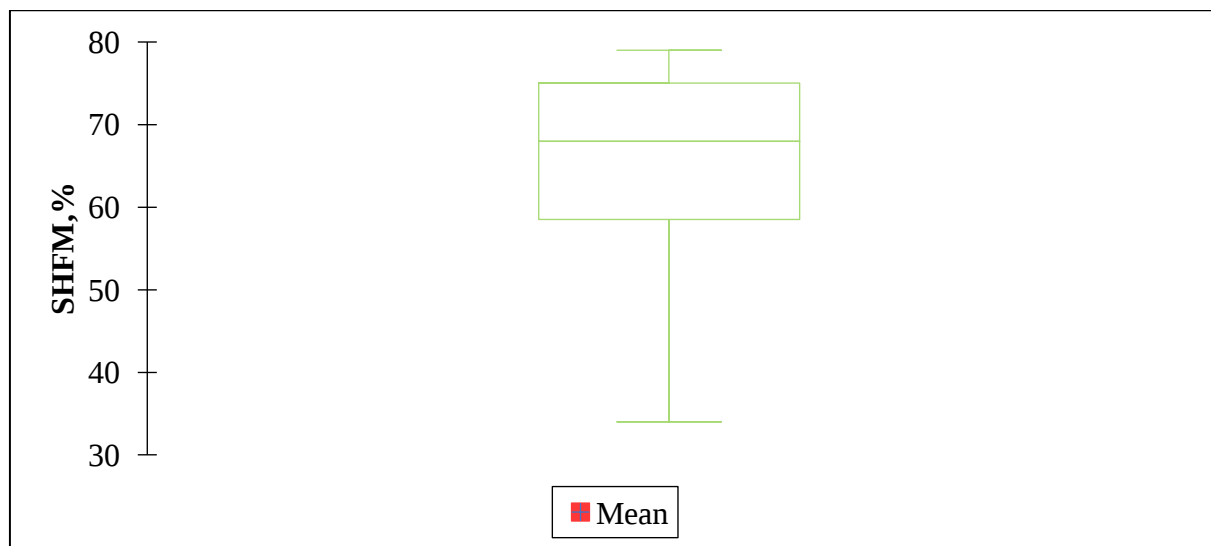


Рис. 3.7 Прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця, %

Медіана однорічного виживання пацієнтів згідно з Seattle Heart Failure Model складала 68 (58,5;75) % (від 33% до 79%), що свідчить про відносно високий ризик летальності у пацієнтів, включених у лист очікування на трансплантацію серця (рис. 3.7).

Варто зазначити, що найчастіше пацієнти знаходились у VI та V статусі щодо ургентності трансплантації серця (292 (62,9%) та 73 (15,7%) осіб, відповідно).

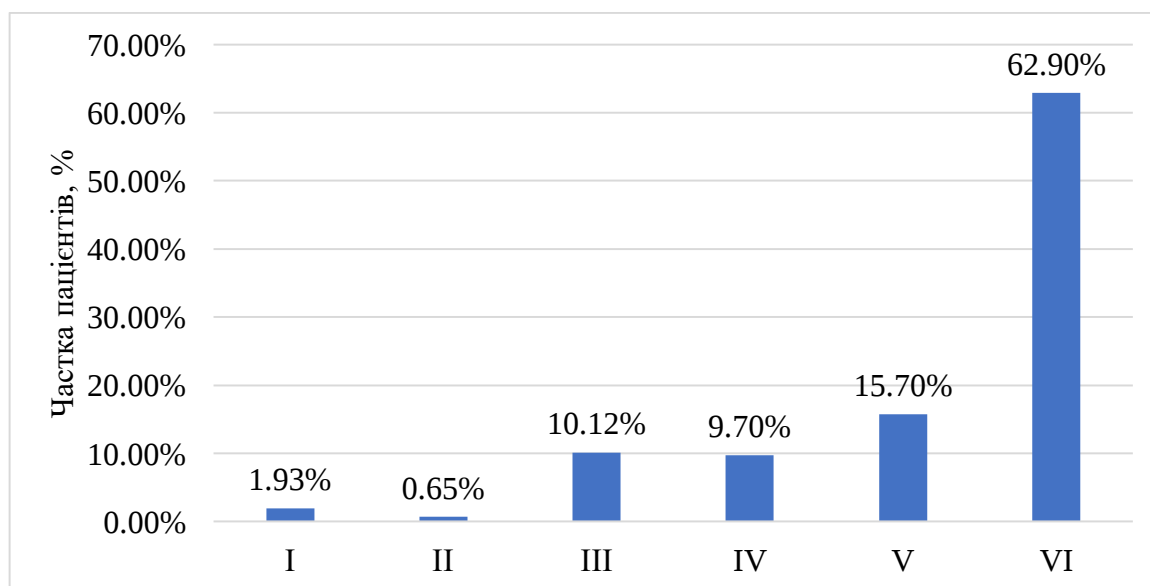


Рис. 3.8 Розподіл пацієнтів, що включені на листок очікування серця, за статусом ургентності

В той же час, рідше виявлявся II та I статус ургентності (3 (0,65%) та 9 (1,93%) осіб, відповідно) (рис. 3.8).

3.2 Клініко-інструментальні особливості пацієнтів з термінальною хронічною серцевою недостатністю, яких не включили до листа очікування трансплантації серця

Впродовж періоду спостереження було проаналізовано 83 пацієнти з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності, які на основі вихідних даних не були включені до листа очікування трансплантації серця. Медіана віку пацієнтів становила 59 (48; 63) років, з переважанням чоловіків – 66 (79,5%) осіб. Антропометричні та демографічні характеристики цих пацієнтів наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Антропометричні та демографічні характеристики пацієнтів, що перебували на листі очікування щодо трансплантації серця

Показники	N=83
Вік, роки	59 (48; 63)
Чоловіча стать, n (%)	66 (79,5%)
Маса тіла, кг	81,6±20,4
Зріст, см	173,8±13,7
ІМТ	27,1±3,45
ППТ, м ²	1,95±0,27

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ППТ – площа поверхні тіла.

Аналіз коморбідності серед даних пацієнтів показав, що у них найчастіше реєструвались артеріальна гіпертензія (50,6%), ожиріння (22,9%), цукровий діабет (16,9%). Крім того частими у пацієнтів, не включених на листок очікування, виявлялася хронічна ниркова недостатність (13,3%) та перенесені кардіохірургічні втручання (18,1%) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Супутні захворювання у пацієнтів, які не були включені до листа очікування трансплантації серця

Супутні захворювання, n (%)	N=83
АГ	42 (50,6%)
ЦД	14 (16,9%)
Ожиріння	19 (22,9%)
ГПМК в анамнезі	9 (10,8%)
Попередні кардіохірургічні втручання	15 (18,1%)
ХНН	11 (13,3%)

Примітки. АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

Варто зазначити, що у пацієнтів не включених на листок очікування найчастіше виявлялася О (I) група крові – у 37 (44,6%) пацієнтів, А (II) – у 27 (32,5%) пацієнтів, В (III) – у 13 (15,7%) пацієнтів та АВ (IV) – у 6 (7,2%) випадках (рис. 3.9).

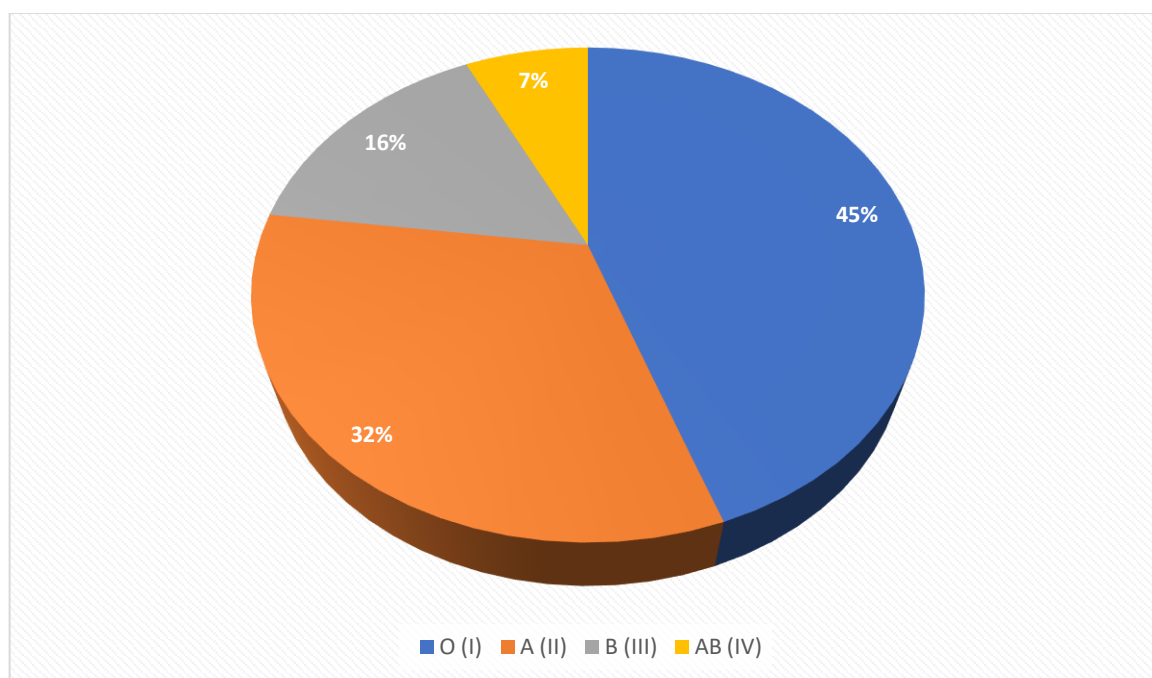


Рис. 3.9 Розподіл пацієнтів, що не перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від груп крові

Аналіз функціонального класу серцевої недостатності за NYHA виявив, що найчастіше у пацієнтів, яких не внесли на листок очікування виявлявся IV ф.к. у 56 (67,5%) випадках, значно рідше III ф.к. – у 22 (26,5%) випадках та II ф.к. – у 5 (6,00%) випадках (рис. 4.10).

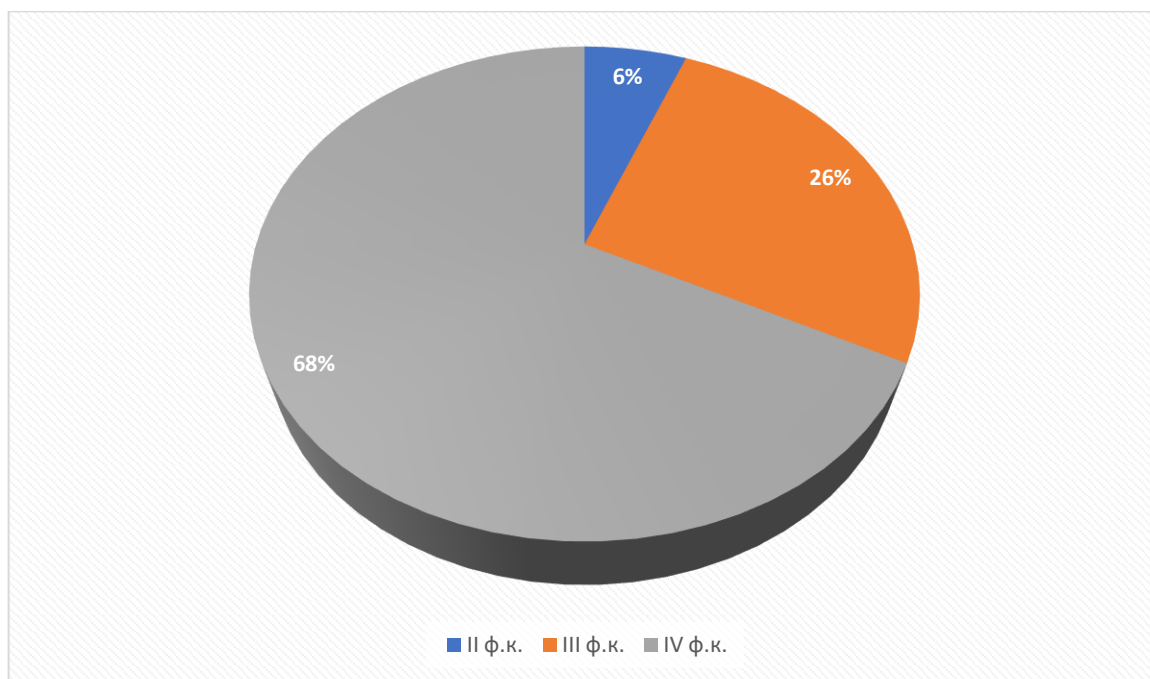


Рис. 3.10 Розподіл пацієнтів, що не перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від ФК за NYHA

У свою чергу згідно з клінічною стадією серцевої недостатності за Стражеском та Василенком найчастіше у пацієнтів на листку очікування виявлялася III стадія у 52 (62,7%) випадках, IIБ стадія у 24 (28,9%) випадках та IIА стадія – у 7 (8,40%) випадках (рис. 3.11).

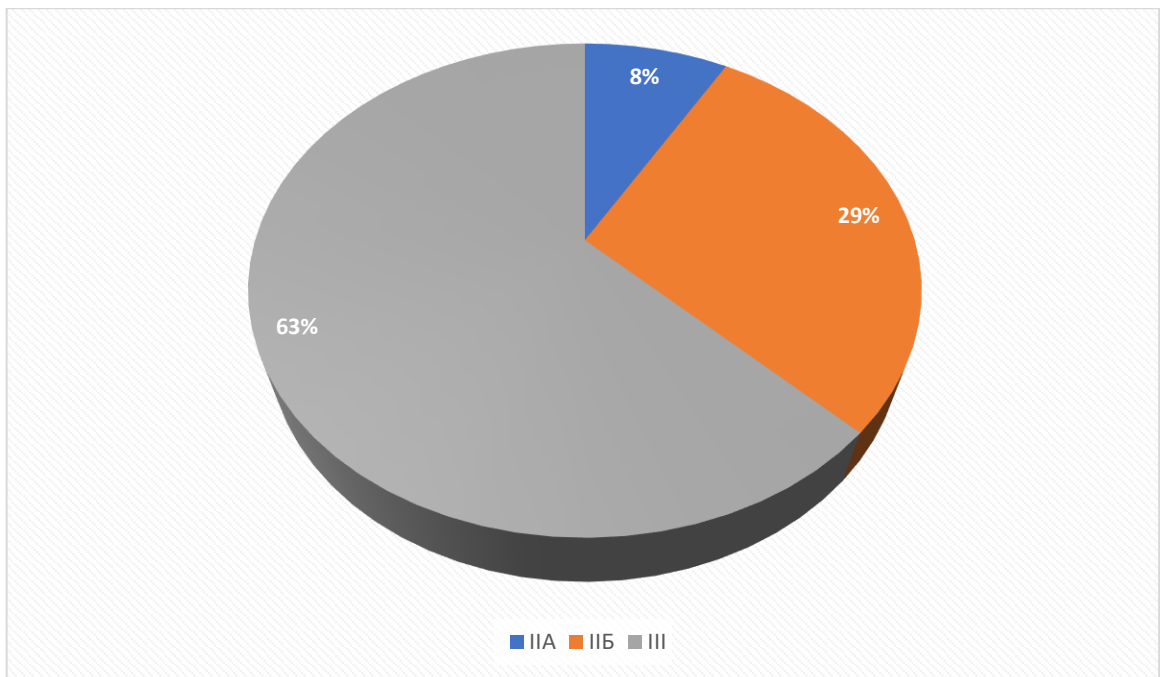


Рис. 3.11 Розподіл пацієнтів, що не перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від стадії хронічної недостатності кровообігу

Серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, які були не включені на листок очікування найчастішими причинами серцевої недостатності виявлялася ішемічна кардіоміопатія у 42 (50,6%) випадках та дилатаційна кардіоміопатія у 28 (33,7%) випадках (рис. 3.12).

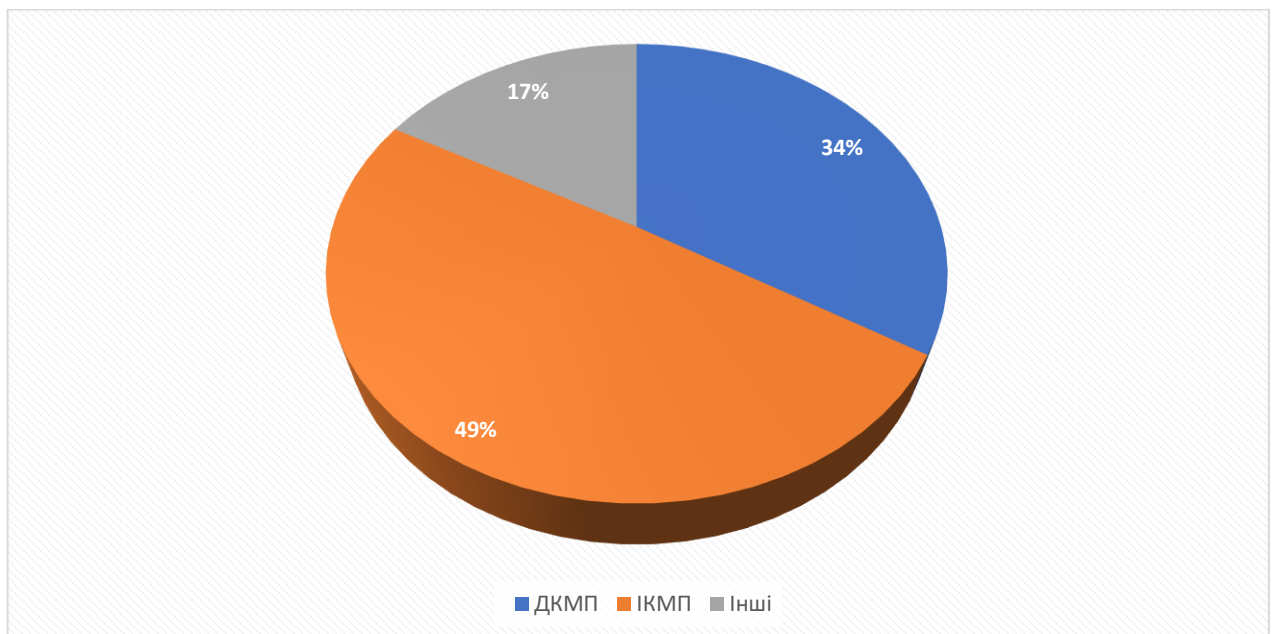


Рис. 3.12 Розподіл пацієнтів, що не перебували на листі очікування щодо трансплантації серця, залежно від причин термінальних стадій хронічної серцевої недостатності

Надалі нами було проаналізовано показники біохімічного аналізу крові, значення яких наведено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Біохімічні показники пацієнтів, які не включені до листа очікування трансплантації серця

Показники	N=83
Холестерин, ммоль/л	4,78±1,91
Тригліцериди, ммоль/л	1,53±0,61
Індекс атерогенності	2,69±1,01
АлАТ, Од.	51,3±26,4
АсАТ, Од.	48,7±35,1
Загальний білірубін, мкмоль/л	24,7±8,15
Загальний білок, г/л	66,8±11,2
Альбумін, г/л	31,7±8,05
Сечовина, ммоль/л	11,2±6,34
Креатинін, мкмоль/л	126,5±31,4
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	76,8±17,9

Примітки. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Детальний аналіз цих параметрів показав, що у пацієнтів, яких не включили на листок очікування трансплантації серця, спостерігалися порушення з боку функціонального стану печінки (значення АлАТ, АсАТ – вище референтних значень, середній рівень альбуміну – нижня межа нормальних значень) та нирок (сечовина та креатинін вище нормальних значень та, відповідно, знижена ШКФ) (табл. 3.8).

У даній когорті також було проведено визначення рівня NT-proBNP, медіана якого фіксувалася на рівні 8150 (5130; 12400) пг/мл, що додатково підтверджувало вираженість серцевої недостатності (рис. 3.13).

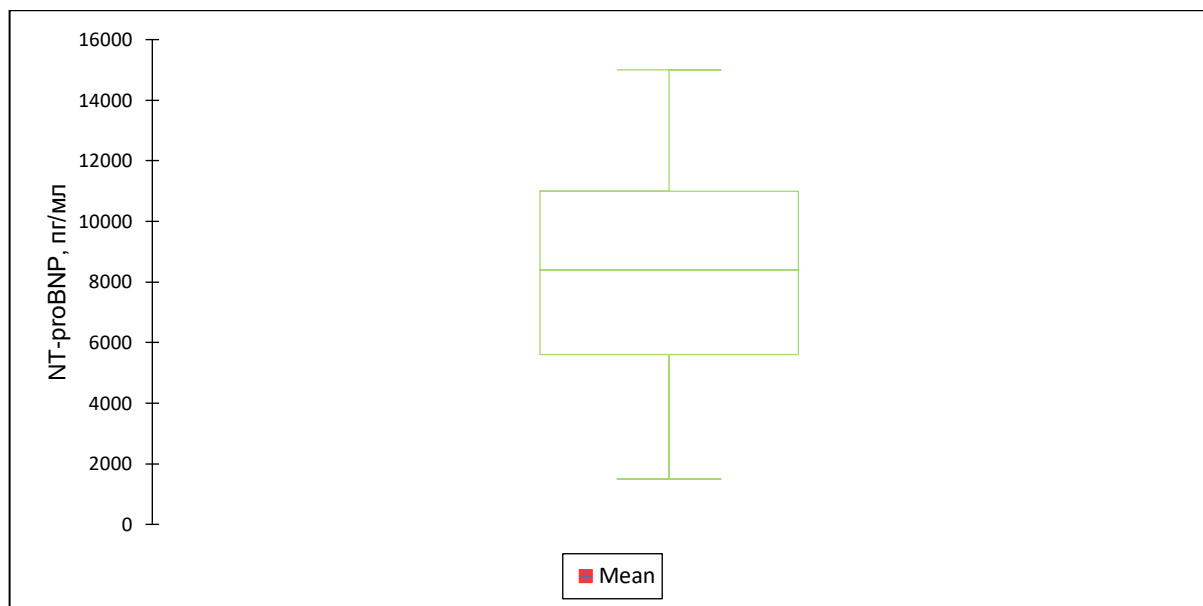


Рис. 3.13 Значення рівня NT-proBNP у пацієнтів включених на листок очікування щодо трансплантації серця

За даними ехокардіографії пацієнти демонстрували виражену дилатацію порожнин серця (КДО ЛШ – $278,4 \pm 210,1$ мл, КСО ЛШ – $218,9 \pm 93,7$ мл), тяжку систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ФВ ЛШ – $16,3 \pm 5,8\%$) та зниження функції правого шлуночка (TAPSE – $12,9 \pm 5,75$ мм), що наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Результати ЕХО-КГ у пацієнтів, які не включені до листа очікування трансплантації серця

Показники	N=83
ФВ ЛШ, %	$16,3 \pm 5,8$
КДО ЛШ, мл	$278,4 \pm 210,1$
КСО ЛШ, мл	$218,9 \pm 93,7$
TAPSE, мм	$12,9 \pm 5,75$
Діаметр НПВ, см	$2,55 \pm 0,53$
ГЛШ, см	$1,21 \pm 0,29$
Рідина у перикарді, n (%)	5 (6,0%)
Рідина у плеврі, n (%)	21 (25,3%)

Примітки. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка, КСО ЛШ – кінцево-сistolічний об’єм лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, НПВ – нижня порожниста вена, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

Крім того, за даними ЕхоКГ у 5 (6,00%) випадках виявлялася рідина у перикарді та у 21 (25,3%) випадках у плевральній порожнині.

Загалом за результатами катетеризації правих відділів серця у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності не включених на листок очікування спостерігалася виражена легенева гіпертензія, яка підтверджувалася високим тиском у легеневій артерії ($53,6 \pm 19,7$ мм рт.ст.), високим транспульмональним градієнтом ($18,1 \pm 3,29$ мм рт.ст.) та високим судинним опором (5 (3,5; 6,0) од. Вуда) (табл. 3.10).

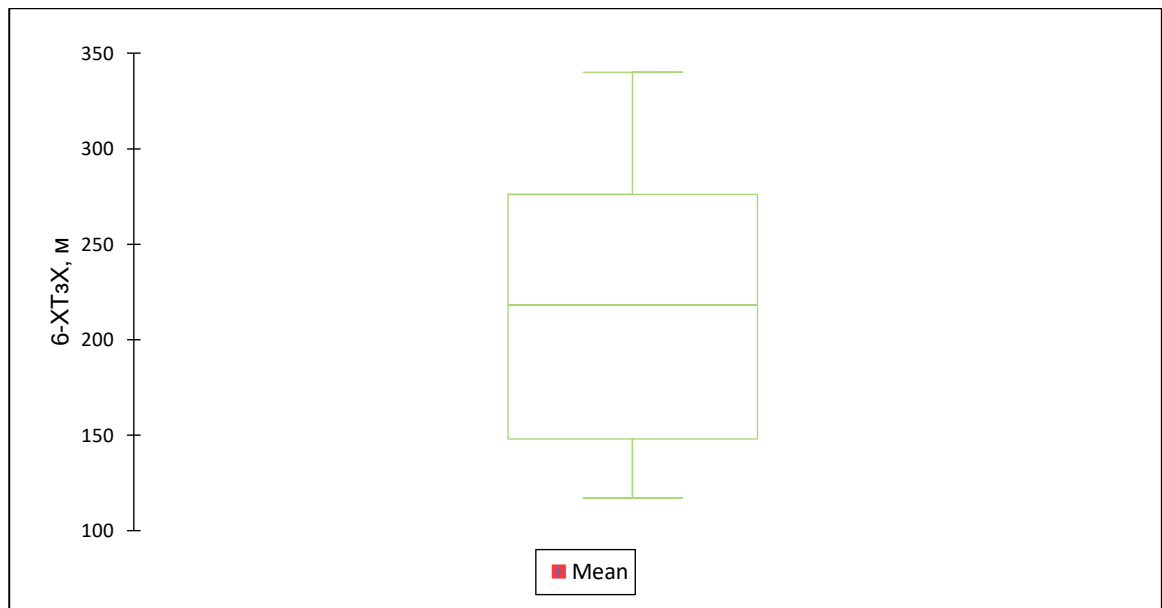
Таблиця 3.10

Результати катетеризації правих відділів серця

Показники	N=83
ТЛА сист. (мм рт. ст.)	$53,6 \pm 19,7$
ТЗЛА, мм рт. ст.	$32,2 \pm 6,05$
ТПГ, мм рт. ст.	$18,1 \pm 3,29$
Судинний опір, од. Вуда	5 (3,5; 6,0)

Примітки. ТЛА – тиск у легеневій артерії, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії, ТПГ – транспульмональний градієнт.

З метою оцінки функціонального стану пацієнтам також проводили 6 хв тест з ходьбою, результати якого представлені на рис. 3.14.



Примітка. 6-ХТзХ – 6 хвилинний тест з ходьбою

Рис. 3.14 Результати 6 хв тесту з ходьбою у пацієнтів з термінальною стадією ХСН не включених на листок очікування трансплантації серця, м

Як бачимо з рисунка 3.14, медіана результатів тесту складала 218 (148; 276) м (від 117 м до 340 м), що вказує на значне обмеження фізичної активності.

Надалі прогноз однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM) у даній когорті складав 66 (55;76)% від (45% до 84%) (рис. 3.15).

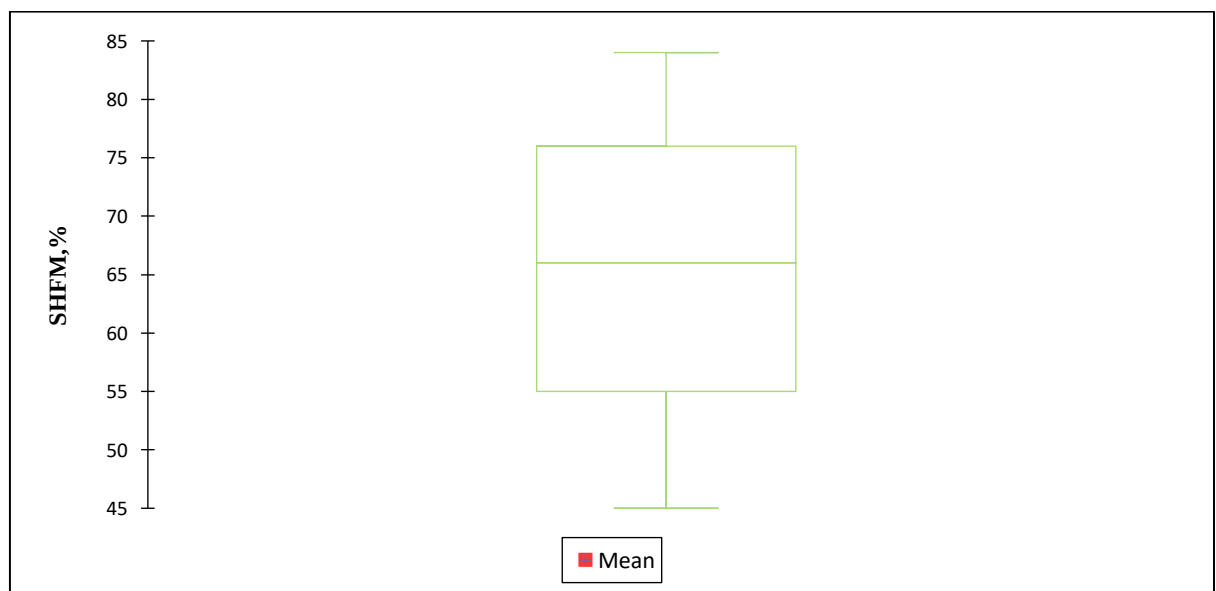


Рис. 3.15 Прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model у пацієнтів з термінальною стадією ХСН не включених на листок очікування трансплантації серця, %

Найчастішим протипоказом до включення на листок очікування трансплантації серця у даній когорті пацієнтів виявлялася рефрактерна легенева гіпертензія у 23 (27,7%), вибір консервативного лікування з використанням гемосорбції у 17 (20,5%), вік старше 65 років у 15 (18,1%) випадках та наявність в анамнезі або активного онкологічного процесу у 14 (16,9%) випадках (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Причини не включення на листок очікування з трансплантації серця

Причини, n (%)	N=83
Рішення про консервативне лікування з використанням гемосорбції	17 (20,5%)
Вік > 65 років	15 (18,1%)
Ожиріння (ІМТ >35 кг/м ²)	5 (6,02%)
Рефрактерна легенева гіпертензія	23 (27,7%)
Онкологія в анамнезі або активна	14 (16,9%)
Тяжкі захворювання печінки	4 (4,82%)
Тяжка ниркова недостатність (ШКФ <30 мл/хв/1,73м ²)	5 (6,02%)

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

3.3 Порівняльний аналіз клініко-інструментальних особливостей пацієнтів залежно від включення до листа очікування трансплантації серця

Проведення порівняльного аналізу вихідних демографічних показників показало, що пацієнти групи А характеризувалися достовірно нижчим віком в порівнянні з пацієнтами групи Б (49 (38; 58) років проти 59 (48; 63) років, $p=0,004$), в той час як дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно статевій приналежності ($p=0,594$) (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Антропометричні та демографічні характеристики пацієнтів дослідних груп

Показники	Група А (N=464)	Група Б (N=83)	p
Вік, роки	49 (38; 58)	59 (48; 63)	0,004
Чоловіча стать, n (%)	384 (82,8%)	66 (79,5%)	0,954
Маса тіла, кг	79,3±21,2	81,6±20,4	0,692
Зріст, см	175,3±14,6	173,8±13,7	0,421
ІМТ	26,2±3,12	27,1±3,45	0,372
ППТ, м ²	1,93±0,28	1,95±0,27	0,361

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ППТ – площа поверхні тіла.

Також дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно антропометричних показників, таких як маса тіла ($p=0,692$), зріст ($p=0,421$), індекс маси тіла ($p=0,372$) та площа поверхні тіла ($p=0,361$) (табл. 3.12).

Що стосується супутніх захворювань, то у пацієнтів групи А на 21,9% достовірно рідше фіксувалася артеріальна гіпертензія в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Супутні захворювання у пацієнтів дослідних груп

Супутні захворювання, n (%)	Група А (N=464)	Група Б (N=83)	p
АГ	133 (28,7%)	42 (50,6%)	0,0001
ЦД	47 (10,1%)	14 (16,9%)	0,108
Ожиріння	61 (13,1%)	19 (22,9%)	0,031
ГПМК в анамнезі	19 (4,10%)	9 (10,8%)	0,022
Попередні кардіохірургічні втручання	55 (11,9%)	15 (18,1%)	0,167
ХНН	34 (7,32%)	11 (13,3%)	0,111

Примітки. АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

Також у пацієнтів групи А достовірно рідше виявлялися на 9,80% ($p=0,031$) ожиріння та на 6,70% ($p=0,022$) гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі в порівнянні з групою Б (табл. 3.13).

В той же час, між групами не спостерігалось достовірної різниці стосовно частоти цукрового діабету ($p=0,108$), попередніх кардіохірургічних втручань ($p=0,167$) та хронічної ниркової недостатності ($p=0,111$) (табл. 3.13).

Варто зазначити, що дослідні групи відрізнялися між собою також стосовно розподілу пацієнтів щодо груп крові ($p=0,0037$, $\chi^2 = 8.4752$), причому в обох групах на найчастіше фіксувалися О(I) та А (II) групи крові (рис. 3.16).

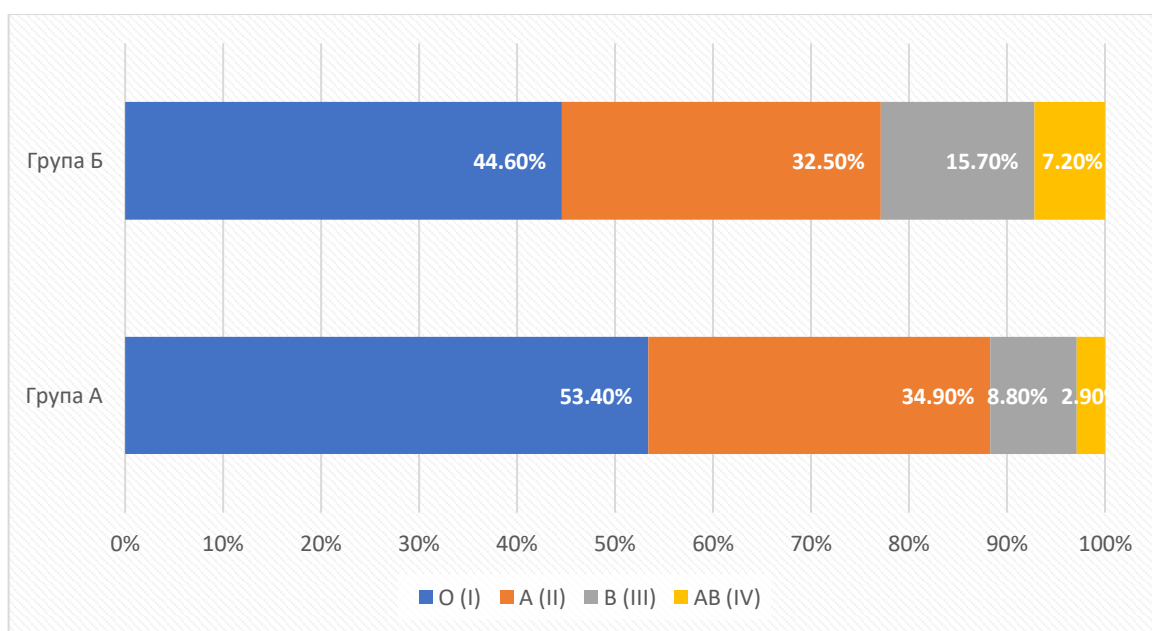


Рис. 3.16 Розподіл пацієнтів дослідних груп залежно від груп крові

Також нами було встановлено достовірно нижчий функціональний клас серцевої недостатності за NYHA у пацієнтів групи А в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$, $\chi^2 = 84,3$) (табл. 3.17).

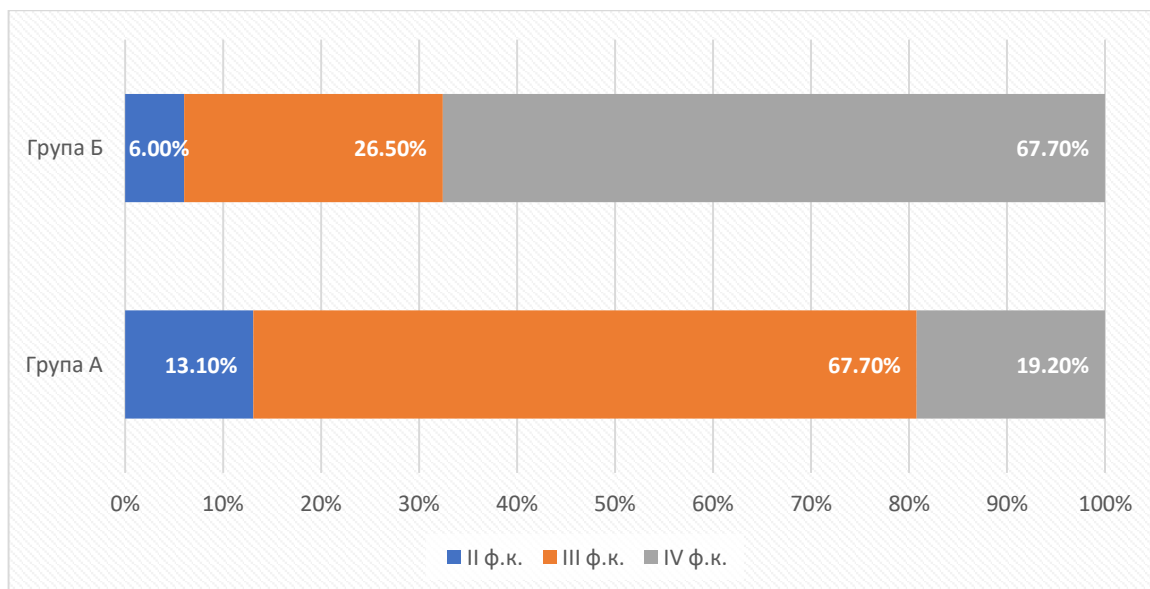


Рис. 3.17 Розподіл пацієнтів дослідних груп залежно від ФК за NYHA

Відповідно до функціонального класу за NYHA у пацієнтів групи А достовірно нижчою виявлялася клінічна стадія серцевої недостатності в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$, $\chi^2 = 75,9$) (рис. 3.18).

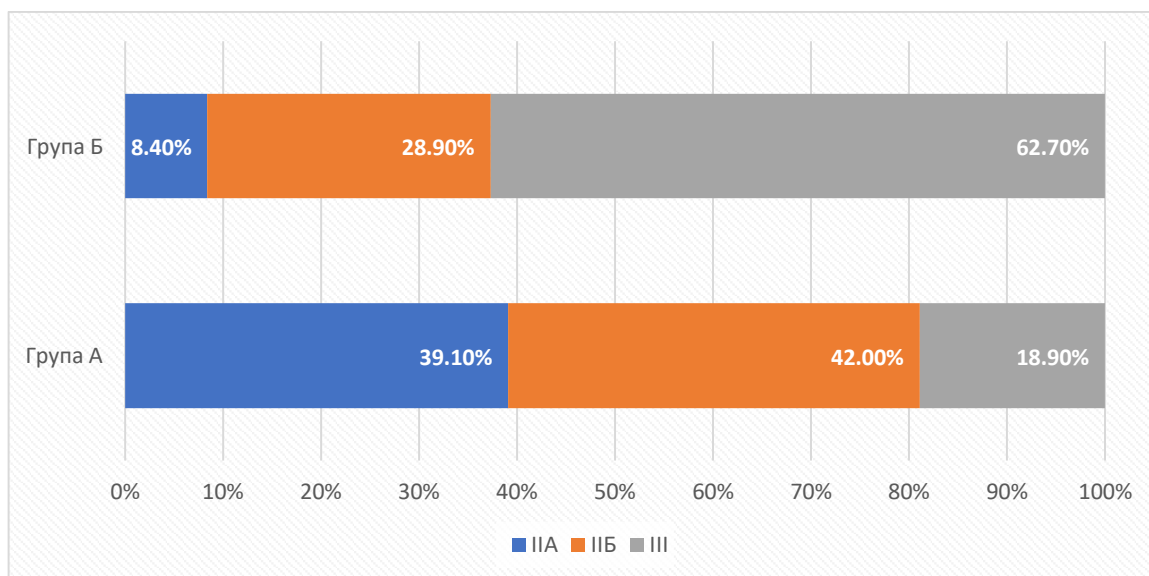


Рис. 3.18 Розподіл пацієнтів дослідних груп залежно від стадії хронічної недостатності кровообігу

Більше того дослідні групи відрізнялися між собою також стосовно причин серцевої недостатності. Зокрема, у пацієнтів групи А достовірно частіше причиною термінальної стадії серцевої недостатності виступала дилатаційна кардіоміопатія, в той час як у пацієнтів групи Б – ішемічна кардіоміопатія ($p=0,0031$, $\chi^2 = 23,4$) (рис.3.19).

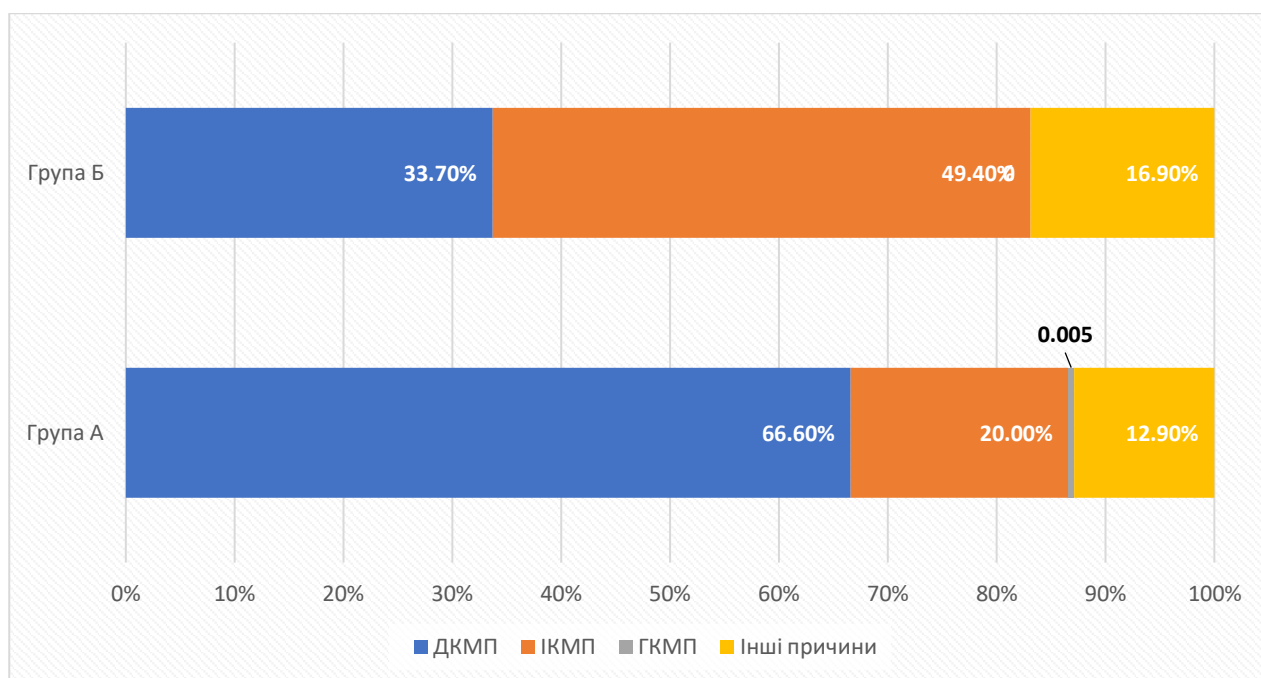


Рис. 3.19 Розподіл пацієнтів дослідних груп залежно від причин хронічної серцевої недостатності

Надалі проведення аналізу біохімічних показників показало, що у пацієнтів групи А достовірно нижчими виявлялися середні рівні АсАТ на 15,0% ($p=0,033$) та АлАТ на 15,7% ($p=0,041$) в порівнянні з групою Б (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Біохімічні показники пацієнтів дослідних груп

Показники	Група А (N=464)	Група Б (N=83)	p
Холестерин, ммоль/л	4,33±1,89	4,78±1,91	0,051
Тригліцериди, ммоль/л	1,41±0,63	1,53±0,61	0,103
Індекс атерогенності	2,51±0,93	2,69±1,01	0,133
АлАТ, Од.	44,6±24,2	51,3±26,4	0,033
АсАТ, Од.	42,1±32,5	48,7±35,1	0,041
Загальний білірубін, мкмоль/л	22,3±7,29	24,7±8,15	0,113
Загальний білок, г/л	69,3±10,6	66,8±11,2	0,089
Альбумін, г/л	41,9±7,83	37,7±8,05	0,055

Сечовина, ммоль/л	9,16±5,58	11,2±6,34	0,002
Креатинін, мкмоль/л	111,6±23,5	126,5±31,4	0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	87,9±16,3	76,8±17,9	0,003

Примітки. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Також у пацієнтів групи А достовірно нижчими виявлялися показники функціонального стану нирок. Так, середні значення креатиніну та сечовини виявлялися на 13,3% ($p=0,001$) та на 22,2% ($p=0,002$), відповідно, в порівнянні з групою Б (табл.3.14). Відповідно до цього, у пацієнтів групи А фіксувалася достовірно вище на 12,6% ($p=0,003$) середнє значення ШКФ в порівнянні з групою Б (табл. 3.14).

Варто зазначити, що дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно показників ліпідограми, таких як холестерин ($p=0,051$) та рівень тригліцеридів ($p=0,103$) (табл. 3.14).

Цікаво також, що хоч пацієнти групи А характеризувалися достовірно нижчим функціональним класом серцевої недостатності за NYHA в порівнянні з групою Б, однак достовірної різниці між групами стосовно значення NT-proBNP не виявлялося ($p=0,379$) (рис. 3.20).

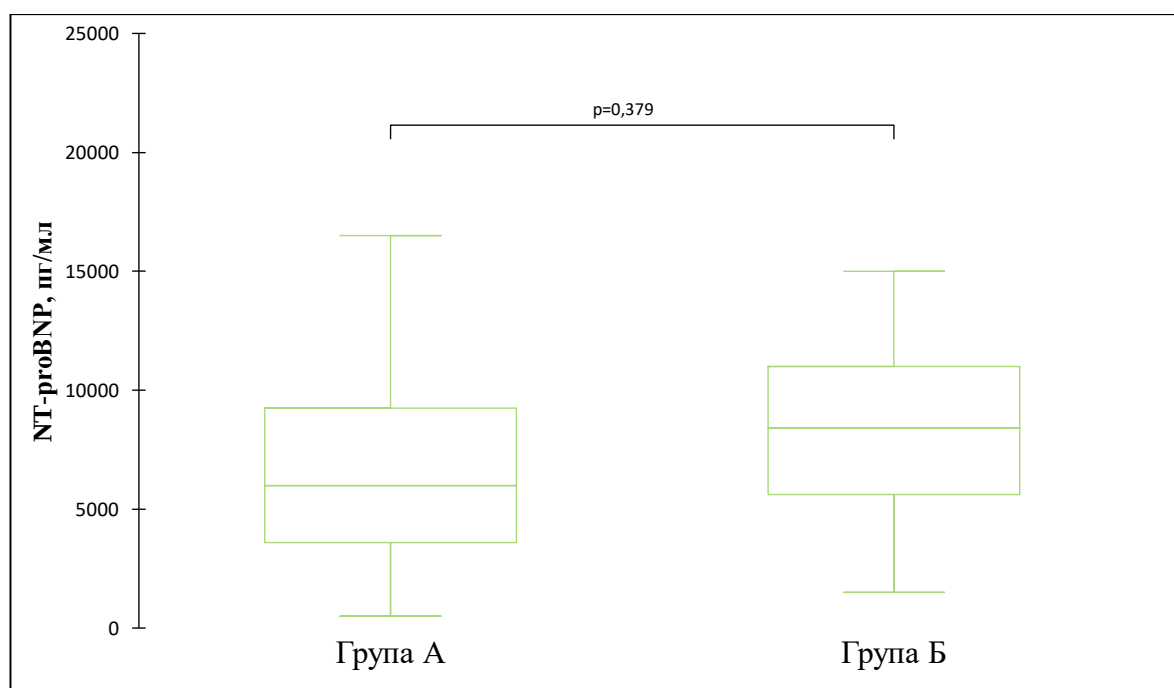


Рис. 3.20 Значення рівня NT-proBNP у пацієнтів дослідних груп

Надалі проведений аналіз результатів ЕхоКГ між групами виявив достовірно вище значення ФВ ЛШ у пацієнтів групи А ($p=0,0033$), що супроводжувалося вищими значеннями показника TAPSE ($p=0,0469$), нижчим діаметром нижньої порожнистої вени ($p=0,0118$) та меншою товщиною стінки лівого шлуночка ($p=0,0121$) в порівнянні з групою Б (табл. 3.15). Крім того, у групі А рідше виявляли наявність рідини в плевральній порожнині (15,7% проти 25,3%; $p=0,049$) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Результати ЕХО-КГ серед пацієнтів дослідних груп

Показники	Група А (N=464)	Група Б (N=83)	p
ФВ ЛШ, %	18,4±6,3	16,3±5,8	0,0033
КДО ЛШ, мл	261,8±195,4	278,4±210,1	0,504
КСО ЛШ, мл	205,3±85,2	218,9±93,7	0,220
TAPSE, мм	14,3±6,39	12,9±5,75	0,047
Діаметр НПВ, см	2,39±0,49	2,55±0,53	0,011
ГЛШ, см	1,12±0,33	1,21±0,29	0,012
Рідина у перикарді, n (%)	16 (3,43%)	5 (6,0%)	0,415
Рідина у плеврі, n (%)	73 (15,7%)	21 (25,3%)	0,049

Примітки. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСО ЛШ - кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, НПВ – нижня порожниста вена, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

В той же час інші показники, зокрема кінцево-діастолічний ($p=0,504$) і кінцево-систолічний ($p=0,220$) об'єми ЛШ, а також наявність рідини в перикарді ($p=0,415$), не продемонстрували достовірних відмінностей між групами (табл. 3.15).

У пацієнтів групи А, у порівнянні з групою Б, спостерігалися достовірно нижчі показники легеневої гемодинаміки: систолічний тиск у легеневій артерії був значно меншим (39,2±18,3 мм рт. ст. проти 53,6±19,7 мм рт. ст., $p=0,0001$), як і тиск заклинювання легеневих капілярів (29,4±5,21 мм рт. ст. проти 32,2±6,05 мм рт. ст.,

$p=0,0001$) та транспульмональний градієнт ($15,4\pm 3,81$ мм рт. ст. проти $18,1\pm 3,29$ мм рт. ст., $p=0,0001$) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

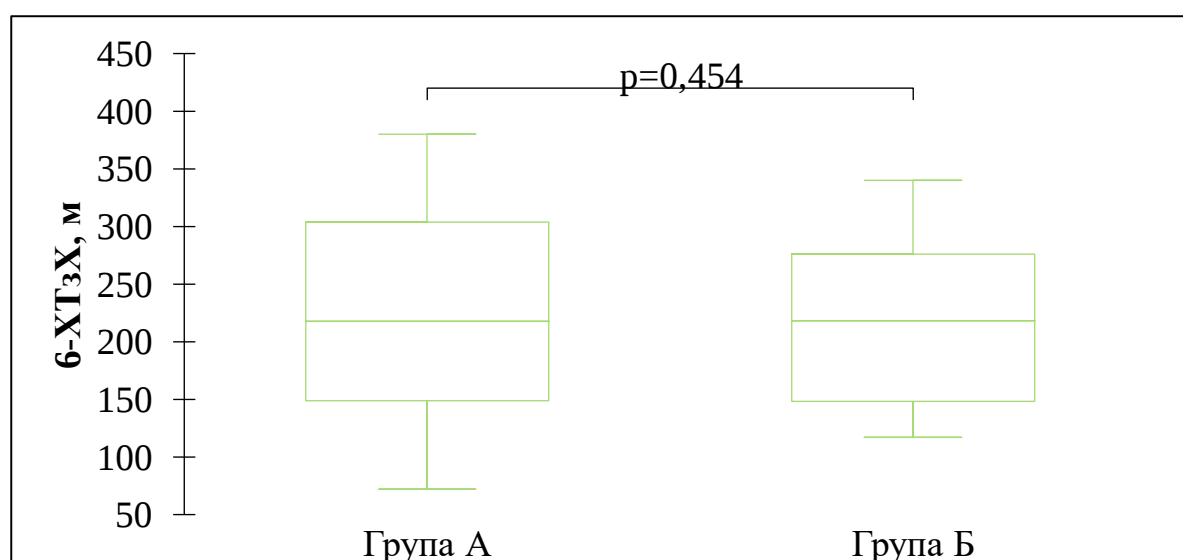
Результати катетеризації правих відділів серця серед пацієнтів дослідних груп

Показники	Група А (N=464)	Група Б (N=83)	p
ТЛА сист. (мм рт. ст.)	$39,2\pm 18,3$	$53,6\pm 19,7$	0,0001
ТЗЛА, мм рт ст	$29,4\pm 5,21$	$32,2\pm 6,05$	0,0001
ТПГ, мм рт. Ст.	$15,4\pm 3,81$	$18,1\pm 3,29$	0,0001
Судинний опір, од. Вуда	4 (3;5)	5 (3,5; 6,0)	0,0001

Примітки. ТЛА – тиск у легеневій артерії, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії, ТПГ – транспульмональний градієнт.

Крім того, у групі А був нижчим судинний опір (4 (3; 5) од. Вуда проти 5 (3,5; 6,0), $p=0,0001$), що свідчить про менш виражене ураження легеневого судинного русла в порівнянні з пацієнтами групи Б (табл. 3.16).

В той же час, результати функціональних тестів не виявили достовірних відмінностей між групами. Так, у пацієнтів групи А дистанція, подолана за результатами 6-хвилинного тесту з ходьбою, достовірно не відрізнялася порівняно з пацієнтами групи Б ($p=0,454$) (рис. 3.21).



Примітка. 6-ХТзХ – 6 хв тест з ходьбою

Рис. 3.21 Результати 6 хв тесту з ходьбою у пацієнтів дослідних груп, м

Схожа картина також спостерігалася стосовно прогнозу однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model, який достовірно не відрізнявся між групами дослідження ($p=0,355$) (рис. 3.22)

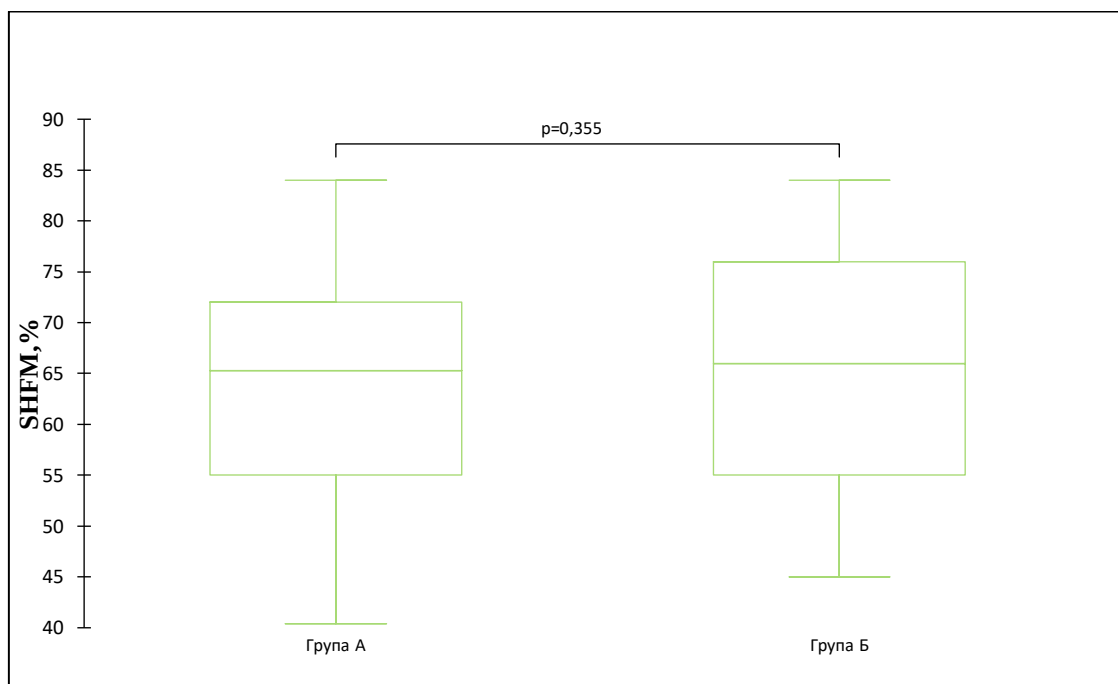


Рис. 3.22 Прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model у пацієнтів з термінальною стадією ХСН, %

Висновки до розділу 3

1. Пацієнти групи А виявилися достовірно молодшими за пацієнтів групи Б (49 (38; 58) років проти 59 (48; 63) років, $p=0,004$), при цьому групи не відрізнялися за статтю, масою тіла, зростом, ІМТ чи площею поверхні тіла ($p>0,05$). У групі А значно рідше зустрічалася артеріальна гіпертензія (28,7% проти 50,6%, $p=0,0001$), ожиріння (13,1% проти 22,9%, $p=0,031$) та перенесене ГПМК (4,1% проти 10,8%, $p=0,022$). Функціональний клас серцевої недостатності за NYHA, стадія ХСН та причини її розвитку мали достовірні відмінності: у групі А частіше фіксували дилатаційну кардіоміопатію ($p=0,0031$), нижчий ФК за NYHA ($p=0,0001$), кращий профіль за стадією ХСН ($p=0,0001$).
2. За даними ЕхоКГ, у пацієнтів групи А була вища ФВ ЛШ (18,4% проти 16,3%, $p=0,0033$), TAPSE (14,3 мм проти 12,9 мм, $p=0,047$), нижчі значення діаметра НПВ (2,39 см проти 2,55 см, $p=0,011$) та товщини стінки ЛШ (1,12 см проти 1,21

см, $p=0,012$), а також рідше виявляли плевральний випіт (15,7% проти 25,3%, $p=0,049$). У пацієнтів групи А фіксувалися нижчі рівні АсАТ (42,1 од. проти 48,7 од., $p=0,041$), АлАТ (44,6 од. проти 51,3 од., $p=0,033$), сечовини (9,16 ммоль/л проти 11,2 ммоль/л, $p=0,002$) та креатиніну (111,6 мкмоль/л проти 126,5 мкмоль/л, $p=0,001$), при цьому показник ШКФ був достовірно вищим (87,9 мл/хв/1,73 м² проти 76,8 мл/хв/1,73 м², $p=0,003$).

3. У групі А реєстрували достовірно нижчі гемодинамічні показники: систолічний ТЛА (39,2 мм рт. ст. проти 53,6 мм рт. ст., $p=0,0001$), ТЗЛА (29,4 мм рт. ст. проти 32,2 мм рт. ст., $p=0,0001$), ТПГ (15,4 мм рт. ст. проти 18,1 мм рт. ст., $p=0,0001$) та судинний опір (4 од. Вуда проти 5, $p=0,0001$), що свідчить про кращу легеневу гемодинаміку.
4. Значення NT-proBNP ($p=0,379$), результати 6-хвилинного тесту з ходьбою ($p=0,454$) та прогноз однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model ($p=0,355$) не відрізнялися між групами.

Результати даного розділу представлені у наступних публікаціях [159;160]:

1. Мельник А.Ю., Яценко Н.О., Ковтун Г.І., Кузьмич І.М., Маруняк С.Р., Тодуров Б.М. Аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця: ретроспективне дослідження. Український кардіологічний журнал. 2025;32(3):40-48. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4048>.
2. Мельник А.Ю., Яценко Н.О. Аналіз ускладнень серед пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації серця. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2025; 14(2):6-16. <https://doi.org/10.31928/2664-3790-2025.2.616>

Розділ 4.

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

У даному розділі представлено ретроспективний аналіз 464 пацієнтів, які перебували у листі очікування на трансплантацію серця у ДНП «Інстит серця МОЗ України» в період із 2021 по 2024 рік. У дослідженні було проаналізовано демографічні показники, клінічні особливості пацієнтів, лабораторні дані (NT-proBNP, біохімічний аналіз крові), результати інструментальних досліджень (ЕхоКГ, кататеризація правих відділів серця) та функціональні показники (6хв тест з ходьбою, прогноз однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM)), статус ургентності пацієнтів, використання МПК, події (імплантація кардіовертер-дефібрилятора, потреба у замісній нирковій терапії чи хірургічному втручанні) та ускладнення (ТЕЛА, неврологічні та дихальні ускладнення) в період перебування на листку очікування, летальність та виживаність. Також ідентифіковано фактори ризику та предиктори летальності пацієнтів, що перебувають на листку очікування трансплантації серця.

Даний розділ представлений 6 таблицями та 6 рисунками.

4.1 Аналіз ускладнень та факторів ризику летальності пацієнтів, що перебували на листі очікування трансплантації серця

Загалом, у нашому дослідженні медіана тривалості перебування на листі очікування складала 271 (138;547) діб (від 3 діб до 1369 діб) (рис. 4.1).

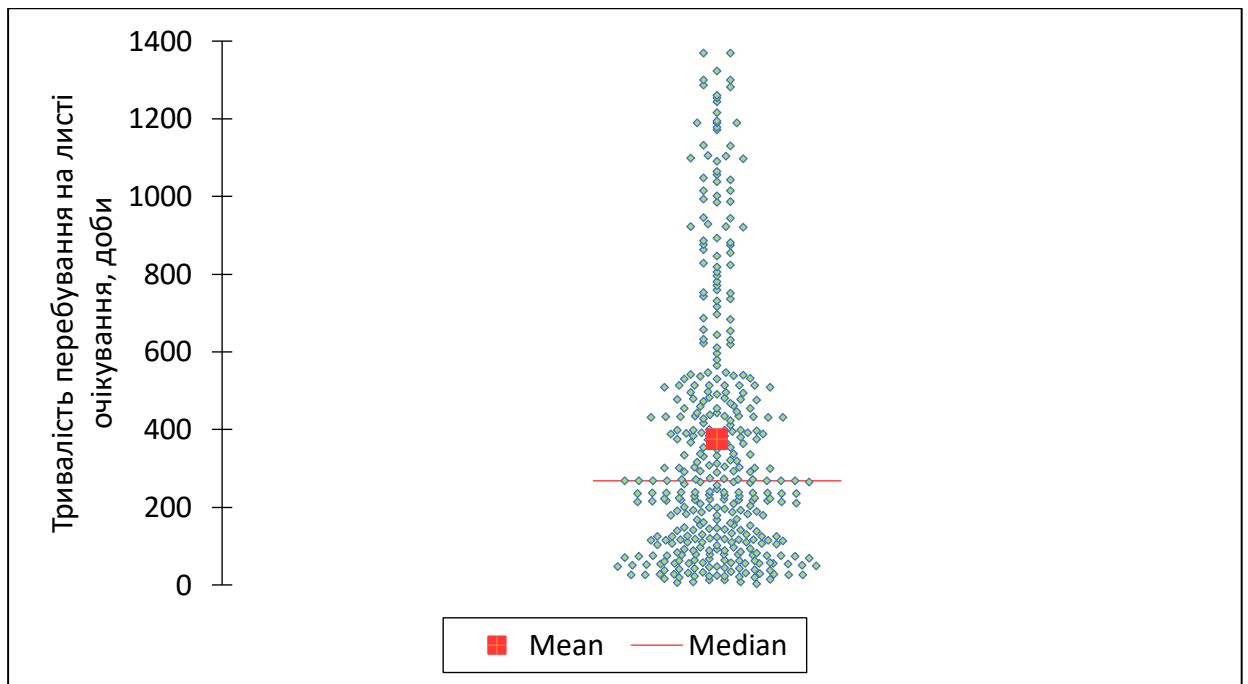


Рис. 4.1 Тривалість перебування пацієнтів на листі очікування з приводу трансплантації серця, доби

Кількість трансплантацій серця серед пацієнтів, які перебували на листі очікування трансплантації серця складала 89 (19,2%) випадків причому середня тривалість очікування донорського серця визначалася на рівні 222 ± 45 діб (від 3 діб до 1038 діб) (рис. 4.2).

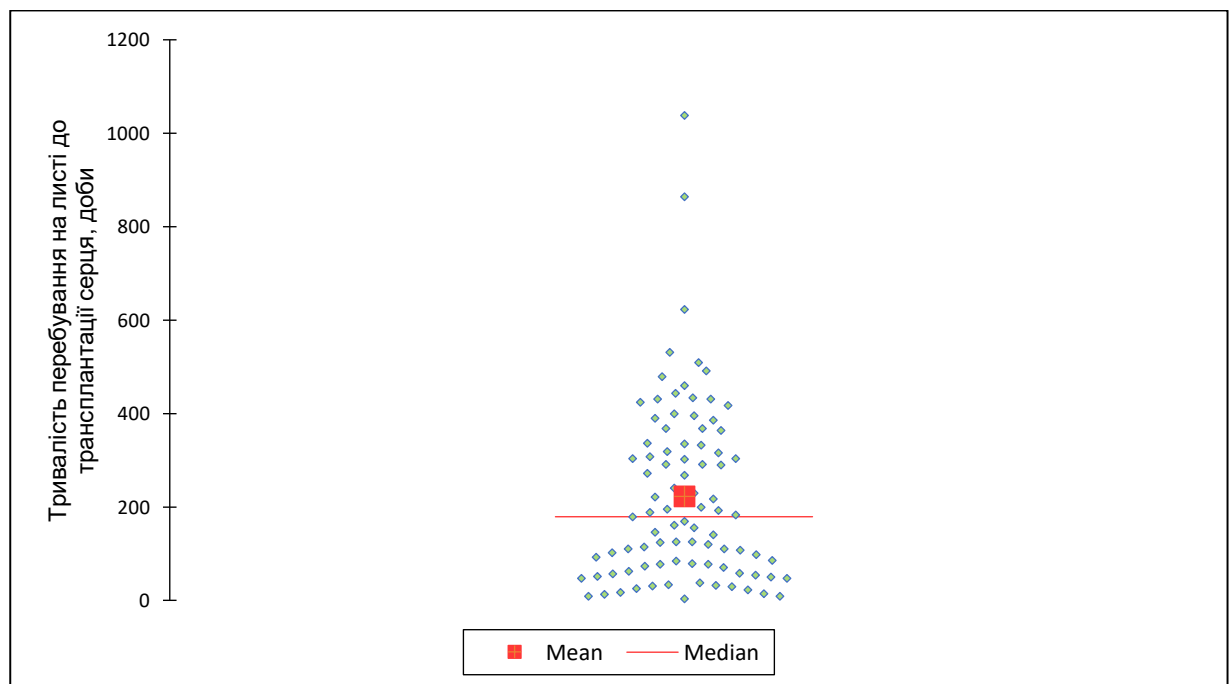


Рис. 4.2 Тривалість перебування пацієнтів на листі очікування з приводу трансплантації серця до трансплантації серця, доби

Надалі проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що термін очікування донорського серця характеризувався тенденцією до зниження з 259 ± 43 доби у 2021 році до 187 ± 64 доби у 2024 році ($F=11,2$; $p=0,154$) (рис. 4.3).

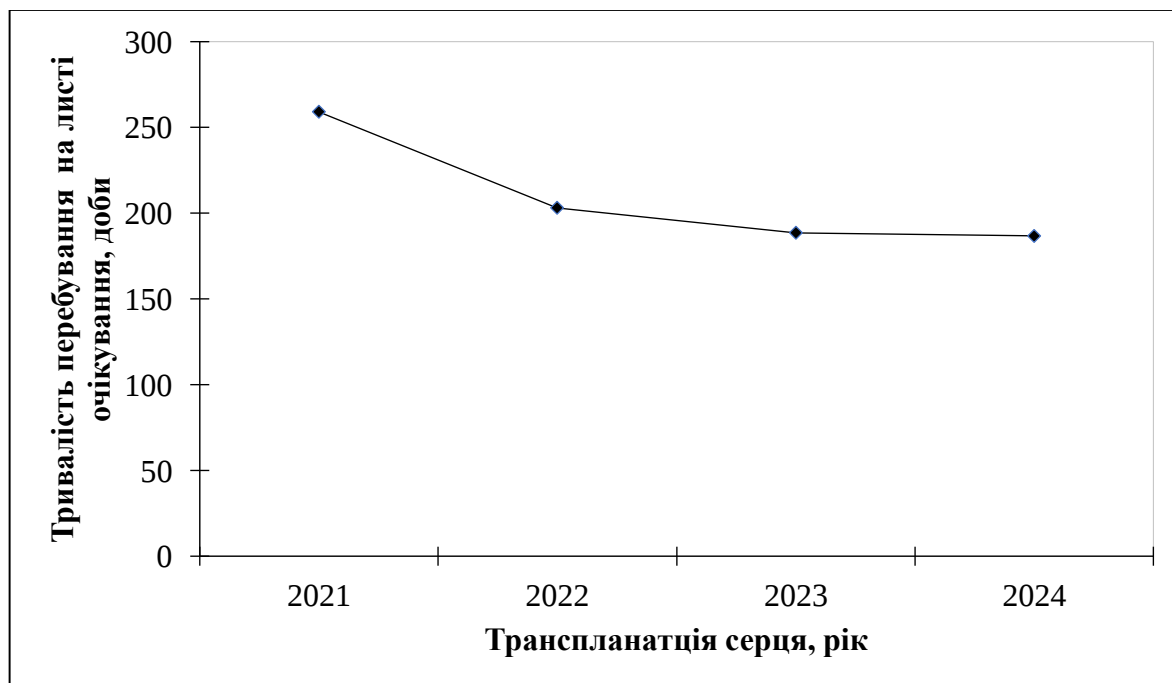


Рис. 4.3 Тривалість очікування донорського серця залежно від року, доби

Загалом, в період перебування на листку очікування в 11 пацієнтів (2,73%) були використані пристрої для механічної підтримки кровообігу, у 8 (1,72%) пацієнтів виникла тромбоемболія легеневої артерії, у 53 (11,4%) пацієнтів – дихальні ускладнення обумовлені застійними пневмоніями, у 27 (5,82%) пацієнтів спостерігалися неврологічні ускладнення, такі як інсульт, у 48 (10,3%) пацієнтів фіксувалася шлунково-кишкова кровотеча та у нововиявлена потреба у діалізі визначалася у 29 (6,25%) пацієнтів (табл. 4.1). Серед хірургічних втручань в період перебування на листку очікування у пацієнтів даної групи найчастіше проводилася імплантація кардіовертер-дефібрилятора у 22 (4,74%), видалення тромбу з лівого передсердя (4 (0,86%) випадків та кріоабляція у 3 (0,65%) випадках (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Ускладнення та події, що виникали на листку очікування

Ускладнення та події на листку очікування	N	%
Імплантація пристрою для МПК	11	2,73
ТЕЛА	8	1,72
Дихальні ускладнення (застійні пневмонії)	53	11,4
Неврологічні ускладнення (інсульт, внутрішньочерепний крововилив)	27	5,82
Шлунково-кишкова кровотеча	48	10,3
Нововиявлена потреба у діалізі	29	6,25
Кардіохірургічні втручання, окрім імплантації МПК	30	6,47
- Кріоабляція	3	0,65
- Встановлення кава-фільтра	1	0,22
- Видалення тромбу лівого передсердя	4	0,86
- Імплантація КД	22	4,74

Примітки. МПК – механічна підтримка кровообігу; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; КД – кардіовертер-дефібрилятор.

За період існування листка очікування трансплантації серця летальність пацієнтів на ньому склала 98 (21,1%). Надалі, з метою визначення факторів ризику летальності нами було проведено порівняльний аналіз вихідних показників пацієнтів, що перебували на листі очікування трансплантації серця. Порівняння вихідних характеристик пацієнтів, що перебували у листі очікування на трансплантацію серця, показало суттєві відмінності між тими, хто помер під час очікування, та тими, хто залишився живим (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Порівняння вихідних показників пацієнтів, що перебували на листі
очікування залежно від летальності**

Показники	Пацієнти, що померли на листку очікування (n=98)	Пацієнти, що залишались живими (n=366)	p
Вік, роки	54 (40;63)	47 (33;58)	0,011
Чоловіча стать, n (%)	77 (78,6%)	307 (83,8%)	0,217
ІМТ, кг/м ²	26,7±4,02	26,1±3,01	0,491
Ф.к. за NYHA, n (%)			0,0001
-II	6 (6,10%)	55 (15,0%)	
-III	57 (58,2%)	257 (70,2%)	
-IV	35 (35,7%)	54 (14,8%)	
Причини СН, n (%)			0,005
- ДКМП	79 (80,6%)	230 (62,8%)	
- ІКМП	11 (11,2%)	82 (22,4%)	
- ГКМП	1 (1,06%)	1 (0,27%)	
- СН іншого генезу	7 (7,14%)	53 (11,5%)	
Група крові АВ, n (%)	8 (8,16%)	5 (1,37%)	0,0003
Попереднє кардіохірургічне втручання, n (%)	19 (19,4%)	36 (9,86%)	0,010
ЦД, n (%)	15 (15,3%)	32 (8,74%)	0,055
Тривалість перебування на листі очікування, доби	291 (147;672)	204 (101;494)	0,0011
Міст до ТС, n (%)			0,155
- LVAD	2 (2,04%)	2 (0,55%)	
- ЕКМО	3 (3,06%)	6 (1,28%)	
- ВАБК	3 (3,06%)	0 (0,00%)	

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла, ф.к. – функціональний клас, СН – серцева недостатність, ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія, ІКМП – ішемічна кардіоміопатія, ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія, ЦД – цукровий діабет, LVAD – left ventricular assist device, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація, ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор.

Так, пацієнти, що померли, мали значно вищий середній вік (54 (40;63) років проти 47 (33;58) років, $p=0,011$), на 20,9% частіше перебували у IV функціональному класі NYHA (35,7% проти 14,8%, $p=0,0001$) і на 17,8% частіше мали діагноз ДКМП як основну причину серцевої недостатності (80,6% проти 62,8%, $p=0,005$) (табл. 4.2).

Також серед померлих пацієнтів на 6,79% значно частіше зустрічалася група крові АВ (IV) (8,16% проти 1,37%, $p=0,0003$), що скоріш за все обумовлено доступністю донорських органів. Варто також зазначити, що в анамнезі кардіохірургічні втручання на 9,54% частіше мали пацієнти, які не вижили (19,4% проти 9,86%, $p=0,010$) (табл. 4.2).

Важливим фактором ризику була тривалість перебування у листі очікування, яка була значно довшою у групі померлих (291 (147;672) діб проти 204 (101;494) діб, $p=0,0011$). Крім того, серед пацієнтів, які не вижили, частіше використовували внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію як міст до трансплантації (3,06% проти 0,00%, $p=0,008$), що може свідчити про більш критичний стан пацієнтів у цій групі (табл. 4.2).

В той же час, інші параметри, такі як ІМТ, стать та наявність цукрового діабету, не мали статистично значущої різниці між групами (табл. 4.2).

Надалі проведений розподіл летальності залежно від статусу ургентності на листку ТС виявив достовірну залежність рівня летальності від статусу ургентності ($p=0,039$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Порівняння ургентності серед пацієнтів, що перебували на листі очікування
залежно від летальності**

Ургентність на листі очікування, n (%)	Пацієнти, що померли на листку очікування	Пацієнти, що залишались живими	χ^2	p
I	5 (55,6%)	4 (43,4%)	17,8	0,0032
II	1 (33,3%)	2 (66,7%)		
III	12 (28,6%)	30 (71,4%)		
IV	6 (13,3%)	39 (86,7%)		
V	6 (8,20%)	67 (92,8%)		
VI	68 (23,3%)	224 (76,7%)		

Пацієнти з I статусом ургентності характеризувалися найвищим рівнем летальності на листі очікування – 55,6%, з подальшим зниженням рівня летальності до V статусу ургентності. В той же час, ми отримали цікаві результати стосовно пацієнтів з VI статусом, летальність яких на листку очікування виявлялася вищою в порівнянні з V та IV статусом.

Порівняння лабораторних, інструментальних та функціональних показників у пацієнтів, що перебували на листі очікування, залежно від летальності також виявило певні закономірності. Зокрема, у пацієнтів, що померли рівні NT-proBNP виявлялися у 2,66 рази ($p=0,0001$) вищими в порівнянні з тими пацієнтами, що залишилися живими на листку очікування (табл. 4.3).

Крім того значення загального білірубіну також виявлялися достовірно вищими на 43,4% у пацієнтів, що померли в порівнянні з тими, що залишилися живими (табл. 4.9). Варто також зазначити, що серед померлих пацієнтів на 20,5% достовірно вищим виявлялися рівні креатиніну ($p=0,012$ та, відповідно, на 16,1% нижчою ШКФ ($p=0,029$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Порівняння лабораторних, інструментальних та функціональних показників
у пацієнтів що перебували на листі очікування залежно від летальності**

Показники	Пацієнти, що померли на листку очікування	Пацієнти, що залишались живими	p
Лабораторні показники			
NT-proBNP, пг/мл	12006,6±3951,5	4502,3±2053,5	0,0001
Загальний білірубін, мкмоль/л	27,1±4,09	18,9±3,93	0,023
Альбумін, г/л	40,1±4,52	42,0±5,62	0,149
Креатинін, мкмоль/л	129,4±13,9	107,4±21,3	0,012
Сечовина, ммоль/л	10,1±4,20	8,09±4,98	0,056
ШКФ, мл/хв	78,4±12,1	93,4±15,3	0,029
ЕхоКГ			
ФВ ЛШ, %	17,4±3,45	21,5±4,11	0,039
КДО ЛШ, мл	287,1±141,3	243,5±139,2	0,028
КСО ЛШ, мл	231,5±72,1	195,3±58,2	0,021
TAPSE, мм	13,4±5,01	14,0±5,14	0,295
Катетеризація правих відділів серця			
ТЛА сист., мм рт.ст.	44,3±14,5	36,4±17,2	0,043
ТЗЛА, мм рт.ст.	31,1±3,27	27,5±4,21	0,048
ТПГ, мм рт.ст.	16,4±2,13	14,1±3,88	0,042
Судинний опір, од. ВУДА	3 (3;4)	3 (3;3)	0,101
Функціональні тести			
Тест 6-хвилинної ходьби, м	173 (101;241)	259 (187;359)	0,009
Прогноз однорічного виживання, %	53 (45;66)	71 (63;78)	0,011

Примітки. NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСО ЛШ - кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

Що стосується результатів ЕхоКГ, то у пацієнтів що померли на 19,1% нижчою виявлялася ФВ ЛШ та на 17,9% та на 18,5% фіксувалися вищими КДО ЛШ та КСО ЛШ, відповідно. В той же час, значення TAPSE достовірно не відрізнялися між групами дослідження ($p=0,295$) (табл. 4.4).

Результати катетеризації правих відділів серця також достовірно відрізнялися між групами, а саме тиск у легеневій артерії на 21,7% ($p=0,043$), тиск заклинювання легеневої артерії на 13,1% ($p=0,048$) та транспульмональний тиск на 16,3% ($p=0,042$) достовірно вищими виявлялися у пацієнтів, що померли (табл. 4.9). У свою чергу, легеневий судинний опір не відрізнявся між пацієнтами залежно від летальності (табл. 4.4).

Також у дослідженні нами відзначено достовірно нижчі показники 6 хв тесту з ходьбою у пацієнтів на листку очікування, що померли, в порівнянні з тими, що залишилися живими (173 (101;241) м проти 259 (187;359) м, $p=0,0009$), що свідчить про виражене обмеження фізичної активності у пацієнтів, що померли. (табл. 4.4).

Більше того пацієнти, що померли, характеризувалися достовірно нижчим прогнозом однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model в порівнянні з пацієнтами, що вижили (53 (45;66)% проти 71 (63;78)%, $p=0,011$), що підкреслює їхній високий ризик несприятливих подій. (табл. 4.4).

Варто також зазначити, що пацієнти, які померли на листку очікування, мали значно вищу частоту ускладнень в порівнянні з тими, що вижили (табл. 4.5).

Так, тромбоемболія легеневої артерії на 6,87% ($p=0,0001$) виявлялася частіше у пацієнтів, що померли (табл. 4.10). Схожа картина спостерігалася також стосовно дихальних та неврологічних ускладнень, які на 12,6% ($p=0,0009$) та на 17,1% ($p=0,0001$), відповідно, достовірно вищими спостерігалися у пацієнтів, що померли (табл. 4.5).

**Порівняння ускладнень та подій у пацієнтів, що перебували на листі
очікування залежно від летальності**

Показники, n (%)	Пацієнти, що померли на листку очікування (n=98)	Пацієнти, що залишались живими (n=366)	χ^2	p
МПК	3 (3,06%)	8 (2,19%)	0,017	0,895
ТЕЛА	7 (7,14%)	1 (0,27%)	17,7	0,0001
Дихальні ускладнення	21 (21,4%)	32 (8,74%)	11,1	0,0009
Неврологічні ускладнення	19 (19,4%)	8 (2,19%)	38,7	0,0001
ШКК	11 (11,2%)	37 (10,1%)	0,018	0,892
Потреба у гемодіалізі	13 (13,3%)	16 (4,37%)	8,97	0,0027
Імплантація КД	1 (1,02%)	21 (5,74%)	3,91	0,049

Примітки. МПК – механічна підтримка кровообігу, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ШКК – шлунково-кишкова кровотеча.

Також у пацієнтів, що померли, на 8,93% ($p=0,0027$) достовірно частіше виникала потреба у замісній нирковій терапії в порівнянні з тими що вижили (табл. 4.5).

Цікаво також зазначити, що дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно потреби у МПК перебуваючи на листку очікування трансплантації ($p=0,895$) (табл. 4.5). Скоріш за все дана ситуація може бути обумовлена тим, що наявність МПК підвищує статус пацієнтів та вони швидше отримують донорський орган.

Більше того імплантація кардіовертер-дефібрилятора на 4,72% достовірно виявлялася нижчою у пацієнтів, що померли на листку очікування, в порівнянні з тими, що вижили ($p=0,049$) (табл. 4.5).

Надалі з метою ідентифікації факторів ризику летальності серед пацієнтів на листку очікування трансплантації серця нами проведено логістичний мультифакторний аналіз, у який було включено усі показники, значення *p* яких виявлялося менше 0,05 (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Логістичний аналіз факторів ризику летальності на листку очікування

Параметри	OR	95% CI	<i>p</i>
Вік, роки	1,05	1,02-1,08	0,014
IV ф.к. за NYHA, так/ні	2,5	1,6-3,9	0,001
ДКМП, так/ні	1,33	0,9-1,8	0,126
Група крові АВ, так/ні	1,15	0,98-1,3	0,006
Попереднє кардіохірургічне втручання, так/ні	2,2	1,5-3,2	0,091
Тривалість перебування на листі очікування, доби	1,01	1,00-1,02	0,044
ВАБК, так/ні	2,8	1,09-6,1	0,073
I статус ургентності, так/ні	3,53	1,04-7,23	0,043
NT-proBNP, пг/мл	2,32	1,01-4,53	0,008
Загальний білірубін, мкмоль/л	1,3	1,1-1,6	0,005
ШКФ, мл/хв	0,94	0,86-0,99	0,017
ФВ ЛШ, %	0,95	0,93-0,98	0,141
КДО ЛШ, мл	1,11	1,04-1,32	0,073
КСО ЛШ, мл	1,02	1,00-1,03	0,052
ТЛА сист., мм рт.ст.	1,09	1,01-1,22	0,038
ТЗЛА, мм рт.ст.	1,05	1,03-1,07	0,201
ТПГ, мм рт.ст.	1,08	1,05-1,12	0,083
ТЕЛА, так/ні	3,1	1,7-5,4	0,021
Імплантація КД, так/ні	0,86	0,74-0,93	0,011
Дихальні ускладнення, так/ні	2,6	1,8-3,8	0,017
Неврологічні ускладнення, так/ні	12,9	4,9-24,4	0,014
Потреба у гемодіалізі, так/ні	5,4	3,2-9,1	0,004

Примітки. Ф.к. – функціональний клас, ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія, ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор, NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка, КСО ЛШ – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка, ТЕЛА – тромбемболія легеневої артерії, КД – кардіовертер-дефібрилятор

Логістична регресійна модель (площа під ROC =83,5%) показала, що вищий вік (OR 1,05 95%CI 1,02-1,08, $p=0,014$), IV ф.к. за NYHA (OR 2,50 95%CI 1,6-3,9, $p=0,001$), група крові АВ (IV) (OR 1,15 95%CI 0,98-1,3, $p=0,006$), вища тривалість перебування на листку очікування (OR 1,01 95%CI 1,00-1,02, $p=0,044$), I статус ургентності (OR 3,53 95%CI 1,04-7,23, $p=0,043$), вищі рівні NT-proBNP (OR 2,32 95%CI 1,01-4,53, $p=0,008$), вищі рівні загального білірубіну (OR 1,3 95%CI 1,1-1,6, $p=0,005$) та вищий тиск у легеневій артерії (OR 1,09 95%CI 1,01-1,22, $p=0,038$) виступали істотними предикторами летальності на листку очікування (табл. 4.6).

Серед ускладнень найвищий ризик летальності був пов’язаний із неврологічними ускладненнями (OR 12,9 95% CI 4,9-24,4, $p=0,014$), потребою у гемодіалізі (OR=5,4, CI 3,2-9,1, $p=0,004$) та ТЕЛА (OR=3,1 CI 1,7-5,4, $p=0,021$), що підкреслює важливість своєчасного контролю за цими станами.

Водночас вищі рівні ШКФ (OR 0,94, 95% CI 0,86-0,99, $p=0,017$) та наявність імплантованого кардіовертер-дефібрилятора (OR 0,86, 95% CI 0,74-0,93, $p=0,011$) демонстрували захисну асоціацію, знижуючи ризик летальності серед пацієнтів.

4.2 Аналіз виживання пацієнтів на листку очікування трансплантації серця

На основі проведення дослідження Каплан-Маєр, 1-річне та 2-річне виживання у пацієнтів на листку очікування складало $88,0 \pm 1,70\%$ (95% CI 84,7;91,5%) та $77,0 \pm 2,80\%$ (95% CI 71,8; 82,6%) (рис. 4.4).

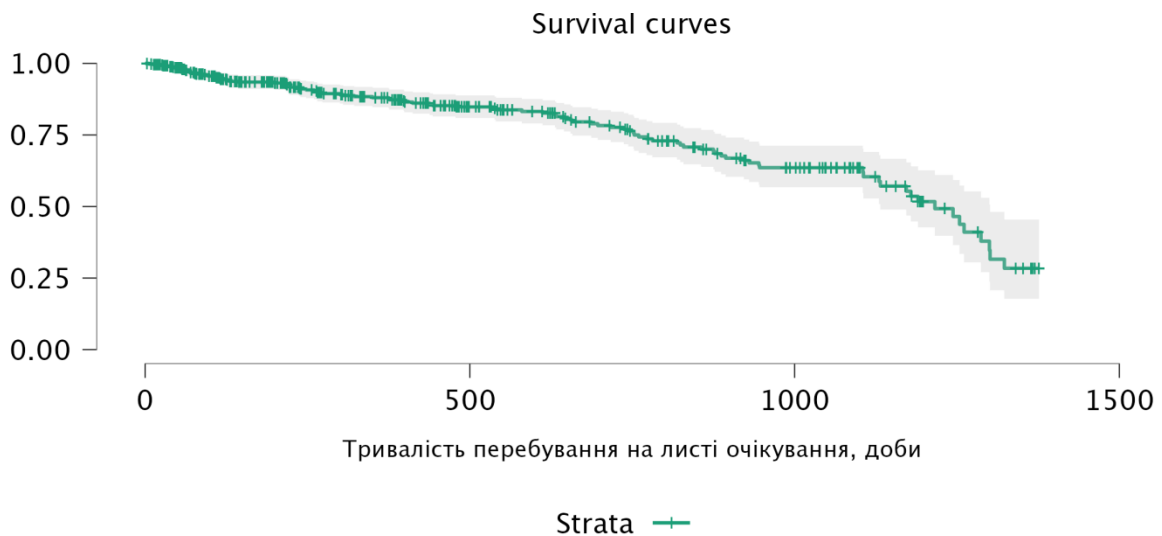


Рис. 4.4 Виживання пацієнтів на листку очікування трансплантації серця

Подальший аналіз не виявив достовірної відмінності щодо виживання між статтю ($p=0,589$ за Log-rank) (рис. 4.5).

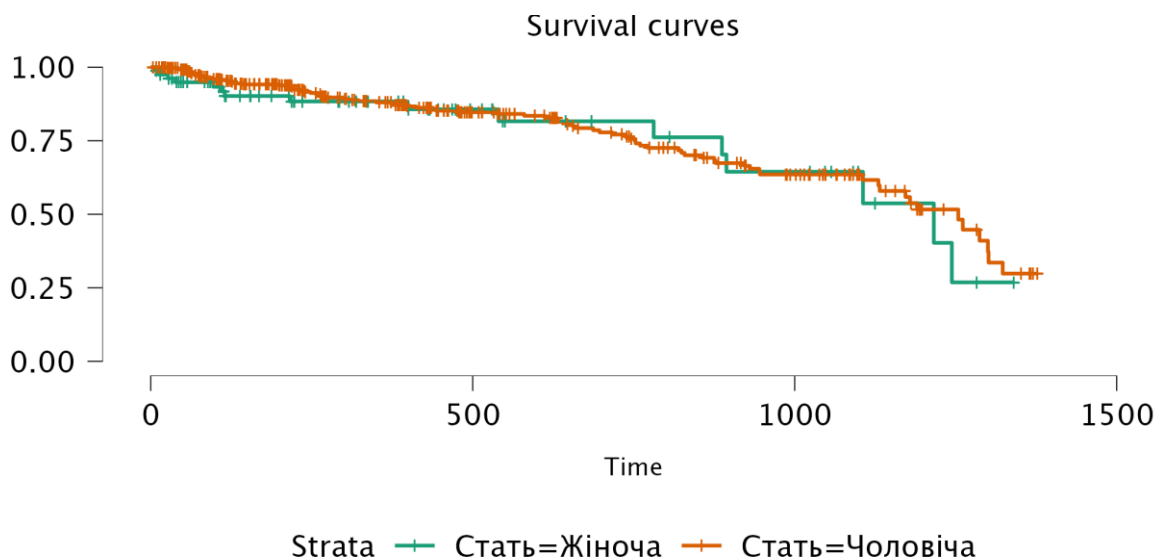


Рис. 4.5 Виживання пацієнтів на листку очікування трансплантації серця залежно від статі

Так, однорічне виживання серед чоловіків складало $88,0 \pm 1,90\%$ (95% CI 84,4;91,8%) проти $88,4 \pm 3,90\%$ (95% CI 81,0;96,4%) (рис. 4.5).

Схожа картина також спостерігалася при аналізі впливу віку на виживання пацієнтів на листку очікування. Зокрема, однорічне виживання на листі очікування

серед дітей складало $85,6 \pm 7,80\%$ (95% CI 76,1;100%) проти $90,0 \pm 1,60\%$ (95% CI 86,9;93,2%) у дорослих ($p=0,465$ за Log-rank) (рис. 4.5).

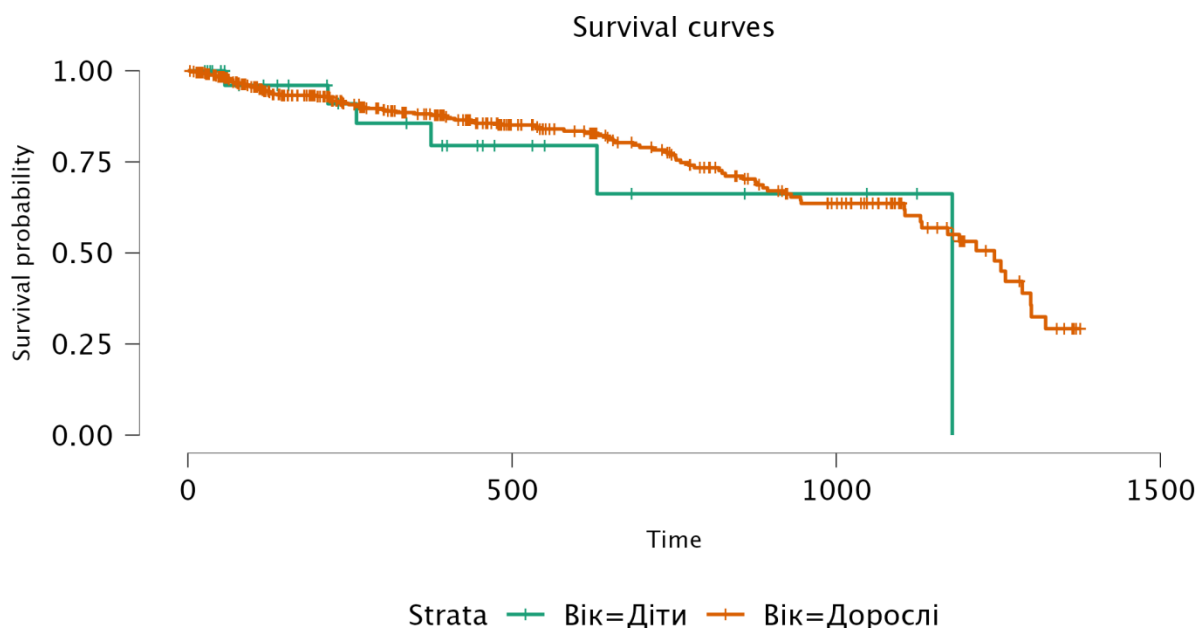


Рис. 4.5 Виживання пацієнтів на листку очікування трансплантації серця залежно від віку

В той же час, нами встановлено достовірну різницю у виживаності залежно від статусу ургентності на листі очікування щодо трансплантації серця ($p=0,001$ за Log-rank) (рис. 4.6).

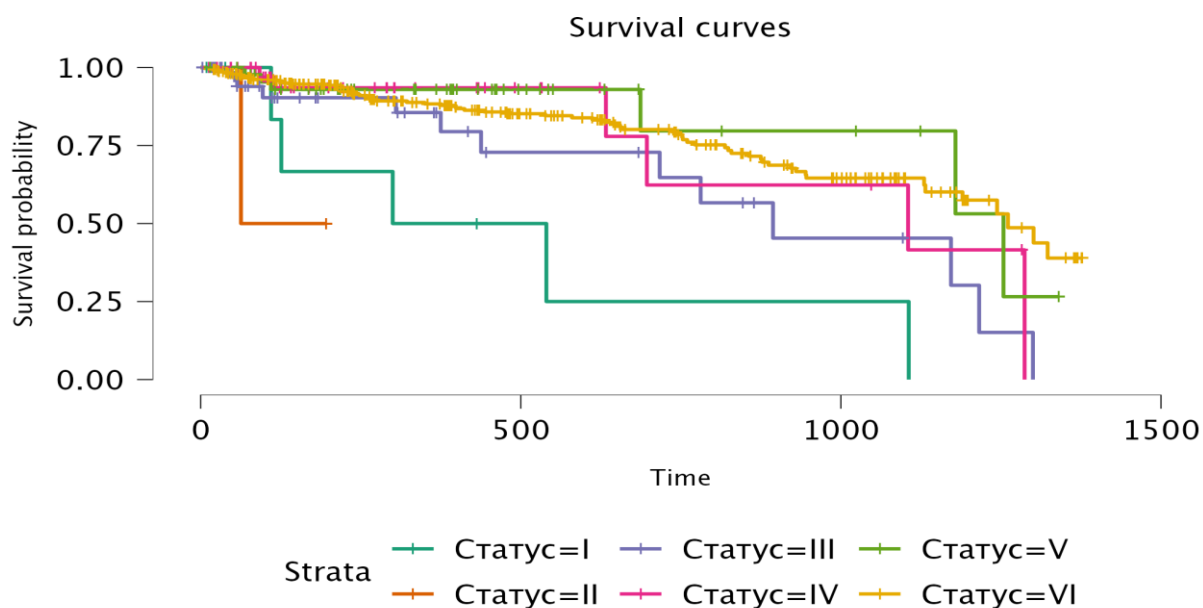


Рис. 4.6 Виживання пацієнтів на листку очікування трансплантації серця залежно від статусу ургентності

Так, однорічне виживання у пацієнтів з I статусом ургентності на листі очікування щодо трансплантації серця складало $50,0 \pm 20,4\%$ (95% CI 22,5;100%), з II статусом – $50,0 \pm 35,4\%$ (95% CI 12,5;100%), з III статусом – $85,6 \pm 6,90\%$ (95% CI 73,1;100%), з IV статусом – $93,5 \pm 4,50\%$ (95% CI 85,2;100%), з V статусом – $93,5 \pm 3,90\%$ (95% CI 85,6;100%) та з VI статусом – $88,3 \pm 2,00\%$ (95% CI 84,5;92,3%) (рис. 4.6).

Висновки до розділу 4

Логістична регресійна модель (площа під ROC =83,5%) показала, що вищий вік (OR 1,05 95%CI 1,02-1,08, $p=0,014$), IV ф.к. за NYHA (OR 2,50 95%CI 1,6-3,9, $p=0,001$), група крові АВ (IV) (OR 1,15 95%CI 0,98-1,3, $p=0,006$), вища тривалість перебування на листку очікування (OR 1,01 95%CI 1,00-1,02, $p=0,044$), I статус ургентності (OR 3,53 95%CI 1,04-7,23, $p=0,043$), вищі рівні NT-proBNP (OR 2,32 95%CI 1,01-4,53, $p=0,008$), вищі рівні загального білірубіну (OR 1,3 95%CI 1,1-1,6, $p=0,005$) та вищий тиск у легеневій артерії (OR 1,09 95%CI 1,01-1,22, $p=0,038$) виступали істотними предикторами летальності на листку очікування (табл. 4.11). Серед ускладнень найвищий ризик летальності був пов'язаний із неврологічними ускладненнями (OR 12,9 95% CI 4,9-24,4, $p=0,014$), потребою у гемодіалізі (OR=5,4, CI 3,2-9,1, $p=0,004$) та ТЕЛА (OR=3,1 CI 1,7-5,4, $p=0,021$), що підкреслює важливість своєчасного контролю за цими станами. Водночас вищі рівні ШКФ (OR 0,94, 95% CI 0,86-0,99, $p=0,017$) та наявність імплантованого кардіовертер-дефібрилятора (OR 0,86, 95% CI 0,74-0,93, $p=0,011$) демонстрували захисну асоціацію, знижуючи ризик летальності серед пацієнтів.

1-річне та 2-річне виживання за Каплан-Маєр у пацієнтів на листку очікування складало $88,0 \pm 1,70\%$ (95% CI 84,7;91,5%) та $77,0 \pm 2,80\%$ (95% CI 71,8; 82,6%). Встановлено достовірну різницю у виживаності залежно від статусу ургентності на листі очікування щодо трансплантації серця ($p=0,001$ за Log-rank). Однорічне виживання у пацієнтів з I статусом ургентності на листі очікування щодо трансплантації серця складало $50,0 \pm 20,4\%$ (95% CI 22,5;100%), з II статусом – $50,0 \pm 35,4\%$ (95% CI 12,5;100%), з III статусом – $85,6 \pm 6,90\%$ (95% CI 73,1;100%), з

IV статусом – $93,5 \pm 4,50\%$ (95% CI 85,2;100%), з V статусом – $93,5 \pm 3,90\%$ (95% CI 85,6;100%) та з VI статусом – $88,3 \pm 2,00\%$ (95% CI 84,5;92,3%)

Результати даного розділу представлені у наступних публікаціях [161,162]

1. Тодуров БМ, Ковтун ГІ, Лоскутов ОА, Маруняк СР, Лоскутов ДО, Мельник АЮ. Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою. Modern Medical Technology. 2023; (2): 5-11. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.1)
2. Мельник АЮ, Ященко НО, Ковтун ГІ, Судакевич СМ, Чайковська СМ, Тодуров БМ. Аналіз виживання на листі очікування трансплантації серця: результати одноцентрового дослідження. Східноукраїнський медичний журнал 2025; 13 (3): 584-592. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\)](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2)) (Scopus).

Розділ 5.

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ВКЛЮЧЕННЯ ДО ЛИСТА ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

У даному розділі представлено аналіз ускладнень серед 547 пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, з яких 464 пацієнтів було включено на листок очікування трансплантації серця (Група А) та 83 пацієнти (Група Б) з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності, які не були включені до листа очікування трансплантації серця у зв'язку з наявністю протипоказань до трансплантації.

З метою оцінки частоти ускладнень за період спостереження проводилася порівняльний аналіз частоти повторних госпіталізацій, тривалості госпіталізації, частоти розвитку кардіогенного шоку та потреби у інотропній та механічній підтримці кровообігу, частоти життєво-загрожуючих порушень ритму та потреби в імплантації кардіовертер-дефібрилятора, частоти тромбоемболічних ускладнень та застійної пневмонії з потребою в оксигенотерапії, результатів біохімічних досліджень та функціональних тестів, а також летальності.

У даному розділі використано рисунки та таблиці

5.1 Аналіз ускладнень серед пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від включення до листа очікування трансплантації серця

Тривалість спостереження достовірно не відрізнялася між групами дослідження (271 (138;547) діб (від 3 діб до 1369 діб) проти 258 (101;592) діб (від 36 діб до 1149 діб), $p=0,302$).

Впродовж періоду спостереження частка пацієнтів, які потребували повторної госпіталізації на 21,8% ($p=0,001$) спостерігали достовірно рідше у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (279 (60,1%) випадків проти 68 (81,9%) випадків) (рис. 5.1).

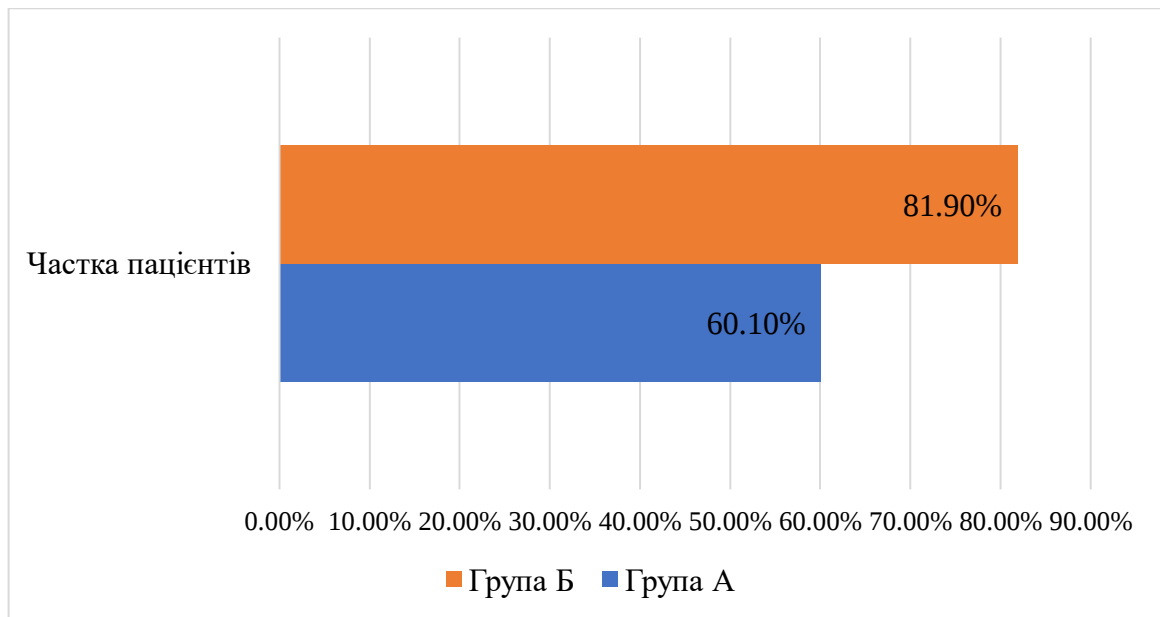


Рис. 5.1 Частка пацієнтів обох груп, які потребували повторних госпіталізацій в період спостереження, %

У свою чергу пацієнти групи А достовірно рідше потребували госпіталізації в період спостереження в порівнянні з пацієнтами групи Б (1,5 (1;2) рази проти 2,5 (1;3) рази, $p=0,001$) (рис. 5.2).

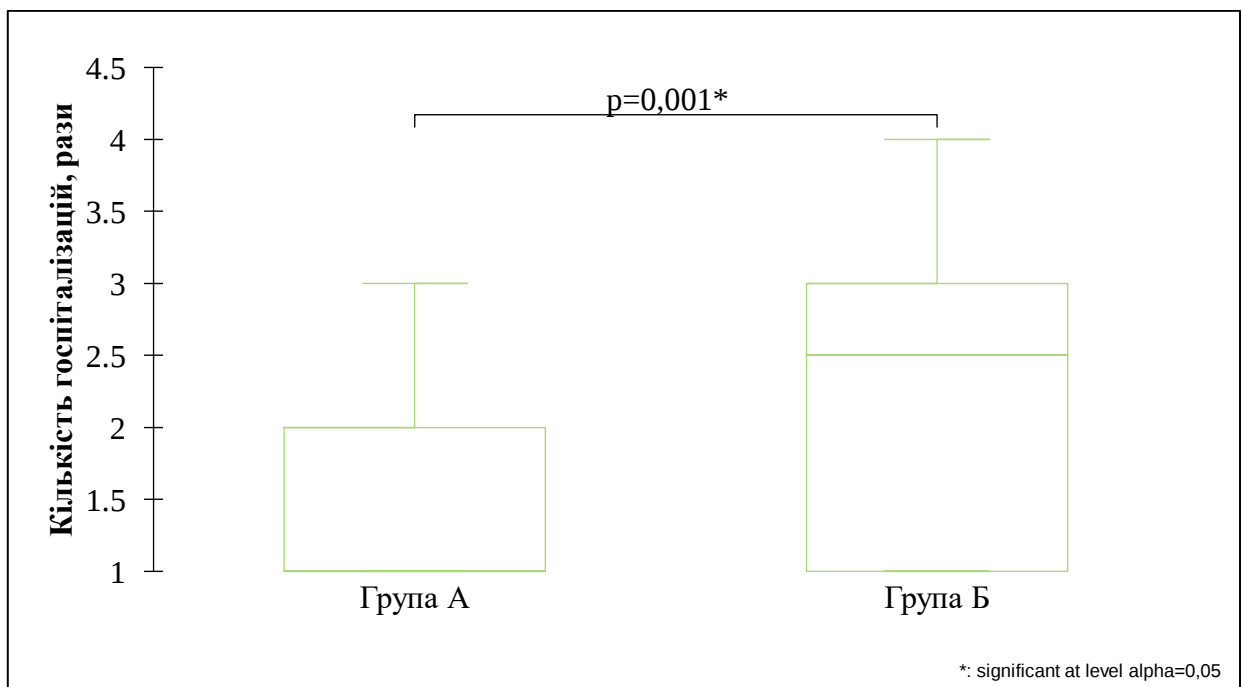


Рис. 5.2 Кількість госпіталізацій серед пацієнтів дослідних груп у період спостереження, рази

Крім того у пацієнтів групи А фіксувалася достовірно нижча середня тривалість госпіталізації в порівнянні з пацієнтами групи Б ($10,3 \pm 4,6$ діб проти $14,7 \pm 6,2$ діб, $p=0,002$) (рис. 5.3).

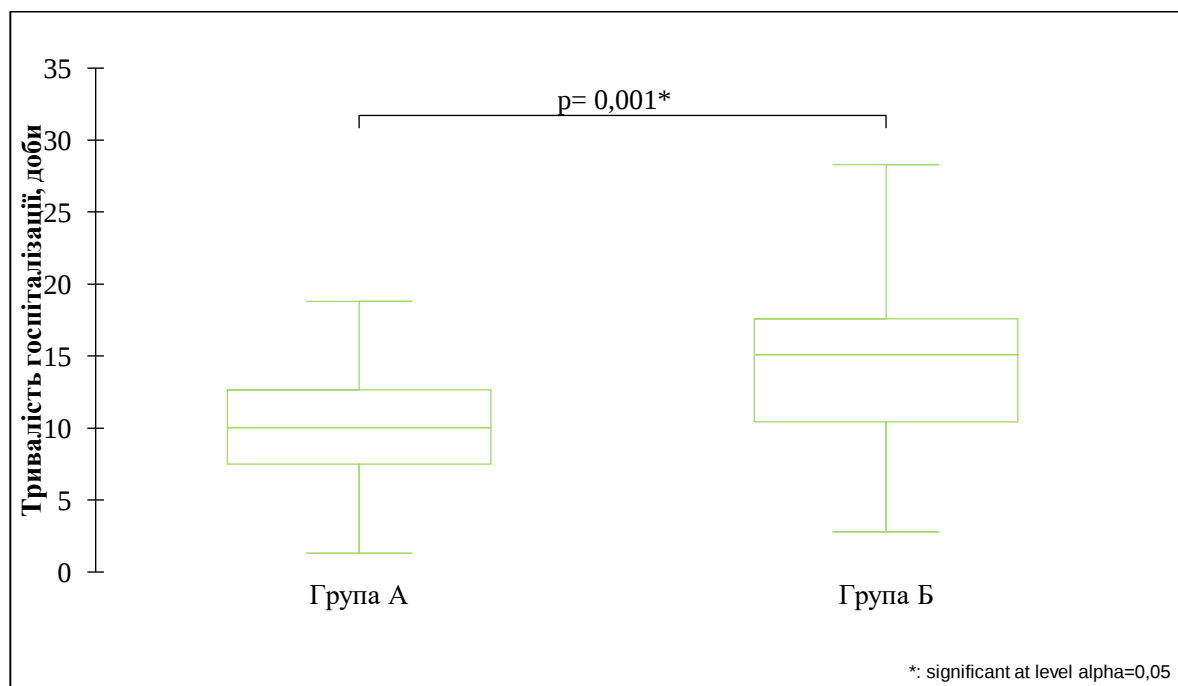


Рис. 5.3 Середня тривалість госпіталізацій у пацієнтів дослідних груп у період спостереження, доби

Варто зазначити, що домінуючим показом до повторної госпіталізації серед госпіталізованих пацієнтів обох груп виступала декомпенсації серцевої недостатності у 185 (66,3 %) випадків у Групі А та у 37 (54,4 %) випадках у групі Б ($p=0,091$) (рис. 5.4).

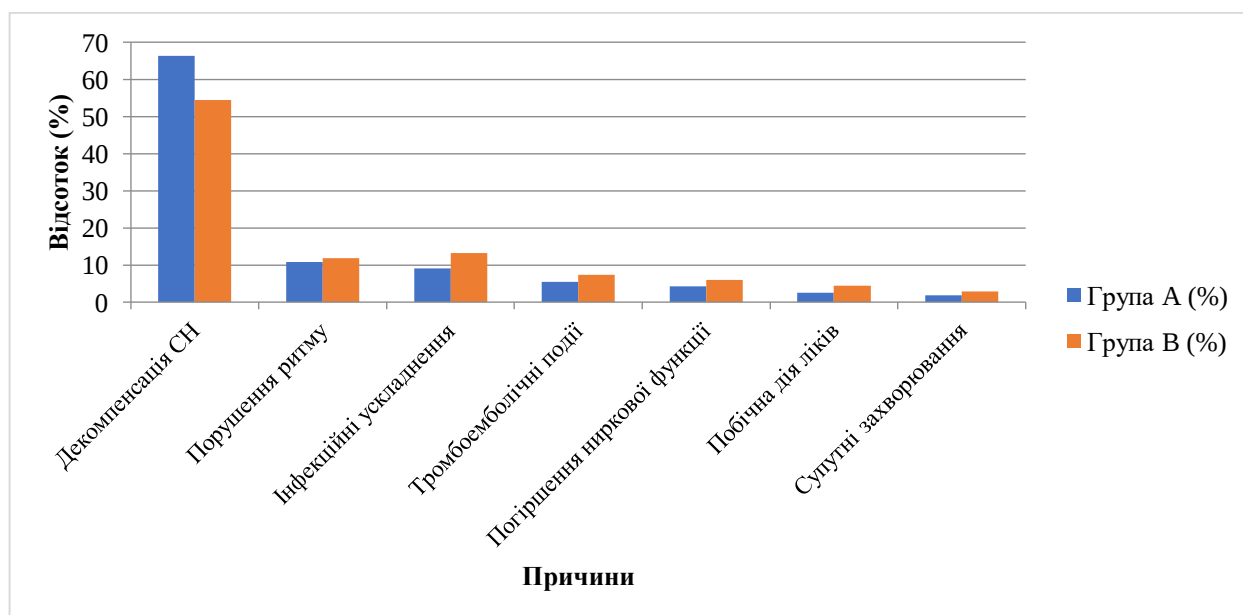


Рис. 5.4 Причини повторної госпіталізації серед пацієнтів дослідних груп госпіталізованих за період спостереження, %

Подальший аналіз ускладнень за період спостереження показав, що у пацієнтів групи А на 15,6% ($p=0,016$) достовірно рідше виявлялися шлуночкові тахікардії та фібриляції шлуночків в порівнянні з групою Б (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Частка пацієнтів, у яких фіксувалися шлуночкові тахікардії та фібриляції шлуночків, за період спостереження

Групи дослідження	ШТ/ФШ		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	84 (18,1%)	380 (81,9%)	9,98	0,016
Група Б (N=83)	28 (33,7%)	55 (66,3%)		

Примітка. ШТ – шлуночкова тахікардія; ФШ – фібриляція шлуночків

Крім того, пацієнти групи А на 12,2% достовірно рідше потребували імплантації кардіовертер-дефібрилятора в порівнянні з пацієнтами групи Б (22 (4,74%) випадки проти 14 (16,9%) випадки, $p=0,0001$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частка пацієнтів, у яких проводилась імплантація кардіовертера-дефібрилятора, за період спостереження

Групи дослідження	Потреба в ІКД		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	22 (4,70%)	442 (95,3%)	16,6	$p=0,0001$
Група Б (N=83)	14 (16,9%)	69 (83,1%)		

Примітки. ІКД – імплантація кардіовертера- дефібрилятора

В той же час, варто зазначити, що в обох групах кількість пацієнтів, у яких спрацював імплантований кардіовертер-дефібрилятор, достовірно між собою не відрізнялася (19 (4,10%) випадки проти 6 (7,20%) випадки, $p=0,210$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Частка пацієнтів, у яких спрацював кардіовертер-дефібрилятор, за період спостереження

Групи дослідження	Спрацювання ІКД		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	19 (4,10%)	445 (95,9%)	1,57	0,210
Група Б (N=83)	6 (7,20%)	77 (92,8%)		

Примітки. ІКД – імплантація кардіовертера- дефібрилятора

Загалом, розвиток кардіогенного шоку за період спостереження на 10,6% достовірно рідше фіксувався у групі А в порівнянні з групою Б (57 (12,3%) випадки проти 19 (22,9%) випадки, $p=0,018$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Частка пацієнтів, у яких виявлявся кардіогенний шок, за період спостереження

Групи дослідження	Кардіогенний шок		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	57 (12,3%)	407 (87,7%)	6,69	0,018
Група Б (N=83)	19 (22,9%)	64 (77,1%)		

Також пацієнти групи А на 21,4% достовірно рідше потребували застосування інотропної підтримки в порівнянні з пацієнтами групи Б (141 (30,4%) випадки проти 43 (51,8%) випадки, $p=0,001$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Частка пацієнтів, які потребували інотропної підтримки, за період спостереження

Групи дослідження	Потреба в інотропній терапії		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	141 (30,4%)	323 (69,6%)	14,12	0,001
Група Б (N=83)	43 (51,8%)	40 (48,2%)		

Більше того, у пацієнтів групи А на 6,00% достовірно рідше застосовувалися механічні пристрої для підтримки кровообігу в порівнянні з групою Б (11 (2,40%) випадки проти 7 (8,40%) випадки, $p=0,012$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Частка пацієнтів, які потребували механічної підтримки кровообігу, за період спостереження

Групи дослідження	Потреба у механічній підтримці		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	11 (2,40%)	453 (97,60%)	8,14	0,012
Група Б (N=83)	7 (8,40%)	76 (91,6%)		

При цьому варто зазначити, що у 8 з 11 випадків у пацієнтів групи А застосовувалося вено-артеріальна ЕКМО як міст до трансплантації серця чи LVAD, тоді як у 3 випадках – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація. У свою чергу у групі Б у 6 з 7 випадках застосовувалася внутрішньоаортальна балонна контрпульсація та у 1 з 7 випадків – вено-артеріальна ЕКМО як міст до імплантації LVAD.

Потреба у замісній нирковій терапії *de novo* також виявлялася на 8,20% достовірно нижчою у пацієнтів групи А в порівнянні з групою Б (29 (6,25%) випадки проти 12 (14,5%) випадки, $p=0,009$)

Таблиця 5.7

Частка пацієнтів, які потребували замісну ниркову терапію de novo, за період спостереження

Групи дослідження	Потреба в ЗНТ de novo		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	29 (6,30%)	435 (93,7%)	6,79	0,009
Група Б (N=83)	12 (14,5%)	71 (85,5%)		

Примітка. ЗНТ – замісна ниркова терапія

Схожа картина спостерігалася також стосовно частоти тромбоемболічних подій, які у групі А на 14,9% достовірно виявлялися нижчими в порівнянні з групою Б (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Частка пацієнтів, у яких фіксувалися тромбоемболічні події, за період спостереження

Групи дослідження	ТЕЛА/інсульти/тромбози		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	37 (8,00%)	427 (92,0%)	14,82	0,0001
Група Б (N=83)	19 (22,9%)	64 (77,1%)		

Примітка. ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

Ще одним можливим ускладненням термінальних стадій серцевої недостатності є розвиток застійної пневмонії, яка достовірно рідше на 19,9% фіксувалася у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (53 (11,4%) випадки проти 26 (31,3%) випадки, $p=0,0001$), що пов'язано з більш вираженим застоєм у малому колі кровообігу та гіршими функціональними резервами дихальної системи у цих пацієнтів (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Частка пацієнтів, у яких фіксувалися застійні пневмонії, за період спостереження

Групи дослідження	Застійні пневмонії		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	53 (11,4%)	411 (88,6%)	21,23	0,0001
Група Б (N=83)	26 (31,3%)	57 (68,7%)		

Відтак, у пацієнтів групи А також на 13,0% фіксувалася достовірно нижча потреба в проведенні оксигенотерапії чи штучної вентиляції легень (ШВЛ) в порівнянні з групою Б (46 (9,90%) випадки проти 19 (22,9%) випадки, $p=0,0001$) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Частка пацієнтів, які потребували оксигенотерапії чи ШВЛ, за період спостереження

Групи дослідження	Потреба в кисні / ШВЛ		χ^2	p
	Так	Ні		
Група А (N=464)	46 (9,90%)	418 (90,1%)	13,47	0,0001
Група Б (N=83)	19 (22,9%)	64 (77,1%)		

Примітка. ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Проведення однофакторно аналізу динаміки рівнів NT-proBNP у пацієнтів групи А не виявило достовірних змін ($p=0,196$) даного показника через 12 (5959 (3936;9172) пг/мл) та через 24 місяці (5837 (4055;9739) пг/мл) після включення на листок очікування трансплантації серця (рис. 5.5).

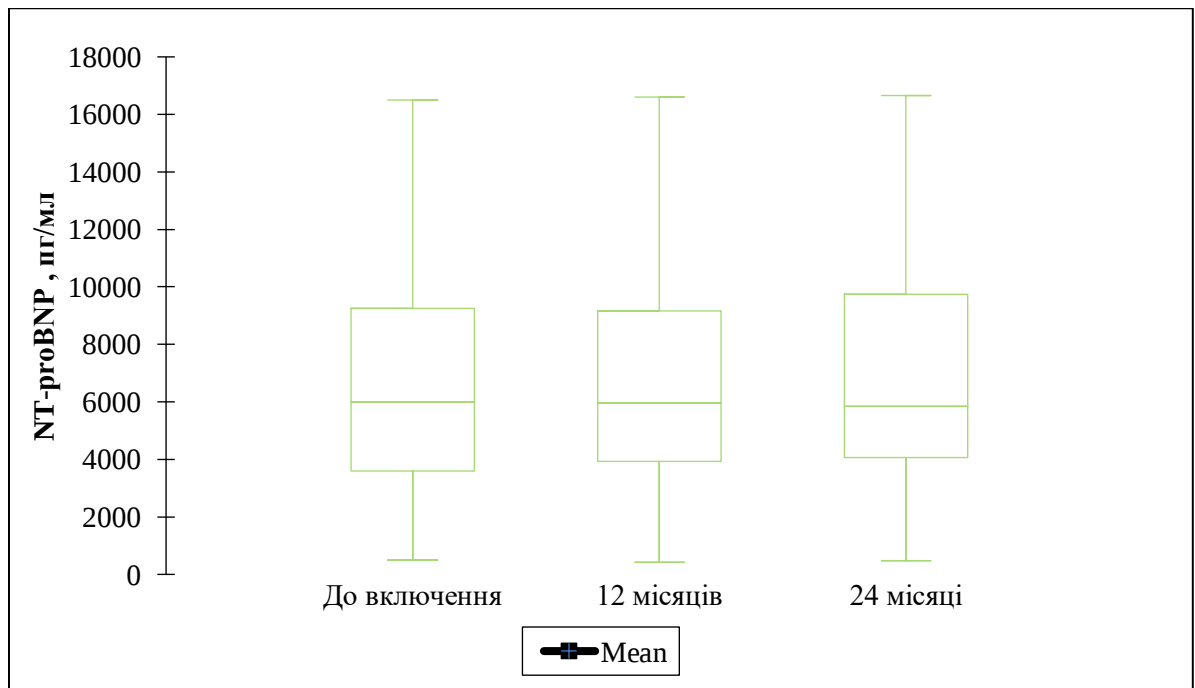


Рис. 5.5 Динаміка NT-proBNP у пацієнтів на листку очікування, пг/мл

У свою чергу у групі Б відмічене достовірне зростання ($p=0,004$) рівнів NT-proBNP через 12 місяців (8513 (5673;11076) пг/мл) та через 24 місяці (8549 (6660;13700) пг/мл) після первинної госпіталізації(рис. 5.6).

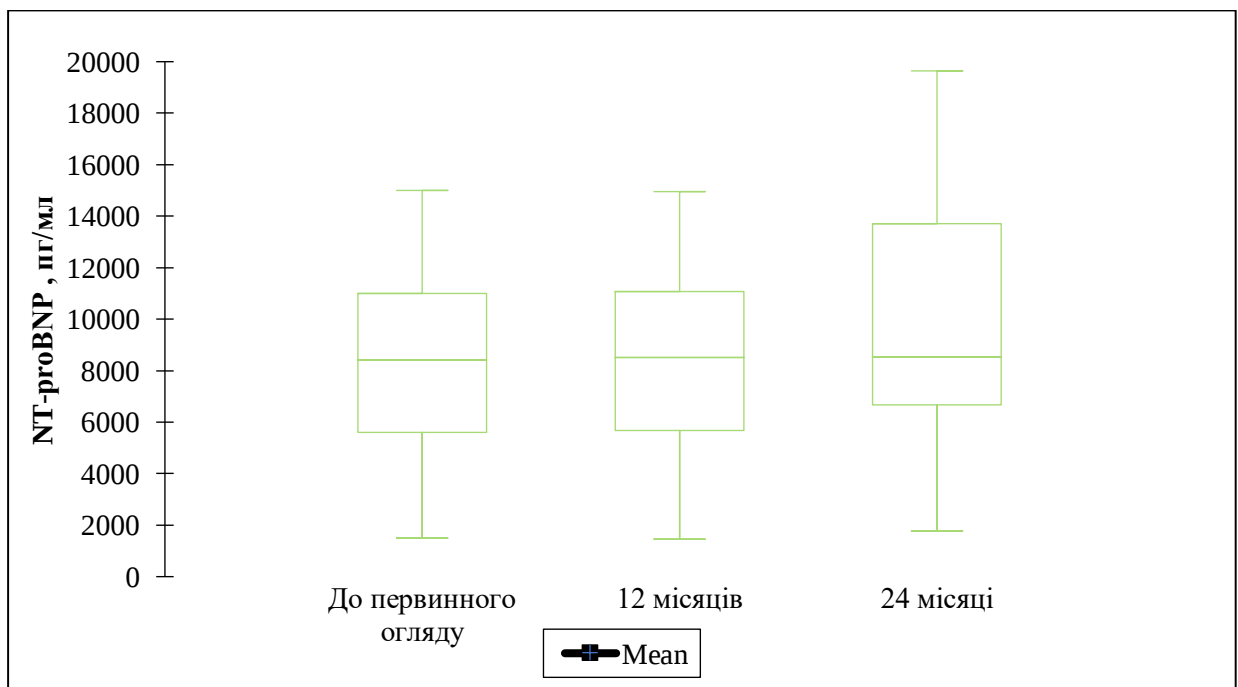


Рис. 5.6 Динаміка NT-proBNP у пацієнтів не включених на листок очікування, пг/мл

Більше того, у пацієнтів групи Б спостерігалось достовірне зростання частоти термінальних стадій СН за NYHA (ф.к. III–IV) в порівнянні з вихідним рівнем на 4,3% ($p=0,044$), чого не спостерігалось у групі А ($p=0,103$) (рис. 5.7).

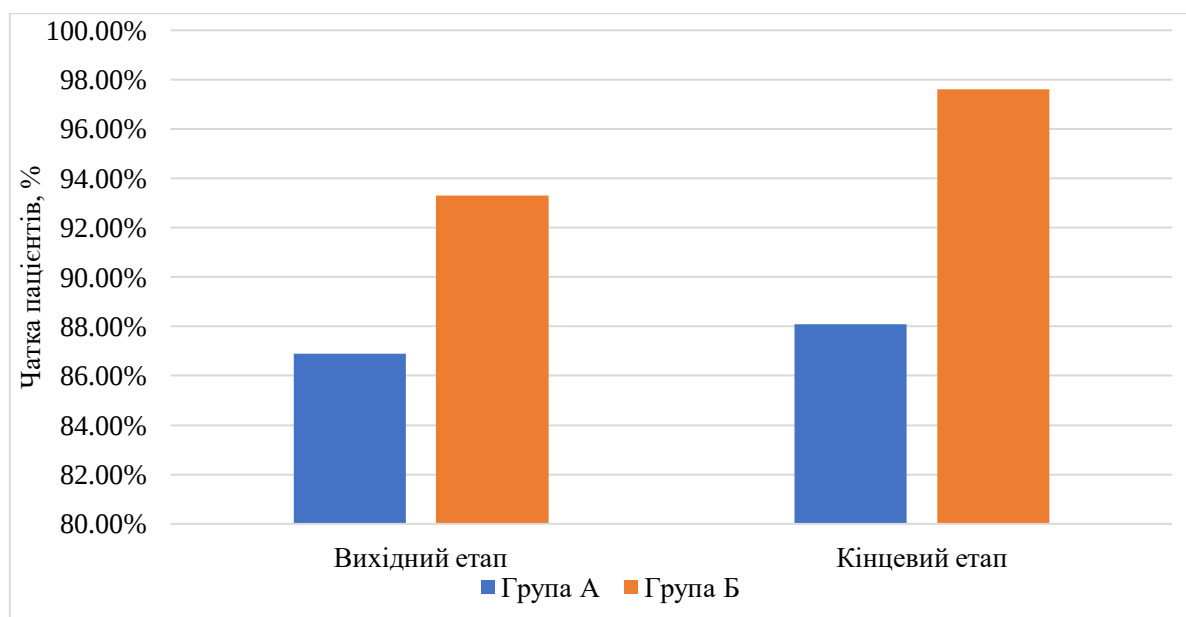


Рис. 5.7 Динаміка термінальних стадій СН (NYHA III–IV) впродовж періоду спостереження, %

Аналіз виявив, що включення до листа трансплантації асоціюється з нижчою частотою тяжких ускладнень, що, ймовірно, пов'язано з ретельнішим медичним супроводом, регулярною діагностикою та індивідуалізованим підбором терапії в рамках передтрансплантаційної підготовки. Зокрема, у цій групі частіше застосовувалися сучасні методи лікування, такі як оптимізована терапія β -блокаторами, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2), а також пристрої механічної підтримки серця, що позитивно впливало на клінічний перебіг.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що включення пацієнта до листа очікування трансплантації серця не лише є етапом доступу до хірургічного втручання, а й чинником, що опосередковано впливає на зниження ризику розвитку ускладнень шляхом посиленого медичного супроводу.

5.2 Аналіз факторів ризику летальності серед пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від включення до листа очікування трансплантації серця

Загалом за період спостереження серед 547 пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності летальність склала 139 (24,5%) випадків.

Порівняльний аналіз летальності серед дослідних груп показав, що госпітальна летальність виявлялася достовірно нижчою на 17,6% у групі А в порівнянні з групою Б (19 (4,1%) випадків проти 18 (21,7%) випадків, $p=0,001$) (рис.5.8)

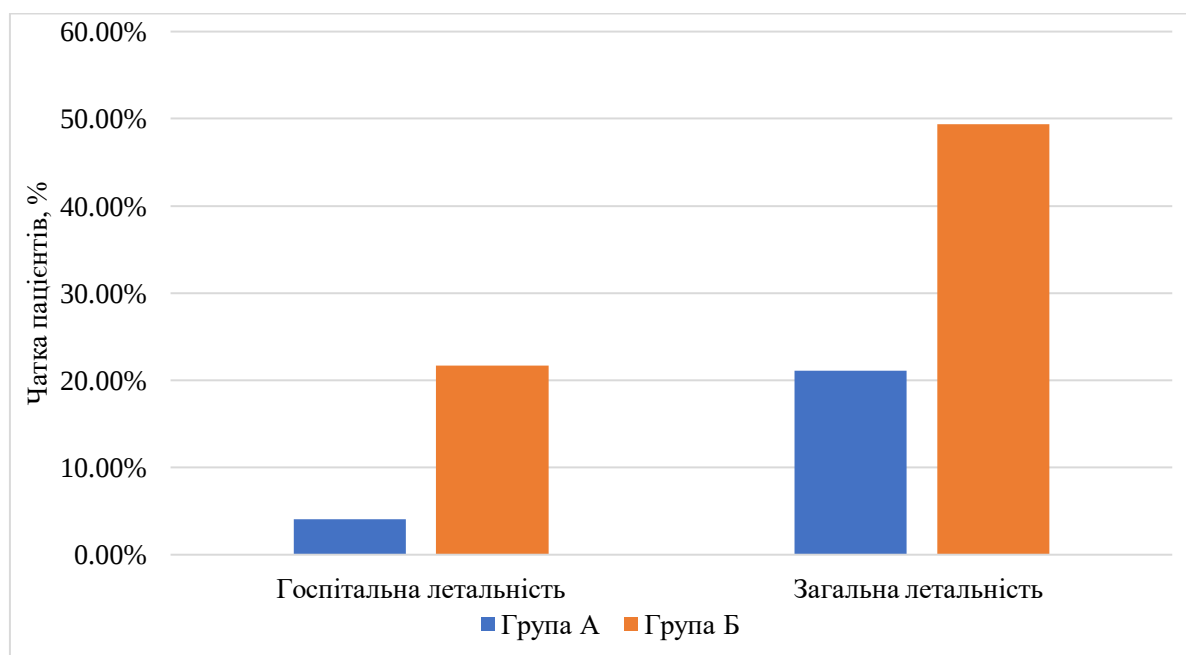


Рис. 5.8 Госпітальна та загальна летальність серед пацієнтів дослідних груп, %

Крім того загальна летальність також виявлялася достовірно нижчою на 28,2% у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (98 (21,1%) випадки проти 41 (49,4%) випадки, $p=0,001$) (рис. 5.8).

Проведення подальшого однофакторного аналізу факторів ризику летальності у пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності виявило, що вік ≥ 60 років (ВШ 2,80 95 % ДІ 1,90–4,12, $p=0,0001$), III–IV функціональний клас серцевої недостатності за NYHA (ВШ 2,30 95 % ДІ 1,50–3,53, $p=0,0001$), потреба в МПК (ВШ 4,50 95 % ДІ 2,30–8,82, $p=0,0002$), замісна ниркова терапія de novo (ВШ 2,00 95 % ДІ 1,15–3,48, $p=0,014$), NT proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл (ВШ 2,40 95 % ДІ 1,56–3,70, $p=0,0011$), креатинін ≥ 150 мкмоль/л (ВШ 1,90 95 % ДІ 1,22–2,98, $p=0,005$) та не включені до листа очікування (ВШ 3,00 95 % ДІ 1,98–4,55, $p=0,0001$) виступали достовірними факторами ризику летальності.

Таблиця. 5.11

Одновимірний аналіз факторів ризику летальності пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності

Фактор	ВШ (95 % ДІ)	р-значення
Вік ≥ 60 років, так/ні	2,80 (1,90–4,12)	0,0001
Чоловіча стать, так/ні	1,10 (0,75–1,61)	0,610
Цукровий діабет, так/ні	1,25 (0,80–1,95)	0,308
Попередні кардіохірургічні втручання, так/ні	1,15 (0,70–1,90)	0,576
Ішемічна кардіоміопатія, так/ні	1,30 (0,85–1,98)	0,219
ФК NYHA III–IV, так/ні	2,30 (1,50–3,53)	0,0001
ФВ ЛШ $<10\%$, так/ні	1,18 (0,72–1,94)	0,511
Судинний опір, од. Вуда	1,05 (0,98–1,12)	0,162
Легенева гіпертензія 2-3 ст., так/ні	1,40 (0,80–2,45)	0,230
ІМТ $>35\%$, так/ні	0,95 (0,50–1,80)	0,880
Інотропна терапія, так/ні	3,10 (2,05–4,69)	0,291
Застійна пневмонія, так/ні	2,20 (1,40–3,46)	0,107
Потреба в МПК, так/ні	4,50 (2,30–8,82)	0,0002
ЗНТ de novo, так/ні	2,00 (1,15–3,48)	0,014
NT-proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл, так/ні	2,40 (1,56–3,70)	0,0011
Креатинін ≥ 150 мкмоль/л, так/ні	1,90 (1,22–2,98)	0,005
Не включені до листа очікування, так/ні	3,00 (1,98–4,55)	0,0001

Примітки. ВШ – відношення шансів смерті при наявності фактора; ДІ – довірчий інтервал 95 %, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ІМТ – індекс маси тіла, ЗНТ – замісна ниркова терапія, МПК – механічна підтримка кровообігу.

Надалі у мультиваріантний аналіз було включено всі фактори ризику летальності значення p яких виявлялось $<0,05$. Як показала логістична регресія, незалежними факторами ризику летальності пацієнтів з термінальними стадіями

серцевої недостатності виступали вік ≥ 60 років (ВШ 2,15 95 % ДІ 1,42–3,26, $p=0,0003$), потреба в МПК (ВШ 3,87 95 % ДІ 1,72–8,71, $p=0,001$), NT proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл (ВШ 2,09 95 % ДІ 1,31–3,33, $p=0,002$) та не включення до листа очікування з трансплантації серця (ВШ 2,56 95 % ДІ 1,62–4,04, $p=0,0001$) (табл. 5.12).

Таблиця. 5.12

Результати мультиваріантного аналізу летальності пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності

Фактор	ВШ (95 % ДІ)	p-значення
Вік ≥ 60 років, так/ні	2,15 (1,42–3,26)	0,0003
ФК NYHA III–IV, так/ні	1,28 (1,12–2,81)	0,115
Потреба в МПК, так/ні	3,87 (1,72–8,71)	0,001
ЗНТ de novo, так/ні	1,18 (0,86–3,27)	0,130
NT-proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл, так/ні	2,09 (1,31–3,33)	0,002
Креатинін ≥ 150 мкмоль/л, так/ні	1,24 (1,06–2,05)	0,108
Не включені до листа очікування, так/ні	2,56 (1,62–4,04)	0,0001

Примітки. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал 95 %, МПК – механічна підтримка кровообігу, ЗНТ – замісна ниркова терапія

Побудована ROC-крива прогностичної моделі летальності, заснованої на незалежних факторах ризику, має AUC = 0,82 (95 % CI 0,77–0,85), що вказує на високий рівень дискримінації: модель у 82 % випадків правильно класифікує пацієнтів за виживанням і летальним наслідком (рис. 5.9).

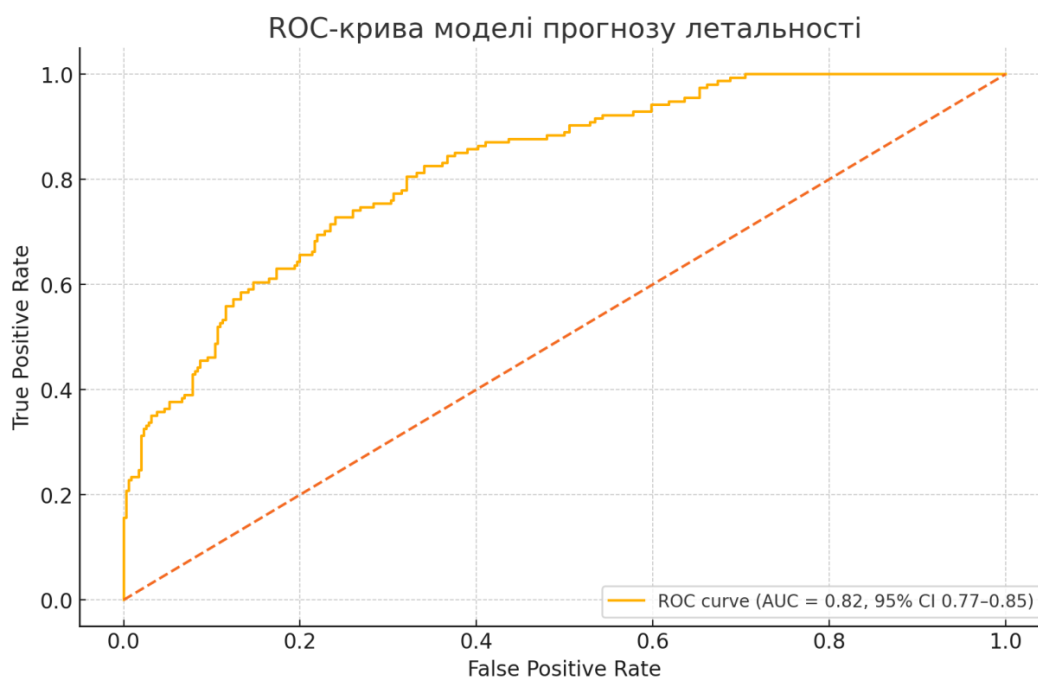


Рис. 5.9 ROC-крива прогностичної моделі летальності

Статус “не включений до листа очікування” виявився одним із найсильніших незалежних предикторів летальності (ВШ = 2,56; 95 % ДІ 1,62–4,04; $p=0,0001$), що відображає наявність у цих пацієнтів численних протипоказань (висока коморбідність, тяжкі ускладнення) і суттєво погіршений прогноз. Окрім оптимізації базисної та інотропної терапії, цій категорії хворих слід забезпечити ранній доступ до механічних методів підтримки кровообігу, чітко розроблені протоколи паліативного догляду та посилений клінічний моніторинг, аби мінімізувати ризик подальшої декомпенсації і покращити виживаність.

Висновки до розділу 5

1. Група А (включені до листа очікування) мала значно нижчу частоту повторних госпіталізацій (60,1 % vs 81,9 %, $p=0,001$), меншу середню кількість госпіталізацій (1,5 vs 2,5 рази, $p=0,001$) та коротшу тривалість перебування в стаціонарі ($10,3 \pm 4,6$ дні vs $14,7 \pm 6,2$ дні, $p=0,002$).
2. У пацієнтів групи А рідше фіксували шлуночкові тахікардії/фібриляцію шлуночків (18,1 % vs 33,7 %, $p=0,016$) та потребу в імплантації кардіовертер-дефібрилятора (4,7 % vs 16,9 %, $p<0,0001$). Частота кардіогенного шоку (12,3 %

vs 22,9 %, $p=0,018$) і потреба в інотропній терапії (30,4 % vs 51,8 %, $p=0,001$) також виявилися нижчими у групі А. Пацієнти групи А рідше потребували механічної підтримки кровообігу (2,4 % vs 8,4 %, $p=0,012$) і замісної ниркової терапії de novo (6,3 % vs 14,5 %, $p=0,009$). Тромбоемболічні події (8,0 % vs 22,9 %, $p<0,0001$), застійні пневмонії (11,4 % vs 31,3 %, $p<0,0001$) та потреба в оксигенотерапії або ШВЛ (9,9 % vs 22,9 %, $p<0,0001$) були значно рідшими у групі А. Динаміка NT-proBNP та NYHA:

3. У групі А рівні NT-proBNP залишалися стабільними протягом 24 міс., а частка пацієнтів із ФК NYHA III–IV не змінювалася. Натомість у групі В обидва показники погіршилися ($p<0,01$).
4. Госпітальна летальність у групі А була майже вчетверо нижчою (4,1 % vs 21,7 %, $p=0,001$), загальна – вдвічі нижчою (21,1 % vs 49,4 %, $p=0,001$). В уніваріантному аналізі найсильнішими факторами ризику летальності виявилися вік ≥ 60 р., ФК NYHA III–IV, потреба в МПК, інотропна терапія, застійна пневмонія, NT-proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл, креатинін ≥ 150 мкмоль/л та статус «не включений до листа очікування». У мультиваріантній моделі незалежними предикторами залишилися вік ≥ 60 р., потреба в МПК, NT-proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл та саме невключення до листа (ВШ = 2,56; $p<0,0001$). ROC-крива показала AUC = 0,82 (95 % CI 0,77–0,85), що підтверджує високу дискримінаційну здатність моделі.

1. Результати даного розділу висвітлено у наступній публікації [159]:

Мельник А.Ю., Яценко Н.О. Аналіз ускладнень серед пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації серця. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2025; 14(2):6-16. <https://doi.org/10.31928/2664-3790-2025.2.616>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна серцева недостатність є глобальною проблемою охорони здоров'я, що характеризується високим рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності. Згідно з даними Європейського товариства кардіологів, близько 1–2% дорослого населення в розвинених країнах мають симптоми ХСН, причому серед осіб старше 70 років цей показник сягає понад 10% [163]. У частини пацієнтів захворювання прогресує до термінальної стадії, коли медикаментозна терапія стає неефективною, а єдиним варіантом продовження життя є трансплантація серця [99,164].

Трансплантація серця вже тривалий час визнана «золотим стандартом» лікування пацієнтів з рефрактерною серцевою недостатністю, яка не піддається медикаментозній терапії, при наявності відповідних анатомо-фізіологічних, функціональних та психосоціальних показань [165,166]. Проте кількість доступних донорських органів є обмеженою, що зумовлює необхідність ретельного відбору кандидатів для включення до листа очікування [167]. У цьому контексті оцінка клінічного статусу, супутніх захворювань, гемодинаміки, функціональної здатності, а також прогнозу виживання має вирішальне значення [168].

Незважаючи на наявність усталених критеріїв відбору згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства трансплантації серця та легень (ISHLT), результати та прогноз пацієнтів, які включені до листа очікування, можуть суттєво відрізнятися залежно від тяжкості стану, наявності ускладнень та супутньої патології [169,170]. З іншого боку, пацієнти, які не потрапляють до листа очікування з різних причин, залишаються без доступу до потенційно рятівної терапії, що суттєво погіршує їх прогноз [171].

Метою даного дисертаційного дослідження було покращити лікування пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності шляхом удосконалення підходів до тактики ведення та розробки науково обґрунтованих критеріїв формування листа очікування трансплантації серця.

За період дослідження було відібрано та проаналізовано 573 випадки госпіталізації та лікування пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності. Надалі, при детальному аналізі медичних записів 26 випадків було

виключено, оскільки у цих випадках в історії хвороби не були відображені усі необхідні параметри для дослідження.

Залежно від включення до листа очікування на трансплантацію серця, серед пацієнтів із термінальними стадіями серцевої недостатності було виділено дві групи: група А – 464 пацієнти, які були включені до листа очікування на трансплантацію серця; група Б – 83 пацієнти, які не були включені до листа очікування у зв'язку з наявністю абсолютних або відносних протипоказань до трансплантації.

На першому етапі нами було проаналізовано клініко-інструментальні особливості пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності. У дослідженні було проаналізовано демографічні показники, клінічні особливості пацієнтів, лабораторні дані (NT-proBNP, біохімічний аналіз крові), результати інструментальних досліджень (ЕхоКГ, катетеризація правих відділів серця) та функціональні показники (6хв тест з ходьбою, прогноз однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM)).

Загалом, як зазначають Costanzo та співавт. (2010), прийняття рішень щодо включення до листа очікування має базуватись на комплексному підході, який включає оцінку клінічного статусу, гемодинаміки, функціональних тестів і психосоціальної готовності [164]. За даними Єдиної державної інформаційної системи з 2021 по 2024 рр на листку очікування ДНП «Інститут серця МОЗ України» перебувало 464 пацієнтів, причому на час дослідження на листі залишалося 245 осіб. Медіана віку пацієнтів складала 49 (38; 58) років, причому частка чоловіків була 384 (82,8%) осіб, що узгоджується з даними реєстрів ISHLT, де також спостерігається переважання чоловіків у популяції реципієнтів [163].

Найчастішими супутніми захворюваннями, що фіксувались у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця, виявлялися артеріальна гіпертензія у 133 (28,7%) випадках, ожиріння у 61 (13,1%) випадку та цукровий діабет у 47 (10,1%) випадках. У 55 (11,9%) пацієнтів уже були проведені кардіохірургічні втручання до включення на листок з трансплантації серця. Також одним з частих супутніх захворювань у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця виявлялася

хронічна ниркова недостатність у 34 (7,32%) випадках. Варто зазначити, що у пацієнтів на листі очікування щодо трансплантації серця найчастіше виявлялася О (I) група крові у 248 (53,4%) випадках та А (II) – у 162 (34,9%) випадках, в той же час рідше В (III) група крові фіксувалася у 41 (8,80%) випадках та АВ (IV) – у 13 (2,90%) випадках.

Що стосується функціонального класу серцевої недостатності за NYHA то найчастіше у пацієнтів на листку очікування виявлявся III ф.к. у 314 (67,7%) випадках, значно рідше IV ф.к. – у 89 (19,2%) випадках та II ф.к. – у 61 (13,1%) випадках. У свою чергу згідно з клінічною стадією серцевої недостатності за Стражеском та Василенком найчастіше у пацієнтів на листку очікування виявлялася ІБ стадія у 195 (42,0%) випадках та ІА стадія – у 181 (39,1%) випадках, значно рідше – III стадія у 88 (18,9%) випадках.

Найчастішою причиною розвитку термінальних стадій серцевої недостатності у пацієнтів на листку очікування виступала ділятаційна кардіоміопатія у 309 (66,6%) випадках, на другому місці – ішемічна кардіоміопатія у 93 (20,0%) випадках та серцева недостатність іншого генезу у 60 (12,9%) випадках.

Що стосується вихідних біохімічних показників у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця, то показники ліпідограми у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця виявлялися в межах реферативних значень. Хоча за значеннями загального білка та альбуміну у даних пацієнтів виявлялася збережена білоксинтетична функція печінки, в той же час спостерігалось незначне підвищення таких маркерів як загальний білірубін, АЛТ та АсАТ. Також ми спостерігали незначне підвищення рівня креатиніну та сечовини в порівнянні з референтними значеннями та, відповідно, знижену швидкість клубочкової фільтрації.

З метою оцінки тяжкості перебігу серцевої недостатності у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця нами також було проаналізовано рівень NT-proBNP, медіана якого складала 5797 (3490;9290) пг/мл (від 412 пг/мл до 35000 пг/мл), що значно перевищує межі нормальних значень (0-200 пг/мл).

Надалі, у дослідженні нами проведений аналіз результатів Ехо-КГ серед пацієнтів на листку очікування трансплантації серця. За даними ЕхоКГ пацієнти на листку очікування характеризувалися низькою ФВ ЛШ ($18,4 \pm 6,3\%$), що вказує на виражено систолічну дисфункцію, на фоні значного розширення порожнин серця, а саме КДО ЛШ складало $261,8 \pm 195,4$ мл та КСО ЛШ – $205,3 \pm 85,2$ мл. У свою чергу, поздовжня систолічна функція правого шлуночка, оцінена за показником TAPSE, була зниженою ($14,3 \pm 6,39$ мм), що вказує на правошлуночкову дисфункцію. Також варто зазначити підвищений діаметр нижньої порожнистої вени ($2,39 \pm 0,49$ см) в порівнянні з нормальними значеннями, що може свідчити про підвищення центрального венозного тиску. Крім цього наявність рідини у перикарді та в плеврі зафіксовано у 16 (3,43%) та 73 (15,7%) випадках, відповідно.

Нами також проаналізовано результати катетеризації правих відділів серця серед пацієнтів включених на листок очікування серця. Систолічний тиск у легеневій артерії становив $39,2 \pm 18,3$ мм рт. ст., що може свідчити про наявність легеневої гіпертензії у певної кількості пацієнтів. У свою чергу тиск заклинювання у легеневій артерії визначався на рівні $29,4 \pm 5,21$ мм рт. ст., причому транспульмональний градієнт становив $15,4 \pm 3,81$ мм рт. ст. Однак, легеневий судинний опір складав 4 (3;5) од. Вуда та не перевищувало більше 6 од. Вуда. Загалом, ці результати демонструють виражені гемодинамічні порушення, характерні для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю, включених у лист очікування на трансплантацію серця.

З метою оцінки функціонального стану пацієнтам до включення на листок очікування трансплантації серця також проводили 6 хв тест з ходьбою. Медіана результатів тесту складала 218 (147,75; 299,5) м (від 69 м до 380 м), що вказує на значне обмеження фізичної здатності, причому значення тесту корелюють із важкістю серцевої недостатності пацієнтів на листку очікування.

Також у дослідженні до включення пацієнтів на листок очікування трансплантації серця було проведено їх аналіз щодо прогнозу однорічного виживання за SHFM причому, одним з критеріїв включення на листок очікування виявлялося значення даного показника менше 80%. Медіана однорічного

виживання пацієнтів згідно з SHFM складала 68 (58,5;75) % (від 33% до 79%), що свідчить про відносно високий ризик летальності у пацієнтів, включених у лист очікування на трансплантацію серця.

Варто зазначити, що найчастіше пацієнти знаходились у VI та V статусі щодо ургентності трансплантації серця (292 (62,9%) та 73 (15,7%) осіб, відповідно. В той же час, рідше виявлявся II та I статус ургентності (3 (0,65%) та 9 (1,93%) осіб, відповідно).

Впродовж періоду спостереження було проаналізовано 83 пацієнти з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності, які на основі вихідних даних не були включені до листа очікування трансплантації серця. Медіана віку пацієнтів становила 59 (48; 63) років, з переважанням чоловіків – 66 (79,5%) осіб.

Аналіз коморбідності серед даних пацієнтів показав, що у них найчастіше реєструвались артеріальна гіпертензія (50,6%), ожиріння (22,9%), цукровий діабет (16,9%). Крім того частими у пацієнтів, не включених на листок очікування, виявлялася хронічна ниркова недостатність (13,3%) та перенесені кардіохірургічні втручання (18,1%).

Варто зазначити, що у пацієнтів не включених на листок очікування найчастіше виявлялася O (I) група крові – у 37 (44,6%) пацієнтів, A (II) – у 27 (32,5%) пацієнтів, B (III) – у 13 (15,7%) пацієнтів та AB (IV) – у 6 (7,2%) випадках.

Аналіз функціонального класу серцевої недостатності за NYHA виявив, що найчастіше у пацієнтів, яких не внесли на листок очікування виявлявся IV ф.к. у 56 (67,5%) випадках, значно рідше III ф.к. – у 22 (26,5%) випадках та II ф.к. – у 5 (6,00%) випадках. У свою чергу згідно з клінічною стадією серцевої недостатності за Стражеском та Василенком найчастіше у пацієнтів на листку очікування виявлялася III стадія у 52 (62,7%) випадках, IIБ стадія у 24 (28,9%) випадках та IIА стадія – у 7 (8,40%) випадках.

Серед пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, які були не включені на листок очікування найчастішими причинами серцевої недостатності виявлялася ішемічна кардіоміопатія у 42 (50,6%) випадках та дилатаційна кардіоміопатія у 28 (33,7%) випадках.

Надалі нами було проаналізовано показники біохімічного аналізу крові. Детальний аналіз цих параметрів показав, що у пацієнтів, яких не включили на листок очікування трансплантації серця, спостерігалися порушення з боку функціонального стану печінки (значення АлАТ, АсАТ – вище референтних значень, середній рівень альбуміну – нижня межа нормальних значень) та нирок (сечовина та креатинін вище нормальних значень та, відповідно, знижена ШКФ). У даній когорті також було проведено визначення рівня NT-proBNP, медіана якого фіксувалася на рівні 8150 (5130; 12400) пг/мл, що додатково підтверджувало вираженість серцевої недостатності.

За даними ехокардіографії пацієнти демонстрували виражену дилатацію порожнин серця (КДО ЛШ – $278,4 \pm 210,1$ мл, КСО ЛШ – $218,9 \pm 93,7$ мл), тяжку систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ФВ ЛШ – $16,3 \pm 5,8\%$) та зниження функції правого шлуночка (TAPSE – $12,9 \pm 5,75$ мм). Крім того, за даними ЕхоКГ у 5 (6,00%) випадках виявлялася рідина у перикарді та у 21 (25,3%) випадках у плевральній порожнині.

Наявність значно гірших показників систолічної функції правого шлуночка (TAPSE), збільшеного діаметра нижньої порожнистої вени та частішого виявлення рідини у плевральній порожнині серед пацієнтів групи Б узгоджується з даними літератури щодо несприятливого прогнозу при правошлуночкової дисфункції [172,173]. Це може пояснити більшу частоту відмов у включенні до листа очікування в цій когорті.

Загалом за результатами катетеризації правих відділів серця у пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності не включених на листок очікування спостерігалася виражена легенева гіпертензія, яка підтверджувалася високим тиском у легеневій артерії ($53,6 \pm 19,7$ мм рт ст), високим транспульмональним градієнтом ($18,1 \pm 3,29$ мм рт ст) та високим судинним опором (5 (3,5; 6,0) од. Вуда).

Крім того, значно вищі показники транспульмонального градієнта та тиску в легеневій артерії в групі Б є ключовими гемодинамічними факторами, які відповідно до рекомендацій ISHLT розглядаються як абсолютні або відносні протипоказання до трансплантації через ризик післяопераційної правошлуночкової

недостатності [174]. Ці показники підтверджують важливість інвазивної оцінки гемодинаміки при прийнятті рішень про трансплантацію.

З метою оцінки функціонального стану пацієнтам також проводили 6 хв тест з ходьбою. Медіана результатів тесту складала 218 (148; 276) м (від 117 м до 340 м), що вказує на значне обмеження фізичної активності. Надалі прогноз однорічного виживання за SHFM у даній когорті складав 66 (55;76)% від (45% до 84%).

Загалом, найчастішим протипоказом до включення на листок очікування трансплантації серця у даній когорті пацієнтів виявлялася рефрактерна легенева гіпертензія у 23 (27,7%), вибір консервативного лікування з використанням гемосорбції у 17 (20,5%), вік старше 65 років у 15 (18,1%) випадках та наявність в анамнезі або активного онкологічного процесу у 14 (16,9%) випадках. Відтак для пацієнтів даної когорти необхідний пошук альтернативних методів лікування, що може включати механічну підтримку кровообігу та паліативне ведення [175,176].

Проведення порівняльного аналізу вихідних демографічних показників показало, що пацієнти групи А характеризувалися достовірно нижчим віком в порівнянні з пацієнтами групи Б (49 (38; 58) років проти 59 (48; 63) років, $p=0,004$), в той час як дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно статевій приналежності ($p=0,594$). Також дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно антропометричних показників, таких як маса тіла ($p=0,692$), зріст ($p=0,421$), індекс маси тіла ($p=0,372$) та площа поверхні тіла ($p=0,361$).

Що стосується супутніх захворювань, то у пацієнтів групи А на 21,9% достовірно рідше фіксувалася артеріальна гіпертензія в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$). Також у пацієнтів групи А достовірно рідше виявлялися на 9,80% ($p=0,031$) ожиріння та на 6,70% ($p=0,022$) гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі в порівнянні з групою Б. В той же час, між групами не спостерігалось достовірної різниці стосовно частоти цукрового діабету ($p=0,108$), попередніх кардіохірургічних втручань ($p=0,167$) та хронічної ниркової недостатності ($p=0,111$).

Варто зазначити, що дослідні групи відрізнялися між собою також стосовно розподілу пацієнтів щодо груп крові ($p=0,0037$, $\chi^2 = 8,4752$), причому в обох групах на найчастіше фіксувалися О(І) та А (ІІ) групи крові.

Також нами було встановлено достовірно нижчий функціональний клас серцевої недостатності за NYHA у пацієнтів групи А в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$, $\chi^2 = 84,3$). Відповідно до функціонального класу за NYHA у пацієнтів групи А достовірно нижчою виявлялася клінічна стадія серцевої недостатності в порівнянні з групою Б ($p=0,0001$, $\chi^2 = 75,9$).

Більше того дослідні групи відрізнялися між собою також стосовно причин серцевої недостатності. Зокрема, у пацієнтів групи А достовірно частіше причиною термінальної стадії серцевої недостатності виступала дилатаційна кардіоміопатія, в той час як у пацієнтів групи Б – ішемічна кардіоміопатія ($p=0,0031$, $\chi^2 = 23,4$).

Це може відображати загальну клінічну тенденцію, за якої пацієнти з ішемічною формою мають більше коморбідних станів, гірший функціональний статус та частіше не відповідають критеріям трансплантаційного відбору [177].

Дані щодо різної етіології ХСН також є важливими для розуміння патофізіологічних особливостей перебігу захворювання. Зокрема, переважання ішемічної кардіоміопатії серед пацієнтів, яким було відмовлено у трансплантації, корелює з літературними даними про гірший прогноз та частіші супутні ураження інших органів у цієї категорії пацієнтів [178]. Навпаки, дилатаційна кардіоміопатія є частішою причиною трансплантації серця в Європі та США, що підтверджують дані ISHLT Registry [179].

Надалі проведення аналізу біохімічних показників показало, що у пацієнтів групи А достовірно нижчими виявлялися середні рівні АсАТ на 15,0% ($p=0,033$) та АлАТ на 15,7% ($p=0,041$) в порівнянні з групою Б. Також у пацієнтів групи А достовірно нижчими виявлялися показники функціонального стану нирок. Так, середні значення креатиніну та сечовини виявлялися на 13,3% ($p=0,001$) та на 22,2% ($p=0,002$), відповідно, в порівнянні з групою Б. Відповідно до цього, у пацієнтів групи А фіксувалася достовірно вище на 12,6% ($p=0,003$) середнє значення ШКФ в порівнянні з групою Б. Варто зазначити, що дослідні групи не відрізнялися між

собою стосовно показників ліпідограми, таких як холестерин ($p=0,051$) та рівень тригліцеридів ($p=0,103$).

Цікаво також, що хоч пацієнти групи А характеризувалися достовірно нижчим функціональним класом серцевої недостатності за NYHA в порівнянні з групою Б, однак достовірної різниці між групами стосовно значення NT-proBNP не виявлялося ($p=0,379$).

Надалі проведений аналіз результатів ЕхоКГ між групами виявив достовірно вище значення ФВ ЛШ у пацієнтів групи А ($p=0,0033$), що супроводжувалося вищими значеннями показника TAPSE ($p=0,0469$), нижчим діаметром нижньої порожнистої вени ($p=0,0118$) та меншою товщиною стінки лівого шлуночка ($p=0,0121$) в порівнянні з групою Б. Крім того, у групі А рідше виявляли наявність рідини в плевральній порожнині (15,7% проти 25,3%; $p=0,049$). В той же час інші показники, зокрема кінцево-діастолічний ($p=0,504$) і кінцево-систолічний ($p=0,220$) об'єми ЛШ, а також наявність рідини в перикарді ($p=0,415$), не продемонстрували достовірних відмінностей між групами.

У пацієнтів групи А, у порівнянні з групою Б, спостерігалися достовірно нижчі показники легеневої гемодинаміки: систолічний тиск у легеневій артерії був значно меншим ($39,2 \pm 18,3$ мм рт. ст. проти $53,6 \pm 19,7$ мм рт. ст., $p=0,0001$), як і тиск заклинювання легневих капілярів ($29,4 \pm 5,21$ мм рт. ст. проти $32,2 \pm 6,05$ мм рт. ст., $p=0,0001$) та транспульмональний градієнт ($15,4 \pm 3,81$ мм рт. ст. проти $18,1 \pm 3,29$ мм рт. ст., $p=0,0001$). Крім того, у групі А був нижчим судинний опір (4 (3; 5) од. Вуда проти 5 (3,5; 6,0), $p=0,0001$), що свідчить про менш виражене ураження легеневого судинного русла в порівнянні з пацієнтами групи Б.

В той же час, результати функціональних тестів не виявили достовірних відмінностей між групами. Так, у пацієнтів групи А дистанція, подолана за результатами 6-хвилинного тесту з ходьбою, достовірно не відрізнялася порівняно з пацієнтами групи Б ($p=0,454$). Цей показник добре корелює з прогнозом і рекомендований до використання для оцінки трансплантаційного статусу [180]. Схожа картина також спостерігалася стосовно прогнозу однорічного виживання за шкалою SHFM, який достовірно не відрізнявся між групами дослідження ($p=0,355$).

На наступному етапі нами проаналізовано виникнення ускладнень, що виникали у пацієнтів на листку очікування трансплантації серця. Загалом, у нашому дослідженні медіана тривалості перебування на листі очікування складала 271 (138;547) діб (від 3 діб до 1369 діб).

Кількість трансплантацій серця серед пацієнтів, які перебували на листі очікування трансплантації серця складала 89 (19,2%) випадків причому середня тривалість очікування донорського серця визначалася на рівні 222 ± 45 діб (від 3 діб до 1038 діб). Надалі проведення однофакторного дисперсійного аналізу показало, що термін очікування донорського серця характеризувався тенденцією до зниження з 259 ± 43 доби у 2021 році до 187 ± 64 доби у 2024 році ($F=11,2$; $p=0,154$).

Загалом, в період перебування на листку очікування в 11 пацієнтів (2,73%) були використані пристрої для механічної підтримки кровообігу, у 8 (1,72%) пацієнтів виникла тромбоемболія легеневої артерії, у 53 (11,4%) пацієнтів – дихальні ускладнення обумовлені застійними пневмоніями, у 27 (5,82%) пацієнтів спостерігалися неврологічні ускладнення, такі як інсульт, у 48 (10,3%) пацієнтів фіксувалася шлунково-кишкова кровотеча та у нововиявлена потреба у діалізі визначалася у 29 (6,25%) пацієнтів. Серед хірургічних втручань в період перебування на листку очікування у пацієнтів даної групи найчастіше проводилася імплантація кардіовертер-дефібрилятора у 22 (4,74%), видалення тромбу з лівого передсердя (4 (0,86%) випадків та кріоабляція у 3 (0,65%) випадках.

За період існування листка очікування трансплантації серця летальність пацієнтів на ньому склала 98 (21,1%). Надалі, з метою визначення факторів ризику летальності нами було проведено порівняльний аналіз вихідних показників пацієнтів, що перебували на листі очікування трансплантації серця. Порівняння вихідних характеристик пацієнтів, що перебували у листі очікування на трансплантацію серця, показало суттєві відмінності між тими, хто помер під час очікування, та тими, хто залишився живим.

Так, пацієнти, що померли, мали значно вищий середній вік (54 (40;63) років проти 47 (33;58) років, $p=0,011$), на 20,9% частіше перебували у IV функціональному класі NYHA (35,7% проти 14,8%, $p=0,0001$) і на 17,8% частіше

мали діагноз ДКМП як основну причину серцевої недостатності (80,6% проти 62,8%, $p=0,005$). Це узгоджується з численними попередніми дослідженнями, які показують, що пацієнти з більш важким функціональним статусом і більш складними формами серцевої недостатності мають вищий ризик летальності на листку очікування [181,182].

Також серед померлих пацієнтів на 6,79% значно частіше зустрічалася група крові АВ (IV) (8,16% vs 1,37%, $p=0,0003$), що скоріш за все обумовлено доступністю донорських органів. Варто також зазначити, що в анамнезі кардіохірургічні втручання на 9,54% частіше мали пацієнти, які не вижили (19,4% vs 9,86%, $p=0,010$).

Важливим фактором ризику була тривалість перебування у листі очікування, яка була значно довшою у групі померлих (291 (147;672) діб проти 204 (101;494) діб, $p=0,0011$). Це може бути пов'язано з прогресуючим характером серцевої недостатності, що погіршується з часом, навіть при наявності підтримуючої терапії. Як зазначають Goldstein BA та співавт., тривалий час очікування може також підвищувати ризик виникнення ускладнень, зокрема респіраторних або неврологічних, що є додатковим навантаженням для організму пацієнта і підвищує ризик летальності [183].

Крім того, серед пацієнтів, які не вижили, частіше використовували внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію як міст до трансплантації (3,06% vs 0,00%, $p=0,008$), що може свідчити про більш критичний стан пацієнтів у цій групі. В той же час, інші параметри, такі як ІМТ, стать та наявність цукрового діабету, не мали статистично значущої різниці між групами.

Надалі проведений розподіл летальності залежно від статусу ургентності на листку ТС виявив достовірну залежність рівня летальності від статусу ургентності ($p=0,039$). Пацієнти з I статусом ургентності характеризувалися найвищим рівнем летальності на листі очікування – 55,6%, з подальшим зниженням рівня летальності до V статусу ургентності. В той же час, ми отримали цікаві результати стосовно пацієнтів з VI статусом, летальність яких на листку очікування виявлялася вищою в порівнянні з V та IV статусом.

Порівняння лабораторних, інструментальних та функціональних показників у пацієнтів, що перебували на листі очікування, залежно від летальності також виявило певні закономірності. Зокрема, у пацієнтів, що померли рівні NT-proBNP виявлялися у 2,66 рази ($p=0,0001$) вищими в порівнянні з тими пацієнтами, що залишилися живими на листку очікування.

Це підтверджує дані, що підвищений рівень NT-proBNP є індикатором важкої серцевої недостатності і поганого прогнозу [184,185]. Більше того наші результати узгоджуються з дослідженням Izhakian S та співавт., у якому вищі рівні NT-proBNP були пов'язані з підвищеною смертністю серед пацієнтів, які перебувають на листку очікування трансплантації легенів (HR 1.49, 95% CI 1.10–2.03, $p = 0.01$) [186].

Крім того значення загального білірубіну також виявлялися достовірно вищими на 43,4% у пацієнтів, що померли в порівнянні з тими, що залишилися живими. Варто також зазначити, що серед померлих пацієнтів на 20,5% достовірно вищим виявлялися рівні креатиніну ($p=0,012$ та, відповідно, на 16,1% нижчою ШКФ ($p=0,029$)).

Що стосується результатів ЕхоКГ, то у пацієнтів що померли на 19,1% нижчою виявлялася ФВ ЛШ та на 17,9% та на 18,5% фіксувалися вищими КДО ЛШ та КСО ЛШ, відповідно. Ці знахідки корелюють з відомими предикторами поганого прогнозу у пацієнтів з ТСН [187].

Незважаючи на зниження ФВ ЛШ, показники TAPSE не відрізнялися між групами, що, ймовірно, пояснюється більшою варіабельністю правошлуночкової дисфункції у таких пацієнтів або обмеженням чутливості цього показника на термінальних стадіях [188].

Ключовими також стали гемодинамічні відмінності: значно вищі рівні тиску в легеневій артерії, тиску заклинювання та транспульмонального градієнта у померлих пацієнтів свідчать про тяжче навантаження на ліві відділи серця та, імовірно, більш виражену легеневу венозну гіпертензію. Водночас легеневий судинний опір достовірно не відрізнявся, що узгоджується з наявністю посткапілярної, а не пре-капілярної легеневої гіпертензії [189].

Також у дослідженні нами відзначено достовірно нижчі показники 6 хв тесту з ходьбою у пацієнтів на листку очікування, що померли, в порівнянні з тими, що залишилися живими (173 (101;241) м проти 259 (187;359) м, $p=0,0009$), що свідчить про виражене обмеження фізичної активності у пацієнтів, що померли. Цей тест відомий як незалежний прогностичний фактор смертності при ХСН і використовується у більшості трансплантаційних центрів як критерій стратифікації ризику [190].

Більше того пацієнти, що померли, характеризувалися достовірно нижчим прогнозом однорічного виживання за шкалою SHFM в порівнянні з пацієнтами, що вижили (53 (45;66)% проти 71 (63;78)%, $p=0,011$), що підкреслює їхній високий ризик несприятливих подій.

Варто також зазначити, що пацієнти, які померли на листку очікування, мали значно вищу частоту ускладнень в порівнянні з тими, що вижили. Так, померлі пацієнти мали значно вищу частоту ТЕЛА, дихальних і неврологічних ускладнень, що свідчить про прогресуючий мультиорганний дистрес. Також потреба в замісній нирковій терапії *de novo* виявлялася майже на 9% частішою, що підтверджує взаємозв'язок між розвитком гострої ниркової дисфункції та летальністю у даній категорії пацієнтів [191].

Цікаво також зазначити, що дослідні групи не відрізнялися між собою стосовно потреби у МПК перебуваючи на листку очікування трансплантації ($p=0,895$). Скоріш за все дана ситуація може бути обумовлена тим, що наявність МПК підвищує статус пацієнтів та вони швидше отримують донорський орган. Це підкреслює необхідність своєчасного доступу до МПК з метою "містка" до трансплантації, особливо у пацієнтів високого ризику [192].

Пристрої для МПК здатні підтримувати життя пацієнтів, забезпечуючи належний стан для трансплантації. Однак пацієнти з тяжкою правошлуночковою недостатністю або вродженими вадами серця рідко є кандидатами на імплантацію цих пристроїв, що обмежує їхнє використання [193]. Крім того, в Україні на даний момент відсутня національна програма імплантації механічних допоміжних

пристроїв, що ще більше ускладнює доступ пацієнтів на листку очікування до цієї технології.

Більше того імплантація кардіовертер-дефібрилятора на 4,72% достовірно виявлялася нижчою у пацієнтів, що померли на листку очікування, в порівнянні з тими, що вижили ($p=0,049$).

Надалі з метою ідентифікації факторів ризику летальності серед пацієнтів на листку очікування трансплантації серця нами проведено логістичний мультифакторний аналіз, у який було включено усі показники, значення p яких виявлялося менше 0,05. Логістична регресійна модель (площа під ROC =83,5%) показала, що вищий вік (OR 1,05 95%CI 1,02-1,08, $p=0,014$), IV ф.к. за NYHA (OR 2,50 95%CI 1,6-3,9, $p=0,001$), група крові АВ (IV) (OR 1,15 95%CI 0,98-1,3, $p=0,006$), вища тривалість перебування на листку очікування (OR 1,01 95%CI 1,00-1,02, $p=0,044$), I статус ургентності (OR 3,53 95%CI 1,04-7,23, $p=0,043$), вищі рівні NT-proBNP (OR 2,32 95%CI 1,01-4,53, $p=0,008$), вищі рівні загального білірубіну (OR 1,3 95%CI 1,1-1,6, $p=0,005$) та вищий тиск у легеневій артерії (OR 1,09 95%CI 1,01-1,22, $p=0,038$) виступали істотними предикторами летальності на листку очікування.

Серед ускладнень найвищий ризик летальності був пов'язаний із неврологічними ускладненнями (OR 12,9 95% CI 4,9-24,4, $p=0,014$), потребою у гемодіалізі (OR=5,4, CI 3,2-9,1, $p=0,004$) та ТЕЛА (OR=3,1 CI 1,7-5,4, $p=0,021$), що підкреслює важливість своєчасного контролю за цими станами. Водночас вищі рівні ШКФ (OR 0,94, 95% CI 0,86-0,99, $p=0,017$) та наявність імплантованого кардіовертер-дефібрилятора (OR 0,86, 95% CI 0,74-0,93, $p=0,011$) демонстрували захисну асоціацію, знижуючи ризик летальності серед пацієнтів.

На основі проведення дослідження Каплан-Маєр, 1-річне та 2-річне виживання у пацієнтів на листку очікування складало $88,0 \pm 1,70\%$ (95% CI 84,7;91,5%) та $77,0 \pm 2,80\%$ (95% CI 71,8; 82,6%) (рис. 4.4). Подальший аналіз не виявив достовірної відмінності щодо виживання між статтю ($p=0,589$ за Log-rank). Так, однорічне виживання серед чоловіків складало $88,0 \pm 1,90\%$ (95% CI 84,4;91,8%) проти $88,4 \pm 3,90\%$ (95% CI 81,0;96,4%).

Схожа картина також спостерігалася при аналізі впливу віку на виживання пацієнтів на листку очікування. Зокрема, однорічне виживання на листі очікування серед дітей складало $85,6 \pm 7,80\%$ (95% CI 76,1;100%) проти $90,0 \pm 1,60\%$ (95% CI 86,9;93,2%) у дорослих ($p=0,465$ за Log-rank). В той же час, нами встановлено достовірну різницю у виживаності залежно від статусу ургентності на листі очікування щодо трансплантації серця ($p=0,001$ за Log-rank). Так, однорічне виживання у пацієнтів з I статусом ургентності на листі очікування щодо трансплантації серця складало $50,0 \pm 20,4\%$ (95% CI 22,5;100%), з II статусом – $50,0 \pm 35,4\%$ (95% CI 12,5;100%), з III статусом – $85,6 \pm 6,90\%$ (95% CI 73,1;100%), з IV статусом – $93,5 \pm 4,50\%$ (95% CI 85,2;100%), з V статусом – $93,5 \pm 3,90\%$ (95% CI 85,6;100%) та з VI статусом – $88,3 \pm 2,00\%$ (95% CI 84,5;92,3%).

Більше того, як зазначають Bakhtiyar SS та співавт., на сьогодні, крива виживаності кандидатів у списку очікування трансплантації серця наблизилася до кривої виживаності пацієнтів, які вже отримали трансплантацію серця [194]. Зокрема, це стосується як пацієнтів з механічними допоміжними пристроями, так і без них, серед кандидатів різних статусів у списку UNOS (United Network for Organ Sharing), а також серед пацієнтів з низьким функціональним статусом.

На наступному етапі проводився порівняльний аналіз частоти повторних госпіталізацій, тривалості госпіталізації, частоти розвитку кардіогенного шоку та потреби у інотропній та механічній підтримці кровообігу, частоти життєво-загрожуючих порушень ритму та потреби в імплантації кардіовертер-дефібрилятора, частоти тромбоемболічних ускладнень та застійної пневмонії з потребою в оксигенотерапії, результатів біохімічних досліджень та функціональних тестів, а також летальності.

Тривалість спостереження достовірно не відрізнялася між групами дослідження (271 (138;547) діб (від 3 діб до 1369 діб) проти 258 (101;592) діб (від 36 діб до 1149 діб), $p=0,302$). Впродовж періоду спостереження частка пацієнтів, які потребували повторної госпіталізації на 21,8% ($p=0,001$) спостерігали достовірно рідше у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (279 (60,1%) випадків проти 68 (81,9%) випадків).

У свою чергу пацієнти групи А достовірно рідше потребували госпіталізації в період спостереження в порівнянні з пацієнтами групи Б (1,5 (1;2) рази проти 2,5 (1;3) рази, $p=0,001$). Крім того у пацієнтів групи А фіксувалася достовірно нижча середня тривалість госпіталізації в порівнянні з пацієнтами групи Б ($10,3 \pm 4,6$ діб проти $14,7 \pm 6,2$ діб, $p=0,002$). Варто зазначити, що домінуючим показом до повторної госпіталізації серед госпіталізованих пацієнтів обох груп виступала декомпенсації серцевої недостатності у 185 (66,3 %) випадків у Групі А та у 37 (54,4 %) випадках у групі Б ($p=0,091$).

Аналогічні висновки наводяться в дослідженнях Lund та співавт. (2017) та Khush та співавт. (2021), які вказують, що ретельна передтрансплантаційна підготовка та динамічне спостереження підвищують виживаність та зменшують частоту госпіталізацій до операції [195, 196].

Подальший аналіз ускладнень за період спостереження показав, що у пацієнтів групи А на 15,6% ($p=0,016$) достовірно рідше виявлялися шлуночкові тахікардії та фібриляції шлуночків в порівнянні з групою Б. Крім того, пацієнти групи А на 12,2% достовірно рідше потребували імплантації кардіовертер-дефібрилятора в порівнянні з пацієнтами групи Б (22 (4,74%) випадки проти 14 (16,9%) випадки, $p=0,0001$). В той же час, варто зазначити, що в обох групах кількість пацієнтів, у яких спрацював імплантований кардіовертер-дефібрилятор, достовірно між собою не відрізнялася (19 (4,10%) випадки проти 6 (7,20%) випадки, $p=0,210$).

Зокрема, значуще зниження частоти життєво небезпечних аритмій і потреби в імплантації кардіовертер-дефібрилятора серед пацієнтів групи А може бути пов'язане з широким застосуванням доказових стратегій медикаментозної терапії, включно з β -блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, які, як відомо, знижують ризик раптової серцевої смерті [197, 198].

Загалом, розвиток кардіогенного шоку за період спостереження на 10,6% достовірно рідше фіксувався у групі А в порівнянні з групою Б (57 (12,3%) випадки проти 19 (22,9%) випадки, $p=0,018$). Також пацієнти групи А на 21,4% достовірно

рідше потребували застосування інотропної підтримки в порівнянні з пацієнтами групи Б (141 (30,4%) випадки проти 43 (51,8%) випадки, $p=0,001$).

Достовірно менша частота кардіогенного шоку, застосування інотропної та механічної підтримки кровообігу в групі А може свідчити про стабільніший клінічний перебіг на фоні контрольованого амбулаторного нагляду та своєчасного реагування на погіршення гемодинаміки. За даними INTERMACS Registry (2019), рання ідентифікація погіршення статусу дозволяє уникати тяжких декомпенсацій у пацієнтів з ТСН [199].

Більше того, у пацієнтів групи А на 6,00% достовірно рідше застосовувалися механічні пристрої для підтримки кровообігу в порівнянні з групою Б (11 (2,40%) випадки проти 7 (8,40%) випадки, $p=0,012$). При цьому варто зазначити, що у 8 з 11 випадків у пацієнтів групи А застосовувалося вено-артеріальна ЕКМО як міст до трансплантації серця чи LVAD, тоді як у 3 випадках – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація. У свою чергу у групі Б у 6 з 7 випадках застосовувалася внутрішньоаортальна балонна контрпульсація та у 1 з 7 випадків – вено-артеріальна ЕКМО як міст до імплантації LVAD.

Потреба у замісній нирковій терапії *de novo* також виявлялася на 8,20% достовірно нижчою у пацієнтів групи А в порівнянні з групою Б (29 (6,25%) випадки проти 12 (14,5%) випадки, $p=0,009$). Схожа картина спостерігалася також стосовно частоти тромбоемболічних подій, які у групі А на 14,9% достовірно виявлялися нижчими в порівнянні з групою Б. Подібні висновки підтримуються даними дослідження MacGowan GA та співавт. (2015), яке показало, що пацієнти, включені до програм трансплантації, мають нижчі показники прогресування органної дисфункції [200].

Ще одним можливим ускладненням термінальних стадій серцевої недостатності є розвиток застійної пневмонії, яка достовірно рідше на 19,9% фіксувалася у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (53 (11,4%) випадки проти 26 (31,3%) випадки, $p=0,0001$), що пов'язано з більш вираженим застоєм у малому колі кровообігу та гіршими функціональними резервами дихальної системи у цих пацієнтів. Відтак, у пацієнтів групи А також на 13,0%

фіксувалася достовірно нижча потреба в проведенні оксигенотерапії чи ШВЛ в порівнянні з групою Б (46 (9,90%) випадки проти 19 (22,9%) випадки, $p=0,0001$).

Проведення однофакторного аналізу динаміки рівнів NT-proBNP у пацієнтів групи А не виявило достовірних змін ($p=0,196$) даного показника через 12 (5959 (3936;9172) пг/мл) та через 24 місяці (5837 (4055;9739) пг/мл) після включення на листок очікування трансплантації серця. У свою чергу у групі Б відмічене достовірне зростання ($p=0,004$) рівнів NT-proBNP через 12 місяців (8513 (5673;11076) пг/мл) та через 24 місяці (8549 (6660;13700) пг/мл) після первинної госпіталізації. Більше того, у пацієнтів групи Б спостерігалася достовірне зростання частоти термінальних стадій СН за NYHA (ф.к. III–IV) в порівнянні з вихідним рівнем на 4,3% ($p=0,044$), чого не спостерігалася у групі А ($p=0,103$).

Ще один важливий висновок стосується рівнів NT-proBNP — стабільні значення у групі А свідчать про ефективний контроль серцевої недостатності, тоді як у групі Б спостерігалася прогресивне зростання цього маркера, що асоціюється з поганим прогнозом, відповідно до даних Masson та співавт. (2008) та Januzzi та співавт. (2006)[201, 202].

Аналіз виявив, що включення до листа трансплантації асоціюється з нижчою частотою тяжких ускладнень, що, ймовірно, пов'язано з ретельнішим медичним супроводом, регулярною діагностикою та індивідуалізованим підбором терапії в рамках передтрансплантаційної підготовки. Зокрема, у цій групі частіше застосовувалися сучасні методи лікування, такі як оптимізована терапія β -блокаторами, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2), а також пристрої механічної підтримки серця, що позитивно впливало на клінічний перебіг.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що включення пацієнта до листа очікування трансплантації серця не лише є етапом доступу до хірургічного втручання, а й чинником, що опосередковано впливає на зниження ризику розвитку ускладнень шляхом посиленого медичного супроводу.

Загалом за період спостереження серед пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності летальність склала 139 (24,5%) випадків. Порівняльний

аналіз летальності серед дослідних груп показав, що госпітальна летальність виявлялася достовірно нижчою на 17,6% у групі А в порівнянні з групою Б (19 (4,1%) випадків проти 18 (21,7%) випадків, $p=0,001$).

Крім того загальна летальність також виявлялася достовірно нижчою на 28,2% у пацієнтів групи А в порівнянні з пацієнтами групи Б (98 (21,1%) випадки проти 41 (49,4%) випадки, $p=0,001$). Проведення подальшого однофакторного аналізу факторів ризику летальності у пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності виявило, що вік ≥ 60 років (ВШ 2,80 95 % ДІ 1,90–4,12, $p=0,0001$), III–IV функціональний клас серцевої недостатності за NYHA (ВШ 2,30 95 % ДІ 1,50–3,53, $p=0,0001$), потреба в МПК (ВШ 4,50 95 % ДІ 2,30–8,82, $p=0,0002$), замісна ниркова терапія *de novo* (ВШ 2,00 95 % ДІ 1,15–3,48, $p=0,014$), NT proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл (ВШ 2,40 95 % ДІ 1,56–3,70, $p=0,0011$), креатинін ≥ 150 мкмоль/л (ВШ 1,90 95 % ДІ 1,22–2,98, $p=0,005$) та не включені до листа очікування (ВШ 3,00 95 % ДІ 1,98–4,55, $p=0,0001$) виступали достовірними факторами ризику летальності.

Надалі у мультиваріантний аналіз було включено всі фактори ризику летальності значення p яких виявлялось $<0,05$. Як показала логістична регресія, незалежними факторами ризику летальності пацієнтів з термінальними стадіями серцевої недостатності виступали вік ≥ 60 років (ВШ 2,15 95 % ДІ 1,42–3,26, $p=0,0003$), потреба в МПК (ВШ 3,87 95 % ДІ 1,72–8,71, $p=0,001$), NT proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл (ВШ 2,09 95 % ДІ 1,31–3,33, $p=0,002$) та не включення до листа очікування з трансплантації серця (ВШ 2,56 95 % ДІ 1,62–4,04, $p=0,0001$).

Побудована ROC-крива прогностичної моделі летальності, заснованої на незалежних факторах ризику, має AUC = 0,82 (95 % CI 0,77–0,85), що вказує на високий рівень дискримінації: модель у 82 % випадків правильно класифікує пацієнтів за виживанням і летальним наслідком, що узгоджується з даними Aaronson та співавт. (1997) та сучасних мультицентрових реєстрів [168].

Статус “не включений до листа очікування” виявився одним із найсильніших незалежних предикторів летальності (OR = 2,56; 95 % CI 1,62–4,04; $p=0,0001$), що відображає наявність у цих пацієнтів численних протипоказань (висока коморбідність, тяжкі ускладнення) і суттєво погіршений прогноз. Окрім

оптимізації базисної та інотропної терапії, цій категорії хворих слід забезпечити ранній доступ до механічних методів підтримки кровообігу, чітко розроблені протоколи паліативного догляду та посилений клінічний моніторинг, аби мінімізувати ризик подальшої декомпенсації і покращити виживаність.

Проведений аналіз показав, що ключовими критеріями для включення пацієнтів до листа очікування трансплантації серця мають залишатися: вік до 60–65 років, відсутність тяжкої легеневої гіпертензії (судинний опір ≤ 5 од. Вуда), стабільна функція печінки та нирок (ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²), а також відсутність активного онкопроцесу. Відбір пацієнтів слід здійснювати з обов'язковим урахуванням функціонального класу за NYHA (переважно III–IV ФК), прогнозу однорічного виживання за SHFM $< 80\%$ та результатів 6-хвилинного тесту з ходьбою (як маркеру фізичної витривалості). Отримані дані свідчать, що серед пацієнтів, включених на лист очікування, молодший вік, відсутність артеріальної гіпертензії, ожиріння, ГПМК в анамнезі, кращі показники ЕхоКГ (вища ФВ ЛШ, TAPSE), відсутність вираженої дилатації НПВ і рідша наявність плеврального випоту асоціюються з більш сприятливим перебігом і нижчим ризиком ускладнень. Це необхідно враховувати при формуванні індивідуальних планів ведення. Показано, що ускладнення та летальність на листку очікування значно зростають при високих значеннях NT-proBNP, білірубіну, креатиніну, низькій ШКФ та подовженому терміні очікування. Це обґрунтовує доцільність регулярного моніторингу цих показників для динамічного коригування тактики лікування. Для пацієнтів із граничними показниками гемодинаміки доцільне раннє використання механічної підтримки кровообігу (LVAD, ЕКМО) як «міст» до трансплантації з метою стабілізації стану і уникнення прогресування органної дисфункції.

Алгоритм клінічного супроводу пацієнтів на листі очікування має включати мультидисциплінарний підхід: регулярні клініко-інструментальні оцінки, корекцію коморбідних станів (АГ, ЦД, ожиріння), профілактику тромбоемболій і застійних пневмоній, своєчасне вирішення питань хірургічного втручання (імплантація КД, кава-фільтр, кріоабляція). Для мінімізації втрат пацієнтів на листі очікування слід удосконалити систему ургентності, враховуючи результати багатофакторного

аналізу (залежність виживаності від статусу ургентності), що дозволить більш ефективно планувати трансплантації і використання донорських органів.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти, включені до листа очікування трансплантації серця, достовірно відрізнялися від невиключених за віком (молодші), функціональним класом СН (частіше III клас проти IV), рівнем NT-proBNP (нижчий у включених), кращими показниками біохімічних тестів, зокрема креатиніну, ШКФ, білірубіну, та менш вираженою дисфункцією печінки і нирок. За даними ЕхоКГ та катетеризації правих відділів серця пацієнти у листі очікування мали кращі гемодинамічні параметри та менш виражену правошлуночкову дисфункцію. Таким чином, включення до листа очікування тісно корелює з меншим тягарем коморбідності та кращими вихідними функціональними характеристиками.
2. Серед пацієнтів, включених до листа очікування трансплантації серця, спостерігалася достовірно нижча частота розвитку ускладнень, зокрема шлуночкових аритмій, тромбоемболічних подій, дихальних і неврологічних ускладнень, потреби в інотропній або механічній підтримці кровообігу та замісній нирковій терапії. Госпітальна летальність серед включених була на 17,6% нижчою, а загальна летальність – на 28,2% нижчою, порівняно з невиключеними пацієнтами. Протягом періоду спостереження у цієї групи також фіксувалася менша частота повторних госпіталізацій, коротша їх тривалість та краща динаміка функціональних показників. Це свідчить про важливу роль активного спостереження та лікування в рамках підготовки до трансплантації.
3. Включення пацієнта до листа очікування трансплантації серця супроводжувалося суттєвим зниженням частоти декомпенсацій ХСН, меншою потребою в реанімаційних заходах та коротшою тривалістю госпіталізацій. Пацієнти з листа мали меншу потребу в імплантації КВД, рідше у них розвивалась застійна пневмонія, мали нижчі рівні NT-proBNP протягом 24 місяців. Проведення цільового лікування в рамках листа очікування, включно з застосуванням β -блокаторів, МРА, SGLT2-інгібіторів та механічної підтримки, дозволяло покращити загальний клінічний стан пацієнтів до моменту трансплантації або значно відтермінувати її.

4. Найбільш значущими незалежними предикторами летальності за даними мультиваріантного аналізу стали: вік ≥ 60 років ($OR = 2,15$), потреба у механічній підтримці кровообігу ($OR = 3,87$), рівень NT-proBNP $\geq 8\,000$ пг/мл ($OR = 2,09$) та не включення до листа очікування ($OR = 2,56$). Інші значущі маркери – підвищення креатиніну, зниження ШКФ, нижчі показники 6-хвилинного тесту та низький прогноз виживання за SHFM. ROC-крива моделі, побудованої на цих змінних, продемонструвала $AUC = 0,82$, що вказує на високу прогностичну точність. Це підтверджує доцільність використання комбінованого клініко-інструментального підходу для оцінки ризику у таких пацієнтів.
5. На основі аналізу встановлено, що пацієнти віком < 60 років, з III NYHA ф.к., рівнем NT-proBNP < 8000 пг/мл, стабільною функцією печінки і нирок, відсутністю тяжкої коморбідності та результатом SHFM $< 80\%$ мають найвищу вірогідність користі від включення до листа очікування. Оптимізація лікування має включати раннє призначення сучасної медикаментозної терапії (SGLT2-інгібітори, МРА, β -блокатори), регулярний функціональний моніторинг, та своєчасне застосування МПК як «моста» до трансплантації. Важливо також забезпечити мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із включенням кардіолога, трансплантолога, нефролога та фахівця з паліативної терапії у разі неможливості трансплантації.

ПРАКТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

1. При формуванні листа очікування трансплантації серця рекомендовано обов'язково оцінювати вік пацієнтів (оптимально – до 60–65 років) та прогноз однорічного виживання за шкалою Seattle Heart Failure Model (менше 80 %).
2. Доцільно проводити комплексну оцінку функціонального класу за NYHA, стану легеневої гемодинаміки (судинний опір ≤ 5 од. Вуда), біохімічних показників печінкової та ниркової функції (АлАТ, АсАТ, креатинін, ШКФ не менше 60 мл/хв/1,73 м²), рівень NT-proBNP як маркер вираженості серцевої недостатності та контролювати динаміку для своєчасної корекції тактики лікування.
3. Для пацієнтів з вираженими гемодинамічними порушеннями слід розглядати застосування механічної підтримки кровообігу (LVAD, ЕКМО) як «міст» до трансплантації.
4. У пацієнтів із коморбідними станами (АГ, ЦД, ожиріння) необхідно досягати їх оптимального контролю перед включенням до листа очікування.
5. У разі наявності протипоказань (рефрактерна легенева гіпертензія, активний онкологічний процес, тяжкі незворотні ураження печінки чи нирок) рекомендовано своєчасно приймати рішення про вибір консервативної тактики або альтернативних методів лікування.
6. Алгоритм клінічного супроводу пацієнтів, включених до листа очікування, повинен передбачати мультидисциплінарний підхід, регулярний контроль гемодинаміки, органної функції, профілактику тромбоемболічних ускладнень та своєчасне хірургічне втручання за показаннями.
7. Для підвищення ефективності використання донорських органів слід удосконалити систему визначення ургентності та планування трансплантацій залежно від динаміки стану пацієнта

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010 Feb;85(2):180-95. doi: 10.4065/mcp.2009.0494.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW., ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 03;145(18):e895-e1032
3. Lind L, Ingelsson M, Sundstrom J, Ärnlöv J. Impact of risk factors for major cardiovascular diseases: a comparison of life-time observational and Mendelian randomisation findings. *Open Heart.* 2021 Sep;8(2):e001735. doi: 10.1136/openhrt-2021-001735.
4. Kim KH, Pereira NL. Genetics of Cardiomyopathy: Clinical and Mechanistic Implications for Heart Failure. *Korean Circ J.* 2021 Oct;51(10):797-836. doi: 10.4070/kcj.2021.0154.
5. Netyazhenko VZ, Bidzilya PP, Kadzharyan VG. Clinical, echocardiographic, laboratory and prognostic aspects of chronic heart failure with overweight and obesity depending on serum adiponectin level. *J Clin Exp Med Res.* 2018;6(1):121-31.
6. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, McMurray JJ. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 12;62(20):1845-54. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.072.
7. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5):630-639. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.003.

8. Kosuri Y, Moroi MK, Bauer SJ, Campbell A, Adamo A, Karcher C, Costa B, Kho C, Jacobson E, Lee S, Akhyari P, Takeda K, Ferrari G. Understanding donor heart preservation: Cellular mechanisms and clinical outcomes. *Perfusion*. 2025 Sep 9;2676591251377571. doi: 10.1177/02676591251377571.
9. Ministry of Health of Ukraine. Єдина державна інформаційна система трансплантації [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/yedina-derzhavna-informacijna-sistema-transplantaciyi>. Accessed 2025 Sep 16.
10. Ukrainian Transplant Coordination Center. Як формується лист очікування на трансплантацію [Internet]. Київ: Український центр трансплант-координації; 19 трав. 2023 [cited 2025 Sep 16]. Available from: <https://utcc.gov.ua/yak-formuyetsya-lyst-ochikuvannya-na-transplantatsiyu/>.
11. Habal MV, Garan AR. Long-term management of end-stage heart failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Jun;31(2):153-166. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.003.
12. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-380. doi: 10.1002/ejhf.2115
13. Friedrich EB, Böhm M. Management of end stage heart failure. *Heart*. 2007 May;93(5):626-31. doi: 10.1136/hrt.2006.098814.
14. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023;118:3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
15. Chang YK, Allen LA, McClung JA, Denvir MA, Philip J, Mori M, Perez-Cruz P, Cheng SY, Collins A, Hui D. Criteria for Referral of Patients With Advanced Heart Failure for Specialized Palliative Care. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 26;80(4):332-344. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.057.

16. Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019 Feb;5(1):5-8. doi: 10.15420/cfr.2018.43.1.
17. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015 Apr;104(4):342-50. doi: 10.1007/s00392-014-0788-x.
18. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013 May;34(19):1424-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehs066.
19. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018 Feb 10;391(10120):572-580. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
20. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Dec;11(4):404-15. doi: 10.1007/s11897-014-0220-x.
21. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoal406656.
22. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023 Jul 27;9:e11. doi: 10.15420/cfr.2023.05.
23. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov

- 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
Erratum in: Lancet. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
24. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
25. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open*. 2019 Jan 7;9(1):e022972. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022972
26. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
27. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):772-7. doi: 10.1002/ejhf.110.
28. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483.
29. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman

- JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. Epub 2018 Jan 31. Erratum in: *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e493. doi: 10.1161/CIR.0000000000000573.
- 30.Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):531-9. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00034-x.
 - 31.Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19;360(12):1179-90. doi: 10.1056/NEJMoa0807265.
 - 32.Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1624-1634. doi: 10.1002/ejhf.945.
 - 33.Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813.
 - 34.Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 8;1(1):CD002752. doi: 10.1002/14651858.CD002752.pub4.

35. AlHabeeb W. Heart failure disease management program: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 5;101(31):e29805. doi: 10.1097/MD.00000000000029805.
36. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, Adamo M, Falco L, Lombardi CM, Pagnesi M, Savarese G, Metra M, Tomasoni D. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025 Feb;12(1):8-42. doi: 10.1002/ehf2.14857.
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810–52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
38. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
39. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365–71. doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007.
40. Garofalo M, Corso R, Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Inciardi RM, Gussago C, Di Mario C, Metra M, Pagnesi M. Inflammation in acute heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Nov 17;10:1235178. doi: 10.3389/fcvm.2023.1235178.
41. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail*. 2011;17(4):160–8. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00246.x.
42. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1123-1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.

43. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1625-33. doi: 10.1001/jama.294.13.1625.
44. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12-26;162(15):1682-8. doi: 10.1001/archinte.162.15.1682.
45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.
46. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug;6(8):678-685. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
47. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012 Nov;5(6):720-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366.
48. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Barón AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):680-6. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000045.
49. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1258-1269. doi: 10.1002/ejhf.807.

50. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1597-1605. doi: 10.1002/ejhf.879.
51. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, Domingo M, Núñez J, Zamora E, Moliner P, Díaz-Ruata P, Santesmases J, Bayés-Genís A. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):591-601. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.042.
52. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(1):25-32. doi: 10.1093/eurheartj/eh278.
53. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):515-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172.
54. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1695-702. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.019.
55. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019 Feb 13;364:l223. doi: 10.1136/bmj.l223. Erratum in: *BMJ*. 2019 Oct 8;367:l5840. doi: 10.1136/bmj.l5840.
56. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:195-199. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.132.
57. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart*. 2002 Jan;87(1):75-6. doi: 10.1136/heart.87.1.75.
58. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare

- beneficiaries: 1998-2010. *Circulation*. 2013 Dec 17;128(24):2577-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003668.
59. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2019 Aug;4(8):e406-e420. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30108-2.
 60. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
 61. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S; Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010 Aug 25;341:c4130. doi: 10.1136/bmj.c4130. Erratum in: *BMJ*. 2018 Sep 26;362:k4080. doi: 10.1136/bmj.k4080.
 62. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, et al. Heart failure: An update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail* 2022;9:3667-3693. doi: 10.1002/ehf2.14257
 63. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*. 2013 Jul;9(3):285-90, v-vi. doi: 10.1016/j.hfc.2013.05.002.
 64. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, Crisp A, Dominjon F, Ford I, Ghofrani HA, Gropper S, Hindricks G, Hlatky MA, Holcomb R, Honarpour N, Jukema JW, Kim AM, Kunz M, Lefkowitz M, Le Floch C, Landmesser U, McDonagh TA, McMurray JJ, Merkely B, Packer M, Prasad K, Revkin J, Rosano GM, Somaratne R, Stough WG, Voors AA, Ruschitzka F. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail*. 2016 May;18(5):482-9. doi: 10.1002/ejhf.516. Epub 2016 Apr 12. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2016 Jun;18(6):727. doi: 10.1002/ejhf.591.

65. Authors/Task Force Members , McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333
66. Monzo L, Girerd N, Duarte K, Ferreira JP, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Pocock SJ, Pitt B, Zannad F. Time to clinical benefit of eplerenone among patients with heart failure and reduced ejection fraction: A subgroups analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2023 Aug;25(8):1444-1449. doi: 10.1002/ejhf.2952.
67. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022 Mar;24(3):431-441. doi: 10.1002/ejhf.2397. Epub 2022 Jan 17. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2023 Mar;25(3):443. doi: 10.1002/ejhf.2789.
68. Musella F, Rosano GMC, Hage C, Benson L, Guidetti F, Moura B, Sibilio G, Boccalatte M, Dahlström U, Coats AJS, Lund LH, Savarese G. Patient profiles in heart failure with reduced ejection fraction: Prevalence, characteristics, treatments and outcomes in a real-world heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2023 Aug;25(8):1246-1253. doi: 10.1002/ejhf.2892.
69. Jalloh MB, Granger CB, Fonarow GC, Van Spall HGC. Multi-level implementation strategies to improve uptake of evidence-based therapies in heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Jun 20;44(23):2055-2058. doi: 10.1093/eurheartj/ehad150.
70. Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M, Benenati S, Tomasoni D, Sormani MP, Porto I, Canepa M, Senni M, Metra M, Ameri P. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Oct;8(5):3547-3556. doi: 10.1002/ehf2.13547.

71. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH, Thuresson M, Bozkurt B. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail.* 2023 Jan;11(1):1-14. doi: 10.1016/j.jchf.2022.08.009. Epub 2022 Sep 7. Erratum in: *JACC Heart Fail.* 2023 Dec;11(12):1773. doi: 10.1016/j.jchf.2023.11.001.
72. Carubelli V, Lombardi C, Specchia C, Peveri G, Oriecua C, Tomasoni D, Di Pasquale M, Inciardi R, Garrafa E, Metra M. Adherence and optimization of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptors blockers and beta-blockers in patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):1944-1953. doi: 10.1002/ehf2.13223.
73. Bhatt AS, Vaduganathan M, Solomon SD, Schneeweiss S, Lauffenburger JC, Desai RJ. Sacubitril/valsartan use patterns among older adults with heart failure in clinical practice: a population-based cohort study of >25 000 Medicare beneficiaries. *Eur J Heart Fail.* 2022 Sep;24(9):1506-1515. doi: 10.1002/ehf.2572.
74. Fatima K, Butler J, Fonarow GC. Residual risk in heart failure and the need for simultaneous implementation and innovation. *Eur J Heart Fail.* 2023 Sep;25(9):1477-1480. doi: 10.1002/ehf.3005.
75. Fauvel C, Saldarriaga Giraldo CI, Barassa A, Shchendrygina A, Mapelli M, Jakus N, Jobbe-Duval A, Meznar AZ, Harbaoui B, Berthelot E, Roubille F, Rosano G, Newton N. Differences between heart failure specialists and non-specialists regarding heart failure drug implementation and up-titration. *Eur J Heart Fail.* 2023 Oct;25(10):1884-1886. doi: 10.1002/ehf.3010.
76. Averbuch T, Esfahani M, Khatib R, Kayima J, Miranda JJ, Wadhera RK, Zannad F, Pandey A, Van Spall HGC. Pharmaco-disparities in heart failure: a survey of the affordability of guideline recommended therapy in 10 countries. *ESC Heart Fail.* 2023 Oct;10(5):3152-3163. doi: 10.1002/ehf2.14468
77. Cappelletto C, Stolfo D, Orsini N, Benson L, Rodolico D, Rosano GMC, Dahlström U, Sinagra G, Lund LH, Savarese G. Use of and association between heart failure pharmacological treatments and outcomes in obese versus non-obese patients with

heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2023 May;25(5):698-710. doi: 10.1002/ejhf.2795.

78. Janse RJ, Fu EL, Dahlström U, Benson L, Lindholm B, van Diepen M, Dekker FW, Lund LH, Carrero JJ, Savarese G. Use of guideline-recommended medical therapy in patients with heart failure and chronic kidney disease: from physician's prescriptions to patient's dispensations, medication adherence and persistence. *Eur J Heart Fail.* 2022 Nov;24(11):2185-2195. doi: 10.1002/ejhf.2620. Epub 2022 Aug 2. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2025 Sep 15. doi: 10.1002/ejhf.70016.
79. Guidetti F, Lund LH, Benson L, Hage C, Musella F, Stolfo D, Mol PGM, Flammer AJ, Ruschitzka F, Dahlstrom U, Rosano GMC, Braun OÖ, Savarese G. Safety of continuing mineralocorticoid receptor antagonist treatment in patients with heart failure with reduced ejection fraction and severe kidney disease: Data from Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2023 Dec;25(12):2164-2173. doi: 10.1002/ejhf.3049.
80. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, Packer M, Senni M, Gori M, Jhund PS, McGrath MM, Rouleau JL, Shi V, Swedberg K, Vaduganathan M, Zannad F, Pfeffer MA, Zile M, McMurray JJV, Solomon SD. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022 Sep;24(9):1591-1598. doi: 10.1002/ejhf.2421.
81. Vaduganathan M, Ferreira JP, Rossignol P, Neuen BL, Claggett BL, Pfeffer MA, McMurray JJV, Pitt B, Zannad F, Solomon SD. Effects of steroidal mineralocorticoid receptor antagonists on acute and chronic estimated glomerular filtration rate slopes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022 Sep;24(9):1586-1590. doi: 10.1002/ejhf.2635.
82. Lin DSH, Lin FJ, Lin YS, Lee JK, Lin YH. The effects of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2023;25:98-107. doi: 10.1002/EJHF.2740
83. Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, Coats AJS, Dorigotti F, Filippatos G, Friede T, Göhring UM, Kosiborod MN, Lund LH, Metra M, Moreno Quinn C, Piña IL, Pinto FJ, Rossignol P, Szecsödy P, Van Der Meer P, Weir M, Pitt B. Patiromer for the

management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):230-238. doi: 10.1002/ejhf.2386.

84. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, Friede T, Fabien V, Kosiborod M, Metra M, Piña IL, Pinto F, Rossignol P, van der Meer P, Bahit C, Belohlavek J, Böhm M, Brugs JJ, Cleland JGF, Ezekowitz J, Bayes-Genis A, Gotsman I, Goudev A, Khintibidze I, Lindenfeld J, Mentz RJ, Merkely B, Montes EC, Mullens W, Nicolau JC, Parkhomenko A, Ponikowski P, Seferovic PM, Senni M, Shlyakhto E, Cohen-Solal A, Szecsödy P, Jensen K, Dorigotti F, Weir MR, Pitt B. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4362-4373. doi: 10.1093/eurheartj/ehac401.
85. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Müller C, Harjola VP, Lassus J, Miró Ò, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi JL Jr, Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A; GREAT Network. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb;20(2):345-354. doi: 10.1002/ejhf.932.
86. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jun;18(6):613-25. doi: 10.1002/ejhf.566. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2017 Mar;19(3):438. doi: 10.1002/ejhf.772.
87. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and

- Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
88. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1090. doi: 10.1056/NEJMr190009.
89. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Böhmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, A L Buraiki J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Aug;21(8):998-1007. doi: 10.1002/ejhf.1498.
90. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
91. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
92. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Vasodilator-Heart*

- Failure Trial Study Group. *J Card Fail.* 1999 Sep;5(3):178-87. doi: 10.1016/s1071-9164(99)90001-5.
93. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1527–1534. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.034.
 94. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4):955-62. doi: 10.1016/0735-1097(93)90403-n.
 95. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
 96. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Sep 6;372(9641):807-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
 97. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
 98. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I; SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 29;59(22):1938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.020.
 99. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A,

- Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1505-1535. doi: 10.1002/ejhf.1236.
100. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017 May;19(5):595-602. doi: 10.1002/ejhf.779.
 101. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jiménez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martínez-Sellés M, De la Fuente-Galan L, Rábago-Juan-Aracil G, Sanz-Julve M, Hervás-Sotomayor D, Mirabet-Pérez S, Muñiz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):178-186. doi: 10.1002/ejhf.956.
 102. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, Kukucka M, de Jonge N, Loforte A, Lund LH, Mohacsi P, Morshuis M, Netuka I, Özbaran M, Pappalardo F, Scandroglio AM, Schweiger M, Tsui S, Zimpfer D, Gustafsson F. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Aug 1;56(2):230-270. doi: 10.1093/ejcts/ezz098.
 103. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN 3rd; INTrEPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):741-7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.063.
 104. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2241-51. doi: 10.1056/NEJMoa0909938.

105. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC Jr, Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):1890-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.062.
106. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;376(5):451-460. doi: 10.1056/NEJMoa1602954.
107. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, Takayama H, Naka Y, Takeda K, Topkara VK. Impact of Bridge to Transplantation With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Posttransplantation Mortality. *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):459-469. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036932.
108. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, Itoh A, Uriel N, Cleveland JC Jr, Raval NY, Cogswell R, Suarez EE, Lowes BD, Kim G, Bonde P, Sheikh FH, Sood P, Farrar DJ, Mehra MR. Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020 Apr 1;5(4):411-419. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5323.
109. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Dec;34(12):1495-504. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.003.

110. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, Kokkinidis DG. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018 Jan;7(1):3-11. doi: 10.21037/acs.2017.09.18.
111. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatroles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1386-1395. doi: 10.1056/NEJMoa1800866.
112. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(39):3801-3809. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa639.
113. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):352-363. doi: 10.1016/j.healun.2019.02.004.
114. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):951-64. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
115. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik

- J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct;38(10):1056-1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004. Epub 2019 Aug 10. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jan;39(1):91. doi: 10.1016/j.healun.2019.11.001.
116. Institute of Medicine (US) Council on Health Care Technology; Goodman C, editor. *Medical Technology Assessment Directory: A Pilot Reference To Organizations, Assessments, and Information Resources*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1988. United Network for Organ Sharing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218485>.
 117. Angleitner P, Kaider A, Smits JM, Aliabadi-Zuckermann AZ, Osorio-Jaramillo E, Laufer G, Zuckermann AO. The adapted Heart Donor Score. *Transpl Int*. 2021 Mar;34(3):546-560. doi: 10.1111/tri.13822.
 118. Weinreich I, Bengtsson M, Lauronen J, Naper C, Lokk K, Helanterä I, Andrésdóttir MB, Sørensen SS, Wennberg L, Reisaeter AV, Møller B, Koefoed-Nielsen P. Scandiatransplant acceptable mismatch program-10 years with an effective strategy for transplanting highly sensitized patients. *Am J Transplant*. 2022 Dec;22(12):2869-2879. doi: 10.1111/ajt.17182.
 119. Lim HS, Damman K, Baudry G, Cikes M, Adamopoulos S, Ben-Gal T, Girerd N, Zuckermann A, Masetti M, Nalbantgil S, Tops L, Ponikowski P, Crespo-Leiro M, Ruschitzka F, Metra M, Gustafsson F. Donor heart allocation systems in Europe. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2025 May 7. doi: 10.1002/ejhf.3681.
 120. Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині : Закон України від 17.05.2018 № 2427-VIII // База даних «Законодавство України» / Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/2427-19> (дата звернення: 25.06.2025)
 121. Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації органів та тканин : Постанова КМУ від 23.12.2020 № 1366 // База

даних «Законодавство України» / Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/1366-2020-%D0%BF> (дата звернення: 25.06.2025)

122. Про затвердження Положення про врегулювання діяльності трансплант-координаторів: Наказ МОЗ України від 21.07.2021 № 1500, зареєстрований у Міністерстві юстиції 21.09.2021 за № 1238/36860
123. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmanshof DA, Thibodeau J, Shah K, Teuteberg J, Gilotra NA, Taddei-Peters WC, Cascino TM, Richards B, Khalatbari S, Jeffries N, Stevenson LW, Mann D, Aaronson KD, Stewart GC; REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jan;39(1):16-26. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.017.
124. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, Albert NM, Breathett K, Cooper LB, Eisen HJ, O'Gara P, Russell SD; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Hypertension. Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients With Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Oct 12;144(15):e238-e250. doi: 10.1161/CIR.0000000000001016.
125. Тодуров БМ, Чайковська СМ, Ковтун ПІ, Монтгомері Р, Делгрєн Г. Трансплантація серця в Україні: досвід одного центру. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2024;13(3):6–17. doi:10.31928/2664-3790-2024.3.617.
126. Guazzi M, Arena R, Myers J. Comparison of the prognostic value of cardiopulmonary exercise testing between male and female patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006 Nov 18;113(3):395-400. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.11.105.
127. Garcia Brás P, Gonçalves AV, Reis JF, Moreira RI, Pereira-da-Silva T, Rio P, Timóteo AT, Silva S, Soares RM, Ferreira RC. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure: Impact of Gender in Predictive Value for Heart Transplantation Listing. *Life (Basel)*. 2023 Sep 29;13(10):1985. doi: 10.3390/life13101985.

128. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MR, Kirklin JK, Kanter KR, Higgins RS, Blume ED, Rosenthal DN, Boucek MM, Uzark KC, Friedman AH, Young JK; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):658-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180449.
129. Ross HJ, Law Y, Book WM, Broberg CS, Burchill L, Cecchin F, Chen JM, Delgado D, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT, Kuvin JT, Martin CM, Murphy AM, Singh G, Spray TL, Stout KK; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Council on Functional Genomics and Translational Biology. Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Feb 23;133(8):802-20. doi: 10.1161/CIR.0000000000000353.
130. Hsich EM, Blackstone EH, Thuita L, McNamara DM, Rogers JG, Ishwaran H, Schold JD. Sex Differences in Mortality Based on United Network for Organ Sharing Status While Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2017 Jun;10(6):e003635. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003635.
131. Hsich EM, Thuita L, McNamara DM, Rogers JG, Valapour M, Goldberg LR, Yancy CW, Blackstone EH, Ishwaran H; Transplantation of HEarts to Maximize Survival (THEMIS) Investigators. Variables of importance in the Scientific Registry of Transplant Recipients database predictive of heart transplant waitlist mortality. *Am J Transplant*. 2019 Jul;19(7):2067-2076. doi: 10.1111/ajt.15265.

132. Baudry G, Coutance G, Dorent R, Bauer F, Blanchart K, Boignard A, Chabanne C, Delmas C, D'Ostrevy N, Epailly E, Gariboldi V, Gaudard P, Goéminne C, Grosjean S, Guihaire J, Guillemain R, Mattei M, Nubret K, Pattier S, Pozzi M, Rossignol P, Vermes E, Sebbag L, Girerd N. Prognosis value of Forrester's classification in advanced heart failure patients awaiting heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2022 Oct;9(5):3287-3297. doi: 10.1002/ehf2.14037.
133. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1988 Sep-Oct;7(5):331-6.
134. Matkovic M, Milicevic V, Bilbija I, Aleksic N, Cubrilo M, Nestorovic E, Antic A, Zlatkovic M, Velinovic M, Putnik S. Pulmonary Artery Hypertension as A Risk Factor for Long-Term Survival after Heart Transplantation. *Heart Surg Forum.* 2021 Jun 11;24(3):E544-E549. doi: 10.1532/hsf.3789.
135. Trento A, Griffith BP, Fricker FJ, Kormos RL, Armitage J, Hardesty RL. Lessons learned in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1989 Nov;48(5):617-22; discussion 622-3. doi: 10.1016/0003-4975(89)90774-1.
136. Bando K, Konishi H, Komatsu K, Fricker FJ, del Nido PJ, Francalancia NA, Hardesty RL, Griffith BP, Armitage JM. Improved survival following pediatric cardiac transplantation in high-risk patients. *Circulation.* 1993 Nov;88(5 Pt 2):II218-23.
137. Yilmaz B, Zuckerman WA, Lee TM, Beddows KD, Gilmore LA, Singh RK, Richmond ME, Chen JM, Addonizio LJ. Left ventricular assist device to avoid heart-lung transplant in an adolescent with dilated cardiomyopathy and severely elevated pulmonary vascular resistance. *Pediatr Transplant.* 2013 Aug;17(5):E113-6. doi: 10.1111/petr.12096.
138. Bearl DW, Dodd DA, Thurm C, Hall M, Soslow JH, Feingold B, Godown J. Practice Variation, Costs and Outcomes Associated with the Use of Inhaled Nitric Oxide in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Pediatr Cardiol.* 2019 Mar;40(3):650-657. doi: 10.1007/s00246-018-2042-1.
139. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure: a

- systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014 Oct;2(5):440-6. doi: 10.1016/j.jchf.2014.04.008.
140. Nguyen LS, Coutance G, Ouldamar S, Zahr N, Brechot N, Galeone A, Bougle A, Lebreton G, Leprince P, Varnous S. Performance of existing risk scores around heart transplantation: validation study in a 4-year cohort. *Transpl Int.* 2018 May;31(5):520-530. doi: 10.1111/tri.13122.
 141. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magrì D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di Lenarda A, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Confalonieri M, Giannuzzi P, Passantino A, Cas LD, Piepoli MF, Passino C; MECKI Score Research Group. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2710-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113.
 142. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2008 Oct;156(4):662-73. doi: 10.1016/j.ahj.2008.04.030
 143. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 29;52(5):347-56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
 144. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Masoudi FA; American Heart Association Get With the Guidelines-Heart Failure Program. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with

- heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jan;3(1):25-32. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.854877.
145. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, Rogers JG, Leier CV, Stevenson LW. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):872-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.083.
 146. Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, Levy WC, Hsich E, Starling RC. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail*. 2010 Nov;3(6):706-14. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.944280.
 147. Corrà U, Magini A, Paolillo S, Frigerio M. Comparison among different multiparametric scores for risk stratification in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):12-18. doi: 10.1177/2047487320962990.
 148. Akintoye E, Alvarez P, Shin D, Egbe A, Panos A, Sellke F, Briasoulis A. Changing Demographics, Temporal Trends in Waitlist, and Posttransplant Outcomes After Heart Transplantation in the United States: Analysis of the UNOS Database 1991-2019. *Circ Heart Fail*. 2021 Nov;14(11):e008764. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008764.
 149. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Potena L, Sadavarte A, Lindblad K, Singh TP, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report – 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Oct;40(10):1060-1072. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
 150. Crespo-Leiro MG, Costanzo MR, Gustafsson F, Khush KK, Macdonald PS, Potena L, Stehlik J, Zuckermann A, Mehra MR. Heart transplantation: focus on donor

- recovery strategies, left ventricular assist devices, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022 Jun 14;43(23):2237-2246. doi: 10.1093/eurheartj/ehac204.
151. Jakus N, Brugts JJ, Claggett B, Timmermans P, Pouleur AC, Rubiś P, Van Craenenbroeck EM, Gaizauskas E, Barge-Caballero E, Paolillo S, Grundmann S, D'Amario D, Braun OÖ, Gkouziouta A, Meyns B, Droogne W, Wierzbicki K, Holcman K, Planinc I, Skoric B, Flammer AJ, Gasparovic H, Biocina B, Lund LH, Milicic D, Ruschitzka F, Cikes M; PCHF-VAD registry. Improved survival of left ventricular assist device carriers in Europe according to implantation eras: results from the PCHF-VAD registry. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jul;24(7):1305-1315. doi: 10.1002/ejhf.2526.
 152. Mehra MR, Netuka I, Uriel N, Katz JN, Pagani FD, Jorde UP, Gustafsson F, Connors JM, Ivak P, Cowger J, Ransom J, Bansal A, Takeda K, Agarwal R, Byku M, Givertz MM, Bitar A, Hall S, Zimpfer D, Vega JD, Kanwar MK, Saeed O, Goldstein DJ, Cogswell R, Sheikh FH, Danter M, Pya Y, Phancao A, Henderson J, Crandall DL, Sundareswaran K, Soltesz E, Estep JD; ARIES-HM3 Investigators. Aspirin and Hemocompatibility Events With a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure: The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Dec 12;330(22):2171-2181. doi: 10.1001/jama.2023.23204
 153. Uriel N, Milano C, Agarwal R, Lee S, Cleveland J, Goldstein D, Wang A, Crandall D, Mehra MR. Incidence and clinical correlates of de-novo aortic regurgitation with a fully magnetically levitated left ventricular assist device: a MOMENTUM 3 trial portfolio analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023 Feb;25(2):286-294. doi: 10.1002/ejhf.2746.
 154. Blum M, Goldstein NE, Jaarsma T, Allen LA, Gelfman LP. Palliative care in heart failure guidelines: A comparison of the 2021 ESC and the 2022 AHA/ACC/HFSA guidelines on heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2023 Oct;25(10):1849-1855. doi: 10.1002/ejhf.2981.
 155. Hill L, Baruah R, Beattie JM, Bistola V, Castiello T, Celutkienė J, Di Stolfo G, Geller TP, Lambrinou E, Mindham R, McIlfatrick S, Strömberg A, Jaarsma T. Culture, ethnicity, and socio-economic status as determinants of the management of patients with advanced heart failure who need palliative care: A clinical consensus statement

- from the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, the ESC Patient Forum, and the European Association of Palliative Care. *Eur J Heart Fail.* 2023 Sep;25(9):1481-1492. doi: 10.1002/ejhf.2973.
156. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):e1-82. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.022.
157. Sidebottom AC, Jorgenson A, Richards H, Kirven J, Sillah A. Inpatient palliative care for patients with acute heart failure: outcomes from a randomized trial. *J Palliat Med.* 2015;18:134–42. doi: 10.1089/jpm.2014.0192.
158. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, Adams PA, Speck A, Johnson KS, Krishnamoorthy A, Yang H, Anstrom KJ, Dodson GC, Taylor DH Jr, Kirchner JL, Mark DB, O'Connor CM, Tulskey JA. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 18;70(3):331-341. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.030.
159. Мельник АЮ, Ященко НО, Ковтун ГІ, Кузьмич ІМ, Маруняк СР, Тодуров БМ. Аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця: ретроспективне дослідження. *Український кардіологічний журнал.* 2025;32(3):40-48. doi: 10.31928/2664-4479-2025.3.4048.
160. Мельник АЮ, Ященко НО. Аналіз ускладнень серед пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації серця. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.* 2025; 14(2): 6-16. doi: 10.31928/2664-3790-2025.2.616
161. Тодуров БМ, Ковтун ГІ, Лоскутов ОА, Маруняк СР, Лоскутов ДО, Мельник АЮ. Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною

- методикою. *Modern Medical Technology*. 2023; (2): 5-11. doi: 10.34287/MMT.2(57).2023.1
162. Мельник АЮ, Ященко НО, Ковтун ГІ, Судакевич СМ, Чайковська СМ, Тодуров БМ. Аналіз виживання на листі очікування трансплантації серця: результати одноцентрового дослідження. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2025;13(3):584-592 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\):584-592](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):584-592).
163. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
164. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, Farrero M, García-Guereta L, Jamero G, Khush K, Lavee J, Pouch S, Patel J, Michaud CJ, Shullo MA, Schubert S, Angelini A, Carlos L, Mirabet S, Patel J, Pham M, Urschel S, Kim KH, Miyamoto S, Chih S, Daly K, Grossi P, Jennings DL, Kim IC, Lim HS, Miller T, Potena L, Velleca A, Eisen H, Bellumkonda L, Danziger-Isakov L, Dobbels F, Harkess M, Kim D, Lyster H, Peled Y, Reinhardt Z. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023 May;42(5):e1-e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015.
165. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.

166. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Oct;35(10):1170-1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
167. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Toll AE, Khush KK, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Oct;37(10):1169-1183. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.020.
168. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997 Jun 17;95(12):2660-7. doi: 10.1161/01.cir.95.12.2660.
169. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 25;50(13):1282-90. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.099.
170. Lim HS, Howell N, Ranasinghe A. The Physiology of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Card Fail*. 2017 Feb;23(2):169-180. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.10.015.
171. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC Heart Fail*. 2017 Dec;5(12):857-868. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.021.
172. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment

- of the right ventricle. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1436-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
173. Lo Coco V, De Piero ME, Massimi G, Chiarini G, Raffa GM, Kowalewski M, Maessen J, Lorusso R. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: a review of the literature. *J Thorac Dis*. 2021 Feb;13(2):1256-1269. doi: 10.21037/jtd-20-2228.
 174. Gazit AZ, Canter CE. Impact of pulmonary vascular resistances in heart transplantation for congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev*. 2011 May;7(2):59-66. doi: 10.2174/157340311797484213.
 175. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1080-1086. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.005.
 176. Stevenson LW, Hellkamp AS, Leier CV, Sopko G, Koelling T, Warnica JW, Abraham WT, Kasper EK, Rogers JG, Califf RM, Schramm EE, O'Connor CM. Changing preferences for survival after hospitalization with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 18;52(21):1702-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.028.
 177. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac Transplantation: Current Outcomes and Contemporary Controversies. *JACC*. 2017.
 178. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
 179. Cowger JA, Castle L, Aaronson KD, Slaughter MS, Moainie S, Walsh M, Salerno C. The HeartMate II Risk Score: An Adjusted Score for Evaluation of All Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO J*. 2016 May-Jun;62(3):281-5. doi: 10.1097/MAT.0000000000000362.
 180. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020 Mar;157(3):603-611. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.014.

181. Jeffries N, Miller MA, Taddei-Peters WC, Burke C, Baldwin JT, Young JB. What is the truth behind pump thrombosis in the HeartMate II device? A National Heart, Lung, and Blood Institute perspective based on data from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Dec;34(12):1505-10. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.036.
182. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):587-598. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.020
183. Goldstein BA, Thomas L, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Khush KK. Assessment of Heart Transplant Waitlist Time and Pre- and Post-transplant Failure: A Mixed Methods Approach. *Epidemiology*. 2016 Jul;27(4):469-76. doi: 10.1097/EDE.0000000000000472.
184. 10. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Jun 5;29:100553. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100553.
185. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Daya N, McEvoy JW, Tang O, Juraschek SP, Ndumele CE, Coresh J, Christenson RH, Selvin E. NT-proBNP and All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jun 6;12(11):e029110. doi: 10.1161/JAHA.122.029110.
186. Izhakian S, Frajman A, Freidkin L, Shtraichman O, Rosengarten D, Pertzov B, Barac YD, Kramer MR. Prognostic Significance of the N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Lung Transplant Candidates on the Waiting List. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 31;12(9):2112. doi: 10.3390/diagnostics12092112.
187. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
188. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 189. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest.* 2013 Mar;143(3):758-766. doi: 10.1378/chest.12-1653.
 190. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, Gensini GF. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003 Jun;5(3):247-52. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00244-1.
 191. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
 192. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatroles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med.* 2019 Apr 25;380(17):1618-1627. doi: 10.1056/NEJMoA1900486.

193. Baumwol J. "I Need Help" - A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017 May;36(5):593-594. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.010.
194. Bakhtiyar SS, Godfrey EL, Ahmed S, Lamba H, Morgan J, Loor G, Civitello A, Cheema FH, Etheridge WB, Goss J, Rana A. Survival on the Heart Transplant Waiting List. *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1227-1235. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2795.
195. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Oct;36(10):1037-1046. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
196. Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Toll AE, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Oct;38(10):1028-1041. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.002.
197. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
198. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.

199. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Dec;34(12):1495-504. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.003.
200. MacGowan GA, Crossland DS, Hasan A, Schueler S. Considerations for patients awaiting heart transplantation-Insights from the UK experience. *J Thorac Dis*. 2015 Mar;7(3):527-31. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.07.
201. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 16;52(12):997-1003. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.069.
202. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Мельник А.Ю., Яценко Н.О., Ковтун Г.І., Кузьмич І.М., Маруняк С.Р., Тодуров Б.М. Аналіз факторів ризику летальності в пацієнтів, занесених до листа очікування на трансплантацію серця: ретроспективне дослідження. Український кардіологічний журнал. 2025;32(3):40-48. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4048>. (Scopus)
2. Мельник А.Ю., Яценко Н.О. Аналіз ускладнень серед пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності залежно від включення до листа очікування трансплантації серця. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2025; 14(2):6-16. <https://doi.org/10.31928/2664-3790-2025.2.616>
3. Тодуров БМ, Ковтун ГІ, Лоскутов ОА, Маруняк СР, Лоскутов ДО, Мельник АЮ. Результати проведення ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою. Modern Medical Technology. 2023; (2): 5-11. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.1)
4. Мельник АЮ, Яценко НО, Ковтун ГІ, Судакевич СМ, Чайковська СМ, Тодуров БМ. Аналіз виживання на листі очікування трансплантації серця: результати одноцентрового дослідження. Східноукраїнський медичний журнал. 2025;13(3):584-592 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\):584-592](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):584-592) (Scopus).

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації доповідались та обговорені на науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях:

- 1. Науково-практична конференція з міжнародною участю "XXX Всеукраїнський з'їзд серцево-судинних хірургів» (м. Черкаси , 2025).**
- 2. Науково-практична конференція « Сучасна кардіологія» (31.05.2025, м. Київ).**
- 3. Майстер-клас «Тяжка і рефрактерна серцева недостатність. Трансплантація серця» (21.05.2025р,м. Київ).**