

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

БІЛЯВСЬКА АЛІСА ВІКТОРІВНА

УДК: 616-089.5-052:616.12-089.843-06:616.124.3-002.1-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ВИЗНАЧАЛЬНІ ФАКТОРИ ЗМІН СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ».**

14.01.11– кардіологія, 22 Охорона здоров'я

(наукова спеціальність «Кардіологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

(кандидата медичних наук)

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають
посилання на відповідне джерело

А. В. Білявська

Науковий керівник:

Яценко Наталя Олексіївна,

**к.м.н., доц. кафедри кардіохірургії, рентгенендоваскулярних та
екстракорпоральних технологій;**

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Білявська А.В. Визначальні фактори змін структурно-функціонального стану міокарду у пацієнтів після трансплантації серця –
Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Кардіологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2025.

Актуальність. Трансплантація серця залишається «золотим стандартом» лікування термінальної серцевої недостатності, однак довгострокову виживаність пацієнтів обмежують гострі відторгнення, прискорена васкулопатія трансплантованого серця і метаболічний синдром, який за рік після операції виникає майже у половини реципієнтів. Частота клінічно значущого відторгнення в перший рік сягає 25–30 %, традиційно виявляється ендоміокардіальною біопсією, але рутинне застосування цього інвазивного та затратного методу стимулює пошук безпечніших альтернатив. Нині T2-картування кардіо-MPT і глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка демонструють високу точність у ранньому виявленні відторгнення, проте в українській практиці питання малоінвазивної діагностики відторгнення та структурно-функціональної перебудови міокарда після трансплантації досліджено недостатньо.

Мета та завдання. Визначити фактори, що призводять до змін структурно-функціонального стану міокарду після трансплантації серця та обґрунтувати малоінвазивний протокол моніторингу, здатний знизити частоту ендоміокардіальних біопсій без втрати діагностичної інформативності.

Основні завдання:

- Проаналізувати клінічний профіль української когорти реципієнтів трансплантованого серця;
- Виявити найпоширеніші післятрансплантаційні ускладнення в перші 3 роки після трансплантації серця;
- Проаналізувати асоціативний зв'язок метаболічного синдрому і гострого клітинного відторгнення, васкулопатію трансплантованого серця та віддалені клінічні наслідки в перші 3 роки після трансплантації серця;
- Дослідити діагностичну та прогностичну цінність глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка, T1/T2/ECV-мапінгу кардіо-MРТ для раннього виявлення гострого клітинного відторгнення;
- Розробити алгоритм малоінвазивного спостереження після трансплантації серця з адаптивною частотою біопсій.

Об'єкт дослідження – структурно-функціональний стан міокарду в посттрансплантаційний період.

Предмет дослідження:

- зміни структурно-функціонального стану міокарду в ранній та віддалений післяопераційні періоди після трансплантації серця;
- частота виникнення структурних змін алотрансплантату та зниження скоротливої здатності міокарду на першому році після трансплантації серця.
- фактори, які визначають зміни структурно-функціонального стану міокарду, призводять до погіршення функціонування трансплантованого серця та впливають на віддалені прогнози після трансплантації серця.

Матеріали та методи. Проведено дослідження, що складається з чотирьох фрагментів (грудень 2019 – квітень 2025, n=112) у ДНП «Інститут серця МОЗ України».

- Визначальні чинники довгострокових результатів ортотопічної трансплантації серця – ретроспективне одноцентрове дослідження, 112 дорослих реципієнтів, яким виконано ізольовану ОТС у 2019–2025 рр. Оцінювали чотири кінцеві точки: первинну дисфункцію графта, гостре відторгнення, васкулопатію трансплантованого серця та клінічно значущі аритмії.
- Поширеність і клінічні особливості метаболічного синдрому в реципієнтів після ортотопічної трансплантації серця – ретроспективний аналіз 112 реципієнтів, які перенесли ОТС у 2019–2025 рр. у ДНП «Інститут серця МОЗ України». Пацієнти були розподілені на дві групи: група А (n = 41) – з МС до ТС, група Б (n = 71) – без МС. Оцінювали антропометричні, біохімічні показники, дані ехокардіографії та рівень виживаності. Діагноз МС встановлювали згідно з критеріями спільної заяви IDF/АНА/ННЛБІ/WHF/ІАС/ІАСО щодо гармонізації визначення метаболічного синдрому (2009р).
- Глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка як тригер діагностичної біопсії після трансплантації серця – ретроспективне одноцентрове дослідження, 50 реципієнтів серця. GLS визначали на момент залучення, а також за 1 та 3 міс. до нього. Пацієнтів було розподілено на 3 групи: до контрольної групи 0R було залучено 25 пацієнтів з нормальними результатами гістологічного дослідження (0R + pAMR0); до групи 1R було залучено 15 пацієнтів, з відторгненням 1R; а до групи 2R було залучено 10 пацієнтів з

відторгненням стадії 2R. Аналіз чутливості/специфічності щодо відторгнення виконували за ROC-аналізом.

- Серцево-судинна магнітно-резонансна томографія як неінвазивний інструмент для моніторингу відторгнення у пацієнтів з трансплантацією серця – проспективне пілотне дослідження, 25 пацієнтів протягом першого року після трансплантації (10 — із гістологічно підтвердженим гострим клітинним відторгненням стадії 2R, 15 — без відторгнення 0R/pAMR0). Протягом ≤ 48 год після ЕМБ усім виконували СМР дослідження за методиками T1 та T2 картування, а також визначення ECV на сканері Canon Vantage ELAN 1,5 T та з болюсним введенням гадобутролу 0,1 ммоль/кг. Аналіз чутливості/специфічності щодо відторгнення виконували за ROC-аналізом.

Результати.

- Визначальні чинники довгострокових результатів ортотопічної трансплантації серця – медіана спостереження становила 3,7 року. Частота ускладнень: ПДГ – 31,3 %, гостре відторгнення – 38 %, ВТС – 29,5 %, аритмії – 19,6 %.
- Незалежні чинники ПДГ: ішемічний час > 240 хв, систолічний тиск у легеневій артерії > 45 мм рт. ст., бал за ШІВ > 25 , вік донора > 50 років та ЦД у реципієнта;
- Незалежні чинники відторгнення: молодий вік реципієнта (< 30 років), метаболічний синдром, жіноча стать реципієнта, хронічна хвороба нирок та цукровий діабет;
- Незалежні чинники виникнення аритмій: бал за ШІВ > 25 , потреба у передопераційній механічній підтримці кровообігу, вік донора > 50 р. та ішемічний час > 240 хв;

- Незалежні чинники ВТС: попереднє відторгнення, вік донора > 50 років, бал за ШІВ > 25, ЦД і хронічна хвороба нирок.
- Поширеність і клінічні особливості метаболічного синдрому в реципієнтів після ортотопічної трансплантації серця – частка чоловіків у групі А була вищою (95,1 % проти 78,9 %). Середній вік у групі А – 53 роки, що перевищує відповідний показник у групі Б (40 років). МС був асоційований із вищим індексом маси тіла, наявністю ішемічної кардіоміопатії у більшості випадків (41,5 % проти 19,7 %) та вищим рівнем креатиніну.
- Через рік після ТС поширеність МС зросла до 63,4 % ($p = 0,041$), що було зумовлено підвищенням рівня тригліцеридів ($\geq 1,7$ ммоль/л), артеріального тиску ($\geq 130/85$ мм рт. ст.) та зростанням частки пацієнтів із цукровим діабетом чи глюкозою натще $\geq 5,6$ ммоль/л. Аналіз виживання за методом Каплана – Майєра показав, що реципієнти з МС до ТС характеризувалися статистично значущо нижчою однорічною виживаністю порівняно з реципієнтами без МС $[(82,9 \pm 5,90) \% \text{ проти } (94,4 \pm 2,70) \%, p = 0,048]$.
- Глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка (GLS) як тригер потреби у здійсненні діагностичної біопсії після трансплантації серця – Порог GLS $\approx -18 \%$ забезпечив AUC 0,934 через 3 міс., 0,950 через 1 міс. та 1,00 у день біопсії; чутливість 92 %, специфічність 85 %, NPV 95 %. Алгоритм моніторингу дозволяє зменшити кількість ЕМБ на 45 % без пропущених випадків ГКВ $\geq 2R$.
- Серцево-судинна магнітно-резонансна томографія як неінвазивний інструмент для моніторингу відторгнення у пацієнтів після трансплантації серця – Середні значення (2R проти 0R+pAMR0): T1 1049 ± 67 мс проти 991 ± 47 мс; T2 59,6

$\pm 3,1$ мс проти $52,4 \pm 2,6$ мс; ECV $32,9 \pm 2,6$ % проти $28,0 \pm 3,1$ %. T2-мапінг мав найвищий показник AUC (площі під кривою) та NPV (негативної прогностичної значущості).

Наукова новизна. Уперше в Україні дослідження, яке включало ретроспективне та проспективне спостереження за 112 пацієнтами після трансплантації серця, дозволило визначити профіль клінічних, донорських, гемодинамічних і лабораторних чинників, які визначають ремоделювання міокарда упродовж п'яти років після операції. Підтверджено високу поширеність метаболічного синдрому ($\approx 45\text{--}50$ %), який пов'язаний із чотирикратним зростанням частоти коронарної васкулопатії трансплантованого серця. Верифіковано діагностичну та прогностичну цінність зниження глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка, подовження часу T1/T2/ECV-картування на кардіо-MPT з негативною прогностичною цінністю понад 95 %.

Практичне значення. Використання мультипараметричної візуалізації з використанням спекл-трекінг ехокардіографії і кардіо-MPT дозволило обґрунтувати малоінвазивний алгоритм моніторингу, який здатен скоротити кількість ендоміокардіальних біопсій щонайменше на 40 % без втрати діагностичної чутливості, довівши його економічну та клінічну доцільність.

Висновки. Ранні механічні ускладнення переважно зумовлені якістю донорського органа та гемодинамікою, тоді як відторгнення і ВТС формуються під впливом імунних та метаболічних факторів реципієнта. Метаболічний синдром і цукровий діабет залишаються універсальними предикторами несприятливого перебігу. МС є поширеним серед реципієнтів після ОТС і може погіршувати прогноз внаслідок підвищення серцево-судинних ризиків. Визначення GLS ($>\approx -18$ %) та T2-картування, особливо T2 (> 56 мс), ефективно виявляє гостре клітинне відторгнення

серцевого алотрансплантата й може використовуватися як первинний неінвазивний скринінг. Поєднання GLS, T1 та T2 забезпечує специфічність 100 % і може слугувати тригером для терапії без повторної біопсії.

Ключові слова: трансплантація серця, міокард, серцева недостатність, первинна дисфункція графта, відторгнення, васкулопатія, коронарна хвороба серця, аритмія, предиктори, метаболічний синдром, ожиріння, атеросклероз, виживаність, цукровий діабет, спекл-трекінг ехокардіографія, глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка, діагностика, алгоритм, методи візуалізації, T1-T2 картування МРТ, ендоміокардіальна біопсія.

ABSTRACT

Biliavska A.V. Determinants of changes in the structural and functional state of the myocardium in patients after heart transplantation - Qualification work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine (scientific specialty "Cardiology"). – P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Relevance. Heart transplantation remains the "gold standard" for the treatment of end-stage heart failure, but long-term patient survival is limited by acute rejection, accelerated vasculopathy of the transplanted heart, and metabolic syndrome, which occurs in almost half of recipients within a year after surgery. The incidence of clinically significant rejection in the first year reaches 25–30% and is traditionally detected by endomyocardial biopsy, but the routine use of this invasive and costly method stimulates the search for safer alternatives. Currently, T2-mapping cardio-MRI and global longitudinal deformation of the left ventricle demonstrate high accuracy in the early detection of rejection, but in Ukrainian practice, the issue of minimally invasive diagnosis of rejection and structural and functional remodeling of the myocardium after transplantation has not been sufficiently studied.

Goals and objectives. To identify factors that lead to changes in the structural and functional state of the myocardium after heart transplantation; to justify a minimally invasive monitoring protocol capable of reducing the frequency of endomyocardial biopsies without losing diagnostic information.

Main objectives:

- To characterize the clinical profile of the Ukrainian cohort of heart transplant recipients;
- To identify the most common post-transplant complications in the first 3 years after heart transplantation;

- To analyze the associative relationship between metabolic syndrome and acute cellular rejection, transplanted heart vasculopathy, and long-term clinical outcomes in the first 3 years after heart transplantation;
- To investigate the diagnostic and prognostic value of global longitudinal strain of the left ventricle, T1/T2/ECV mapping of cardiac MRI for early detection of acute cellular rejection;
- To develop an algorithm for minimally invasive monitoring after heart transplantation with adaptive biopsy frequency.

The object of the study is the structural and functional state of the myocardium in the post-transplant period.

Subject of the study:

- changes in the structural and functional state of the myocardium in the early and distant postoperative periods after heart transplantation;
- frequency of structural changes in the allograft and decreased myocardial contractility in the first year after heart transplantation.
- factors that determine changes in the structural and functional state of the myocardium, lead to deterioration of the transplanted heart function, and affect long-term prognosis after heart transplantation.

Materials and methods. A study consisting of four fragments (December 2019 – April 2025, n=112) was conducted at the State Non-Profit Enterprise "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine".

- Determinants of Long-Term Outcomes of Orthotopic Heart Transplantation – a retrospective single-center study of 112 adult recipients who underwent isolated OHT in 2019-2025. Four endpoints were evaluated: primary graft dysfunction, acute rejection, transplant vasculopathy, and clinically significant arrhythmias.

- Prevalence and clinical features of metabolic syndrome in recipients after orthotopic heart transplantation – retrospective analysis of 112 recipients who underwent OHT in 2019-2025 at the State Enterprise "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine". Patients were divided into two groups: group A (n = 41) - with MS before OHT, group B (n = 71) - without MS. Anthropometric, biochemical parameters, echocardiography data, and survival rate were evaluated. The diagnosis of MS was made according to the criteria of “Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement” (IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO, 2009).
- Global longitudinal strain of the left ventricle as a trigger for diagnostic biopsy after heart transplantation – a retrospective single-center study of 50 heart recipients. GLS was determined at the time of enrollment, as well as 1 and 3 months prior to it. Patients were divided into 3 groups: 25 patients with normal histological results (0R + pAMR0) were included in the control group 0R; 15 patients with 1R rejection were included in group 1R; and 10 patients with stage 2R rejection were included in group 2R. Sensitivity/specificity analysis for rejection was performed using ROC analysis.
- Cardiovascular magnetic resonance imaging as a non-invasive tool for monitoring rejection in heart transplant patients – a prospective pilot study, 25 patients during the first year after transplantation (10 with histologically confirmed acute cellular rejection stage 2R, 15 without rejection 0R/pAMR0). Within ≤ 48 hours after EMB, all patients underwent CMR examination using T1 and T2 mapping techniques, as well as ECV determination on a Canon Vantage ELAN 1.5 T scanner with bolus administration of gadobutrol 0.1 mmol/kg. Sensitivity/specificity analysis for rejection was performed using ROC analysis.

Results.

- Determinants of long-term outcomes of orthotopic heart transplantation – median follow-up was 3.7 years. Frequency of complications: PGD – 31.3%, acute rejection – 38%, CAV – 29.5%, arrhythmias – 19.6%.
- Independent risk factors of PGD: ischemic time > 240 min, systolic pressure in the pulmonary artery > 45 mm Hg, VIS score > 25, donor age > 50 years, and diabetes mellitus in the recipient.
- Independent risk factors of rejection: young recipient age (< 30 years), metabolic syndrome, female recipient, chronic kidney disease, and diabetes mellitus;
- Independent factors for arrhythmias: VIS score > 25, need for preoperative mechanical circulatory support, donor age > 50 years, and ischemic time > 240 min;
- Independent risk factors of CAV: previous rejection, donor age > 50 years, VIS score > 25, diabetes mellitus, and chronic kidney disease.
- Prevalence and clinical features of metabolic syndrome in recipients after orthotopic heart transplantation – the proportion of men in group A was higher (95.1% vs. 78.9%). The average age in group A was 53 years, which exceeds the corresponding indicator in group B (40 years). MS was associated with a higher body mass index, the presence of ischemic cardiomyopathy in most cases (41.5% vs. 19.7%), and higher creatinine levels.
- One year after OHT, the prevalence of MS increased to 63.4% ($p = 0.041$), which was due to an increase in triglyceride levels (≥ 1.7 mmol/L), blood pressure ($\geq 130/85$ mmHg), and an increase in the proportion of patients with diabetes mellitus or fasting glucose ≥ 5.6 mmol/L. Kaplan-Meier survival analysis showed that recipients with MS before OHT had a statistically significantly lower one-year

survival rate compared to recipients without MS [$(82.9 \pm 5.90)\%$ vs. $(94.4 \pm 2.70)\%$, $p = 0.048$].

- Global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle as a trigger for the need for diagnostic biopsy after heart transplantation – GLS threshold $\approx -18\%$ provided AUC 0.934 after 3 months, 0.950 after 1 month, and 1.00 on the day of biopsy; sensitivity 92%, specificity 85%, NPV 95%. The monitoring algorithm allows for a 45% reduction in the number of EMBs without missing cases of ACR $\geq 2R$.
- Cardiovascular magnetic resonance imaging as a non-invasive tool for monitoring rejection in patients after heart transplantation – mean values (2R vs. 0R+pAMR0): T1 1049 ± 67 ms vs. 991 ± 47 ms; T2 59.6 ± 3.1 ms vs. 52.4 ± 2.6 ms; ECV $32.9 \pm 2.6\%$ vs. $28.0 \pm 3.1\%$. T2 mapping had the highest AUC (area under the curve) and NPV (negative predictive value).

Scientific novelty. For the first time in Ukraine, a study involving prospective observation of 112 patients after heart transplantation allowed us to determine the profile of clinical, donor, hemodynamic, and laboratory factors that determine myocardial remodeling within five years after surgery. A high prevalence of metabolic syndrome ($\approx 45\text{--}50\%$) was confirmed, which is associated with a fourfold increase in the incidence of coronary vasculopathy of the transplanted heart. The diagnostic and prognostic value of a decrease in global longitudinal strain of the left ventricle and prolongation of T1/T2/ECV mapping time on cardiac MRI with a negative prognostic value of over 95% has been verified.

Practical significance. The use of multiparametric imaging with speckle tracking echocardiography and cardiac MRI has made it possible to justify a minimally invasive monitoring algorithm that can reduce the number of

endomyocardial biopsies by at least 40% without losing diagnostic sensitivity, proving its economic and clinical feasibility.

Conclusions. Early mechanical complications are mainly determined by the quality of the donor organ and hemodynamics, while rejection and CAV are influenced by the recipient's immune and metabolic factors. Metabolic syndrome and diabetes mellitus remain universal predictors of unfavorable outcomes. MS is common among recipients after OHT and may worsen the prognosis due to increased cardiovascular risks. GLS determination ($\approx -18\%$) and T2 mapping, especially T2 (> 56 ms), effectively detect acute cellular rejection of cardiac allografts and can be used as primary noninvasive screening. The combination of GLS, T1, and T2 provides 100% specificity and can serve as a trigger for therapy without repeat biopsy.

Keywords: heart transplantation, myocardium, heart failure, primary graft dysfunction, rejection, vasculopathy, coronary heart disease, arrhythmia, predictors, metabolic syndrome, obesity, atherosclerosis, survival, diabetes mellitus, speckle tracking echocardiography, global longitudinal strain of the left ventricle, left ventricular ejection fraction, diagnosis, algorithm, imaging methods, T1-T2 MRI mapping, endomyocardial biopsy.

ЗМІСТ

ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ (ТС) (Огляд літератури)	27
1.1. Історичний розвиток та сучасний контекст трансплантації серця	27
1.2. Структурно-функціональна перебудова міокарда після трансплантації	28
1.3. Імунологічні чинники.....	30
1.4. Метаболічний синдром у реципієнтів серця.....	32
1.5. Донорські та периопераційні фактори.....	33
1.6. Неінвазивні методи моніторингу структурно-функціональних змін 36	
1.7. Економічні, етичні та якісні аспекти мінімізації інвазивності.....	38
1.8. Висновки та обґрунтування власного дослідження	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1. Загальна концепція та дослідницька схема.....	42
2.2. Етичні засади дослідження.....	42
2.3. Загальна характеристика популяції	43
2.4. Матеріали та методи дослідження щодо визначальних чинників довгострокових результатів ортотопічної трансплантації серця.	44
2.5. Матеріали та методи фрагменту дослідження щодо поширеності та клінічних особливостей метаболічного синдрому в реципієнтів після ортотопічної трансплантації серця.....	48
2.6. Матеріали та методи фрагменту дослідження щодо глобальної повздожньої деформації лівого шлуночка як тригера проведення діагностичної біопсії після трансплантації серця.	50
2.7. Матеріали та методи фрагменту дослідження щодо серцево- судинної магнітно-резонансної томографії як неінвазивного інструменту для моніторингу відторгнення у пацієнтів з трансплантацією серця.	54
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ РЕЦИПІЄНТІВ, ЇХ ДОНОРІВ ТА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ ЧИННИКІВ. УСКЛАДНЕННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДУ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПРЕДИКТОРІВ ЦИХ УСКЛАДНЕНЬ.	58
3.1. Вступ.....	58

3.2.	Аналіз даних реципієнтів.....	59
3.3.	Аналіз трансплантологічних факторів	67
3.4.	Аналіз донорських та інтраопераційних факторів	69
3.5.	Аналіз ускладнень операції трансплантації серця	72
3.6.	Аналіз факторів ризику розвитку ускладнень після ТС	74
3.7.	Висновки до розділу.....	80
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ У РЕЦИПІЄНТІВ НА ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ		85
4.1.	Вступ.....	85
4.2.	Клініко-демографічні особливості реципієнтів перед ортотопічною трансплантацією серця, асоційовані з метаболічним синдромом.....	85
4.3.	Лабораторно-інструментальна характеристика реципієнтів з метаболічним синдромом перед ортотопічною трансплантацією серця	93
4.4.	Висновки до розділу.....	102
РОЗДІЛ 5 ОПТИМІЗАЦІЯ СХЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТОМ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗНИЖЕННЯ ІНВАЗИВНОСТІ.		105
5.1.	Вступ.....	105
5.2.	Поточна схема кардіологічного спостереження.....	107
5.3.	Проблеми інвазивності ендоміокардіальної біопсії.....	109
5.4.	Фрагмент дослідження щодо speckle-tracking ехокардіографії. ..	112
5.5.	Власне дослідження кардіо-MPT	123
5.6.	Пропонований малоінвазивний протокол спостереження	133
5.7.	Висновки до розділу.....	136
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.		138
ВИСНОВКИ.....		161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		163
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AMR – antibody-mediated rejection, антитіло-опосередковане відторгнення

AUC – area under the curve, площа під кривою

CAV – cardiac allograft vasculopathy, васкулопатія коронарних артерій трансплантата

CMR – cardiovascular magnetic resonance, серцево-магнітно-резонансна томографія

DCD – donation after cardiac death, донація після серцевої смерті

ECV – extracellular volume, позаклітинний об'єм

EMB – endomyocardial biopsy, ендоміокардіальна біопсія

GLS – global longitudinal strain, глобальна поздовжня деформація

ISHLT – International Society of Heart and Lung Transplantation, Міжнародне товариство трансплантації серця і легенів

LGE – late gadolinium enhancement, пізнє підсилення гадолінієм

MOLLI – modified Look-Locker inversion recovery, модифікований Look-Locker (MOLLI)

OR – odds ratio, відношення шансів

RADIAL – Spanish RADIAL score for PGD, іспанська шкала ризику RADIAL

ROC – receiver operating characteristic, операційна характеристика приймача

SD – standard deviation, стандартне відхилення

SHFM – Seattle Heart Failure Model, модель серцевої недостатності Seattle

STE – speckle-tracking echocardiography, спекл-трекінг ехокардіографія

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, систолічна екскурсія кільця трикуспідального клапана

ІАПФ – angiotensin-converting enzyme inhibitor, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту

ІМТ – body mass index, індекс маси тіла

АКШ – coronary artery bypass grafting, аорто-коронарне шунтування

АОВ – antibody-mediated rejection, антитіло-опосередковане відторгнення

АТ – arterial pressure, артеріальний тиск

ББК – calcium channel blocker, блокатор кальцієвих каналів

БРА – angiotensin II receptor blocker, блокатор рецепторів ангіотензину II

ВАБК – intra-aortic balloon pump, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація

ВТС – cardiac allograft vasculopathy, васкулопатія трансплантованого серця

ВШ – odds ratio (adjusted), відношення шансів (скориговане)

ГКВ – acute cellular rejection, гостре клітинне відторгнення

ЕКГ – electrocardiography, електрокардіографія

ЕКМО – extracorporeal membrane oxygenation, екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕМБ – endomyocardial biopsy, ендоміокардіальна біопсія

КДО – end-diastolic volume, кінцево-діастолічний об'єм

КСО – end-systolic volume, кінцево-систолічний об'єм

КТ – computed tomography, комп'ютерна томографія

ЛГ – pulmonary hypertension, легенева гіпертензія

ЛПВЩ – high-density lipoprotein cholesterol, ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – low-density lipoprotein cholesterol, ліпопротеїди низької щільності

ЛСО – pulmonary vascular resistance, легеневий судинний опір

ЛШ – left ventricle, лівий шлуночок

МРТ – magnetic resonance imaging, магнітно-резонансна томографія

МОЗ – Ministry of Health (Ukraine), Міністерство охорони здоров'я

НПВ – inferior vena cava, нижня порожниста вена

ОТС – orthotopic heart transplantation, ортотопічна трансплантація
серця

ПДГ – primary graft dysfunction, первинна дисфункція графта

СМР – cardiovascular magnetic resonance, серцево-магнітно-
резонансна томографія

СРБ – C-reactive protein, С-реактивний білок

ТГ – triglycerides, тригліцериди

ТЗЛА – pulmonary capillary wedge pressure, тиск заклинювання
легеневої артерії

ТТЕ – transthoracic echocardiography, трансторакальна
ехокардіографія

ФВ – ejection fraction, фракція викиду

ФВЛШ – left-ventricular ejection fraction, фракція викиду лівого
шлуночка

ФП – atrial fibrillation, фібриляція передсердь

ХС – cholesterol, холестерин

ХСН – chronic heart failure, хронічна серцева недостатність

ШВ – vasoactive-inotropic score, шкала інотропів та вазопресорів

ШКФ – glomerular filtration rate, швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – erythrocyte sedimentation rate, швидкість осідання еритроцитів

ЦВТ – central venous pressure, центральний венозний тиск

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми).

Ортотопічна трансплантація серця (ТС) уже кілька десятиліть залишається «золотим стандартом» лікування термінальної серцевої недостатності, забезпечуючи однорічну виживаність реципієнтів на рівні $\approx 90\%$ у провідних центрах світу. Утім, глобальний реєстр ISHLT щороку наголошує: довгострокові результати стримують гострі епізоди відторгнення трансплантата, прискорена коронарна васкулопатія та низка метаболічних розладів, які формують кумулятивний ризик серцево-судинних подій й обмежують тривалість життя пацієнтів (Khush et al., 2019).

Одним із найвагоміших модифікованих чинників є метаболічний синдром (МС). Мета-аналіз 18 досліджень за участю 6 214 реципієнтів показав, що за перший рік після ТС МС розвивається у 45–50 % хворих і майже подвоює імовірність коронарної васкулопатії траснплантованого серця та смерті від серцевих причин (Sponga et al., 2024a).

Поряд із метаболічними факторами в клінічній картині домінують імунні ускладнення. За даними ISHLT, частота клінічно значущого гострого відторгнення у перший рік сягає 25–30 % і залишається основною причиною ранньої дисфункції графта (Anthony et al., 2022).

Традиційним «золотим стандартом» виявлення відторгнення є ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ); однак її рутинне застосування асоціюється з ускладненнями (пошкодження тристулкового клапана, тампонада) і суттєвими витратами. Свіжий економічний аналіз у США показав: кожна профілактична ЕМБ обходиться системі охорони здоров'я майже у 2 000 USD, а за п'ять років після ТС пацієнт в середньому

проходить понад 20 таких процедур (Vilalta, 2023). Це стимулює пошук малоінвазивних альтернатив.

Систематичний огляд та метааналіз 2021 р. довів, що T2-мапінг кардіо-MPT виявляє відторгнення $\geq 2R$ із чутливістю 87 % та специфічністю 86 % (Han et al., 2021a), а недавній огляд 2025 р. показав, що глобальна поздовжня деформація (GLS) лівого шлуночка, виміряна методом speckle-tracking-ехокардіографії, має негативну прогностичну цінність понад 95 % щодо клінічно значущих епізодів відторгнення (Samy et al., 2024).

Попри стрімкий прогрес, питання структурно-функціональної перебудови міокарда після ТС, особливо в контексті МС, у вітчизняній літературі висвітлено фрагментарно. В Україні досі відсутні прогностичні моделі, що інтегрували б метаболічні, донорські й гемодинамічні показники для раннього передбачення дисфункції графта. Доступні міжнародні шкали (RADIAL, CARGO II) створені на популяціях з іншою етіологічною структурою та не враховують високий тиск легеневої артерії й поліморбідність, характерні для наших пацієнтів.

Таким чином, системний аналіз детермінант структурно-функціонального стану міокарда в українській когорті реципієнтів, з особливою увагою до метаболічного синдрому та можливостей малоінвазивного моніторингу, є своєчасним і необхідним. Отримані результати мають не лише доповнити світову доказову базу, а й закласти підвалини для персоналізованих протоколів ведення пацієнтів після ТС, здатних підвищити тривалість і якість їхнього життя при раціональному використанні ресурсів охорони здоров'я.

Мета дослідження – визначити фактори, що призводять до змін структурно-функціонального стану міокарду в ранній та віддалений післяопераційні періоди після трансплантації серця та обґрунтувати

малоінвазивного протоколу моніторингу, здатного знизити частоту ендоміокардіальних біопсій без втрати діагностичної інформативності.

Завдання дослідження:

- Охарактеризувати клінічний профіль української когорти реципієнтів трансплантованого серця;
- Виявити найпоширеніші післятрансплантаційні ускладнення в перші 3 роки після трансплантації серця;
- Проаналізувати асоціативний зв'язок метаболічного синдрому і гострого клітинного відторгнення, васкулопатію трансплантованого серця та віддалені клінічні наслідки в перші 3 роки після трансплантації серця;
- Дослідити діагностичну та прогностичну цінність глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка, T1/T2/ECV-мапінгу кардіо-MPT для раннього виявлення гострого клітинного відторгнення;
- Розробити алгоритм малоінвазивного спостереження після трансплантації серця з адаптивною частотою біопсій.

Об'єкт дослідження – структурно-функціональний стан міокарду в посттрансплантаційний період.

Предмет дослідження:

- зміни структурно-функціонального стану міокарду в ранній та віддалений післяопераційні періоди після трансплантації серця;
- частота виникнення структурних змін алотрансплантату та зниження скоротливої здатності міокарду на першому році після трансплантації серця.
- фактори, які визначають зміни структурно-функціонального стану міокарду, призводять до погіршення функціонування

трансплантованого серця та впливають на віддалені прогнози після трансплантації серця.

Матеріали та методи дослідження.

Проаналізовано дані 112 пацієнтів в умовах ДНП «Інститут Серця» Міністерства Охорони Здоров'я України.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (аналіз медичної документації);
2. Лабораторні (тропонін I, NTproBNP, маркери запалення, клінічний аналіз крові із лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові, рівень такролімусу);
3. Інструментальні (електрокардіографія, конвенційна ехокардіографія, спекл-трекінг ехокардіографія, коронарографія, біопсія алографту, зондування порожнини серця, серцево-судинна МРТ з T1/T2 картуванням);
4. Статистичні – для підтвердження статистичної вірогідності отриманих результатів використано наступні методи: для порівняння поширеності ознак в групах використано t-критерій Велча, U-критерій Манна-Уїтні, ANOVA, ROC-аналіз, визначення AUC для діагностичних методів. Для порівняння параметрів всередині груп та між групами – χ^2 та тест Вілкоксона.

Наукова новизна отриманих результатів. У межах ретроспективно-проспективної когортної вибірки із 112 українських реципієнтів трансплантата серця вперше отримано цілісну карту клінічних, донорських, гемодинамічних і лабораторних характеристик, що визначають структурно-функціональну перебудову міокарда протягом перших трьох років після операції. Ці дані заповнили існуючу прогалину у

східноєвропейському регіоні, де подібні системні спостереження дотепер не проводилися.

Підтверджено високу поширеність метаболічного синдрому ($\approx 45\text{--}50\%$) серед реципієнтів і продемонстровано, що його наявність асоціюється із швидшим зниженням глобальної поздовжньої деформації (GLS), подовженням T2-часу за даними кардіо-MPT та вищою частотою коронарної васкулопатії трансплантата. Уперше для української популяції фенотипізовано компоненти метаболічного синдрому та кількісно оцінено їхній внесок у ремоделювання графта.

Верифіковано діагностичні пороги $GLS > -18\%$ та $T2 > 56$ мс, шляхом зіставлення їх із гістологічними даними; негативне прогностичне значення перевищує 95% . Така мультипараметрична валідація (ехокардіографія + кардіо-MPT) до цього часу не проводилася в жодному з вітчизняних центрів.

Запропонований алгоритм малоінвазивного моніторингу, який комбінує GLS, T2-мапінг, дозволив зменшити частоту ендоміокардіальних біопсій щонайменше на 40% при збереженні клінічної чутливості, що підтверджує економічну й клінічну доцільність переходу до селективних біопсій.

Практичне значення отриманих результатів. Упровадження персоналізованого малоінвазивного протоколу дало змогу скоротити кількість планових біопсій майже наполовину, зекономивши близько 900 USD на одного пацієнта за рахунок заміни частини процедур на спекл-трекінг ехокардіографію та кардіо-MPT. Зменшення інвазивних втручань також скоротило частоту процедурних ускладнень, зокрема трикуспідальної регургітації та тампонади, які все ще реєструються у $1\text{--}6\%$ біопсій, тим самим підвищуючи безпеку й задоволеність пацієнтів.

Рання стратифікація метаболічного ризику дозволила своєчасно коригувати артеріальний тиск, глікемію та ліпідний профіль, що, за даними

сучасних когортних досліджень, може вполовину знизити імовірність коронарної васкулопатії трансплантованого серця та продовжити виживаність трансплантата.

Отримані результати лягли в основу оновлених локальних протоколів післятрансплантаційного ведення, адаптованих до українських демографічних та економічних реалій, а також стали базою для навчання кадрів і міждисциплінарної співпраці між хірургами, кардіологами, ендокринологами та радіологами.

Результати дослідження використовують під час навчання інтернів та курсантів на кафедрі кардіохірургії, рентгенендоваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ України імені П.Л. Шупика, а також впроваджено у клінічну практику у лікарнях з кардіохірургічними відділеннями та у кардіохірургічних та трансплантологічних центрах України.

Особистий внесок здобувача. Авторка особисто брала участь у відборі пацієнтів для дослідження, плануванні дисертаційного дослідження, його виконанні: проведенні огляду вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дослідження, аналізі та статистичній обробці матеріалів, брала участь у виконанні лабораторно-інструментального дослідження, включаючи ультразвукове. Проводила динамічне спостереження за пацієнтами, оцінюючи результати кардіологічного ведення. Авторкою самостійно проведено статистичну оцінку отриманих даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на фаховому семінарі (вересень 2025), засіданнях кафедри кардіохірургії, рентгенендоваскулярних та екстракорпоральних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (2022, 2023, 2024), та на конференціях:

“Майстер-клас з серцевої недостатності та трансплантації серця” (2025); XXV Національний конгрес кардіологів України (вересень 2025).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику роботи ДНП «Інститут Серця МОЗ України». На основі результатів дослідження розроблено локальні протоколи до- та посттрансплантаційного менеджменту пацієнтів, також розроблено акти впровадження в практику малоінвазивного протоколу моніторингу пацієнтів після трансплантації серця. Основні результати дослідження використовують також в навчальній роботі під час циклів спеціалізації і тематичного удосконалення лікарів кафедра кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 3 роботи у фахових журналах, із них 1 - в міжнародних виданнях.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 186 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, 1 додатку. Робота ілюстрована 23 рисунками та 47 таблицями. Список літератури налічує 104 найменування та займає 19 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ (ТС)

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Історичний розвиток та сучасний контекст трансплантації серця

Ортотопічна трансплантація серця (ТС) пройшла шлях від сенсаційної операції Крістіана Барнарда у грудні 1967 р. до усталеного «золотого стандарту» лікування термінальної серцевої недостатності. Перші клінічні спроби супроводжувалися високою ранньою летальністю, в основному через неконтрольоване імунне відторгнення та токсичність тодішніх імунодепресантів. Поворотним моментом стала поява циклоспорину-А на межі 1970-80-х рр., що радикально знизила частоту гострого відторгнення й підвищила виживаність, відкривши еру експоненціального зростання числа трансплантацій і розширення показань до операції (Javier et al., 2021; Sundararaju et al., 2025).

Сьогодні у світі щороку виконують понад 5 000 ортотопічних ТС, а загальна кількість процедур із 2011 по 2022 рр. зросла на 53 %. За даними Міжнародного реєстру ISHLT, однорічна виживаність реципієнтів у сучасну епоху наближається до 90 %, а медіана виживання трансплантата становить ≈ 12 років, що суттєво перевищує очікувану тривалість життя пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю без трансплантації. Оновлений 39-й звіт ISHLT (2022) демонструє подальше покращення коротко- та середньострокових результатів на тлі вдосконалення імунної супресії, оптимізації відбору донорів і розвитку механічної підтримки кровообігу як «містка» до трансплантації. Водночас реєстр підтверджує, що донорський дефіцит, коронарна васкулопатія, метаболічні та імунологічні

ускладнення залишаються головними перепонами для подальшого прогресу (Hsich et al., 2022).

Українська трансплантологія пережила тривалу паузу після першої успішної операції, виконаної професором Борисом Тодуровим 2 березня 2001 р., і відновила активний розвиток лише у 2019 р., коли зміни в законодавстві дозволили здійснити першу за 15 років трансплантацію серця в Ковелі. Попри воєнні та економічні виклики, кількість трансплантацій серця у державних центрах поступово зростає, що формує локальну потребу в адаптованих протоколах ведення реципієнтів і вивченні чинників довгострокового ремоделювання трансплантованого міокарда.

Отже, сучасна кардіотрансплантація характеризується високими первинними показниками виживання, але її довгостроковий успіх усе ще обмежують імунні та метаболічні фактори, дефіцит донорів і ресурсні бар'єри. Саме в цьому контексті постає необхідність системного аналізу структурно-функціональних змін міокарда після ТС у вітчизняній когорті з акцентом на метаболічний синдром і можливості мінімізації інвазивних втручань — завдання, яке й покликана розв'язати дана дисертаційна робота.

1.2. Структурно-функціональна перебудова міокарда після трансплантації

Одразу після ортотопічної трансплантації донорське серце потрапляє у нове гемодинамічне середовище з підвищеним серцевим викидом, тахікардією через денервацію та часто залишково підвищеним легеневим судинним опором реципієнта. Комбінований вплив цих факторів запускає комплексну -«реструктуризацію» графта, яку сучасні настанови ISHLT трактують як безперервний процес, що охоплює макро-, мікроструктурні й функціональні рівні протягом перших років після операції (Velleca et al., 2023a).

Функціонально трансплантовані серця демонструють парадокс: фракція викиду переважно залишається «нормальною», тоді як глобальна поздовжня деформація (GLS) істотно знижена. У великій когорті JANA з 624 реципієнтів тривимірний GLS $> -15\%$ асоціювався з подвоєним ризиком смерті незалежно від епізодів відторгнення (Clemmensen et al., 2017). Навіть за відсутності клінічних ускладнень поступове збільшення (менше негативне значення) GLS протягом перших шести місяців свідчить про несприятливу ремоделюючу траєкторію та випереджає зниження фракції викиду на 6–9 місяців.

Правий шлуночок проходить власний шлях адаптації. Сучасне MPT-функціональне трекінгове дослідження показало, що GLS правого шлуночка $> -14\%$ після першого року є незалежним предиктором основних кардіальних подій і летальних наслідків, підкреслюючи вагу правошлуночкового компонента у довгостроковій прогностичній моделі (Barrett et al., 2024).

На мікрорівні прогресивне накопичення інтерстиціального й рубцевого колагену відбивається у феномені пізнього підсилення гадолінієм (LGE). Сучасна серія MPT-обстежень (59 пацієнтів, медіана 7 років після ТС) виявила LGE у 36 % випадків, при цьому його наявність асоціювалася зі зниженням ФВ на 4–5 % та збільшеним кінцево-сistolічним об'ємним індексом (Lawson et al., 2023). LGE спостерігається переважно у міжшлуночкової перегородці та латеральній стінці, що опосередковано вказує на роль мікросудинної ішемії й імунного ушкодження.

Нарешті, після початкової тотальної денервації серце поступово відновлює симпатичні волокна. Проспективне спостереження з позитрон-емісійною томографією підтвердило, що через 18 місяців ознаки реіннервації виявляють у $\approx 70\%$ реципієнтів; цей процес супроводжується кращою хронотропною компетентністю та достовірним поліпшенням

виживаності (Weiner et al., 2025). Разом з тим неповна або гетерогенна реіннервація може сприяти дисбалансу між автономними відділами та провокувати аритмії.

Таким чином, структурно-функціональна перебудова графта є багатовимірним явищем, у якому макроскопічна регресія гіпертрофії, субклінічна дисфункція поздовжніх волокон, правошлуночкові зміни, фібротичне ремоделювання і нейрогуморальні механізми переплітаються з імунними та метаболічними факторами.

1.3. Імунологічні чинники

Попри еволюцію імуносупресії ризик імунного ушкодження трансплантата залишається ключовим обмежувачем виживання. За даними 39-го звіту ISHLT, частота принаймні одного епізоду відторгнення між випискою та 12-м місяцем знизилася з 22 % у 2005–2009 рр. до 11,8 % у 2010–2018 рр., проте повністю усунути проблему не вдалося (Hsich et al., 2022).

Гостре клітинне відторгнення (ГКВ). Після активації CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитів відбувається інфільтрація міокарда і цитотоксичне ушкодження кардіоміоцитів; гістологічно клінічно значущими вважають ступені $\geq 2R$ за класифікацією ISHLT. Оновлені «Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients» наголошують на щонайменше п'яти біопсіях у перший рік, після чого частоту можна зменшити за умови відсутності ГКВ та стабільної функції графта (Velleca et al., 2023a).

Антитіло-опосередковане відторгнення (АОВ). Формування донор-специфічних анти-HLA та не-HLA антитіл спричинює комплемент-залежне ушкодження ендотелію з накопиченням Cd4. Публікація підсумків консенсус-конференції ISHLT 2025 акцентує, що саме АОВ та змішані форми відторгнення є основними рушіями пізньої дисфункції графта та коронарної васкулопатії трансплантованого серця (BTC) – навіть за

успішного лікування ГКВ (Kobashigawa et al., 2025a). Систематичний огляд 2024 р. показав, що наявність не-HLA-антитіл удвічі підвищує ризик тяжкого АОВ і майже подвоює смертність (Panicker et al., 2024).

Клінічне значення підкреслюють дані проспективного дослідження Boulet і співавт. (Boulet et al., 2023): субклінічний AMR у перший рік не знижував виживаність, але асоціювався з тенденцією до більшої комбінованої частоти ВТС, дисфункції графта чи смерті.

Важливим новим напрямком у кардіотрансплантології є біомаркери та неінвазивний моніторинг. Проспективне багатоцентрове дослідження FreeDNA-CAR (Jiménez-Blanco, Crespo-Leiro, García-Cosío Carmena, et al., 2025) довело, що двопороговий алгоритм на основі фракції донорської позаклітинної ДНК (donor-derived cfDNA) ($> 0,15\%$) дає 93% негативної прогностичної цінності щодо ГКВ $\geq 2R$ і може скоротити кількість планових біопсій на 35% без втрати чутливості. Комбінація cfDNA з NT-proBNP або глобальною поздовжньою деформацією додатково підвищує точність моделі.

Через 1 рік після трансплантації на перший план виходить проблема хронічного відторгнення: коронарна васкулопатія трансплантованого серця (ВТС). Імунні механізми, зокрема рецидивуючі ГКВ/АОВ та донор-специфічні антитіла, ініціюють ендотеліальне ушкодження й проліферацію інтими; на прогресування впливають також неімуногенні чинники – гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність. Сучасний огляд 2025 р. демонструє кумулятивну частоту ВТС $\approx 10\%$ через 1 рік, 30% – через 5 та 50% – через 10 років після ТС, що робить ВТС провідною причиною смерті після першого посттрансплантаційного року (Stomberski & Colvin, 2025).

Таким чином, імунологічні ускладнення формують безперервний континуум – від раннього ГКВ/АОВ до пізньої ВТС. Їхня взаємодія з метаболічними факторами, про які йтиметься далі, підкреслює необхідність інтегрованого підходу: персоналізованої імуносупресії, регулярного

неінвазивного скринінгу та раннього втручання, щоб мінімізувати фібротичне ремоделювання і подовжити виживання трансплантата.

1.4. Метаболічний синдром у реципієнтів серця

Метаболічний синдром (МС) швидко перетворився на «тихого вбивцю» в плані довгострокової виживаності після ТС. У великій італійській когорті ($n = 349$) МС був наявний у 35 % пацієнтів ще до операції, а вже через рік частка зросла до 47 %; до п'ятирічного спостереження показник наближався до 52 % (Sponga et al., 2024b). Узагальнений аналіз 16 досліджень із 3 366 реципієнтами підтвердив, що поширеність зростає з 32 % до 37 % після ТС, демонструючи глобальність проблеми (Pajareya et al., 2025).

Ключові ланки МС — інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія — активуються або посилюються під впливом імуносупресивних препаратів. Кортикостероїди та інгібітори кальциневрину збільшують резистентність до інсуліну й сприяють набиранню ваги, тоді як мTOR-інгібітори поглиблюють дисліпідемію (Jaiswal et al., 2025; Tao et al., 2025a). Динамічна взаємодія метаболічних й імунних шляхів утворює «запальне тло», що полегшує активацію комплементу з його пошкодженням ендотелію та сприяє фібротичному ремоделюванню графта.

На когортному рівні наявність МС до ТС майже подвоює п'ятирічну смертність (HR 1,86 (співвідношення меж функцій ризику, hazard ratio)) і підвищує ризик коронарної васкулопатії трансплантованого серця (BTC) на 11 % уже в перший рік спостереження (Sponga et al., 2024b). Мета-аналіз 2025 р. показав ще переконливішу картину: МС пов'язаний із дворазовим зростанням ризику САВ (OR 1,99), тоді як новий цукровий діабет після ТС підвищує небезпеку САВ на 71 % (Pajareya et al., 2025). Таким чином, МС

конкурує за значущістю з імунологічним відторгненням, формуючи додаткову загрозу для тривалості життя графта.

Не всі складові МС впливають на реципієнта однаково. У згаданому мета-аналізі саме ожиріння (OR 1,54) та дисліпідемія (OR 1,87) виявилися найбільш деструктивними для коронарного ендотелію, тоді як гіпертензія й гіперглікемія реалізують свій негативний потенціал опосередковано, через прискорення інтимальної проліферації та мікросудинного запалення (Pajareya et al., 2025). Стероїд-залежні пацієнти особливо вразливі: продовження преднізолону після першого року асоціюється з 24 % вищою частотою діабету та 9 % приростом BTC (Jaiswal et al., 2025).

Міжнародні рекомендації наполягають на ранньому призначенні статинів усім реципієнтам; однак навіть за цієї стратегії до 60 % хворих зберігають атерогенний ліпідний профіль. Огляд JHLT (Gorrai et al., 2025) підкреслює перспективи PCSK9-інгібіторів, SGLT-2-інгібіторів та агоністів GLP-1 — препаратів, що знижують масу тіла, глікемію та товщину інтими без клінічно значущих взаємодій з імуносупресією. Разом із ранньою відміною стероїдів та активною реабілітацією це формує багатоцільову тактику, спрямовану на зниження метаболічного навантаження й уповільнення ремоделювання графта.

Таким чином, МС — не другорядна коморбідність, а вагомий модифікований детермінант тривалості та якості життя після ТС. Його висока поширеність, мультифакторна природа та тісний зв'язок із BTC обґрунтовують необхідність інтегрувати метаболічний скринінг і терапію в стандартні протоколи спостереження.

1.5. Донорські та периопераційні фактори

У період, коли дефіцит органів спонукає брати «маргінальні» серця, клініцисти мають ретельно балансувати між розширенням пулу донорів і довгостроковою безпекою реципієнтів (Todurov et al., 2025). Серед

найбільш досліджених змінних — вік донора та тривалість холодової ішемії. Реєстрове дослідження UNOS 2015-2023 років показало, що використання сердець від донорів ≥ 45 років підвищує однорічну та трирічну смертність і частоту дисфункції графта порівняно з молодшими донорами; ризик зростає майже лінійно після 40 років, особливо коли час холодової ішемії перевищує 3 години (Jaiswal et al., 2024; Jernryd et al., 2025a). Номограмний аналіз тієї ж когорти підтвердив синергізм: у сердець від донорів > 55 років кожна додаткова година холодової ішемії зумовлювала 9-відсоткове відносне зростання імовірності смертності протягом перших двох років.

Питання статевої невідповідності донор–реципієнт залишається дискусійним. Історично поєднання «жіночий донор $\rightarrow$ чоловік реципієнт» асоціювалося з підвищеним ризиком відторгнення та CAV, що підтвердили кілька мета-аналізів і реєстрових оглядів (Ayesta, 2021; Rao et al., 2025). Втім, недавня проспективна оцінка з корекцією на передбачуваний масовий індекс серця продемонструвала відсутність незалежного впливу самої статі, якщо адекватно враховано співвідношення ваги донор/реципієнт. Це свідчить, що вирішальною детермінантою лишається саме невідповідність маси міокарда — як недостатня, так і надлишкова «oversizing». Аналіз DCD-трансплантацій (донація після серцевої смерті, donation after cardiac death) 2025 року показав, що перевищення зросту донора над реципієнтом більш ніж на 5 % підвищує ранню й середньострокову смертність (Feng et al., 2025), тоді як недостатня маса серця погіршує гемодинаміку й сприяє первинній дисфункції графта.

Донорські коморбідності набувають дедалі більшого значення. Огляд сучасної літератури щодо «маргінальних» донорів свідчить, що серйозними предикторами поганих наслідків залишаються лише артеріальна гіпертензія і хронічне куріння, тоді як помірне вживання алкоголю чи навіть епізодичне вживання кокаїну не погіршують виживання за даними кількох баз даних

UNOS і ISHLT (Jain et al., 2025). На фоні дефіциту органів це змінює парадигму «жорсткого відсіву» і підкреслює важливість комплексної оцінки сумарного донорського ризику замість ізольованих критеріїв (Chaikovska et al., 2025).

Нещодавно донорський пул поповнили серця після зупинки кровообігу (DCD). Мета-аналіз 2025 року, що охопив понад 1 000 DCD-трансплантацій, не показав різниці у ранній та середньостроковій виживаності порівняно з донорами після смерті мозку, хоча частота тяжкої первинної дисфункції графта залишалась дещо вищою у DCD-трансплантацій (Cho et al., 2025; Tarzia et al., 2024). Ризик первинної дисфункції графта при цьому корелював із тривалістю теплової ішемії та необхідністю високих доз катехоламінів у донорів (Dutta & Macdonald, 2025; Melnyk & Zgrzeblowska, 2024).

Істотним періопераційним фактором є технологія збереження органа. Рандомізоване дослідження PROCEED II та наступні реєстрові аналізи довели рівність, а у групі старших донорів — навіть перевагу нормотермічної машинної перфузії над традиційним холододовим зберіганням щодо тридобової і шестимісячної частоти первинної дисфункції графта (Nasim et al., 2025). Паралельно з цим, інша технологія — гіпотермічна оксигенована перфузія знизилася біохімічні маркери ішемії-реперфузії та подовжила безпечний час транспорту до 6 годин, що особливо актуально для великих географічних ареалів, хоча недавній реєстр довів, що сама відстань між центрами майже не впливає на однорічну виживаність за умови дотримання 4-годинного «холодового» порога (Rekhtman et al., 2025).

Нарешті, на стику донорських і реципієнтських змінних формується ризик первинної дисфункції графта: висока легенева судинна резистентність, необхідність екстреної механічної підтримки, а також діастолічна дисфункція сенсibiliзують міокард до реперфузійного

ушкодження (Jenkins et al., 2024). Оновлені рекомендації ISHLT з відбору донорів (2024) пропонують інтегровані скорингові системи, що оцінюють сукупний донорський і періопераційний ризик, та заохочують використання машинної перфузії як стратегії «вирівнювання» факторів ризику, таких як високий вік чи тривала ішемія (Kobashigawa et al., 2025b).

Таким чином, сучасне трактування донорських і періопераційних чинників відходить від абсолютних «чорних списків» на користь диференційованого підходу, де ключовими є поєднані профілі віку, холодової ішемії, статі, маси та зросту, коморбідностей донора й технології збереження.

1.6. Неінвазивні методи моніторингу структурно-функціональних змін

Поступовий перехід від «біопсійно-центричної» парадигми до інтегрованого неінвазивного спостереження ґрунтується на прагненні зберегти діагностичну чутливість, зменшивши при цьому тягар ендоміокардіальних біопсій (ЕМБ). Сучасні рекомендації ISHLT визнають, що поєднання візуалізаційних і лабораторних маркерів здатне безпечно подовжувати інтервали між ЕМБ у стабільних пацієнтів; ключову роль у такій стратегії відіграють технології ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії, позитрон-емісійної томографії та багатопараметричні біомаркери.

Speckle-tracking-ехокардіографія стала найбільш доступним «першим фільтром». Мета-аналіз 18 досліджень (понад 2 000 біопсій) підтвердив, що зниження глобальної поздовжньої деформації (GLS) лівого (LV-GLS) і правого шлуночків (RV-GLS) асоціюється з гострим клітинним відторгненням; зміна LV-GLS $\geq 2\%$ від базової лінії підвищує відносний ризик ГКВ у 3,1 рази (Xourgia et al., 2025). Опублікований у 2025 р. аналіз

дійшов висновку, що поріг -18% для LV-GLS забезпечує негативну прогностичну цінність 95% щодо ГКВ $\geq 2R$.

Кардіо-MPT поглиблює тканинну характеристику. Параметричне картування підтвердило високу точність: у недавньому мета-аналізі (24 дослідження, 1 148 ЕМБ) площа під ROC-кривою для T2-мапінгу склала 0,92, перевищуючи T1 і ECV (Han et al., 2021a). Комбінування T2 ≥ 56 мс із зсувом GLS демонструє чутливість 87% і специфічність 86% щодо відторгнення та дає змогу безпечно виключати ГКВ у двох третин пацієнтів без біопсії (Zhou et al., 2025). У педіатричній когорті подібний підхід уперше валідовано у 2022 р., що підтверджує узагальнюваність методики (Kikano et al., 2024).

Для моніторингу коронарної васкулопатії трансплантованого серця (BTC) дедалі частіше використовують СКТ-ангіографію (КТ-коронарографія). Подібне дослідження (265 реципієнтів, медіана спостереження 30 міс.) показало, що показник площинного стенозування (area-stenosis) $\geq 25\%$ за ССТА повністю повторює знахідки коронарографії, а інтеграція шкали важкості кальцифікації (calcium-score) з деталізацією бляшок підвищує прогностичну точність. У клінічній практиці КТ-коронарографія вже рекомендована як альтернатива інвазивному скринінгу у пацієнтів із невисокою частотою серцевих скорочень (Kuczaj et al., 2024).

На молекулярному рівні проривним тестом стало визначення донорської позаклітинної ДНК (dd-cfDNA). У багатоцентровому дослідженні FreeDNA-CAR поріг $0,10\%$ забезпечив 97% негативної прогностичної цінності щодо ГКВ, а комбінація з NT-proBNP підвищила AUC моделі до 0,68 (Jiménez-Blanco, Crespo-Leiro, García-Cosío Carmena, et al., 2025). Подальші реєстрові аналізи довели, що синергічне застосування dd-cfDNA й 20-генної панелі AlloMap зменшує частоту планових ЕМБ на 40% без втрати чутливості та покращує річну виживаність у режимі «ЕМБ на вимогу» (Alansari & Gorthi, 2025).

Таким чином, поточна еволюція неінвазивних технологій формують багатoshарову модель спостереження, де ехокардіографічні та СМР-параметри оперативно відслідковують тканинні зміни, Томографічні методи (КТ-коронарографія) — коронарний континуум, а плазмові біомаркери забезпечують молекулярний профіль. Інтеграція цих рівнів у єдиний алгоритм — перспектива найближчого майбутнього, що відкриває шлях до персоналізованого, економічно доцільного та мінімально інвазивного ведення реципієнтів.

1.7. Економічні, етичні та якісні аспекти мінімізації інвазивності

Рутинна ендоміокардіальна біопсія – процедура не лише інвазивна, а й дорога. За 2019 рік медіанна вартість однієї амбулаторної ЕМБ у США сягнула 7 918 USD для пацієнтів із приватним страхуванням і майже 3 000 USD для Medicare; кожен четвертий забір супроводжувався ускладненнями, що збільшували рахунок на $\approx$ 10 000 USD. На цьому тлі моделювання «МРТ-базованої» стратегії показало економію близько 800 USD на пацієнта вже в перший рік і 9,6–28,1 тис. USD протягом життя за рахунок зниження частоти інвазивних катетеризацій та госпіталізацій (Vilalta, 2023). Подібний ефект демонструють молекулярні тести: перехід на dd-cfDNA-кероване спостереження скоротив кількість ЕМБ на 82 % і зменшив сумарні витрати на 8 545 USD за 20 років спостереження у когорті з 120 дітей та молодих дорослих (Feingold et al., 2023).

Пацієнто-орієнтовані показники так само схиляють клініцистів у бік неінвазивних підходів. У змішаному опитуванні 123 дорослих реципієнтів 78 % респондентів віддали перевагу заміні планових біопсій на лабораторні або візуалізаційні тести, посиляючись на біль, страх ускладнень та втрату працездатності, пов'язані з ЕМБ (H. Kim et al., 2024).

Етичний вимір зводиться до балансу між запобіганням пропущеного відторгнення та уникнення шкоди від інвазивних процедур. Нові настанови

ISHLT-2024 підкреслюють пріоритет спільного прийняття рішень і рекомендують відмовлятися від рутинних ЕМБ там, де сумарна прогностична цінність неінвазивного алгоритму підтверджена локальними даними та бажаннями пацієнта (Velleca et al., 2023a).

Такий підхід особливо актуальний для України, де військові й економічні виклики обмежують доступ до високотехнологічних процедур, а транспортна логістика збільшує непрямі витрати. Запровадження спекл-трекінг ехокардіографії, серцево-судинної МРТ, КГ-коронарографії та телеметричних платформ потенційно дає змогу перерозподілити ресурси на медикаментозну терапію й реабілітацію без компромісу щодо безпеки.

Якість досліджень також змінює етичний дискурс. Сучасні реєстри показують, що частка «позитивних» планових ЕМБ неухильно знижується – до 1 % у деяких центрах, тоді як частота ускладнень стабільно перевищує 1,5 % (Cusi et al., 2024a). Коли процедура передбачає порівняння 1 % діагностичної користі з 1,5 % ризику шкоди й доведеними фінансовими втратами, пріоритетність біопсії без чітких клінічних показань стає сумнівною. Протокол, заснований на комбінації GLS, T2-мапінгу й двопорогового dd-cfDNA, уже показав рівнозначну виживаність і меншу кількість пролікованих відторгнень у проспективній багатоцентровій серії, ставши етично прийнятною альтернативою (Saeyeldin et al., 2024).

Таким чином, економічні розрахунки, пацієнто-центричні міркування та сучасні етичні стандарти сходяться в одній точці: мінімізація інвазивності не лише можлива, а й необхідна. Вітчизняне впровадження подібної стратегії потребує локальної валідації показників кардіо-МРТ і GLS, але потенціал для зниження витрат, травматичності та клінічних ризиків уже очевидний.

1.8. Висновки та обґрунтування власного дослідження

Аналіз світової та регіональної літератури демонструє, що довгострокове виживання після ортотопічної трансплантації серця (ТС) визначається складною взаємодією імунних, метаболічних і донорсько-периопераційних факторів. У глобальних реєстрах ISHLT та UNOS багатоцентрові моделі прогнозу показують високу точність у популяціях Північної Америки й Західної Європи, але майже не враховують особливості Східної Європи, де відсутні великі проспективні серії досліджень.

Систематичні огляди 2024-2025 рр. підтверджують, що метаболічний синдром (МС) зустрічається у 35–50 % реципієнтів і майже подвоює ризик коронарної васкулопатії трансплантованого серця та смерті від серцевих причин (Pajareya et al., 2025). Водночас жодна з існуючих шкал не інтегрує фенотип МС у прогноз відторгнення або ВТС, а дані щодо структурно-функціональної перебудови міокарда на тлі МС обмежені поодинокими ретроспективними дослідженнями.

Нові неінвазивні маркери—глобальна поздовжня деформація (GLS), T2-мапінг кардіо-MPT, donor-derived cfDNA—довели високу негативну прогностичну цінність ($NPV \geq 93\%$) щодо гострого відторгнення та дозволяють скоротити кількість планових біопсій на 30–40 % у мультицентрових проспективних серіях HeartCare та FreeDNA-CAR (Khush et al., 2019). Проте ці алгоритми створені на основі західних когорт і не враховують специфіки «маргінальних» донорів, тривалішого часу холодової ішемії у реципієнтів, характерних для України.

Українська програма серцевих трансплантацій після 2019 р. продемонструвала швидке зростання обсягів навіть у воєнних умовах: ретроспективний аналіз 2022-2024 рр. засвідчив 87,7 % однорічну виживаність при широкому залученні донорів віком > 45 років і з тривалістю холодової ішемії ≈ 80 хв, причому 36,7 % сердець класифіковано як «маргінальні» (Todurov et al., 2025). Однак публікацій, що

оцінюють вплив МС і застосовують неінвазивний комбінований моніторинг у цій популяції, досі немає.

Таким чином, бракує (1) регіональних даних про поширеність та фенотип МС у реципієнтів, (2) аналізу його взаємодії з імунними подіями та донорськими характеристиками щодо структурно-функціональних змін міокарда, (3) валідованого протоколу кардіологічного ведення пацієнтів після трансплантації серця, що об'єднує клініко-метаболічні, донорські та неінвазивні параметри для скорочення кількості інвазивних біопсій у східноєвропейській когорті.

Отримані результати закривають критичну доказову прогалину, забезпечать локалізоване обґрунтування для оновлення протоколів спостереження та створять можливість підвищити якість і доступність трансплантаційної допомоги в Україні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна концепція та дослідницька схема

Дисертаційний цикл реалізований як одноцентрова програма, що тривала з 1 вересня 2022 р. по 31 липня 2025 р. у Державному некомерційному підприємстві «Інститут серця» МОЗ України в Києві. До нього увійшли чотири послідовні фрагменти дослідження, об'єднані єдиною клініко-аналітичною платформою та спільним масивом первинних даних. Кількість учасників дослідження була обмежена кількістю виконаних процедур трансплантації серця у період з 2019 по 2025 рік. Першим етапом стали два ретроспективні когортні фрагменти дослідження, що охопили повну серію із 112 послідовних ортотопічних трансплантацій серця, виконаних у 2019-2025 рр. і дозволили визначити спектр кардіоваскулярних ускладнень, їх зв'язок з метаболічним синдромом та іншими предикторами. Наступним кроком став «GLS-тригерний» субаналіз, у рамках якого серійне вимірювання глобальної поздовжньої деформації (GLS) виконано у 50 реципієнтів для оцінки можливості скорочення кількості планових ендоміокардіальних біопсій. На завершальному, проспективному етапі 25 пацієнтів протягом першого року після ОТС пройшли комплексну кардіо-MPT із кількісним картуванням T1/T2/ECV для підтвердження діагностичної цінності мультипараметричної серцево-судинної MPT (CMP) візуалізації. Така каскадна структура забезпечила безперервний дослідницький ланцюг від широкого скринінгу до високоточних методів.

2.2. Етичні засади дослідження

Усі етапи роботи відповідають принципам Гельсінської декларації 2013 р. і керівництву Good Clinical Practice. Ретроспективні піддослідження

та «strain-тригерний» аналіз були схвалені локальною етичною комісією (протокол № 4-22/24 від 22.12.2024 р.) із відмовою від письмової інформованої згоди через повну анонімізацію даних, тоді як проспективне КМР-дослідження отримало окреме схвалення (протокол № 2-19/24 від 11.09.2024 р.), і всі учасники надали письмову інформовану згоду на участь в ньому.

2.3. Загальна характеристика популяції

Усім пацієнтам проводили трансплантацію серця за бікавальною методикою.

Бікавальний метод нині вважається сучасним варіантом ортотопічної трансплантації серця, за якого верхня й нижня порожнисті вени зберігаються окремо та зшиваються з відповідними структурами трансплантата, на відміну від класичної біатріальної техніки. Така стратегія дає змогу точніше відновити анатомічну форму правого передсердя, що забезпечує більш природний венозний приплив і зменшує ймовірність ритмогенних ускладнень, насамперед післяопераційної фібриляції передсердь. Оперативне втручання починають із серединної стернотомії, після чого канюлюють верхню та нижню порожнисті вени й висхідну аорту для підключення апарата штучного кровообігу. Після кардіоплегії та видалення серця реципієнта послідовно формують анастомози: спочатку ліве передсердя, далі нижню порожнисту вену (*v. cava inferior*), верхню порожнисту вену (*v. cava superior*), потім легеневий стовбур і, нарешті, аорту.

Такий підхід надає кілька клінічно важливих переваг. По-перше, він дає змогу повністю зберегти довжину правого передсердя донора, що покращує анатомічну сумісність шлуночка й передсердя. По-друге, методика мінімізує ризик венозного застою, знижує частоту післяопераційних аритмій (особливо фібриляції передсердь) і забезпечує

швидше та стабільніше відновлення гемодинаміки в ранньому післяопераційному періоді.

Протокол інтраопераційної імуносупресії мав наступний вигляд:

- Метилпреднізолон 500 мг в/в крапельно на 100 мл NaCl 0.9% до індукції в анестезію та 500 мг в/в болюсно перед зняттям затискача з аорти;
- Тимоглобулін 1,25 мг/кг на 50мл NaCl 0.9% на шприцевому насосі зі швидкістю 3-5 мл/год.

Пацієнти отримували наступну схему імуносупресії у післяопераційному періоді (Таблиця 2.1):

Таблиця 2.1.

Схема імуносупресії у післяопераційному періоді

	1 доба	2 доба	3 доба і далі
Метил-преднізолон	125 мг – в/в тричі на добу	0,8мг/кг/добу – per os розділити на 2 прийоми	0,8мг/кг/добу – зменшувати дозу на 4 мг щодня спочатку вечірню до повної відміни, потім ранкову до 6-8 мг/добу
Такролімус	0,03 мг/кг per os двічі на добу	під контролем рівня такролімуса	
Мікофенолата мофетил	1 гр per os двічі на добу за умови зберігання нормального рівня лейкоцитів та відсутності ознак інфекції		

2.4. Матеріали та методи дослідження щодо визначальних чинників довгострокових результатів ортотопічної трансплантації серця.

Критерії залучення: вік реципієнта ≥ 18 років, ізольована трансплантація серця, доступна повна клінічна документація та щонайменше одне контрольне відвідування після виписки. Пацієнтів із комбінованими трансплантаціями (серце-легені тощо) або повторною ОТС не включали.

Протокол дослідження попередньо схвалено Локальною етичною комісією ДУ «Інститут серця МОЗ України» (протокол № 4-22/24 від 22.12.2024 р.) з відмовою від письмової інформованої згоди у зв'язку з ретроспективним характером та повною анонімізацією даних; дослідження відповідає Гельсінській декларації 2013 р.

В якості джерел даних використано паперові та електронні історії хвороби реципієнтів і донорські протоколи Українського центру трансплант-координації.

Оцінювали чотири кардіологічні ускладнення впродовж повного фоллоу-апу (медіана 3,7 року), які стали кінцевими точками даного дослідження. Їх критерії наведено нижче:

1. Первинна дисфункція графта (ПДГ) — згідно з консенсусом ISHLT 2014 з доповненнями (Таблиця 2.2 та 2.3) (Kobashigawa et al., 2014).
2. Гостре відторгнення — біопсія $\geq 2R$ або $pAMR \geq 1$ (ISHLT 2021) із клінічним/імуногістохімічним підтвердженням (Peled et al., 2024).
3. Васкулопатія коронарних артерій трансплантованого серця (BTC) — ангіографічні критерії $ISHLT \geq CAV1$ (Mehra et al., 2010).
4. Клінічно значущі аритмії — рання/пізня фібриляція чи тріпотіння передсердь, шлуночкові тахіаритмії ≥ 30 с чи потреба імплантації постійного кардіостимулятора з приводу слабкості синусового вузла чи атріовентрикулярної блокади.

Таблиця 2.2.

**Критерії діагностики та класифікації первинної дисфункції
графта**

Ступені важкості первинної дисфункції графта (ПДГ)		
1. ПДГ-ЛШ:	<i>Легка ПДГ-ЛШ</i> (необхідна наявність одного з наступних критеріїв):	ФВЛШ $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК > 20 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години, та вимагає низьких доз інотропів (< 25 балів за ШІВ).
	<i>Помірна ПДГ-ЛШ</i> (необхідна наявність одного критерію з I та одного критерію з II):	I. Один з наступних критеріїв: ФВЛШ $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК > 20 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години II. Один з наступних критеріїв: Високі дози інотропів – > 25 балів за ШІВ Встановлення ВАБК (не залежно від доз інотропів)
	<i>Важка ПДГ-ЛШ</i>	Залежність від пристрою механічної підтримки кровообігу, спрямованого на лівошлуночкову або бівентрикулярну підтримку (ЕКМО).
2. ПДГ-ПШ:	<i>Легка ПДГ-ПШ</i>	I. Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК

(необхідна наявність усіх критеріїв)	< 15 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ² ; ТПГ < 15 мм. рт. ст., та/або ТЛАСис < 50 мм. рт. ст. II. Вимагає низьких доз інотропів (<25 балів за ШІВ).
<i>Помірна ПДГ-ПШ</i> (необхідна наявність усіх критеріїв)	I. Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ² ; ТПГ < 15 мм. рт. ст., та/або ТЛАСис < 50 мм. рт. ст. II. Вимагає високих доз інотропів (>25 балів за ШІВ).
<i>Важка ПДГ-ПШ</i>	Потреба у ЕСМО з приводу ПШНД.

Примітки: * ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ЦВТ – центральний венозний тиск, ТЗЛК – тиск заклинювання легеневих капілярів, CI – серцевий індекс, ТПГ – транспульмонарний градієнт, ТЛАСис – систолічний тиск у легеневій артерії, ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація. ** – ШІВ – шкала інотропів та вазопресорів.

Підрахунок кількості балів за Шкалою інотропів та вазоактивних препаратів (ШІВ) вівся за допомогою Таблиці 2.3., що містить дані про актуальні для України препарати (Belletti et al., 2021).

Таблиця 2.3.

ШІВ 2020р				
100	* дозу	Адреналіну	мкг/кг/хв	+
100	* дозу	Норадреналіну	мкг/кг/хв	+
50	* дозу	Левосимендану	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Мілринону	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Фенілефрину	мкг/кг/хв	+

1	* дозу	Добутаміну	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Допаміну	мкг/кг/хв	

Для обробки результатів спершу здійснили описову статистику. Категоріальні змінні подавали як абсолютну кількість і відсоток, а неперервні — як середнє $\pm$ стандартне відхилення або як медіану з міжквартильним інтервалом, залежно від того, чи відповідав розподіл критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння груп використовували χ^2 -тест або точний тест Фішера (для бінарних показників) і двовибірковий t-тест при нормальному розподілі чи тест Манна-Вітні за його відсутності (для неперервних даних). Далі побудували чотири окремі логістичні регресії типу «forced entry», у які ввели всі клінічно важливі предиктори. Адекватність моделей перевіряли тестом Хосмера—Лемешоу; здатність розрізняти події оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC); мультиколінеарність — за індексом VIF (критичне значення > 5). Результати подано у вигляді скоригованих відношень шансів з 95 % довірчими інтервалами; двобічне $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Усі розрахунки виконували в JASP версії 0.18.1.

2.5. Матеріали та методи фрагменту дослідження щодо поширеності та клінічних особливостей метаболічного синдрому в реципієнтів після ортотопічної трансплантації серця.

У це ретроспективне дослідження були включені всі випадки (112) ортотопічної трансплантації серця, виконані в Інституті серця МОЗ України в період з 2019 по 2024 рік. Критеріями виключення були необхідність одночасної трансплантації серця з іншими органами та вік реципієнтів менше 18 років.

Проводився збір антропометричних параметрів, вихідного та динамічного вимірювання артеріального тиску, даних анамнезу, етіології серцевої недостатності, наявності супутніх захворювань, початкових

ехокардіографічних даних (включаючи фракцію викиду лівого шлуночка та тиск у легеневій артерії), а також біохімічних маркерів, таких як NT-proBNP, креатинін, ліпідний профіль, рівень глюкози в крові, глікозильованого гемоглобіну та С-реактивного протеїну. Додатково оцінювали наявність метаболічного синдрому та показники виживання пацієнтів.

Діагноз метаболічного синдрому встановлювали, якщо реципієнти відповідали щонайменше трьом із п'яти критеріїв згідно з спільної заяви IDF/ANA/NHLBI/WHF/IAS/IASO щодо гармонізації визначення метаболічного синдрому (2009р) (Таблиця 2.4).

Таблиця 2.4.

**Критерії метаболічного синдрому згідно з Harmonizing the
metabolic syndrome: a joint interim statement
(IDF/NHLBI/ANA/WHF/IAS/IASO, 2009)**

Критерій	Порогове значення
Абдомінальне ожиріння - Окружність талії, см	Чоловіки > 94 Жінки > 80
Тригліцериди, ммоль/л	≥ 1,7
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	Чоловіки < 1,03 Жінки < 1,29
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	≥ 130/85
Глюкоза натще, ммоль/л; (+раніше встановлений ЦД 2)	≥ 5,6

Результати дослідження були представлені у вигляді середнього значення (M) ± стандартне відхилення (SD). У випадках ненормального розподілу даних результати були представлені у вигляді медіани (Me) та 1-го (Q25) і 3-го (Q75) квантилів – Me (Q25; Q75). Для нормально розподілених даних для визначення статистичної значущості

використовувався t-критерій Стюдента, а для даних з ненормальним розподілом – U-критерій Манна-Уїтні. Для аналізу категоріальних змінних, таких як частота післяопераційних ускладнень в обох групах, використовувався критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера (за необхідності). Аналіз виживаності проводився за допомогою методу Каплана-Мейєра, а порівняння груп – за допомогою тесту Лог-ранк. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. Усі статистичні розрахунки проводилися за допомогою програмного забезпечення JASP версії 0.19.

2.6. Матеріали та методи фрагменту дослідження щодо глобальної повздовжньої деформації лівого шлуночка як тригера проведення діагностичної біопсії після трансплантації серця.

У рамках ретроспективного когортного дослідження, виконаного в ДНП «Інститут серця» МОЗ України з серпня 2022 р. по грудень 2024 р., проаналізовано дані 50 пацієнтів, яким проведено ортотопічну трансплантацію серця. Протокол було схвалено біоетичним комітетом установи; з огляду на ретроспективний дизайн і повну анонімізацію інформації письмову інформовану згоду не вимагали. Дослідження відповідає вимогам Гельсінської декларації (2013).

Вибірку сформували дорослі реципієнти, госпіталізовані планово для ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) з метою рутинного скринінгу відторгнення. Не включали осіб, у яких раніше відзначалися клінічно значущі епізоди відторгнення, що потребували корекції імуносупресії.

Учасників розподілили на три групи:

- Група 0R (контроль, $n = 25$): нормальна гістологічна картина (0R + pAMR0), відсутність ехокардіографічних змін і клінічних проявів відторгнення в анамнезі.

- Група 1R (n = 15): згідно з результатами ЕМБ діагностовано гостре клітинне відторгнення ступеня 1R за класифікацією ISHLT; клінічно значущого відторгнення раніше не спостерігали.
- Група 2R (n = 10): за даними ЕМБ підтверджено гостре клітинне відторгнення ступеня 2R; в анамнезі також не було епізодів, що вимагали зміни імуносупресивної терапії.

Ендомиокардіальні біопсії із перегородкової ділянки правого шлуночка виконували досвідчені інтервенційні кардіологи через яремний або стегновий венозний доступ, забираючи щонайменше чотири зразки під час кожної процедури. Забір проводили як планово за протоколом післяопераційного нагляду центру, так і за наявності клінічних ознак можливого відторгнення.

Клітинне відторгнення класифікували за шкалою ISHLT (2004): 0R — відсутність відторгнення, 1R, 2R та 3R — легкий, помірний та тяжкий ступені відповідно. Гостре антитіло-опосередковане відторгнення визначали за консенсусом ISHLT (2011): pAMR0 — відсутність, pAMR1–pAMR3 — наявність процесу, підтверджена характерними гістопатологічними змінами та/або позитивним імуногістохімічним фарбуванням (CD68 чи Cd4) (Рисунки 2.1, 2.2).

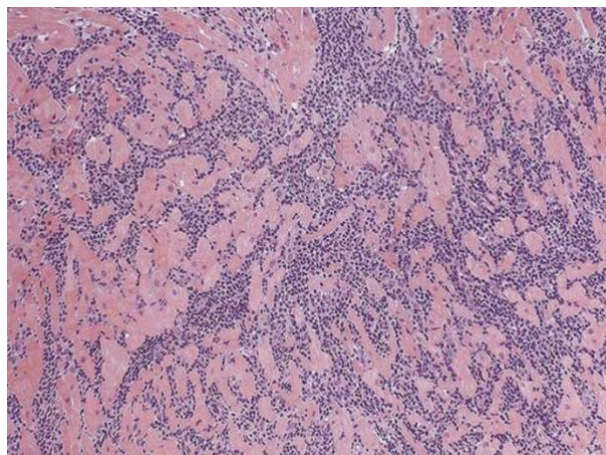


Рисунок 2.1. Гістологічна картина дифузного ураження міоцитів та порушенням нормальної архітекτονіки при гострому клітинному відторгненні ступеню 3R.

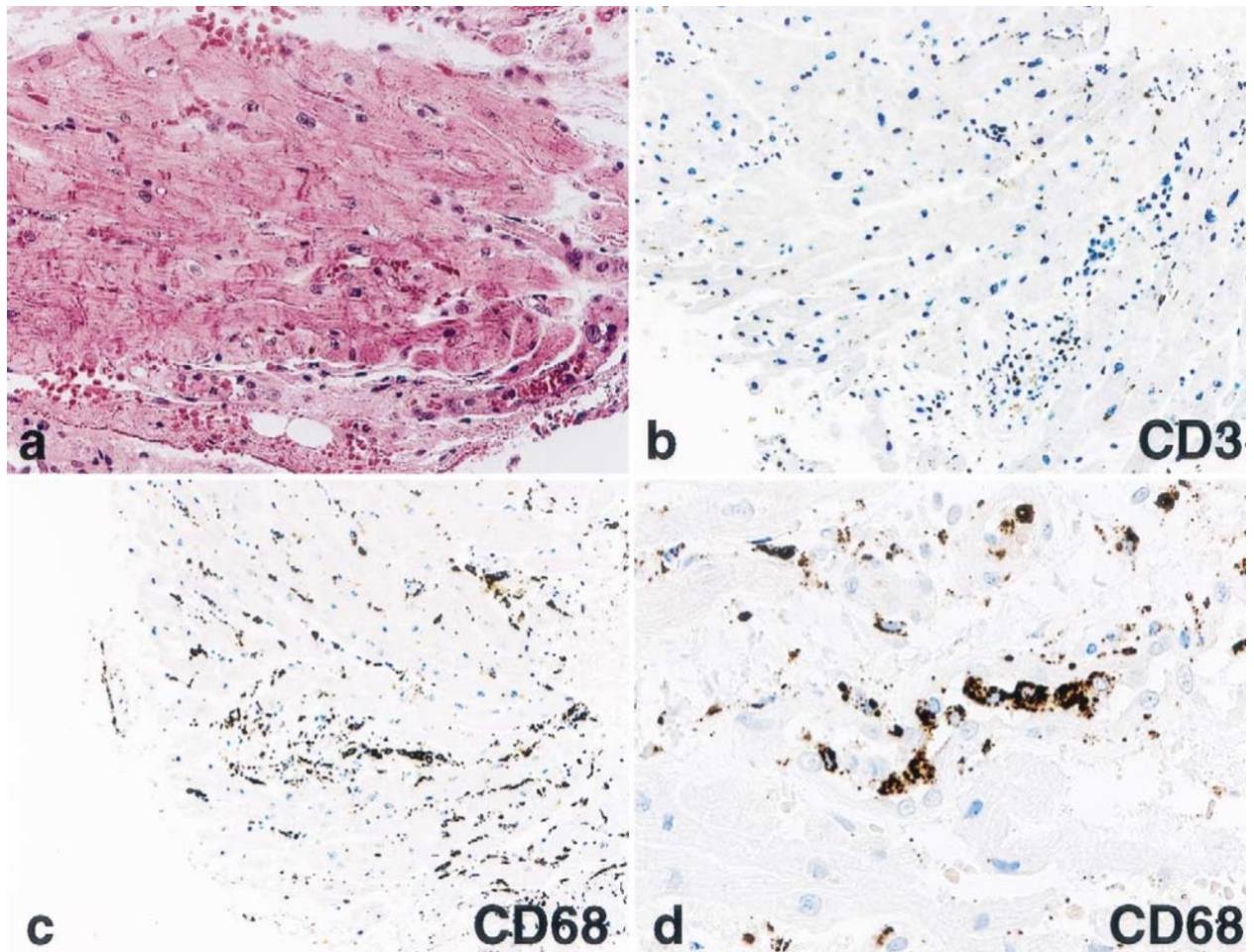


Рисунок 2.2. Антитіло-опосередковане відторгнення. а – забарвлення гематоксиліном-еозином, без вираженої запальної картини. b – імуногістохімічне забарвлення на CD3-позитивні Т-лімфоцити, видно лише незначне забарвлення. c, d – CD68 забарвлення показує значні макрофагальні інфільтрати в капілярах.

Ехокардіографічне обстеження виконували на ультразвуковій платформі Vivid 9 (GE Vingmed Ultrasound AS, Гортен, Норвегія) з кардіологічним фазованим датчиком M5S 3,5 МГц. ЕхоКГ проводили протягом 24 годин після ендоміокардіальної біопсії та завжди до початку медикаментозної терапії відторгнення.

Стандартні показники реєстрували згідно з актуальними рекомендаціями. Фракцію викиду лівого шлуночка розраховували двоплощинним методом Сімпсона в апікальних чотири- й двокамерних зрізах (Рисунок 2.3.). Для спекл-трекінг-аналізу відбирали серцевий цикл із найвищою якістю зображення. Глобальну поздовжню деформацію (GLS) оцінювали у трьох апікальних проєкціях. Область інтересу коригували вручну до оптимальної посадки; сегменти з неякісним трекінгом виключали. Якщо відбраковували більше одного сегмента, зображення не підлягало подальшій обробці. Піковий середній GLS обчислювали як середнє арифметичне пікових глобальних деформацій, отриманих у доступних апікальних позиціях (Рисунок 2.4.).



Рисунок 2.3. Підготовка до проведення спекл-трекінг ехокардіографії: виведення необхідних позицій із задовільною якістю візуалізації та одночасною реєстрацією ЕКГ.

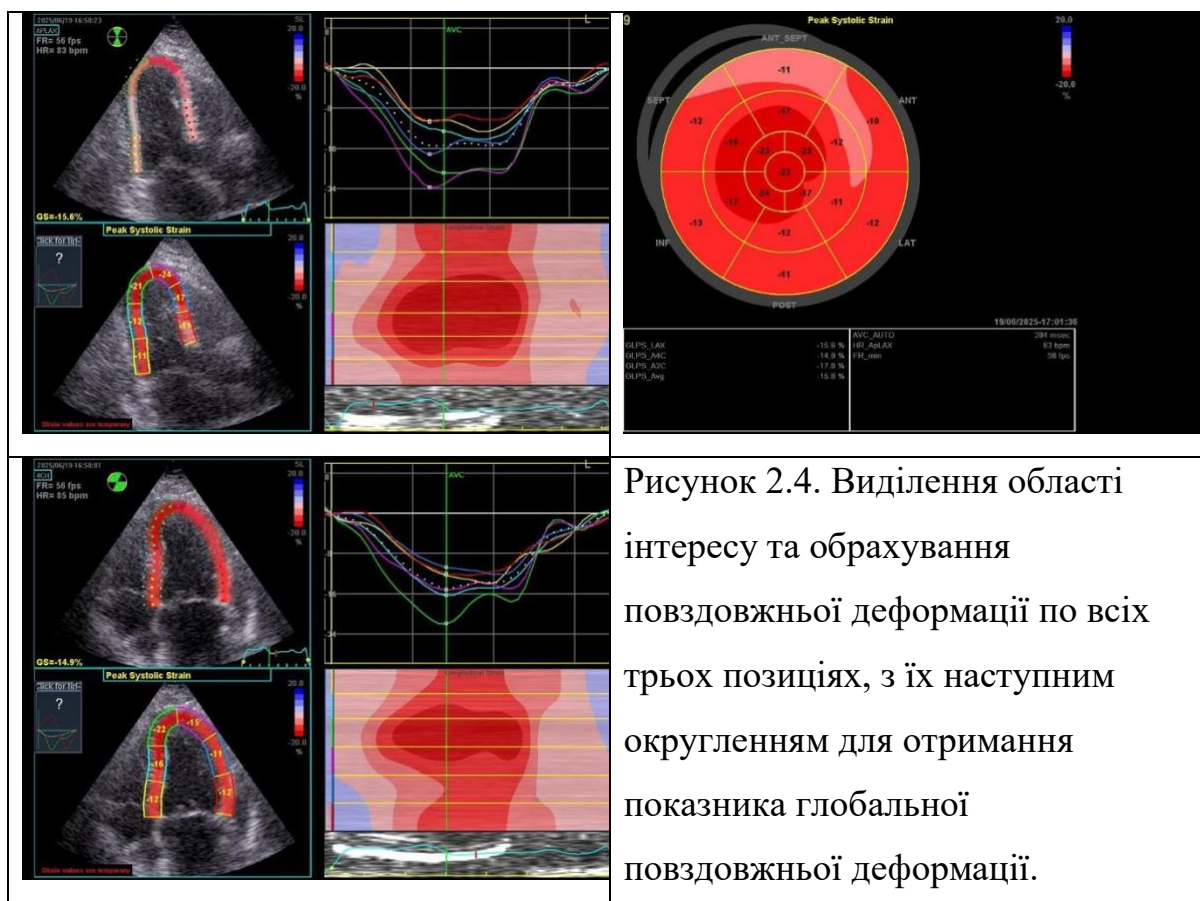


Рисунок 2.4. Виділення області інтересу та обрахування повздовжньої деформації по всіх трьох позиціях, з їх наступним округленням для отримання показника глобальної повздовжньої деформації.

Кількісні показники надавали у форматі «середнє $\pm$ стандартне відхилення», тоді як категоріальні дані наведено у вигляді абсолютних чисел і відсоткових часток. Рівень статистичної значущості встановлено на порозі $p < 0,05$. Для оцінки діагностичної здатності змінних виконували аналіз «крива чутливість/специфічність» (ROC), розраховуючи площу під кривою (AUC) разом із 95-відсотковим довірчим інтервалом. Оптимальні порогові значення визначали за індексом Юдена (чутливість + специфічність $- 1$). Додатково наводили чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичні цінності та загальну точність тесту. Весь статистичний обрахунок здійснювали у JASP версії 0.19.3 та XLSTAT 2025.1.1.

2.7. Матеріали та методи фрагменту дослідження щодо серцево-судинної магнітно-резонансної томографії як неінвазивного інструменту для моніторингу відторгнення у пацієнтів з трансплантацією серця.

У проспективному дослідженні, проведеному в ДНП «Інститут серця» МОЗ України з листопада 2024 р. по квітень 2025 р., взяли участь 25 реципієнтів серця. Протокол затвердила локальна біоетична комісія, а кожен учасник підписав інформовану згоду.

До вибірки включали дорослих пацієнтів, у яких від ортотопічної трансплантації минуло не більше 12 місяців. Набір відбувався під час планової госпіталізації для ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ), що виконувалася з метою рутинного скринінгу відторгнення.

Не допускали до дослідження осіб із протипоказаннями до магнітно-резонансної томографії (імплантований кардіостимулятор чи дефібрилятор) або до контрастування гадолінієм (рівень сироваткового креатиніну понад 200 мкмоль/л).

Учасників розділили на дві підгрупи. Група А ($n = 10$) складалася з пацієнтів, у яких за даними ЕМБ виявлено гостре клітинне відторгнення ступеня 2R за класифікацією ISHLT. Контрольна група В ($n = 15$) включала реципієнтів із нормальною гістологічною картиною (0R + pAMR0) і відсутністю ехокардіографічних відхилень.

Сканування виконували на 1,5-T магнітно-резонансному томографі Canon Vantage ELAN (Canon Medical Systems, Отавара, Японія) із використанням комбінації котушок Octave SPEEDER Spine (9 каналів) та Atlas SPEEDER Body (12 каналів) сумарною кількістю 21 канал та безперервним 4-канальним ЕКГ-синхронізатором (Рисунок 2.5.).

Перед обстеженням пацієнти дотримувалися щонайменше двогодинного голодування й утримувалися від кофеїну або інших метилксантинів протягом 12 год; β -блокатори й нітрати не застосовували, аби не змінити нативні значення T1/T2. Попередньо проводилось коротке тренування затримки дихання ($\approx 8\text{--}10$ с).

Після поліпроекційних локаторних сканів в трьох площинах проводили ретроспективно синхронізовані кінематографічні bSSFP-серії

(TR/TE 3,7/1,85 мс; flip 60°; ширина смуги 130,2 кГц; воксель $1,26 \times 2,5 \times 10$ мм; міжзрізовий інтервал 2 мм). Уздовж довгої осі отримували 2-, 3- та 4-камерні проєкції; по короткій осі — 12 суміжних зрізів від основи до верхівки. Об'ємні показники та фракції викиду лівого й правого шлуночків аналізували у Medis Suite 4.0.56.4

Нативне T1-картування міокарда проводили наступним чином: у кінці діастоли в серединному короткому зрізі застосовували модифіковану інверсійно-відновну послідовність MOLLI 5(3)3 із bSSFP-зчитуванням (TR/TE 4,2/1,6 мс; flip 13°; початкове TI 140 мс з кроком 80 мс; FoV 400×400 мм; матриця 110×192 ; воксель $3,63 \times 2,08 \times 10$ мм; паралельне кодування $\times 2$).

Для оцінки T2 застосовували мульти-ехо імпульсна послідовність польового ехо (fast field echo), яка сканувалась в моменти затримки дихання. У тому самому зрізі реєстрували 3 ехо-сигнали (3 ехо-сигнали із кроком 31 мс, початкове TE 1,3 мс, TE_{eff} = 24 мс, TR 3,9; крок ехо-сигналу 10 мс; кут повороту (flip) 13°) у тій же позиції: воксель $3,12 \times 2,5 \times 8$ мм, ширина діапазону 488,2 Гц/піксель. По-піксельні карти T2 побудовано із застосуванням програмного пакету Medis Suite 4.0.56.4.

Обчислення позаклітинного об'єму (ECV) проводили наступним чином: одразу після нативних картувань вводили однократний болюс гадобутролу (0,1 ммоль/кг; швидкість 2 мл/с, промивання 20 мл фізіологічного розчину). Через 10 хв виконували постконтрастний MOLLI-знімок за схемою 4(1)3(1)2 у тій же площині. Перед цією серією відбирали 2 мл венозної крові для визначення гематокриту (Sysmex XN-1000). ECV обчислювали за формулою:

$$ECV = (1 - \text{гематокрит}) * [(1/\text{пост-контраст } T1_{\text{міокарду}} - 1/\text{нативний } T1_{\text{міокарду}}) / (1/\text{пост-контраст } T1_{\text{крові}} - 1/\text{нативний } T1_{\text{крові}})].$$

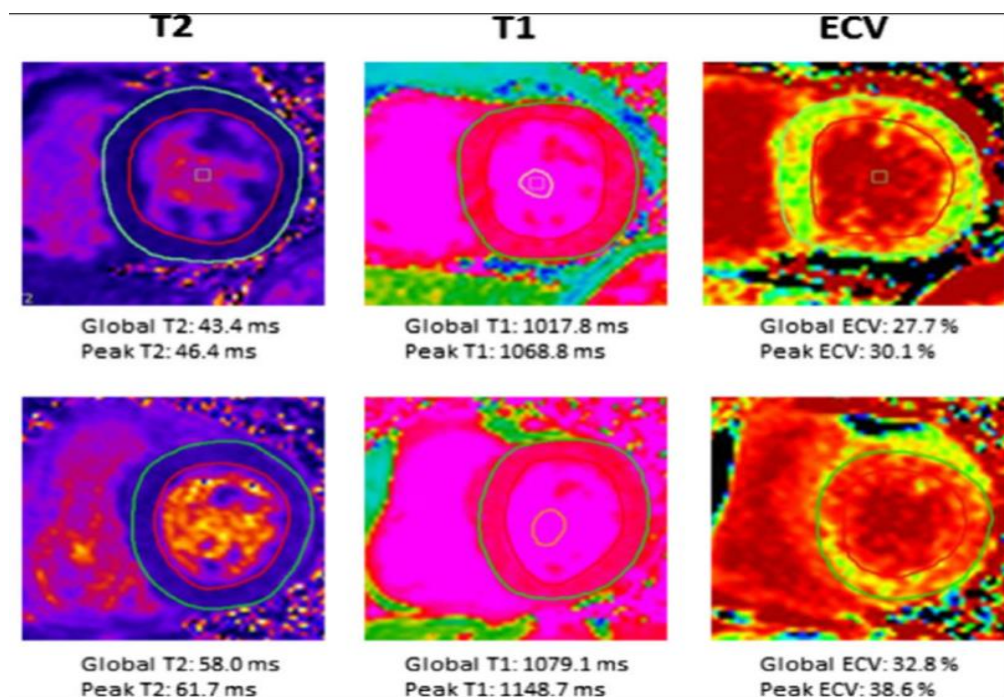


Рисунок 2.5. Порівняння результатів T1, T2, та ECV у пацієнта без патології (верхній ряд зображень) та у пацієнта після трансплантації серця (нижній ряд зображень).

ЕМБ забирались за тією ж методикою, як і в попередньому дослідженні.

Кількісні показники наведено як медіану та міжквартильний діапазон [Q1–Q3], тоді як категоріальні — у вигляді абсолютних частот і відсотків. Статистичну значущість установлювали на рівні $p < 0,05$. Для оцінки діагностичної спроможності виконали ROC-аналіз, обчисливши площу під кривою (AUC) разом із 95 % довірчим інтервалом. Оптимальні граничні значення визначали за індексом Юдена (чутливість + специфічність – 1). Додатково подано чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичні цінності, а також точність тесту. Останню визначали як частку коректно класифікованих випадків (сума істинно-позитивних і істинно-негативних) від загальної кількості обстежених. Усі розрахунки виконано в JASP v 0.19.3 та XLSTAT 2025.1.1.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ РЕЦИПІЄНТІВ, ЇХ ДОНОРІВ ТА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ ЧИННИКІВ. УСКЛАДНЕННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДУ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПРЕДИКТОРІВ ЦИХ УСКЛАДНЕНЬ.

3.1. Вступ

Незважаючи на досягнення в галузі хірургічних втручань, імуносупресивної терапії та перфузійних технологій, рання летальність і пізні ускладнення залишаються серйозними перешкодами для успішного проведення ортотопічної трансплантації серця (ТС). Основною причиною смертності протягом першого місяця після операції є первинна дисфункція трансплантата (ПДГ), тоді як у віддаленому післяопераційному періоді ключовий вплив на якість та тривалість життя мають гострі епізоди відторгнення, порушення ритму серця та розвиток васкулопатії коронарних артерій трансплантованого серця (ВТС) (Wilhelm, 2015).

Масштабні багатоцентрові дослідження вказують на наявність низки чинників ризику, серед яких вік донора понад 50 років та тривалість холодової ішемії понад 240 хвилин суттєво погіршують прогноз трансплантата, збільшуючи частоту розвитку первинної дисфункції графта і васкулопатії трансплантованого серця (Jernryd et al., 2025b). Паралельно відзначається стрімке зростання поширеності метаболічного синдрому (МС) і післятрансплантаційного цукрового діабету — до 50 % упродовж першого року після ТС, що супроводжується подвоєнням ризику виникнення ВТС і зниженням однорічної виживаності. З огляду на особливий клініко-демографічний профіль української популяції

реципієнтів — зокрема вищий середній вік, домінування ішемічної кардіоміопатії та значну поліморбідність — виникає потреба в дослідженні локальних чинників, що визначають результати трансплантації, оскільки широко визнані міжнародні моделі ризику можуть не враховувати специфіку національного донорського ресурсу та особливості періопераційного супроводу.

На сьогодні в Україні сформовано найбільшу одноцентрову ретроспективну когорту, що охоплює 112 послідовних випадків ортотопічної трансплантації серця, виконаних у період з 2019 по 2025 рік. Це відкриває унікальну можливість для узагальнення національного клінічного досвіду, ідентифікації ключових факторів, які впливають на віддалену життєздатність трансплантата, та вдосконалення критеріїв добору донорів і реципієнтів, а також алгоритмів післяопераційного нагляду.

Метою цього фрагменту є визначення частоти основних кардіологічних ускладнень — первинної дисфункції графта, гострого відторгнення, васкулопатії трансплантованого серця і порушень ритму — у найбільшій національній когорті пацієнтів після ТС, а також встановлення незалежних предикторів кожного з цих ускладнень із фокусом на вплив метаболічного синдрому та цукрового діабету.

3.2. Аналіз даних реципієнтів

У рамках дослідження було зібрано детальну інформацію про чинники з боку реципієнта (представлені в Таблицях 3.1–3.5), параметри донора (Таблиця 3.6), а також ключові інтраопераційні показники (Таблиця 3.7).

Таблиця 3.1.

Демографічні показники реципієнтів*

Показник	Частота
Чоловіча стать, n (%)	95 (84,8 %)
Вік, роки, Me (Q1;Q3)	45 (37; 54)
Маса тіла, кг, середнє $\pm$ SD	79,0 $\pm$ 17,5
Зріст, см, середнє $\pm$ SD	173,0 $\pm$ 10,8
ІМТ, кг/м ² , середнє $\pm$ SD	26,2 $\pm$ 4,9
ППТ, м ² , середнє $\pm$ SD	1,93 $\pm$ 0,27

Примітки: * – ІМТ – індекс маси тіла, ППТ – площа поверхні тіла.

У розглянутій когорті реципієнтів переважали чоловіки — 95 осіб, що становило 84,8 % усіх пацієнтів, що узгоджується з відомими епідеміологічними тенденціями домінування чоловічої статі серед кандидатів на ортотопічну трансплантацію серця. Медіана віку склала 45 років із міжквартильним розмахом 37–54 роки, що свідчить про відносно молоду популяцію, у якій кардіоміопатії та термінальна серцева недостатність розвиваються на тлі активного працездатного віку. Середня маса тіла пацієнтів дорівнювала 79,0 $\pm$ 17,5 кг, а середній зріст — 173,0 $\pm$ 10,8 см, що разом формувало середній індекс маси тіла 26,2 $\pm$ 4,9 кг/м²; таким чином більшість реципієнтів знаходилася в межах надмірної маси тіла, але без яскраво вираженого ожиріння. Розрахована площа поверхні тіла становила в середньому 1,93 $\pm$ 0,27 м², що відповідає типовим величинам для дорослого населення й важливе для коректного дозування інотропної та імуносупресивної терапії. Загалом наведені демографічні

характеристики свідчать про клінічно однорідну, переважно чоловічу та метаболічно помірно навантажену групу реципієнтів.

Таблиця 3.2.

Кардіологічні фактори%

Фактор	Частота
Артеріальна гіпертензія, n (%)	
- Відсутня	85 (75,9 %)
- 1 ст.	5 (4,5 %)
- 2 ст.	5 (4,5 %)
- 3 ст.	17 (15,2 %)
Ожиріння, n (%)	
- Відсутнє	85 (75,9 %)
- 1 ст.	23 (20,5 %)
- 2 ст.	4 (3,6 %)
Тютюнопаління, n (%)	29 (25,9 %)
Фібриляція передсердь, n (%)	28 (25,0 %)
Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, n (%)	10 (8,9 %)
Цукровий діабет, n (%)	10 (8,9 %)
Хронічна ниркова недостатність, n (%)	16 (14,3 %)
Асцит, n (%)	22 (19,6 %)

Метаболічний синдром, n (%)	51 (45,5 %)
Стадія ХСН, n (%)	
- II А	36 (32,1 %)
- II Б	57 (50,9 %)
- III	19 (17,0 %)
Етіологія ХСН, n (%)	
- ДКМП	69 (61,6 %)
- ІКМП	31 (27,7 %)
- Інше	12 (10,7 %)
Кількість госпіталізацій, n, медіана (IQR)	3 (1; 5)
Роки хвороби, років, медіана (IQR)	5,0 (2,0; 9,0)

Примітки: * – ХСН – хронічна серцева недостатність.

Кардіологічний профіль реципієнтів свідчить про високу коморбідність і метаболічне навантаження, характерні для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю, що очікують трансплантації. Артеріальна гіпертензія була діагностована у чверті когорти: домінували пацієнти з тяжкою (3-го ступеня) формою (15,2 %), тоді як помірні й легкі варіанти становили по 4,5 %. Отже, хоча більшість хворих (75,9 %) не мала зареєстрованої гіпертензії, кожен сьомий пацієнт знаходився у стані вираженого гемодинамічного стресу, що може ускладнювати періопераційне ведення.

Надмірна вага й ожиріння фіксувалися у 24,1 % реципієнтів, причому переважав I ступінь (20,5 %); разом із цим практично половина когорти (45,5 %) відповідала критеріям метаболічного синдрому. Такий контраст

підкреслює роль абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності та дисліпідемії як прихованих компонентів метаболічного навантаження, що не завжди відбиваються на індексі маси тіла, але є принципово важливими для прогнозу після трансплантації.

Супутні фактори серцево-судинного ризику зустрічалися відносно часто: тютюнопаління в анамнезі мав кожен четвертий пацієнт (25,9 %), фібриляцію передсердь — 25,0 %, а повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса — 8,9 %. Наявність цукрового діабету (8,9 %) та хронічної ниркової недостатності (14,3 %) додатково посилювала комплексність періопераційної оцінки й ризик розвитку післятрансплантаційних ускладнень. У п'ятій частини вибірки (19,6 %) виявлено асцит, що непрямо вказує на декомпенсацію правих відділів серця та виражену застійну симптоматику.

Розподіл за стадіями хронічної серцевої недостатності (ХСН) демонстрував переважання II Б стадії (50,9 %) над II А (32,1 %) та III (17,0 %), підтверджуючи виражені структурно-функціональні зміни міокарда перед трансплантацією. Етіологічно домінували дилатаційна кардіоміопатія (61,6 %) та ішемічна кардіоміопатія (27,7 %), тоді як інші причини (зокрема, вроджені або запальні) становили лише 10,7 %. Такий етіологічний спектр відображає сучасні тенденції домінування ішемічних та ідіопатичних процесів серед кандидатів на ТС.

Медіана кількості госпіталізацій за час спостереження склала 3 (1; 5), що підкреслює високу медичну потребу й значне ресурсне навантаження на систему охорони здоров'я, тоді як медіана тривалості захворювання до моменту трансплантації становила 5 (2; 9) років. Такі строки свідчать про прогресуючий перебіг кардіоміопатій і підтверджують необхідність своєчасної стратифікації пацієнтів у лист очікування.

У сукупності наведені дані характеризують популяцію реципієнтів як метаболічно обтяжену, з високою частотою дилатаційної етіології й

множинних судинних та нефрологічних супутніх станів, що диктує потребу в комплексному підході до передопераційної оптимізації, зокрема корекції метаболічного синдрому, контролю гіпертензії та ведення супутньої ниркової дисфункції.

Таблиця 3.3.

Доопераційні ехокардіографічні показники*

Показник	Значення
КДО ЛШ, мл, середнє $\pm$ SD	267,82 $\pm$ 96,45
КСО ЛШ, мл, середнє $\pm$ SD	219,71 $\pm$ 104,31
ФВ ЛШ, %, середнє $\pm$ SD	20,42 $\pm$ 8,68
TAPSE, мм, середнє $\pm$ SD	14,16 $\pm$ 5,05
Діаметр НПВ, см, середнє $\pm$ SD	2,19 $\pm$ 0,45
Колабування НПВ, см, середнє $\pm$ SD	1,82 $\pm$ 0,92
Товщина ЛШ, см, середнє $\pm$ SD	0,83 $\pm$ 0,27
Рідина у перикарді	16 (14,3 %)
Рідина у плеврі	27 (24,1 %)

Примітки: * – КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane excursion (систолічна екскурсія площини кільця трикуспідального клапана), НПВ – нижня порожниста вена, ЛШ – лівий шлуночок.

Ехокардіографічне обстеження напередодні трансплантації засвідчило виражене ремоделювання та тяжку дисфункцію обох шлуночків. Середній кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка становив 267,8 $\pm$ 96,5

мл, а кінцево-сistolічний — $219,7 \pm 104,3$ мл, що майже вдвічі перевищує нормальні референтні межі й віддзеркалює значну дилатацію порожнини. На тлі такого розширення фракція викиду лівого шлуночка була критично низькою ($20,4 \pm 8,7$ %), підтверджуючи грубе зниження скоротливої здатності міокарда та відповідність пацієнтів класу тяжкої систолічної серцевої недостатності.

Показник систолічної екскурсії площини кільця трикуспідального клапана (TAPSE) у середньому дорівнював $14,2 \pm 5,1$ мм, тобто перебував нижче порогового значення 17 мм, яке асоціюється з правошлуночковою дисфункцією. Це вказує, що у більшості реципієнтів одночасно з лівошлуночковим ураженням була наявна й суттєва недостатність правого шлуночка, що має важливе прогностичне значення для раннього післяопераційного періоду.

Нижня порожниста вена була помірно розширена (середній діаметр $2,19 \pm 0,45$ см) із колабуванням $1,82 \pm 0,92$ см, що свідчить про підвищений центральний венозний тиск і системний венозний застій. Товщина стінки лівого шлуночка залишалася відносно невеликою ($0,83 \pm 0,27$ см), тобто попри дилатацію гіпертрофія не сформувалася, що характерно для дилатаційної кардіоміопатії без вираженого післянавантаження.

Перикардіальний випіт виявлено у 14,3 % пацієнтів, а плевральний — у 24,1 %. Наявність цих екстракардіальних проявів підтверджує декомпенсацію кровообігу та збільшує ризик ранніх післятрансплантаційних ускладнень.

Таким чином, доопераційна ехокардіографічна картина характеризується тяжкою бікамерною дисфункцією, значним дилатаційним ремоделюванням та системним венозним застоєм, що відображає кінцеву стадію серцевої недостатності й визначає високу клінічну складність цієї когорти реципієнтів.

Таблиця 3.4.

Доопераційні гемодинамічні параметри реципієнтів*

Параметр	Значення
Середній тиск у ЛА, мм рт. ст., середнє $\pm$ SD	38,8 $\pm$ 16,7
Тиск заклинення ЛА, мм рт. ст., середнє $\pm$ SD	29,0 $\pm$ 4,8
Легеневий судинний опір, од. Вуда медіана (IQR)	4 (3; 5)
ЛГ II та III ст, n (%)	51 (45,5%)

Примітки: * – ЛА – легенева артерія, ЛГ – легенева гіпертензія.

Гемодинамічна характеристика реципієнтів засвідчила наявність вираженої легеневої гіпертензії (ЛГ) змішаного генезу. Середній тиск у легеневій артерії до операції становив $38,8 \pm 16,7$ мм рт. ст., тобто суттєво перевищував діагностичний поріг у 25 мм рт. ст. і відповідав середньому ступеню ЛГ. Водночас тиск заклинення легеневої артерії був підвищеним ($29,0 \pm 4,8$ мм рт. ст.), що відображає значне зростання лівошлуночкового наповнення на тлі тяжкої систолічної дисфункції, раніше виявленої ехокардіографічно.

Медіана легеневого судинного опору (ЛСО) становила 4 (3; 5) од. Вуда, тобто більшість пацієнтів мали ЛСО вище цільового значення <3 од. Вуда, що потенційно підвищує ризик правошлуночкової недостатності в ранньому післятрансплантаційному періоді. У сукупності це відобразилося у високій частоті ЛГ II–III ступеня — 51 пацієнт (45,5 %). Тому майже половина когорти потребувала ретельної інтраопераційної стратегії з контролем післянавантаження на правий шлуночок, застосуванням інгаляційного NO та/або специфічних вазодилаторів для пом'якшення перехідного періоду після імплантації трансплантата.

Отже, доопераційні гемодинамічні дані доповнюють попередню картину тяжкої бівентрикулярної дисфункції: підвищення тиску

заклинення вказує на сумарний пост- та препосткапілярний характер ЛГ, тоді як помірно підвищений ЛСО формує додатковий ризик для правого шлуночка реципієнта та впливає на вибір фармакологічної та механічної підтримки у ранньому післяопераційному періоді.

3.3. Аналіз трансплантологічних факторів

Таблиця 3.5.

Трансплантологічні доопераційні фактори, n (%)*

Фактор	Частота
Потреба у інотропах та вазопресорах	48 (42,9%)
Потреба у ВАБК / ЕКМО	22 (19,6%)
Статус на листку очікування	
- I	12 (10,7 %)
- II	10 (8,9 %)
- III	47 (42,0 %)
- IV	7 (6,3 %)
- V	7 (6,3 %)
- VI	29 (25,9 %)

Примітки: * – ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Доопераційний трансплантологічний профіль реципієнтів віддзеркалює значну клінічну нестабільність та високу потребу в невідкладній підтримці серцевої діяльності. Майже половина хворих (42,9 %) потребувала тривалої інфузії інотропних чи вазопресорних препаратів, що свідчить про критично низький серцевий викид і неможливість

підтримувати адекватну перфузію лише за рахунок ендогенної гемодинаміки. Додатково 19,6 % пацієнтів уже перебували на механічній циркуляторній підтримці — внутрішньоаортальній балонній контрпульсації або ЕКМО, що підкреслює тяжкість гемодинамічної декомпенсації та потребу в екстреному підборі донорського органа.

Розподіл за статусами очікування демонструє переважання найкритичніших і водночас гетерогенних клінічних категорій. Найбільшу частку склав статус III (42,0 %), куди потрапляють пацієнти, стабілізовані високими дозами інотропів або внутрішньоаортальною балонною контрпульсацією без ЕКМО. Високою була й частка статусу VI (25,9 %) — групи, що характеризується прогресуючою серцевою недостатністю попри оптимальну медикаментозну терапію, але ще без потреби у невідкладній механічній підтримці. Разом ці дві категорії формують понад дві третини списку, що відображає як нагальність трансплантації, так і відсутність «запасу часу» на тривалу оптимізацію.

Статуси I та II (сумарно 19,6 %) представляють найтяжчі сценарії, коли пацієнти залежать від ЕКМО або потребують багатоорганної підтримки; хоча їх менше за абсолютною кількістю, саме ці хворі задають максимальні вимоги до логістики забору та імплантації органа. З іншого боку, статуси IV та V об'єднали лише 12,6 % когорти, тобто пацієнтів з відносною гемодинамічною стабільністю в межах тяжкої, але контрольованої серцевої недостатності.

Отже, сукупність даних свідчить про те, що більшість реципієнтів вступали до операційної з виражено порушеною системною гемодинамікою, значною залежністю від інотропної підтримки та частою потребою у механічних пристроях короткочасної допомоги. Така структура черги зумовлює високу періопераційну летальність і диктує необхідність ретельно продуманого протоколу правошлуночкової підтримки, раннього застосування інгаляційного оксиду азоту та мультидисциплінарної стратегії

післяопераційного ведення, аби мінімізувати ризик первинної дисфункції трансплантата й критичних ускладнень у перші дні після пересадки.

3.4. Аналіз донорських та інтраопераційних факторів

Таблиця 3.6.

Донорські фактори*

Фактор	Частота
Вік донора, років, Me (Q1;Q3)	50 (44; 56)
Чоловіча стать, n (%)	56 (50%)
Вага донора, кг, Me (Q1;Q3)	82,5 (75; 91)
Потреба у високих дозах симпатоміметиків (ШІВ > 25), n (%)	21 (18,8%)
Донор жіночої статі / Реципієнт чоловічої статі, n (%)	43 (38,4%)
Співвідношення ваги донора до ваги реципієнта, Me (Q1;Q3)	0,97 (0,9; 1,06)

Примітки: * – ШІВ – шкала інотропів та вазопресорів (Belletti et al., 2021).

Когорта донорів для операцій трансплантації серця характеризувалася помірно підвищеним віком і достатньо збалансованим гендерним складом. Медіана віку донорів становила 50 років (Q1-Q3: 44–56), тобто переважно використовувалися органи від донорів середнього віку, що, за даними сучасних реєстрів, не погіршує безпосередній прогноз, але потребує ретельнішої оцінки функції міокарда. Стать розподілилася порівну (50 % чоловіків), що мінімізує систематичний ризик статевої невідповідності, проте у 38,4 % випадків здійснено пересадження від жінки до чоловіка — комбінацію, яку низка досліджень асоціює з помірно вищою

частотою гострого відторгнення та первинної дисфункції трансплантата через потенційний дисбаланс маси міокарда й алоїмунну реактивність.

Соматичні параметри донорів відповідали потребам реципієнтів: медіана маси тіла склала 82,5 кг (75–91 кг), а співвідношення ваги донора до ваги реципієнта — 0,97 (0,90–1,06). Таким чином, більшість сердець трансплантувалися за правилами адекватного розміру (у межах 0,8–1,2); проте в чверті випадків донор був на 10 % легший за реципієнта, що теоретично збільшує навантаження на правий шлуночок і вимагає уважної гемодинамічної підтримки у ранньому постопераційному періоді.

Клінічна стабільність донорів була незадовільною: 18,8 % потребували високих доз симпатоміметиків (інотропна шкала > 25), що розцінюється як високий ризик ішемічно-реперфузійного ушкодження та дисфункції трансплантата. Сукупно це свідчить, що попри відносно зрілий вік, більшість донорських сердець походили від гемодинамічно контрольованих донорів, зі збереженою контрактильністю та адекватною ваго-розмірною відповідністю, що має позитивно позначитися на короткострокових післятрансплантаційних результатах і знижує імовірність ранньої правошлуночкової недостатності.

Таблиця 3.7.

Операційні фактори*

Фактор	Частота
Кардіохірургічні операції в анамнезі, n (%)	9 (8,0 %)
АКШ в анамнезі, n (%)	6 (5,4 %)
Клапанні операції в анамнезі, n (%)	3 (2,7 %)
Час ішемії, Me (Q1;Q3)	165 (143; 194)

Час штучного кровообігу, Me (Q1;Q3)	228 (209; 271)
Потреба в післяопераційному ЕКМО, n (%)	14 (12,5%)
Високі дози симпатоміметиків у післяопераційному періоді (ШІВ > 25) , n (%)	29 (25,9%)

Примітки: * –АКШ – аорто-коронарне шунтування, ШІВ – шкала інотропів та вазопресорів (Belletti et al., 2021), ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Інтраопераційний та ранньопісляопераційний профіль когорти віддзеркалює значну технічну складність трансплантацій і високі вимоги до післяопераційної гемодинамічної підтримки. Лише 8,0 % реципієнтів мали в анамнезі кардіохірургічні втручання, причому у 5,4 % це були операції коронарного шунтування, а у 2,7 % — клапанні протезування чи пластики. Таким чином, переважна більшість операцій виконувалася у пацієнтів без попередніх стернотомій, що спрощувало доступ, проте не знижувало загального ризику, обумовленого тяжкою двошлуночковою дисфункцією.

Медіана холодової ішемії становила 165 хвилин (143–194 хв), залишаючись у межах прийняттого клінічного діапазону (< 240 хв), але свідчила про неминучі логістичні затримки, притаманні трансплантації у воєнних умовах. Час штучного кровообігу був тривалим — медіана 228 хвилин (209–271 хв), що відображає складність анатомічної адаптації трансплантата до дилатованої грудної клітки реципієнта й необхідність ретельного гемостазу. Подовжена перфузія асоціюється з більшим ризиком системних запальних реакцій і коагулопатій, що може пояснювати подальшу потребу у високих дозах інотропів та вазопресорів.

У ранньому післяопераційному періоді 12,5 % пацієнтів потребували підтримки ЕКМО, що узгоджується з високою частотою легеневої гіпертензії та бівентрикулярної дисфункції, виявлених до операції.

Водночас кожен четвертий реципієнт (25,9 %) потребував інотропної терапії інтенсивністю понад 25 балів за інотропною шкалою, що підтверджує значне післяопераційне навантаження на правий шлуночок та системний судинний тонус. У сукупності ці показники засвідчують, що навіть за порівняно контрольованих тривалостей ішемії та перфузії, значна частина реципієнтів перебувала на межі гемодинамічної нестабільності, потребуючи агресивної фармакологічної та, за потреби, механічної підтримки для запобігання первинній дисфункції трансплантата та мультиорганим ускладненням.

3.5. Аналіз ускладнень операції трансплантації серця

Медіана спостереження становила 3,7 року (Q1;Q3 2,1–4,9). За цей час принаймні одне серйозне кардіологічне ускладнення зареєстровано у 66 % реципієнтів. Розподіл кінцевих точок подано у Таблиці 3.8.

Таблиця 3.8.

Ускладнення ТС

Первинна дисфункція графта	35 (31,3%)
Васкулопатія коронарних артерій траснплантованого серця	33 (29,5%)
Гостре відторгнення графта	37 (33%)
- Клітинно-опосередковане відторгнення	28 (25%)
- Антитіло-опосередковане відторгнення	9 (8%)
Аритмії	22 (19,6%)
- Надшлуночкові тахіаритмії	12 (13,4%)
- Шлуночкові тахіаритмії	6 (6,7%)

- Порушення провідності	4 (4,5%)
------------------------------	----------

У післятрансплантаційному періоді найчастішим ускладненням була первинна дисфункція трансплантата (ПДГ), яку діагностовано у 35 реципієнтів (31,3 %). Така частота відображає сумарний вплив вираженої доопераційної бівентрикулярної дисфункції, подовженого часу штучного кровообігу та високого легеневого післянавантаження, що раніше було зафіксовано в гемодинамічному профілі когорти. У майже третини пацієнтів (29,5 %) через декілька років після операції сформувалася васкулопатія коронарних артерій трансплантованого серця, що узгоджується з роллю метаболічного синдрому та порушень імунорегуляції, характерних для досліджуваної популяції.

Гострі епізоди відторгнення графта зареєстровано в 37 реципієнтів (33 %), причому переважала клітинно-опосередкована форма (25 %), тоді як антитіло-опосередковане відторгнення виникло у 9 пацієнтів (8 %). Такий розподіл вчергове підкреслює необхідність комбінованого морфологічного та серологічного моніторингу й потенційної оптимізації підтримувальної імуносупресії з урахуванням індивідуальних імунологічних ризиків.

Аритмічні події спостерігалися у 22 хворих (19,6 %). Переважали надшлуночкові тахіаритмії (13,4 %), що здебільшого виникали у ранньому післяопераційному періоді на тлі перикардіального подразнення й електролітних зрушень. Шлуночкові тахіаритмії реєструвалися рідше (6,7 %), але саме вони були потенційно летальними та потребували невідкладної антиаритмічної або електричної терапії. Порушення провідності (4,5 %) здебільшого обмежувалися транзиторними АВ-блокадами, однак у поодиноких випадках потребували імплантації постійного кардіостимулятора.

Таким чином, структура ускладнень відображає високу клінічну складність когорти й підтверджує, що лєвова частка несприятливих подій

зосереджується у межах тріади — ПДГ, гостре клітинно-опосередковане відторгнення та васкулопатія трансплантованого серця. Це визначає пріоритети подальшого дослідження предикторів, зокрема ролі метаболічного синдрому, легеневого судинного опору та доопераційної правошлуночкової функції у формуванні довгострокового прогнозу після трансплантації серця.

3.6. Аналіз факторів ризику розвитку ускладнень після ТС

При проведенні уніваріантного аналізу в χ^2 -тестах більшість наперед факторів показали статистичну асоціацію щонайменше з однією кінцевою точкою ($p < 0,05$). Найвищі «сирі» значення відношення шансів (ВШ) спостерігались для наступних факторів ризику (Таблиця 3.9):

Таблиця 3.9.

Уніваріантний аналіз факторів ризику*

Предиктор	ПДГ, ВШ (p)	Гостре відторгнення, ВШ (p)	Арит мії, ВШ (p)	ВТС, ВШ (p)
Бал за ШІВ (Belletti et al., 2021) > 25	9,7 (<0,001)		10,0 (<0,001)	3,1 (0,030)
Вік донора >50 років	4,6 (<0,001)		2,8 (0,036)	2,6 (0,040)
Ішемічний час >240 хв	3,0 (0,008)		2,3 (0,089)	

Легенева гіпертензія > II ст.	2,1 (0,046)	2,0 (0,048)		
Цукровий діабет	2,2 (0,09)	3,9 (0,023)		5,5 (0,004)
Вік реципієнта <30 років		4,6 (<0,001)		
Жіноча стать реципієнта		2,6 (0,047)		
Хронічна хвороба нирок		3,5 (0,014)		4,3 (0,006)
Передопераційне ЕКМО			3,7 (0,018)	
Епізод відторгнення				16,1 (<0,001)
Метаболічний синдром				4,8 (0,001)
Тютюнопаління				1,5 (0,27)

Примітки: * – ВШ (p) – відношення шансів (значення p), ПДГ – первинна дисфункція графта, ВТС – васкулопатія коронарних артерій трансплантованого серця, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Щодо уніваріантного аналізу предикторів первинної дисфункції графта, то у межах одновимірної аналізу найвагомішими виявилися параметри, що характеризують стан донора. Зокрема, високий бал за ШІВ (більше 25) фіксувався у 50 % пацієнтів із ПДГ, тоді як серед осіб без цього

ускладнення — лише у 10 %, що відповідало відношенню шансів (ВШ) $\approx 9,7$ ($p < 0,001$). Високий ризик також асоціювався з віком донора понад 50 років (ВШ $\approx 4,6$; $p < 0,001$) та тривалістю холодової ішемії понад 240 хв (ВШ $\approx 3,0$; $p = 0,008$). Серед характеристик реципієнтів значущим фактором стала легенева гіпертензія: систолічний тиск у легеневій артерії (СисТЛА) понад 50 мм рт. ст. підвищував ризик ПДГ майже вдвічі (ВШ $\approx 2,1$). Цукровий діабет також асоціювався з близько дворазовим зростанням ризику, проте статистичної значущості не досяг ($p = 0,09$), що може вказувати на потенційний синергізм із гемодинамічним перевантаженням.

Імунологічна активація відторгнення трансплантата в найбільшій мірі визначалась характеристиками самого реципієнта. Вік до 30 років підвищував ризик відторгнення в 4,5 раза, тоді як жіноча стать — більш ніж удвічі. У цю «зону імунного ризику» також потрапили два метаболічні чинники: наявність цукрового діабету (ВШ $\approx 3,9$) та хронічної хвороби нирок (ВШ $\approx 3,5$). Значення мав і гемодинамічний тиск: СисТЛА понад 45 мм рт. ст. асоціювався з ВШ $\approx 2,0$. Натомість донорські характеристики, зокрема вік, бал за ШІВ та ішемічний час, не продемонстрували достовірного впливу.

Порушення ритму серця після трансплантації чітко корелювали з високим донорським балом за ШІВ > 25 (ВШ ≈ 10), що свідчить про чутливість електричної активності донора до стресових факторів. Іншими значущими тригерами були необхідність застосування передопераційного ЕКМО або ВАБК у реципієнта (ВШ $\approx 3,7$), а також граничні показники донора — вік понад 50 років (ВШ $\approx 2,8$) та тривалість ішемії понад 240 хв (ВШ $\approx 2,3$; тенденція). Метаболічні параметри в даному випадку не виявили статистично достовірного впливу.

Безперечним провідним чинником ризику розвитку ВТС виявився попередній епізод відторгнення (ВШ ≈ 16), що підкреслює критичну роль хронічної імунної агресії до ендотелію. Однак і метаболічне підґрунтя —

метаболічний синдром, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність — мало істотне значення: ВШ для цих чинників становили від 4 до 6, при цьому сам МС підвищував ризик васкулопатії майже в п'ять разів. Донорські характеристики (вік > 50 років, бал за ШПВ > 25) демонстрували помірний, але достовірний додатковий ефект. Натомість куріння мало лише тенденцію без статистичної значущості.

Отже, донорський профіль — включаючи старший вік, високий бал за ШПВ і тривалу ішемію — має вирішальне значення для розвитку ранніх ускладнень (ПДГ, аритмії) і формує основу для подальших судинних ушкоджень, таких як ВТС. Гемодинамічне перевантаження малого кола кровообігу у реципієнта виступає спільним фактором ризику для ПДГ і гострих імунних реакцій. Метаболічні порушення — зокрема цукровий діабет, МС і ХХН — виступають основними детермінантами віддалених ускладнень, особливо ВТС, водночас потенційно посилюючи імунні реакції.

Параметри, які в одновимірному зрізі лише демонструють тенденцію до значущості (як-от куріння чи ішемічний час у випадку аритмій), у багатофакторному аналізі можуть набувати ключового значення в разі поєднання з іншими стрес-факторами, що підтверджує складну мультифакторну природу післятрансплантаційних ускладнень.

Проведений детальний логістичний аналіз дозволив виокремити найвагоміші клінічні чинники, які варто враховувати насамперед при стратифікації ризику та побудові подальших прогностичних моделей.

Наступним етапом стало проведення багатофакторного аналізу з використанням логістичної регресії, що дало змогу скоригувати вплив окремих змінних з урахуванням їхнього взаємозв'язку. У результаті сформувалося чіткіше уявлення про реальний профіль ризиків для кожного з досліджуваних ускладнень.

У Таблиці 3.10 представлено скориговані відношення шансів (сВШ) для кожної клінічної події з відповідними довірчими інтервалами.

Таблиця 3.10.

Незалежні предиктори ускладнень після ТС*

Кінцева точка	Незалежні предиктори (сВШ, 95 % ДІ)
ПДГ	ШІВ > 25 балів (2,50; 0,92–6,81), Вік донора > 50 р. (2,67; 1,02–6,97), Ішемічний час > 240 хв (5,22; 1,75–15,5), СисТЛА > 50 мм рт. ст. (4,81; 1,84–12,5), ЦД (2,27; 0,56–9,25)
Гостре відторгнення	Вік реципієнта < 30 р. (4,40; 1,64–11,8), Жіноча стать реципієнта (3,52; 1,09–11,3), ЦД (2,02; 0,55–7,44)
Аритмії	ШІВ > 25 балів (7,33; 2,42–22,2), Передопераційне ЕКМО (3,59; 1,08–11,9)
ВТС	Попереднє відторгнення (13,9; 4,44–43,6), Метаболічний синдром (4,03; 1,21–13,4), Донор > 50 р. (3,98; 1,07–14,7)

Примітки: * – сВШ, 95% ДІ – скориговане відношення шансів, 95% довірчий інтервал, ПДГ – первинна дисфункція графта, ВТС – васкулопатія коронарних артерій трансплантованого серця, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Аналіз багатфакторних логістичних моделей дозволив виокремити низку незалежних предикторів ключових післятрансплантаційних ускладнень, що суттєво впливають на ранній та віддалений прогноз реципієнтів.

Первинна дисфункція трансплантата найтісніше асоціювалася з пролонгованою холодовою ішемією понад 240 хв (скориговане відношення шансів [сВШ] = 5,22; 95 % ДІ: 1,75–15,5) та підвищеним систолічним

тиском у легеневій артерії > 45 мм рт. ст. (сВШ = 4,81; 1,84–12,5). Обидва фактори відображають поєднання ішемічно-реперфузійного й гемодинамічного стресу, що ускладнює адаптацію донорського правого шлуночка до високого післянавантаження. Вік донора понад 50 років також істотно підвищував ризик (сВШ = 2,67; 1,02–6,97), тоді як залежність від високих доз симпатоміметиків до операції (бал за ШІВ > 25) і наявність цукрового діабету продемонстрували тенденцію до значущості (ДІ перетинає 1,0), вказуючи на можливу, але менш потужну роль у патогенезі ПДГ.

Для гострого відторгнення провідними чинниками виявилися молодий вік реципієнта < 30 років (сВШ = 4,40; 1,64–11,8) та жіноча стать (сВШ = 3,52; 1,09–11,3), що узгоджується з даними про вищу імунореактивність у молодих пацієнтів і жінок. Цукровий діабет мав маргінальне прогностичне значення (сВШ = 2,02; 0,55–7,44).

Аритмічні події найсильніше предиктувалися високою потребою в інотропах після трансплантації (ШІВ > 25 балів; сВШ = 7,33; 2,42–22,2), що свідчить про зв'язок між вираженою гемодинамічною нестабільністю та електричною вразливістю міокарда. Додатковим незалежним чинником залишалася необхідність у передопераційному ЕКМО (сВШ = 3,59; 1,08–11,9), яка віддзеркалює найтяжчий профіль реципієнтів із правошлуночковою дисфункцією й високим ризиком реперфузійних порушень.

Нарешті, розвиток васкулопатії трансплантованого серця (ВТС) мав виразну залежність від попередніх епізодів відторгнення (сВШ = 13,9; 4,44–43,6), що підтверджує ключову роль імунного ушкодження ендотелію в ініціації ремоделювання коронарних судин. Суттєвими, але слабшими предикторами були метаболічний синдром (сВШ = 4,03; 1,21–13,4) та вік донора > 50 років (сВШ = 3,98; 1,07–14,7). Факт, що МС майже вчетверо підвищував ризик ВТС, узгоджується з гіпотезою про провідну роль

метаболических порушень і системного запалення у формуванні хронічної судинної патології трансплантата.

Таким чином, найпотужнішими модифікованими факторами ризику залишаються тривалість холодової ішемії, легенева гіпертензія, інтенсивність інотропної підтримки та наявність метаболічного синдрому. Їх раннє виявлення й корекція мають стати пріоритетом мультидисциплінарної стратегії, спрямованої на зниження частоти ПДГ, аритмій і пізньої васкулопатії, а також на оптимізацію відбору донорів старшого віку шляхом жорсткішого контролю ішемічного часу й імунологічної сумісності.

3.7. Висновки до розділу

У найбільшій українській когорті реципієнтів ($n = 112$) ми з'ясували, що більше ніж третина пацієнтів зіткнулася з ПДГ, тоді як ВТС, гострі епізоди відторгнення та післятрансплантаційні аритмії реєструвалися у 28–38 % випадків протягом середнього періоду спостереження 3,7 року. Ці показники перевищують оприлюднені ISHLT середні значення (ПДГ — 13–17 %, ВТС ≈ 20 % на п'ятому році) і, імовірно, віддзеркалюють старший вік донорів, довший інтервал холодової ішемії та поширеніший метаболічний дисбаланс у нашій популяції (Lenkov et al., 2025).

Детальний аналіз предикторів первинної дисфункції трансплантата показав, що навіть після багатфакторного коригування найсильнішим чинником залишалася холодова ішемія понад 240 хв ($\text{сВШ} \approx 5,2$). Перевантаження донора катехоламінами (бал за ШПВ > 25) і його вік понад 50 років майже вдвічі збільшували ризик ПДГ, а легенева гіпертензія II–III ступеня у реципієнта ($\text{СисТЛА} > 45$ мм рт. ст.) підвищувала ймовірність ускладнення у 4,8 раза. Додатковий метаболічний вклад вносив цукровий діабет ($\text{сВШ} \approx 2,3$), підтверджуючи роль оксидативного стресу й мікросудинної дисфункції у реперфузійному ушкодженні.

Компоненти метаболічного синдрому — зокрема діабет і ожиріння — визнані чинниками ризику ПДГ. За результатами численних багатofакторних досліджень цукровий діабет суттєво підвищує ймовірність ранньої дисфункції графта (Grzyb et al., 2024); зокрема, у моделі RADIAL (іспанський реєстр) діабет увійшов до шести незалежних предикторів ПДГ поряд із підвищеним тиском у правому передсерді, віком реципієнта ≥ 60 років, необхідністю інотропної підтримки, віком донора ≥ 30 років і тривалою ішемією трансплантата (Segovia et al., 2011). Окрім того, пацієнти з МС частіше мають умови, що сприяють ПДГ: наприклад, хворі з ожирінням нерідко довше очікують операції та отримують відносно менше донорське серце, що підвищує ризик гострої дисфункції. Саме ожиріння, згідно з мультіваріантним аналізом, асоціюється приблизно з двократним приростом ризику ПДГ (D. Kim et al., 2025). Таким чином, метаболічний синдром опосередковано має вплив на розвиток ПДГ через свої ключові компоненти — цукровий діабет і ожиріння.

Причини більшої схильності пацієнтів із МС до імунологічних ускладнень є багатокомпонентними. По-перше, інсулінорезистентність і гіперглікемія безпосередньо впливають на імунокомпетентні клітини: хронічно підвищена глікемія спричиняє дисфункцію Т-лімфоцитів і макрофагів, активацію NF- κ B та гіперпродукцію цитокінів, полегшуючи стартові механізми відторгнення [8]. По-друге, ожиріння супроводжується персистувальним низькорівневим запаленням: адипоцити виділяють IL-6, TNF- α і лептин, що підсилюють імунну відповідь та можуть знижувати ефективність імуносупресивних препаратів. Доведено, що нормалізація глікемії й ліпідного профілю після трансплантації зменшує проліферативну активність лімфоцитів та системне запалення, сприяючи імунній толерантності, тоді як неконтрольований діабет і дисліпідемія підвищують імуногенність трансплантата (Tao et al., 2025b). По-третє, тяжкі метаболічні розлади часто змушують корегувати схему імуносупресії (зниження доз

стероїдів чи заміна інгібіторів кальцинейрину), що може послабити захист від відторгнення. Таким чином, МС через прямі та опосередковані механізми асоціюється з більшою частотою гострого відторгнення.

Щодо аритмій, електрична нестабільність переважно корелювала з донорськими факторами: ШІВ > 25 бали збільшувала ризик у 7,3 раза, тоді як вік донора > 50 років і холодова ішемія > 240 хв подвоювали його. Навіть після повної корекції показників передопераційне застосування ЕКМО чи ВАБК у реципієнта зберігало триразовий приріст ризику клінічно значущих порушень ритму (сВШ $\approx 3,6$). Прямого зв'язку між МС і частотою аритмій у великих серіях не встановлено, проте синдром може опосередковано сприяти їх виникненню. У загальній популяції компоненти МС підвищують ризик фібриляції передсердь приблизно в 1,5–2 рази (Decker et al., 2019). Після ТС поява ФП чи тріпотіння передсердь часто сигналізує про приховане відторгнення або прогресію ВТС, що також частіше трапляються у хворих із МС. Крім того, артеріальна гіпертензія й діастолічна дисфункція, властиві МС, сприяють дилатації передсердь, тоді як обструктивне апное сну при ожирінні й мікросудинна ішемія міокарда на тлі діабету створюють додаткові передумови для шлуночкових аритмій. Хоч прямих доказів зростання аритмій у групі МС наразі бракує, сукупність перелічених чинників вказує на потенційно вищий ризик електричної нестабільності у таких реципієнтів порівняно з метаболічно здоровими.

У багатофакторній моделі найвагомим чинником розвитку ВТС лишався попередній епізод відторгнення (сВШ $\approx 13,9$). Водночас метаболічний синдром зберігав переконливий незалежний вплив (сВШ $\approx 4,0$), а наявність цукрового діабету та хронічної хвороби нирок додатково значуще підсилювала ризик. Донорські характеристики — старший вік і високе катехоламінове навантаження також утримували статистичну вагу, свідчаючи, що первинне ендотеліальне ушкодження формує підґрунтя для швидкого прогресування інтимальної гіперплазії. Васкулопатія

трансплантованого серця є одним із головних пізніх ускладнень, що обмежує тривале виживання після трансплантації, являючи собою форму дифузного прискореного атеросклерозу. Сучасні дані свідчать: протягом перших 5 років ВТС розвивається приблизно у 20 % реципієнтів, а через 10 років — майже у 30 % і більше (Sponga et al., 2024a). Наявність МС значно підвищує частоту цього ускладнення: за даними внутрішньосудинного УЗД, вже за рік після операції ознаки інтимальної гіперплазії виявляють у 59 % пацієнтів із МС проти 19 % без МС ($p < 0,0001$) (Sánchez-Gómez et al., 2012). Довготривале спостереження показує, що при МС ризик ангіографічно значущої КАВ на 5-му та 10-му роках істотно вищий (25 % проти 14 % і 44 % проти 25 %; $p < 0,01$) (Sponga et al., 2024a).

Метаболічний синдром та його складові тісно корелюють із прискореним ураженням коронарних судин трансплантата. У дослідженні Sánchez-Gómez та співавт. (Sánchez-Gómez et al., 2012) наявність МС асоціювалася майже з восьмиразовим зростанням імовірності КАВ протягом першого року після ТС (ВШ = 7,97; 95 % ДІ: 2,77–22,96). Виявлено дозозалежний ефект: що більше критеріїв МС у пацієнта, то вищий ризик васкулопатії (лише 4 % без компонентів МС проти 62–100 % за наявності 3–5 компонентів). Особливо вагомими були гіпертригліцеридемія та низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ): у згаданій роботі підвищені тригліцериди підвищували ризик ВТС (ВШ $\approx 4,1$), тоді як адекватний рівень ЛПВЩ мав захисний ефект. Отже, дисліпідемія та інсулінорезистентність, характерні для МС, прискорюють судинне ремоделювання трансплантованого серця.

Отже, із багатофакторного аналізу впливають чіткі клінічні пріоритети: суворе обмеження тривалості холодової ішемії та катехоламінового навантаження в донора, інтенсивне лікування легеневої гіпертензії до трансплантації, а також рання оптимізація метаболічного

стану (особливо в пацієнтів з історією відторгнення) можуть суттєво зменшити як частоту ранніх, так і віддалених кардіологічних ускладнень.

З всього вищезазначеного випливає, що з кардіологічної позиції найбільш вагомими та одночасно такими, що піддаються модифікації факторами, що визначають структурно-функціональний стан міокарду після ТС є цукровий діабет та компоненти метаболічного синдрому. Це диктує потребу розглянути клініко-функціональні особливості метаболічного синдрому у реципієнтів ТС, що проведено у наступному розділі.

РОЗДІЛ 4.

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ У РЕЦИПІЄНТІВ НА ЛИСТІ ОЧІКУВАННЯ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

4.1. Вступ

У даному розділі проведений аналіз клініко-функціональних особливостей асоційованих з метаболічним синдромом серед 112 реципієнтів, які перебували на листі очікування трансплантації серця та отримали донорське серце. На основі наявності метаболічного синдрому згідно з критеріями спільної заяви IDF/АНА/NHLBI/WHF/IAS/IASO щодо гармонізації визначення метаболічного синдрому (2009р), усі реципієнти були розподілені на дві групи: група А (n= 41) – реципієнти з метаболічним синдромом до проведення ортотопічної трансплантації серця (ОТС) та група Б (n=71) реципієнти без метаболічного синдрому до проведення ОТС.

Аналіз здійснювався на основі порівняння антропометричних, демографічних та клінічних показників, даних анамнезу, коморбідності (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність), результатів лабораторних (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідограма, NT-proBNP), інструментальних (ЕхоКГ, катетеризація правих відділів серця), функціональних досліджень (6хв-тест з ходьбою) та на основі прогнозу однорічного виживання згідно з даними Seattle Heart Failure Model.

4.2. Клініко-демографічні особливості реципієнтів перед ортотопічною трансплантацією серця, асоційовані з метаболічним синдромом

Аналіз антропометричних та демографічних показників встановив достовірні відмінності між групами дослідження стосовно більшості показників (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Антропометричні та демографічні показники реципієнтів дослідних груп

Показники	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p_{A-B}
Чоловіча стать, n (%)	39 (95,1%)	56 (78,9%)	0,021
Вік, роки	53 (46;56)	40 (32;53)	0,003
Маса тіла, кг	89,7±15,4	72,8±15,6	0,001
Зріст, см	173,6±8,21	172,7±12,1	0,678
ІМТ, кг/м²	29,6±4,60	24,2±3,84	0,001
ППТ, м²	2,05±0,24	1,86±0,27	0,003

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

Так, як бачимо з таблиці 3.1, реципієнти групи А характеризувалися достовірно старшим віком (53 (46;56) роки проти 40 (32;53) роки, $p=0,021$) та на 16,2% ($p=0,021$) вищою часткою осіб чоловічої статі в порівнянні з реципієнтами групи Б.

Також реципієнти групи А характеризувалися на 18,8% ($p=0,001$) вищою масою тіла та на 13,0% ($p=0,001$) вищим значенням індексу маси тіла в порівнянні з реципієнтами групи Б (Таблиця 3.1). Схожа картина спостерігалася стосовно площі поверхні тіла, яка виявлялася на 9,27% ($p=0,003$) достовірно вищою у реципієнтів групи А в порівнянні з групою Б (Таблиця 3.1).

В той же час, достовірної різниці ($p=0,678$) між групами дослідження стосовно зросту не фіксувалося (Таблиця 4.1).

Основною причиною розвитку термінальних стадій хронічної серцевої недостатності в обох групах виявлялася дилатаційна

кардіоміопатія у 21 (51,2%) та 48 (67,6%) випадках, відповідно. На другому місці фіксувалася ішемічна кардіоміопатія у 17 (41,5%) та у 14 (19,7%) випадках, відповідно. Однак, варто зазначити, що між дослідними групами визначалася достовірна різниця стосовно причин серцевої недостатності, а саме у реципієнтів групи А на 13,8% ($p=0,043$) достовірно частіше етіологією серцевої недостатності виявлялася ішемічна кардіоміопатія в порівнянні з реципієнтами групи Б (Рисунок 4.1).

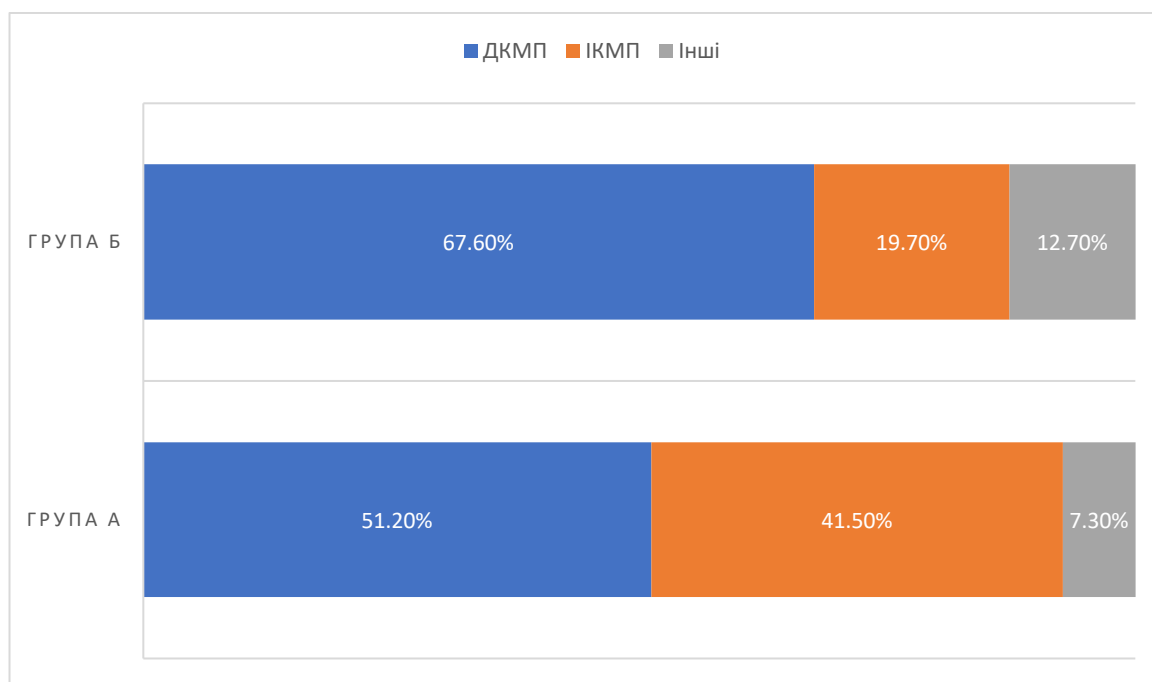


Рисунок 4.1 Етіологія серцевої недостатності у групах дослідження, %

Подальший аналіз стадії хронічної серцевої недостатності за Стражеском встановив, що найчастіше у реципієнтів дослідних груп спостерігалася II Б стадія ХСН у 23 (56,0%) та 34 (47,9%) випадках, відповідно, та II А стадія ХСН у 9 (22,0%) та 27 (38,0%) випадках, відповідно, причому достовірної різниці ($p=0,218$) між групами дослідження стосовно стадії ХСН не спостерігалось (Таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Стадії хронічної серцевої недостатності

Стадія ХСН	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	χ^2	p_{A-B}
II А	9 (22,0%)	27 (38,0%)	3,04	0,218
II Б	23 (56,0%)	34 (47,9%)		
III	9 (22,0%)	11 (14,1%)		

Примітка. ХСН – хронічна серцева недостатність.

Варто зазначити, що дослідні групи також достовірно не відрізнялися між собою стосовно тривалості ХСН ($p=0,216$), зокрема, у реципієнтів групи А ХСН спостерігалася впродовж $6,58 \pm 4,74$ роки та у реципієнтів групи Б – впродовж $5,25 \pm 4,21$ роки до проведення ОТС (Рисунок 4.2).

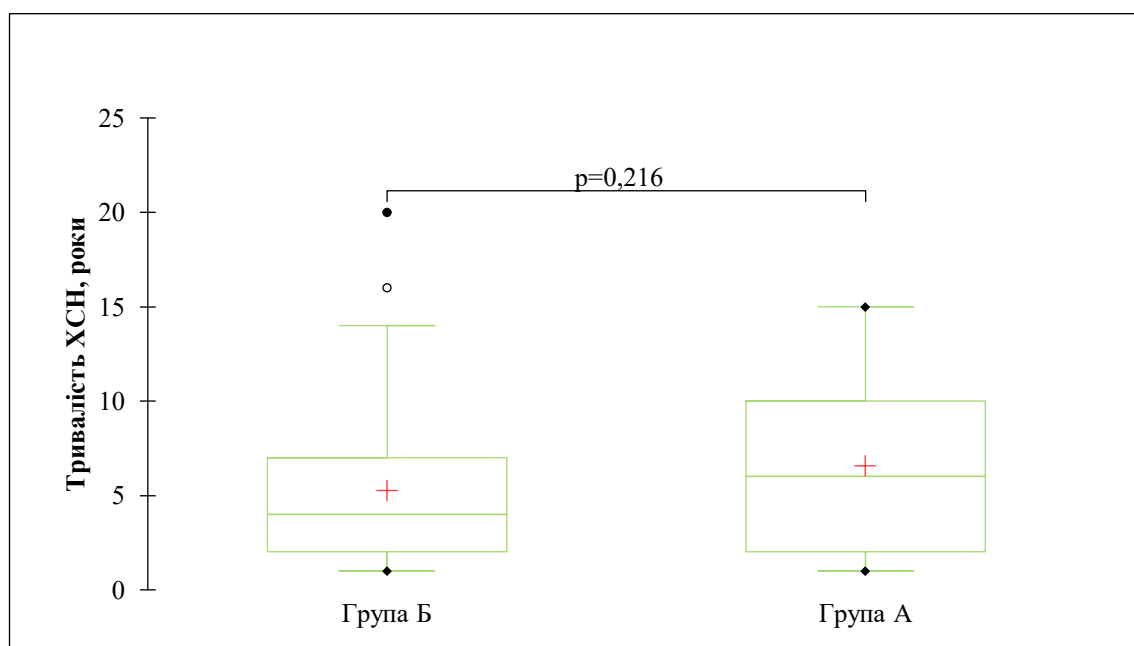


Рисунок 4.2 Тривалість хронічної серцевої недостатності у групах дослідження, роки

Також у дослідженні було проаналізовано кількість госпіталізацій реципієнтів на листку очікування до проведення ОТС (Рисунок 4.3)

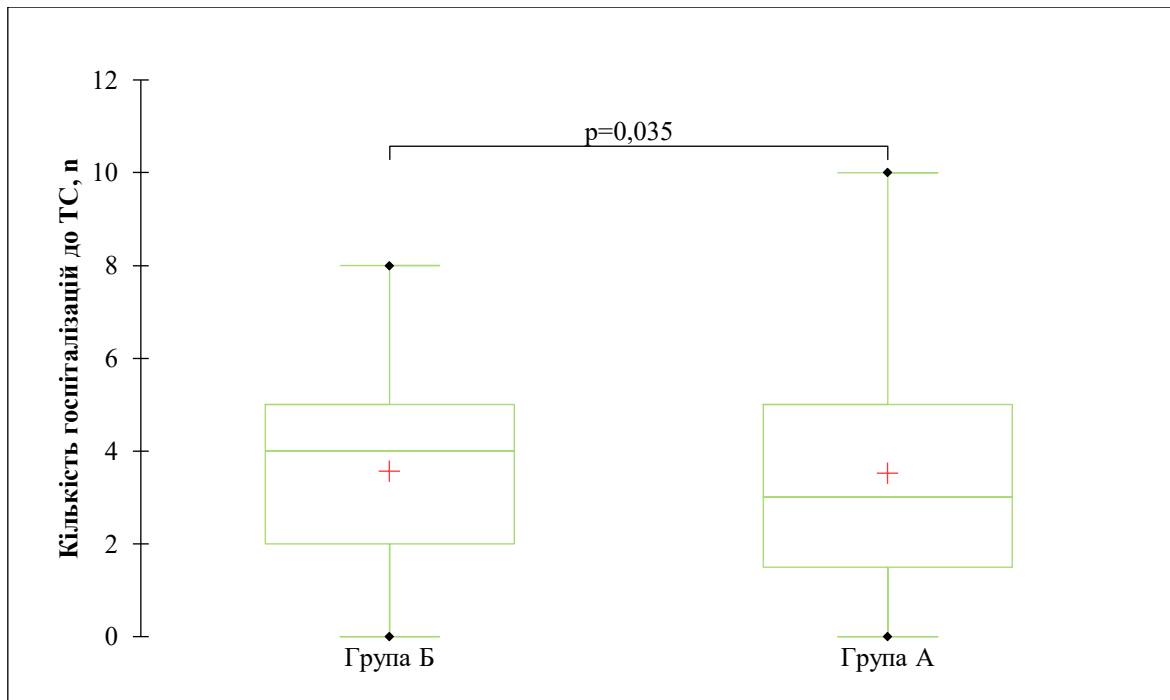
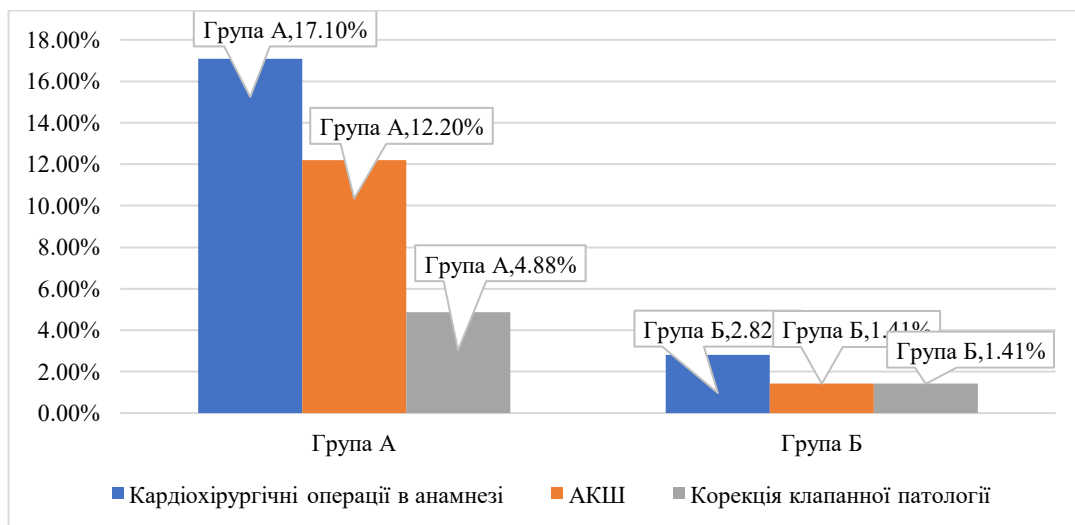


Рисунок 4.3 Потреба у госпіталізації серед реципієнтів дослідних груп, кількість.

Зокрема, як бачимо з Рисунку 4.3 реципієнти групи А достовірно частіше потребували госпіталізації перебуваючи на листку очікування трансплантації серця в порівнянні з реципієнтами групи Б (4(2;5) рази проти 3 (1,5;5) раз, $p=0,035$).

Реципієнти групи А характеризувалися частішою на 14,3% наявністю кардіохірургічних втручань в анамнезі в порівнянні з реципієнтами групи Б (7 (17,1%) проти 2 (2,82%), $p=0,008$) (Рисунок 4.4).



Примітка. АКШ – аорто-коронарне шунтування

Рисунок 4.4 Частота кардіохірургічних операції серед реципієнтів дослідних груп за даними анамнезу, %

При цьому варто зазначити, що у групі А достовірно частіше на 10,8% проводилося аортокоронарне шунтування в анамнезі в порівнянні з групою Б (5 (12,2%) проти 1 (1,41%), $p=0,014$), тоді як частота корекції клапанної патології достовірно не відрізнялася між групами (2 (4,88%) проти 1 (1,41%), $p=0,905$) (Рисунок 4.4).

Що стосується супутніх захворювань, то у реципієнтів групи А достовірно частіше на 15,9% виявлялася артеріальна гіпертензія в порівнянні з реципієнтами групи Б (14 (34,2%) проти 13 (18,3%), $p=0,049$) (Таблиця 4.3)

Таблиця 4.3.

Розподіл супутніх захворювань у дослідних групах до ТС

Показники	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p_{A-B}
Артеріальна гіпертензія, n (%)			
- Відсутня	27 (65,8%)	58 (81,7%)	0,025
- 1 ст.	2 (4,88%)	3 (4,23%)	
- 2 ст.	3 (7,32%)	2 (2,82%)	
- 3 ст.	9 (22,0%)	8 (11,3%)	
Ожиріння, n (%)			
- Відсутнє	16 (39,0%)	69 (97,2%)	0,0001
- 1 ст.	22 (53,7%)	1 (1,40%)	
- 2 ст.	3 (7,30%)	1 (1,40%)	

Тютюнопаління, n (%)	13 (31,7%)	16 (22,5%)	0,285
Фібриляція передсердь, n (%)	12 (29,3%)	16 (22,5%)	0,427
Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, n (%)	2 (4,88%)	8 (11,3%)	0,253
Цукровий діабет, n (%)	9 (21,9%)	1 (1,41%)	0,002
Хронічна ниркова недостатність, n (%)	11 (26,8%)	5 (7,04%)	0,003
Асцит, n (%)	10 (24,4%)	12 (16,9%)	0,336

Більше того, у реципієнтів групи А достовірно частіше на 10,7% фіксувалася 3 ст артеріальної гіпертензії в порівнянні з реципієнтами групи Б (9 (22,0%) проти 8 (11,3%), $p=0,025$) (Таблиця 4.3).

У свою чергу, у реципієнтів групи А також на 58,2% ($p=0,0001$) достовірно частіше виявлялося ожиріння в порівнянні з реципієнтами групи Б, причому морбідне ожиріння (3 ст.) не спостерігалось у жодного реципієнта (Таблиця 4.3).

Також дослідні групи достовірно між собою відрізнялися стосовно поширеності цукрового діабету, частота якого на 20,5% ($p=0,002$) виявлялася вищою у реципієнтів групи А в порівнянні з групою Б (Таблиця 4.3).

Крім того, наявність метаболічного синдрому у реципієнтів групи А асоціювалася з достовірно на 19,8% вищою частотою хронічної ниркової недостатності в порівнянні з групою Б (Таблиця 4.3).

В той же час, дослідні групи достовірно не відрізнялися між собою стосовно частоти повної блокади лівої ніжки пучка Гіса (2 (4,88%) проти 8 (11,3%), $p=0,253$), частоти фібриляції передсердь (12 (29,3%) проти 16 (22,5%), $p=0,427$), наявності асциту (10 (24,4%) проти 12 (16,9%), $p=0,336$)

та частоти тютюнопаління (13 (31,7%) проти 16 (22,5%), $p=0,285$) (Таблиця 4.3).

Надалі аналіз потреби в інтервенційних втручаннях не виявив достовірних відмінностей між групами (Рисунок 4.5).

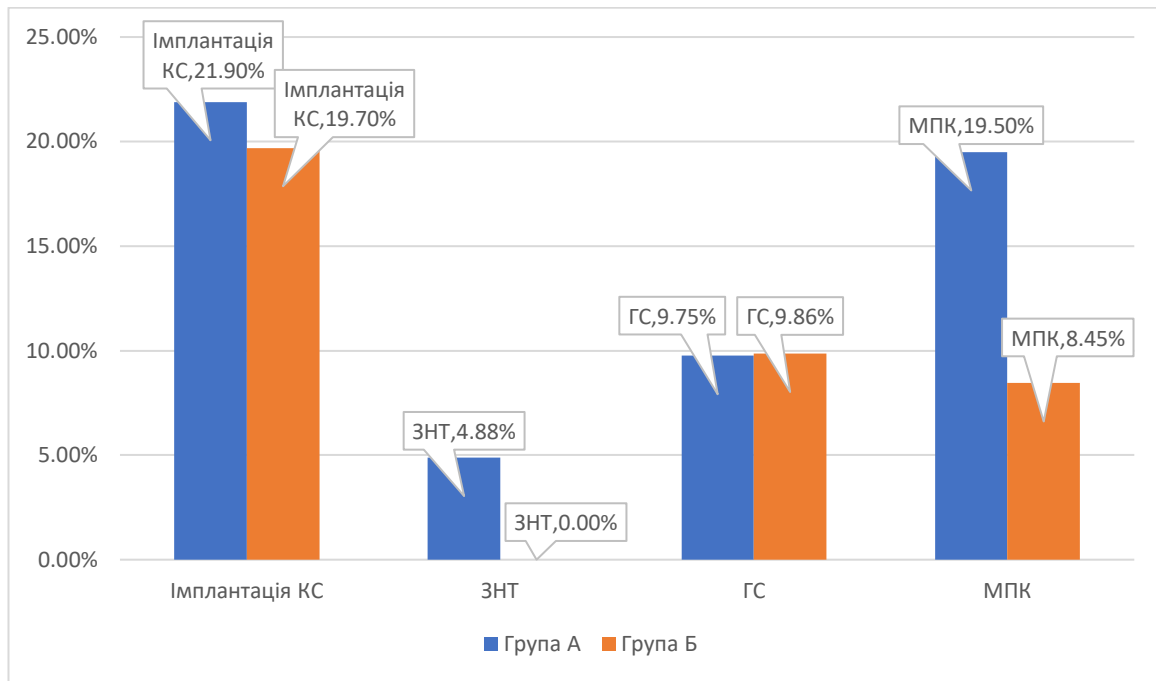


Рисунок 3.5 Розподіл проведених інтервенцій у дослідних групах до ТС, % Примітки. КС – кардіостимулятор, ЗНТ – замісна ниркова терапія, ГС – гемосорбція, МПК – механічна підтримка кровообігу

Так, імплантації кардіостимулятора до проведення ОТС потребували 9 (21,9%) реципієнтів групи А та 14 (19,7%) реципієнтів групи Б, однак без достовірної різниці ($p=0,778$) (Рисунок 4.5). Потреба у механічній підтримці кровообігу також достовірно не відрізнялася між групами дослідження (8 (19,5%) проти 6 (8,45%), $p=0,088$) (Рисунок 4.5).

Крім того, двоє реципієнтів групи А під час госпіталізації потребували замісної ниркової терапії, тоді як у реципієнтів групи Б такої потреби не виникало (2 (4,88%) проти 0 (0,00%), $p=0,131$) (Рисунок 4.5).

Слід зазначити, що у деяких реципієнтів із листа очікування як «міст» до трансплантації серця застосовувалася гемосорбція. Частота використання цієї методики не відрізнялася між групами і не досягла

статистично значущої різниці (4 (9,75%) проти 7 (9,86%), $p = 0,951$). (Рисунок 4.5).

4.3. Лабораторно-інструментальна характеристика реципієнтів з метаболічним синдромом перед ортотопічною трансплантацією серця

У реципієнтів дослідних груп нами не відзначалося суттєвих порушень білкового обміну, причому достовірної різниці стосовно рівнів загального білка ($69,8 \pm 8,06$ г/л проти $70,3 \pm 10,4$, $p=0,302$) та альбуміну ($40,7 \pm 5,17$ г/л проти $41,8 \pm 7,97$ г/л, $p=0,491$) між групами дослідження не спостерігалось (Таблиця 4.4).

Також між групами дослідження не спостерігалось достовірних відмінностей щодо таких показників функціонування печінки, як аланінамінотрансфераза (АлАТ) ($49,7 \pm 24,3$ од. проти $28,8 \pm 20,4$ од., $p=0,251$), аспартатамінотрансфераза (АсАТ) ($60,3 \pm 25,6$ од. проти $36,2 \pm 24,9$ од., $p=0,069$) та рівня загального білірубіну ($21,5 \pm 12,3$ мкмоль/л проти $19,8 \pm 11,9$ мкмоль/л, $p=0,291$) (Таблиця 4.4).

Подальший аналіз показників функції нирок, також не виявив достовірних відмінностей між групами дослідження щодо рівнів сечовини ($12,1 \pm 4,61$ ммоль/л проти $9,76 \pm 4,62$ ммоль/л, $p=0,082$), однак середні значення креатиніну ($140,5 \pm 69,5$ мкмоль/л проти $101,2 \pm 30,7$ мкмоль/л) виявлялися на 28,0% ($p=0,016$) достовірно вищими у групі А в порівнянні з групою Б (Таблиця 3.4). Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) також підтвердив вираженіше порушення функції нирок у реципієнтів групи А в порівнянні з групою Б, а саме ШКФ виявлялася на 9,77% ($p=0,043$) достовірно нижчою в групі А в порівнянні з групою Б (Таблиця 4.4).

Таблиця 4.4.

Значення біохімічних показників у дослідних групах

Показники	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p _{A-B}
Загальний білок, г/л	69,8±8,06	70,3±10,4	0,302
Альбумін, г/л	40,7±5,17	41,8±7,97	0,491
АлАТ, од.	49,7±24,3	28,8±20,4	0,251
АсАТ, од.	60,3±25,6	36,2±24,9	0,069
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,5±12,3	19,8±11,9	0,291
Сечовина, ммоль/л	12,1±4,61	9,76±4,62	0,082
Креатинін, мкмоль/л	140,5±69,5	101,2±30,7	0,016
ШКФ, мл/хв	81,9±41,2	89,9±33,5	0,043
Глікозильований гемоглобін, %	5,95±1,68	5,23±1,72	0,041
Загальний холестерин, ммоль/л	4,61±1,42	4,52±1,57	0,786
Тригліцериди, ммоль/л	1,69±0,99	1,23±0,46	0,036
ЛПНЩ, ммоль/л	3,19±0,74	2,21±0,59	0,039
ЛПВЩ, ммоль/л			
- Жінки	1,15±0,23	2,04±0,53	0,019
- Чоловіки	1,33±0,48	2,25±0,62	0,043
Індекс атерогенності	2,76±0,86	2,32±0,95	0,041

Примітки. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

Також як бачимо з таблиці 3.4, у реципієнтів групи А на 12,1% фіксувалися достовірно вищі рівні глікозильованого гемоглобіну в порівнянні з реципієнтами групи Б (5,95±1,68% проти 5,23±1,72%, p=0,041) (Таблиця 4.4).

Крім того у дослідженні нами проаналізовані показники ліпідограми. Незважаючи на те, що групи дослідження достовірно не відрізнялися між собою стосовно середнього значення загального холестерину ($4,61 \pm 1,42$ ммоль/л проти $4,52 \pm 1,57$ ммоль/л, $p=0,786$), однак середні значення тригліцеридів ($1,69 \pm 0,99$ ммоль/л проти $1,23 \pm 0,46$ ммоль/л, $p=0,036$) на 27,2% виявлялися достовірно вищими у групі А в порівнянні з групою Б (Таблиця 4.4).

Загалом у реципієнтів групи А на 30,7% фіксувалися достовірно вищі рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в порівнянні з реципієнтами групи Б ($3,19 \pm 0,74$ ммоль/л проти $2,21 \pm 0,59$ ммоль/л, $p=0,039$) (Таблиця 4.4). В той же час, рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у реципієнтів групи А як серед жінок ($1,15 \pm 0,23$ ммоль/л проти $2,04 \pm 0,53$ ммоль/л), так і чоловіків ($1,33 \pm 0,48$ ммоль/л проти $2,25 \pm 0,62$ ммоль/л) виявлялися достовірно нижчими на 77,4% ($p=0,019$) та на 69,2% ($p=0,043$), відповідно, в порівнянні з реципієнтами групи Б відповідної статі (Таблиця 4.4). У свою чергу, індекс атерогенності на 15,9% достовірно вищим виявлявся у реципієнтів групи А в порівнянні з реципієнтами групи Б ($2,76 \pm 0,86$ проти $2,32 \pm 0,95$) (Таблиця 4.4).

Більше того, у дослідних групах нами були проаналізовані значення маркерів запальної відповіді, таких як прокальцитонін та С-реактивний білок (СРБ). Значення даних показників у групах дослідження наведено у Таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Маркери запальної відповіді у групах дослідження

Показники	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p_{A-B}
Прокальцитонін, нг/мл	$0,31 \pm 0,13$	$0,28 \pm 0,16$	0,791
СРБ, мг/л	$2,39 \pm 0,37$	$2,21 \pm 0,23$	0,628

Примітка. СРБ – С-реактивний білок.

Як бачимо з таблиці 3.5, дослідні групи достовірно не відрізнялися між собою щодо середніх значень прокальцитоніну ($0,31 \pm 0,13$ нг/мл проти $0,28 \pm 0,16$ нг/мл, $p=0,791$) та СРБ ($2,39 \pm 0,37$ мг/л проти $2,21 \pm 0,23$ мг/л, $p=0,628$).

Що стосується середніх значень маркера серцевої недостатності NT-proBNP, то хоча у реципієнтів групи А спостерігалися на 6,27% вищі значення даного показника до проведення ортотопічної трансплантації серця в порівнянні з реципієнтами групи Б, однак без достовірної різниці між групами дослідження (8709 ± 3394 пг/мл проти 8163 ± 4218 пг/мл, $p=0,745$) (Рисунок 3.6).

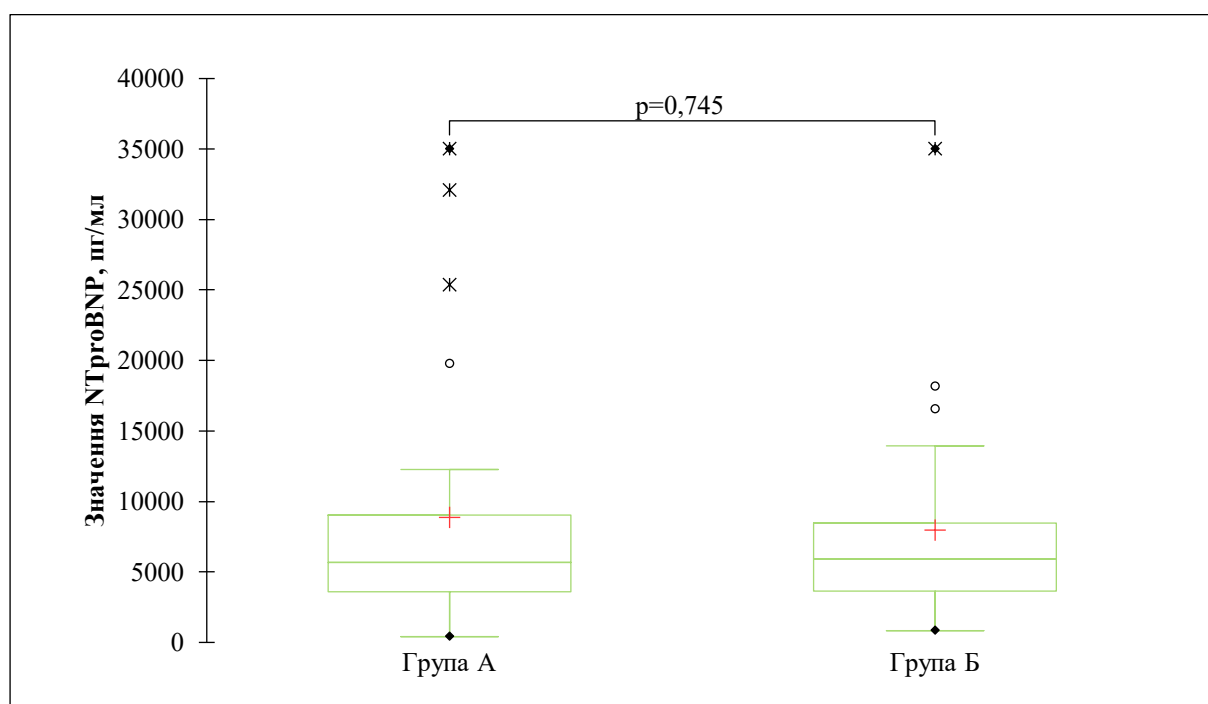


Рисунок 4.6 Значення рівнів NT-proBNP у дослідних групах до проведення ортотопічної трансплантації серця, пг/мл

Надалі проведений аналіз показників клінічного аналізу крові не виявив достовірних відмінностей між групами дослідження (Таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Значення показників клінічного аналізу крові у групах дослідження

Показники	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p _{A-Б}
Гемоглобін, г/л	136,7±33,9	135,6±17,4	0,839
Еритроцити, *10 ⁹	4,79±0,76	4,65±0,55	0,358
Тромбоцити, *10 ¹²	226,8±53,8	227,6±95,8	0,965
Лейкоцити, *10 ⁹	9,23±3,65	10,09±4,34	0,635
ШОЕ, мм/год	10,4±2,92	9,69±3,12	0,281

Примітки. ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Так, середні значення гемоглобіну (136,7±33,9 г/л у Групі А проти 135,6±17,4 г/л у Групі Б, p=0,839) та еритроцитів (4,79±0,76×10⁹/л у Групі А проти 4,65±0,55×10⁹/л у Групі Б, p=0,358) виявлялися схожими в обох групах, що свідчить про відсутність значущих відмінностей у рівні транспортної функції крові (Таблиця 4.6).

Також між групами дослідження не виявлялося достовірної різниці стосовно середніх значень тромбоцитів (226,8±53,8×10¹²/л у Групі А проти 227,6±95,8×10¹²/л у Групі Б, p=0,965) (Таблиця 4.6).

Схожа картина спостерігалася стосовно середнього значення лейкоцитів (9,23±3,65×10⁹/л проти 10,09±4,34×10⁹/л, p = 0,635) та ШОЕ (10,4±2,92 мм/год у Групі А проти 9,69±3,12 мм/год у Групі Б, p = 0,281), що свідчить про схожий рівень запальної відповіді у реципієнтів обох груп до проведення ортотопічної трансплантації серця (Таблиця 4.6).

Наступним етапом дослідження було проведення порівняльного аналізу інструментальних методів дослідження. Зокрема, результати ехокардіографії (ЕхоКГ) не виявили достовірних відмінностей між групами дослідження щодо основних показників (Таблиця 4.7).

Так, показники лівого шлуночка, такі як кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ) (270,1±114,2 мл у Групі А проти 266,5±5 мл у Групі Б, p = 0,894), кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ)

($224,4 \pm 75,0$ мл у групі А проти $217,0 \pm 118,4$ мл у групі Б, $p = 0,296$) та фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ($21,5 \pm 8,14\%$ у групі А проти $19,8 \pm 8,98\%$ у групі Б, $p = 0,421$) достовірно не відрізнялися між обома групами дослідження (Таблиця 4.7).

Хоча товщина міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка (ЛШ) була більшою у групі А ($0,92 \pm 0,17$ см проти $0,78 \pm 0,31$ см, $p=0,054$) в порівнянні з групою Б, однак без достовірної різниці між групами, що в той же час може вказувати на більш виражене ремоделювання ЛШ у цій групі (Таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Результати ЕхоКГ у дослідних групах

Показники	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p_{A-B}
КДО ЛШ, мл	$270,1 \pm 114,2$	$266,5 \pm 85,4$	0,894
КСО ЛШ, мл	$224,4 \pm 75,0$	$217,0 \pm 118,4$	0,296
ФВ ЛШ, %	$21,5 \pm 8,14$	$19,8 \pm 8,98$	0,421
ТАРСЕ, мм	$15,3 \pm 7,31$	$13,5 \pm 2,94$	0,543
Діаметр НПВ, см	$2,30 \pm 0,43$	$2,12 \pm 0,45$	0,079
Колабування НПВ, см	$1,97 \pm 0,89$	$1,73 \pm 0,93$	0,258
Товщина ЛШ, см	$0,92 \pm 0,17$	$0,78 \pm 0,31$	0,054
Регургітація на МК, n (%)			
- Відсутня	5 (12,2%)	13 (18,3%)	0,887
- 1+	11 (26,8%)	17 (23,9%)	
- 2+	16 (39,0%)	23 (32,4%)	
- 3+	8 (19,5%)	16 (22,5%)	
- 4+	1 (2,50%)	2 (2,90%)	
Регургітація на ТК, n (%)			
- Відсутня	13 (31,7%)	25 (35,2%)	

- 1+	13 (31,7%)	23 (32,4%)	0,868
- 2+	9 (22,0%)	10 (14,1%)	
- 3+	6 (14,6%)	12 (16,9%)	
- 4+	0 (0,00%)	1 (1,41%)	
Рідина у перикарді, n (%)	7 (17,1%)	9 (12,7%)	0,521
Рідина у плеврі, n (%)	9 (22,0%)	18 (25,4%)	0,685

Примітки. КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка, КСО ЛШ - кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, НПВ – нижня порожниста вена, ЛШ – лівий шлуночок, МК – мітральний клапан, ТК – трикуспідальний клапан.

Що стосується показників правих відділів серця, таких як систолічна екскурсія трикуспідального кільця (TAPSE) ($15,3 \pm 7,31$ мм проти $13,5 \pm 2,94$ мм, $p=0,543$), діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) ($2,30 \pm 0,43$ см проти $2,12 \pm 0,45$ см, $p = 0,079$) та колабування НПВ ($1,97 \pm 0,89$ см проти $1,73 \pm 0,93$ см, $p = 0,258$), то вони також не відрізнялися між групами дослідження (Таблиця 4.7).

Варто також зазначити, що реципієнти дослідних груп характеризувалися подібним розподілом ступеня вираженості мітральної ($p=0,887$) та трикуспідальної регургітації ($p=0,868$) (Таблиця 4.7). Крім того, між групами дослідження не спостерігалось статистичної різниці стосовно наявності рідини у перикарді ($p=0,521$) та плеврі ($p=0,685$) (Таблиця 4.7).

Катетеризація правих відділів серця також не виявила достовірної відмінності між групами дослідження (Таблиця 4.8).

Таблиця 4.8.

Результати катетеризації правих відділів серця у дослідних групах

Показники	Група А	Група Б	p-б
-----------	---------	---------	-----

	(n=41)	(n=71)	
Середній тиск у ЛА, мм рт ст	41,1±15,6	37,4±17,3	0,103
Тиск заклинення легеневої артерії, мм рт.ст.	30,3±4,31	28,3±4,92	0,361
Легеневий судинний опір, од. Вуда	4 (3;5)	4 (2;5)	0,141

Примітки. ЛА – легенева артерія.

Хоча у реципієнтів групи А спостерігалася на 9,00% вищий середній тиск у легеневій артерії, однак без достовірної різниці між групами (41,1±15,6 мм рт. ст. проти 37,4±17,3 мм рт. ст., $p=0,103$) (Таблиця 4.8).

Також у групах дослідження не виявлялось достовірної різниці щодо середніх значень тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) (30,3±4,31 мм рт. ст. проти 28,3±4,92 мм рт. ст., $p = 0,361$) (Таблиця 4.8).

Схожа картина також спостерігалася стосовно легеневого судинного опору, який хоч і виявлявся вищим у реципієнтів групи А, однак без достовірної різниці в порівнянні з реципієнтами групи Б (4 (3;5) од. Вуда проти 4 (2;5) од. Вуда, $p = 0,141$) (Таблиця 4.8), та все ж вказує на вищий судинний опір в малому колі кровообігу у реципієнтів групи А.

В той же час, аналіз прогнозу однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM) встановив, що реципієнти групи А характеризувалися на 11,7% ($p=0,016$) достовірно нижчим прогнозом однорічного виживання в порівнянні з групою Б (52,2±12,4% проти 58,2±12,6%) (Рисунок 4.6).

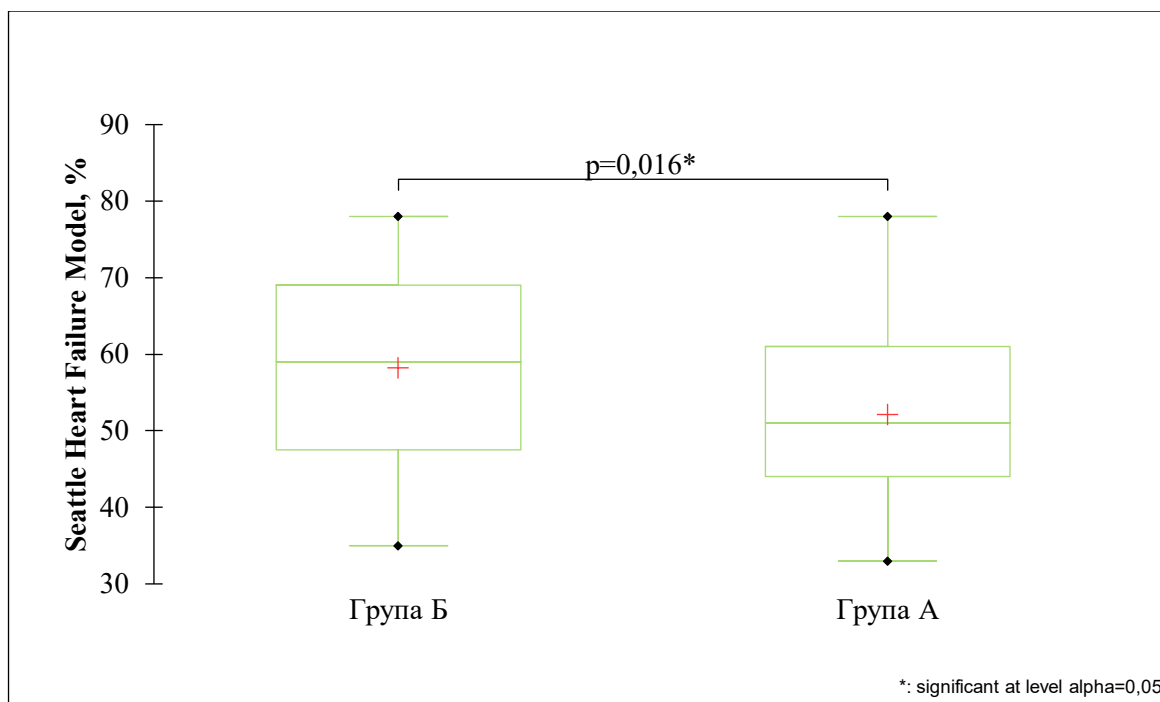


Рисунок 4.6 Значення однорічного виживання у дослідних групах за даними Seattle Heart Failure Model, %

Проведення функціонального дослідження, а саме 6 хв тесту з ходьбою (6-ХТзХ), не виявило достовірних відмінностей ($p=0,346$) між групами дослідження стосовно відстані, яку реципієнти змогли пройти за 6 хв (Таблиця 4.9).

Таблиця 4.9

Результати 6хв тесту з ходьбою у групах дослідження

Відстань	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p _{А-Б}
<426 м	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,346
300-425 м	8 (19,5%)	21 (29,6%)	
150-300 м	23 (56,1%)	39 (54,9%)	
<150 м	10 (24,4%)	11 (15,5%)	

Так, найчастіше реципієнти обох груп за 6 хв проходили відстань 150-300 м у 23 (56,1%) випадках у групі А та у 39 (54,9%) у групі Б, що відповідає III функціональному класу серцевої недостатності за NYHA. В

той же час, у групі А на другому місці виявлялася відстань <150 м у 10 (24,4%) випадках, що відповідає IV ф.к. серцевої недостатності за NYHA, тоді як у групі Б на другому місці виявлялася відстань 300-425 м у 21 (29,6%) випадку, що відповідає II ф.к. за NYHA (Таблиця 4.9).

Надалі, аналіз статусу ургентності реципієнтів на листку очікування трансплантації серця показав достовірні відмінності між групами (Таблиця 4.10).

Таблиця 4.10

Статус ургентності реципієнтів до отримання донорського серця

Статус ургентності n (%)	Група А (n=41)	Група Б (n=71)	p_{A-Б}
I	7 (17,1%)	5 (7,04%)	0,042
II	4 (9,76%)	6 (8,45%)	
III	21 (51,2%)	26 (36,6%)	
IV	3 (7,32%)	4 (5,64%)	
V	1 (2,43%)	6 (8,45%)	
VI	5 (12,2%)	24 (33,8%)	

Так, реципієнти групи А характеризувалися на 10,9% достовірно вищою частотою I статусу ургентності в порівнянні з групою Б (17,1% проти 7,04%, $p=0,042$), що свідчить про більш тяжкий стан реципієнтів з метаболічним синдромом перед ортотопічною трансплантацією серця (Таблиця 3.10). Водночас, серед реципієнтів групи Б виявлялося більше реципієнтів із менш вираженою ургентністю (Статус VI) (12,2% проти 33,8%, $p=0,042$).

4.4. Висновки до розділу

1. Реципієнти з метаболічним синдромом характеризувалися достовірно старшим віком (53 (46;56) роки проти 40 (32;53) років, $p=0,021$), на 16,2% більшою часткою осіб чоловічої статі ($p=0,021$), на 13,8% частішим

виявленням ішемічної кардіоміопатії як етіології серцевої недостатності ($p=0,043$), на 13,0% вищим індексом маси тіла ($p=0,001$) та на 14,3% більшою частотою попередніх кардіохірургічних втручань ($p=0,008$) порівняно з реципієнтами без метаболічного синдрому.

2. У реципієнтів групи А достовірно частіше на 15,9% виявлялася артеріальна гіпертензія, на 58,2% ($p=0,0001$) достовірно частіше виявлялося ожиріння, на 20,5% ($p=0,002$) вища частота цукрового діабету та на 19,8% ($p=0,049$) вища частота хронічної ниркової недостатності в порівнянні з групою Б.
3. Результати лабораторних досліджень показали, що середні значення креатиніну ($140,5 \pm 69,5$ мкмоль/л проти $101,2 \pm 30,7$ мкмоль/л) виявлялися на 28,0% ($p=0,016$) достовірно вищими у групі А в порівнянні з групою Б, причому ШКФ виявлялася на 9,77% ($p=0,043$) достовірно нижчою в групі А в порівнянні з групою Б. У реципієнтів групи А на 12,1% фіксувалися достовірно вищі рівні глікозильованого гемоглобіну в порівнянні з реципієнтами групи Б ($5,95 \pm 1,68\%$ проти $5,23 \pm 1,72\%$, $p=0,041$).
4. Аналіз ліпідограми показав, що середні значення тригліцеридів ($1,69 \pm 0,99$ ммоль/л проти $1,23 \pm 0,46$ ммоль/л, $p=0,036$) на 27,2% виявлялися достовірно вищими у групі А в порівнянні з групою Б. Крім того, у реципієнтів групи А на 30,7% фіксувалися достовірно вищі рівні ліпопротеїнів низької щільності в порівнянні з реципієнтами групи Б ($3,19 \pm 0,74$ ммоль/л проти $2,21 \pm 0,59$ ммоль/л, $p=0,039$). В той же час, рівні ЛПВЩ у реципієнтів групи А як серед жінок ($1,15 \pm 0,23$ ммоль/л проти $2,04 \pm 0,53$ ммоль/л), так і чоловіків ($1,33 \pm 0,48$ ммоль/л проти $2,25 \pm 0,62$ ммоль/л) виявлялися достовірно нижчими на 77,4% ($p=0,019$) та на 69,2% ($p=0,043$), відповідно, в порівнянні з реципієнтами групи Б відповідної статі. Індекс атерогенності на 15,9% достовірно вищим

виявлявся у реципієнтів групи А в порівнянні з реципієнтами групи Б ($2,76 \pm 0,86$ проти $2,32 \pm 0,95$).

5. Результати інструментальних досліджень не виявили достовірної різниці між групами дослідження стосовно основних показників ($p > 0,05$).
6. Прогноз однорічного виживання за Seattle Heart Failure Model (SHFM) на 11,7% ($p = 0,016$) виявлявся достовірно нижчим у групі А в порівнянні з групою Б ($52,2 \pm 12,4\%$ проти $58,2 \pm 12,6\%$)

РОЗДІЛ 5

ОПТИМІЗАЦІЯ СХЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТОМ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗНИЖЕННЯ ІНВАЗИВНОСТІ.

5.1. Вступ

Ортотопічна трансплантація серця (ТС) вже понад півстоліття залишається «золотим стандартом» лікування термінальної серцевої недостатності. За останнє десятиліття однорічна виживаність дорослих реципієнтів зросла до $\approx 90\%$ у Північній Америці та Західній Європі — на тлі вдосконалення хірургічних технік, перфузійних стратегій та імуносупресії (Khush et al., 2019). Попри це, гостре клітинне (ГКВ) й антитіло-опосередковане відторгнення (АОВ) і надалі залишається головною причиною ранньої дисфункції трансплантата та одним із ключових чинників довгострокової смертності. У глобальних реєстрах частота клінічно значущих епізодів ВТ протягом першого року коливається до 30% залежно від діагностичних критеріїв та імуносупресивних протоколів (Alansari & Gorthi, 2025; J. M. Lee et al., 2021)

Національні дані підтверджують актуальність проблеми: у найбільшій українській когорті 112 дорослих реципієнтів (2019–2025 рр.) гостре відторгнення було діагностовано у 37 пацієнтів, що становить 33% за медіани спостереження 3,7 року. Такий показник навіть перевищує середньосвітові, що, ймовірно, відображає старший вік донорів, більшу поширеність метаболічного синдрому та тривалішу ішемію графта в українській вибірці.

Згідно з чинними рекомендаціями ISHLT (2023) моніторинг відторгнення базується на серійних ендоміокардіальних біопсіях (ЕМБ): у перший рік після ТС виконується до 14–15 процедур (щотижня–щомісяця),

а після 12 місяців — за клінічними показаннями чи фіксованим графіком «квартал/півріччя» (Velleca et al., 2023b). Хоча ЕМБ є «золотим стандартом», процедура не позбавлена ризиків. У великих серіях (3 048 ЕМБ, 11 років спостереження) сумарна частота ускладнень становила 0,08–0,12 % для тампонади та перфорації і до 0,20 % для аритмій, тоді як у менш досвідчених центрах загальний показник дорівнював 6 % (Deckers et al., 1992; Holzmann et al., 2008). Крім прямих клінічних ризиків, інвазивний контроль відторгнення формує значний фінансовий тягар: моделювання показало, що продовження рутинних біопсій понад один рік коштує додатково 807–913 USD за кожного пацієнта без суттєвого приросту виживаності, тоді як заміна частини біопсій на кардіо-MPT із T1/T2-мапінгом може заощадити системі медичного страхування США до 1 000 USD на одного реципієнта (Lampert et al., 2014).

Накопичені за останні п'ять років дані демонструють високу діагностичну цінність неінвазивної візуалізації. Мета-аналіз 564 пацієнтів засвідчив, що T2-мапінг кардіо-MPT виявляє гостре відторгнення з чутливістю 87 % і специфічністю 86 % (Han et al., 2021a). У педіатричній популяції порогове значення $T2 > 55$ мс продемонструвало прогностичну точність 93 % (чутливість) та 92 % (специфічність) (Kikano et al., 2024). Ще перспективнішим виглядає двовимірний speckle-tracking ехокардіографічний (STE) аналіз: за мета-аналізом 26 досліджень порогове зниження глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка (GLS, global longitudinal strain) до $-17\ldots-18$ % ідентифікує клінічно значуще відторгнення з AUC 0,95 і негативною прогностичною цінністю 95 % (Xourgia et al., 2025).

Таким чином, сучасна доказова база свідчить, що комбіноване використання STE і кардіо-MPT здатне суттєво зменшити кількість ЕМБ без втрати діагностичної чутливості. Відповідно, метою цього розділу є розробка удосконаленого малоінвазивного протоколу кардіологічного

спостереження за реципієнтами після ТС, який оптимізує баланс між безпекою, вартістю та точністю виявлення відторгнення.

5.2. Поточна схема кардіологічного спостереження

Після виписки з відділення інтенсивної терапії подальший шлях пацієнта визначається ритмом рутинних візитів і лабораторно-інструментальних тестів, що фіксується у сучасних настановах ISHLT 2023 р (Velleca et al., 2023b). Рекомендації підкреслюють, що успіх трансплантації ґрунтується на «довічному партнерстві» між центром та реципієнтом, а інтенсивність спостереження корелює з часом після операції й індивідуальним ризиком.

У разі неускладненого перебігу огляди проводять кожні 7–10 днів у перший місяць, раз на два тижні у другий, щомісяця до кінця року, а далі щокварталу-півріччя. Біопсія лишається «золотим стандартом» морфологічної верифікації відторгнення. Типовий графік у першому році передбачає до 12-15 процедур: 4 біопсії протягом перших чотирьох тижнів, далі ще 4 у місяцях 2-4, і приблизно 4 додаткові в інтервалі 5-12 місяців. За наступні роки ЕМВ виконують за клінічними показаннями або раз-на-рік у центрів зі сталою низькою частотою відторгнень (Velleca et al., 2023b). Хоча у педіатрії частота ЕМБ менша через потребу в анестезії, у дорослих дотепер зберігається традиція «профілактичних» біопсій.

Водночас сучасні дані свідчать про невисоку діагностичну «віддачу» протокольних ЕМВ після шостого місяця ($\approx 1-2\%$ позитивних знахідок порівняно з 18% у «цільових» біопсіях при клінічній підозрі). Разом із процедурними ризиками це підштовхує центри до поступового скорочення рутинних біопсій.

Крім фізикального огляду та корекції імуносупресії, пакет обстежень включає лабораторні показники (загальний та біохімічний аналіз крові, рівні імуносупресантів), ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію, у перші

п'ять років — коронарографію раз на 1-2 роки для відстеження ВТС, катетеризацію правих відділів серця, часто комбіновану з ЕМБ, для оцінки гемодинаміки (Таблиця 5.1.).

Таблиця 5.1.

Класична схема кардіологічного спостереження за дорослим реципієнтом серця

Період після ТС	ЕМБ	Катетеризація серця	Коронарографія	Ехокардіографія
Тиждні 1-4	Щотижня × 4	1 і 4 тиждень	—	Щотижня (разом із кожним візитом)
Тиждні 5-8	Що 2 тиждні (Тиждні 6, 8)	6, 8 тиждень	—	Кожні 2 тиждні
Місяць 3 (Тиждень 12)	1 процедура	12 тиждень	—	1 обстеження
Місяці 4-6	Щомісяця × 3	24 Тиждень (часто разом із ЕМБ)	—	Щомісяця
Місяці 7-12	3 біопсії (≈ місяці 8, 10, 12)	За потреби (≥ 1 разу)	Перша у 12 міс.	Щомісяця
Роки 2-5	1-4 біопсії/рік (персоналізовано)	1 раз/рік	щороку або раз на 2 роки	Кожні 3 міс
> 5 років	Тільки «за показами»	1 раз/2 роки	1 раз/2 роки	Кожні 6 міс. (мінімум)

5.3. Проблеми інвазивності ендоміокардіальної біопсії

У великих серіях безперервного нагляду (2 061 ЕМБ, 2016-2022 рр.) загальна частота ускладнень становила 4,8 %, із кровотечами/гематомами 1,9 % та новими перикардіальними випотами 0,7 % (Stock et al., 2024). У ще новішому ретроспективному аналізі 2 769 процедур (2019-2022 рр.) відзначено 1,6 % серйозних подій; водночас саме у перший місяць після трансплантації ризик був у 12,7 раза вищим (Cusi et al., 2024b). Мета-реєстр ISHLT указує діапазон 1–10 % для будь-яких технічних чи гемодинамічних ускладнень, включно з перфорацією міокарда й тампонадою (Alansari & Gorthi, 2025).

Найчастіший довгостроковий наслідок—травматична недостатність тристулкового клапана (ТНД). Систематичний огляд JACC 2023 повідомляє, що значуща ТНД виникає до 25 % реципієнтів, причому повторні біопсії є основним механізмом ушкодження клапана (Bart & Macdonald, 2024; Puscas et al., 2023). Німецький ретроаналіз 1 896 ЕМБ засвідчив, що 0,6 % пацієнтів потребували подальшої хірургічної чи транскатетерної корекції ТНД (Strecker et al., 2012).

Під час біопсії забирають < 0,04 % маси міокарда, тому вогнищеве запалення може залишитися поза полем зору. У реєстрі Surveillance EMB справді інформативними виявилися лише 0,8 % процедур (Shah et al., 2015). При розмежуванні 1R та 2R відторгнення згода між патологоанатомами становила лише 28 % (Alansari & Gorthi, 2025); класичне дослідження JHLT показало, що 81 % тяжких розбіжностей припадає саме на «пори́г» лікування (1R проти 2R) (Winters & McManus, 1996).

ЕМБ також притаманна низька чутливість до АОВ. Імуногістохімія Cd4 позитивна лише у ≈ 60 % клінічно значущих епізодів, тому АОВ нерідко діагностується запізно.

Після шести місяців від трансплантації частка біопсій, що виявляють $\geq 2R$ -відторгнення, падає нижче 2 % (Oh et al., 2021; Shah et al., 2015), тоді як співвідношення «шкода-користь» зсувається: у наведеному вище аналізі Surveillance EMB протягом року ускладнення зустрічалися частіше, ніж епізоди відторгнення, що потребували лікування.

Поява високоточних зображувальних і молекулярних методів відкрила шлях до «гібридного» моніторингу, у якому ендоміокардіальна біопсія застосовується лише за чіткими показаннями, а основне навантаження переходить на неінвазивні тести з високою негативною прогностичною цінністю. Останні рекомендації ISHLT (2023) прямо заохочують інтеграцію strain-ехокардіографії, параметричної кардіо-MPT, аналіз рівня експресії генів (gene expression profiling, AlloMap) та визначення рівня позаклітинної донорської ДНК (donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)) у щоденну практику, наголошуючи, що такий підхід здатний безпечно скоротити частоту «профілактичних» біопсій (Velleca et al., 2023b).

Двовимірний спекл-трекінг (speckle-tracking) дозволяє кількісно оцінити деформацію міокарда у глобальній (глобальна повздовжня деформація, global longitudinal strain GLS) та сегментарній площинах, фіксуючи субклінічне зниження поздовжнього укорочення задовго до порушень фракції викиду. Систематичний огляд 34 досліджень (1 847 пацієнтів) показав, що поріг $GLS \geq -18\%$ виявляє відторгнення $\geq 2R$ із чутливістю 92 %, специфічністю 85 % і негативною прогностичною цінністю 95 % (Xourgia et al., 2025). Окремий метааналіз JACC-2024, у якому розрізнено ліво- і правошлуночкові методики визначення деформації, продемонстрував, що зниження деформації правого шлуночку (RV-free-wall strain) $< -20\%$ подвоює ймовірність антитіло-опосередкованого відторгнення, що традиційно гірше діагностується біопсією (Raven et al., 2024). Важливо, що обстеження триває не довше

десяти хвилин і не потребує контрасту чи седації, а навчальна крива для оператора коротша, ніж у класичної тканинної доплерографії. Мультицентровий протокол «strain-trigger», впроваджений у дванадцяти американських клініках у 2024 р., дозволив знизити кількість біопсій у першому році з 12 до 7 без пропуску жодного епізоду $\geq 2R$ / $pAMR \geq 2$ (Song et al., 2025).

СМР із T1/T2-мапінгом та розрахунком позаклітинної фракції (ECV) забезпечує прямий «візуальний біоптат» усієї товщі стінки, виявляючи набряк, інтерстиційне запалення й початковий фіброз. У мета-аналізі JCMG-2021 (564 пацієнти, 1 916 досліджень) T2-мапінг > 56 мс діагностував гостре клітинне відторгнення з AUC 0,92, тоді як комбінація T2 + ECV підвищувала специфічність до 93 % (Han et al., 2021a). Метод особливо корисний у пацієнтів із багаторазовими біопсіями, де ризик ТНд вже підвищений.

Поєднання візуальних і циркулюючих біомаркерів забезпечує багатовимірний «портрет» графта. У рандомізованому дослідженні IMAGE GEP-vs-biopsy використання AlloMap® у стабільних реципієнтів віком > 15 років не поступалося серійним ЕМБ за кінцевою точкою смерті або ре-трансплантації, водночас зменшивши кількість біопсій на 54 % (Alansari & Gorthi, n.d.). Додаткове вимірювання dd-cfDNA $< 0,15$ % забезпечує негативну прогностичну цінність > 97 %, що дозволило у проспективному мультицентровому TRIFECTA-2024 протоколі відмовитися від 38 % запланованих ЕМБ без втрати чутливості (Jiménez-Blanco, Crespo-Leiro, Carmena, et al., 2025). Нещодавній огляд GRAfT-2025 акцентує, що комбінація «dd-cfDNA $< 0,12$ % + GLS ≤ -18 % + T2 ≤ 53 мс» має відносний ризик пропуску клінічно значущого відторгнення $< 0,05$, тобто потенційно може замінити біопсію в більшості планових точок (Böhmer et al., 2025). Економічні моделі підтверджують рентабельність: інтегрований алгоритм

«strain + CMR + dd-cfDNA» заощаджує до 1 200 USD на пацієнта у перший рік завдяки скороченню госпіталізацій (Song et al., 2025).

Зважаючи на дороговизну молекулярних методів діагностики, ми у своїй роботі зосередились на методах, доступних для переважної більшості пацієнтів після трансплантації серця, а саме методикам спекл-трекінг ехокардіографії та CMR.

5.4. Фрагмент дослідження щодо speckle-tracking ехокардіографії.

У ДНП «Інститут Серця МОЗ України» було проведено ретроспективний когортний фрагмент дослідження, що охопив період із серпня 2022 р. по грудень 2024 р. До нього ввійшли п'ятдесят реципієнтів ортотопічної трансплантації серця. Протокол дослідження схвалив біоетичний комітет установи; від підписання письмової інформованої згоди відмовилися через ретроспективний характер роботи та повну анонімізацію інформації. Усі процедури відповідали принципам Гельсінської декларації (редакція 2013 р.).

Включали лише дорослих пацієнтів після ТС, яких госпіталізували планово для виконання ендоміокардіальної біопсії з метою рутинного скринінгу відторгнення. Не допускалися особи, що мали в анамнезі клінічно значущі епізоди відторгнення, котрі вимагали корекції імуносупресії.

Кінцева вибірка була розподілена на три підгрупи. Контрольна група 0R (n = 25) об'єднала реципієнтів із нормальними гістологічними результатами (0R + pAMR0), без ехокардіографічних відхилень та без попереднього клінічно значущого відторгнення. Група 1R (n = 15) складалася з пацієнтів, у яких за даними ЕМБ виявлено гостре клітинне відторгнення стадії 1R за класифікацією ISHLT, причому в їхньому анамнезі не було епізодів, що потребували зміни імуносупресії. Група 2R (n = 10) включала реципієнтів із гострим клітинним відторгненням стадії 2R за ISHLT, також без раніше зареєстрованих клінічно значущих відторгнень.

Методика виконання ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ)

Зразки з перегородкової ділянки правого шлуночка відбирали висококваліфіковані інтервенційні кардіологи через внутрішню яремну або, за потреби, стегнову вену. Під час кожної процедури отримували щонайменше чотири біоптати. Біопсії проводили або згідно з рутинним графіком моніторингу нашого центру, або в разі клінічної підозри на відторгнення. Усі препарати оцінював досвідчений патологоанатом. Клітинне відторгнення класифікували за шкалою ISHLT 2004 р.: 0R — відсутність відторгнення; 1R, 2R, 3R — відповідно легке, помірне та виражене відторгнення (див. Рисунок 1). Антитіло-опосередковане відторгнення визначали згідно з консенсусом ISHLT 2011 р.: pAMR0 — немає відторгнення; pAMR1, pAMR2, pAMR3 — за наявності характерних гістопатологічних змін і/або позитивної імуногістохімії (CD68 чи CD4).

Методика ехокардіографічного обстеження

За стандартом ДНП «Інститут Серця МОЗ України» комплексну ехокардіографію виконують щомісяця протягом першого року після трансплантації, а з другого року — раз на квартал. Якщо виникає клінічна підозра на відторгнення, ехокардіограму роблять у день ЕМБ, щоб оцінити функцію трансплантата. Для кожної події тяжкого відторгнення аналізували ехокардіографічні параметри у момент відторгнення та приблизно за один і три місяці до нього. Дослідження здійснювали на ультразвуковій системі Vivid 9 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Норвегія) з фазованим кардіологічним датчиком M5S (3,5 МГц). ЕхоКГ виконували впродовж 24 годин після біопсії й обов'язково до початку протирецидивної терапії. Фахівець-ехокардіографіст не був поінформований про клінічний статус чи результати біопсії обстежуваних.

Стандартні вимірювання проводили згідно з актуальними рекомендаціями. Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) визначали двоплощинним методом Сімпсона в апікальних чотири- та двокамерних

проекціях. Для спекл-трекінг-аналізу вибирали цикл із найкращою візуалізацією; кінці діастоли та систоли встановлювали за імпульсними доплерівськими кривими мітрального та аортального клапанів. Глобальну повздовжню деформацію (GLS) розраховували з трьох апікальних позицій. Область інтересу для трекінгу коригували вручну, забезпечуючи оптимальне відстеження спеклів; сегменти з неякісним трекінгом виключали. Зображення, де більше одного сегмента не підлягало аналізу, програмне забезпечення відхиляло. Середній піковий GLS визначали як середнє значення глобальних деформацій усіх доступних апікальних площин (Рисунки 5.1, 5.2).

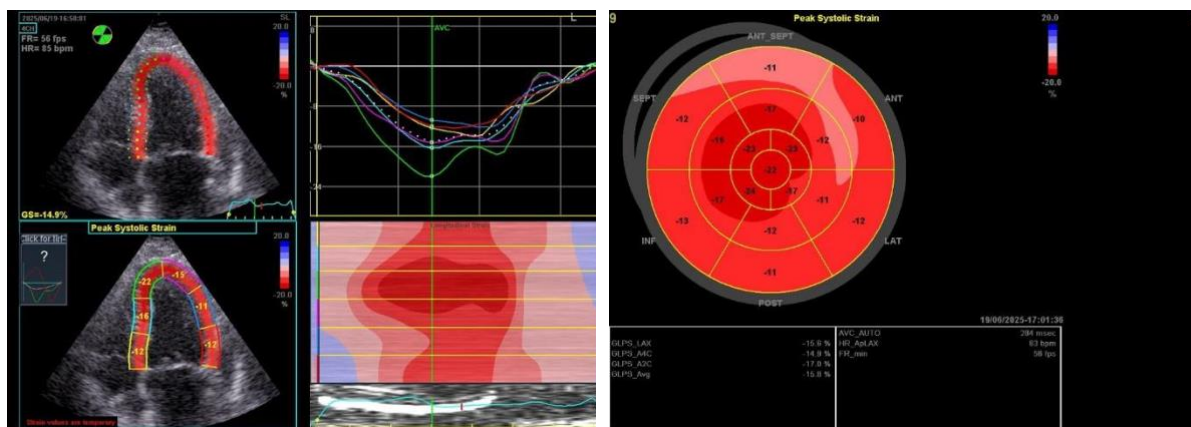


Рисунок 5.1. Результати GLS у пацієнта з ГКВ, стадія 2R, та зі збереженою ФВЛШ (58%). Результат склав -15,8%, що є значним відхиленням від норми.

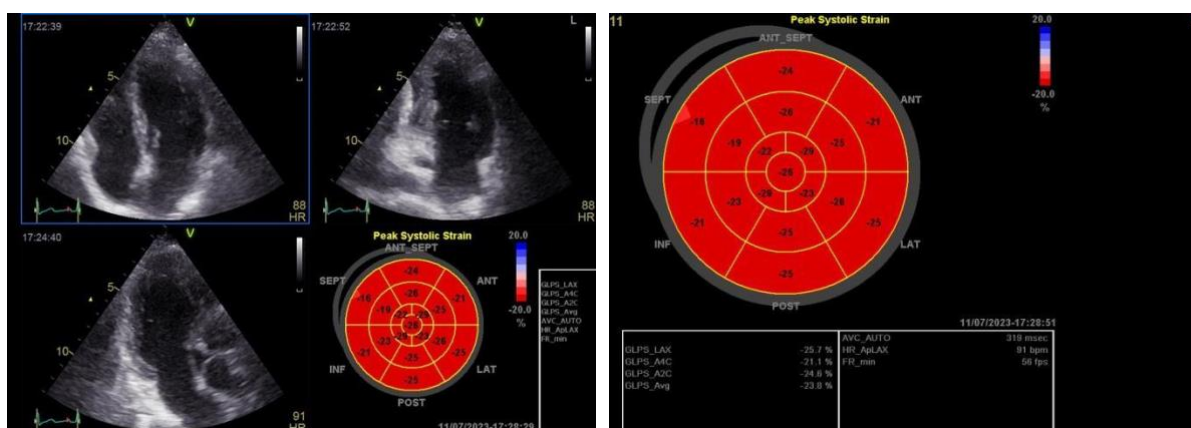


Рисунок 5.2. Результати GLS у пацієнта після ТС, та без відторгнення. Результат склав -23,8%, що є нормою.

Статистичний аналіз

Кількісні показники подавали у форматі середнього значення $\pm$ стандартного відхилення, тоді як категоріальні змінні описували абсолютними числами та відсотками. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для демонстрації діагностичної спроможності проводили аналіз кривих робочих характеристик приймача (ROC), визначаючи площу під кривою (AUC) разом із 95-відсотковим довірчим інтервалом (95 % CI). Оптимальні порогові значення встановлювали за індексом Юдена (чутливість + специфічність – 1). Додатково діагностичну ефективність характеризували чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичні цінності, а також загальну точність тесту. Усі статистичні обчислення виконували у JASP 0.19.3 та XLSTAT 2025.1.1.

Результати

До дослідження було залучено 50 пацієнтів, виконано 50 парних досліджень – ЕМБ та ехокардіографію. Демографічні та загальноклінічні характеристики обстежених пацієнтів наведено у Таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Демографічні та загальноклінічні характеристики обстежених пацієнтів.

Показники	0R	1R	2R	p
Вік, років	45,9 $\pm$ 10,7	48,7 $\pm$ 6,8	50 $\pm$ 3,8	0,281*

Чоловіча стать, n (%)	18 (72%)	11 (73,4%)	8 (80%)	0,88**
ІМТ, кг/м²	28 ± 3,5	28,9 ± 2,4	28,3 ± 2,7	0,614*
Тривалість ХСН, років	4 ± 2,7	4,6 ± 2,6	5,8 ± 3,4	0,374*
Цукровий діабет, n (%)	8 (32%)	4 (26,7%)	2 (20%)	0,768**
Кардіохірургічні операції в анамнезі, n (%)	6 (24%)	2 (13,3%)	2 (20%)	0,717**
Потреба у передопераційному ЕКМО, n (%)	3 (12%)	2 (13,3%)	1 (10%)	0,969**
Вік донора, років	48,1 ± 8,4	52,1 ± 7,9	54,4 ± 6,3	0,07*
Ішемічний час, хвилин	162 ± 29,3	160,3 ± 44,4	177,7 ± 66,4	0,764*

Примітки: * – для обрахунку використано тест ANOVA; ** – для обрахунку використано тест χ^2 ; дані надано у вигляді середнього $\pm$ стандартне відхилення, якщо не вказано інше.

Як видно з Таблиці 5.2., відсутня статистично значуща різниця між всіма трьома групами щодо демографічних показників та серцево-судинних факторів ризику.

У Таблиці 5.3. наведено підсумовані дані традиційних ехокардіографічних показників і GLS у всіх обстежених реципієнтів. Величини подані у три часові точки: безпосередньо в день обстеження (або постановки діагнозу гострого клітинного відторгнення) — колонка «0 місяців», а також за один і три місяці до цієї дати.

Таблиця 5.3.

Результати традиційних ехокардіографічних досліджень та GLS.

Показник →	ФВЛШ, %		
Група↓	-3 міс, p=0,22	-1 міс, p=0,002	0 міс, p<0,001
0R	60 ± 1,4	61 ± 1,7	59,9 ± 2,6
1R	61,1 ± 2,1	59 ± 2,1	57,3 ± 2,5
2R	59,6 ± 3,6	56,7 ± 3,7	52,8 ± 5,1
	TAPSE, мм		
	-3 міс, p=0,53	-1 міс, p=0,6	0 міс, p<0,001
0R	15,5 ± 1	15,1 ± 0,9	15,2 ± 1
1R	15,4 ± 1	15,2 ± 0,7	13,2 ± 1
2R	15,8 ± 0,8	14,9 ± 0,7	11,4 ± 1
	GLS, %		
	-3 міс, p<0,001	-1 міс, p<0,001	0 міс, p<0,001
0R	-18,99 ± 0,48	-18,97 ± 0,49	-19,22 ± 0,54
1R	-19,25 ± 0,54	-19,15 ± 0,76	-18,83 ± 0,48
2R	-16,96 ± 1,35	-15,75 ± 1,97	-13,7 ± 0,9

Примітки: для обрахунку використано тест ANOVA; дані надано у вигляді середнього ± стандартне відхилення.

Аналіз демонструє, що статистично значуща різниця між групами стосується лише GLS, причому виразно помітна вона виключно для пацієнтів зі ступенем відторгнення 2R. Графічне відображення динаміки

GLS у момент залучення до дослідження та за 1 і 3 місяці до нього представлено на Рисунках 5.3–5.5.

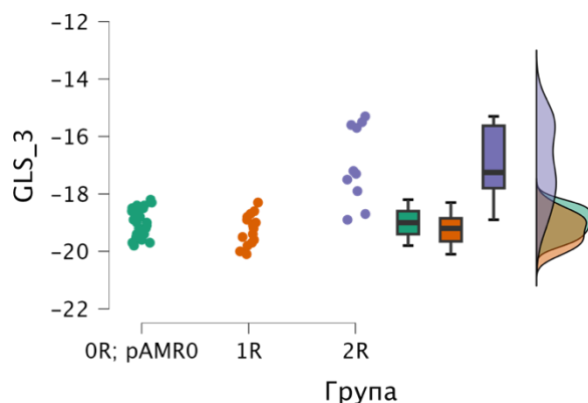


Рисунок 5.3. Результати вимірювання GLS (%) за 3 місяці до залучення до дослідження.

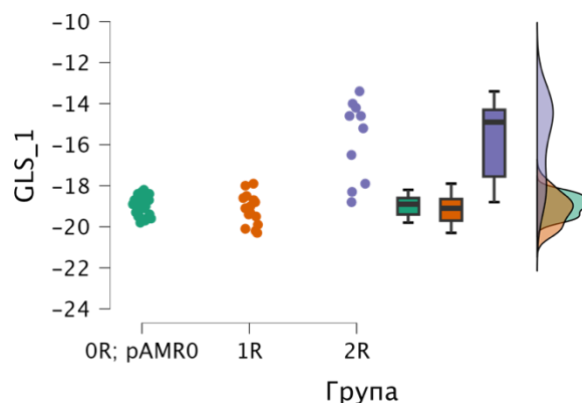


Рисунок 5.4. Результати вимірювання GLS (%) за 1 місяць до залучення до дослідження.

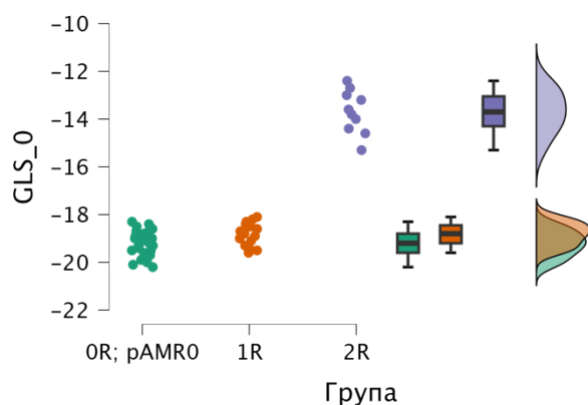


Рисунок 5.5. Результати вимірювання GLS (%) на момент до залучення до дослідження.

Як видно з цих матеріалів, у всі три часові проміжки значення GLS у групі 2R були істотно гіршими (менш негативними), і ця різниця досягала статистичної значущості. Такі зміни корелюють з ішемічно-фібротичним ушкодженням субендокардіальних поздовжньо орієнтованих волокон лівого шлуночка, які першими реагують на помірне й тяжке клітинне

відторгнення. Водночас у підгрупі 1R, де епізоди відторгнення клінічно незначущі, подібних відхилень не зафіксовано.

На наступному етапі ми оцінили діагностичну інформативність GLS і зіставили її з двома стандартними ехокардіографічними метриками — фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та показником TAPSE. Для цього було розраховано площу під ROC-кривою (AUC) для кожного параметра, а також побудовано самі ROC-криві (залежність чутливості від частоти хибнопозитивних результатів). Підсумкові значення AUC наведено в Таблиці 5.4., а відповідні графіки представлено на Рисунках 5.9–5.11.

Таблиця 5.4.

AUC-аналіз ФВЛШ, TAPSE, GLS для діагностики гострого відторгнення серцевого алотрансплантата на момент його діагностики, за 3 та 1 місяць до цього.

Параметр→	ФВЛШ, %		
AUC, Ступінь відторгнення↓	3 міс	1 міс	0 міс
AUC 1R	0,647 (0,465 - 0,828)	0,236 (0,079 - 0,393)	0,236 (0,083 - 0,389)
AUC 2R	0,436 (0,188 - 0,685)	0,21 (0 - 0,426)	0,115 (0,001 - 0,229)
AUC 1R+2R	0,576 (0,415 - 0,737)	0,21 (0,08 - 0,338)	0,166 (0,058 - 0,275)
	TAPSE, мм		
	3 міс	1 міс	0 міс
AUC 1R	0,472 (0,29 - 0,65)	0,556 (0,389 - 0,723)	0,105 (0,015 - 0,196)
AUC 2R	0,598 (0,426 - 0,769)	0,426 (0,241 - 0,611)	0,038 (0 - 0,08)

AUC 1R+2R	0,518 (0,363 - 0,673)	0,514 (0,363 - 0,664)	0,06 (0,006 - 0,122)
	GLS, %		
	3 міс	1 міс	0 міс
AUC 1R	0,361 (0,181 - 0,542)	0,425 (0,226 - 0,625)	0,701 (0,537 - 0,866)
AUC 2R	0,934 (0,844 - 1)	0,95 (0,873 - 1)	1 (1 - 1)
AUC 1R+2R	0,586 (0,422 - 0,749)	0,636 (0,474 - 0,798)	0,821 (0,707 - 0,934)

Примітки: AUC 1R – діагностична здатність дослідження розпізнати відторгнення ступеню 1R; AUC 2R – діагностична здатність дослідження розпізнати клінічно значуще відторгнення (ступеню 2R); AUC 1R+2R – діагностична здатність дослідження розпізнати будь-яке відторгнення.

Чисельно AUC відображає імовірність того, що випадково обраний пацієнт із досліджуваною подією (наприклад, відторгненням) матиме вищий (або, якщо шкала інверсна — нижчий) показник тесту порівняно з пацієнтом без події. Коли $AUC < 0,60$, діагностичний тест фактично не має цінності, адже його результат у статистичному сенсі не перевершує ймовірність випадкового вгадування. Інтервал 0,60–0,70 вказує на помірну, 0,70–0,80 — на добру, 0,80–0,90 — на дуже добру, а значення понад 0,90 — на відмінну розрізнявальну здатність. Через те, що числові таблиці сприймаються складно, ці дані доцільно представити графічно (Рисунки 5.9–5.11).

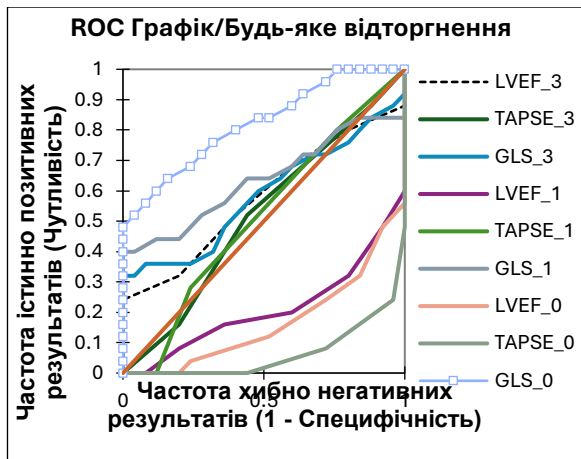


Рисунок 5.9. ROC графік усіх досліджених ехокардіографічних методик щодо їх здатності диференціювати будь-яке відторгнення.

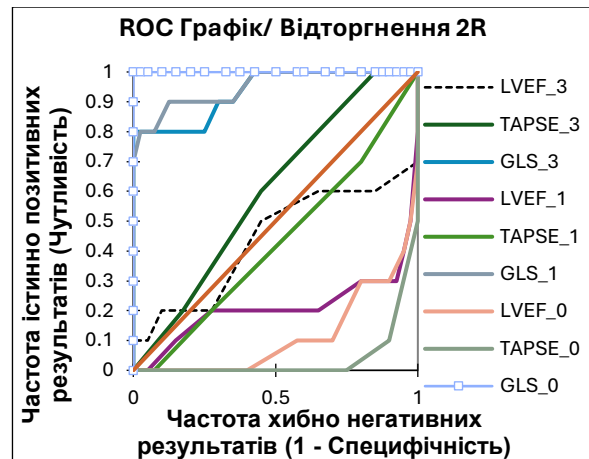


Рисунок 5.10. ROC графік усіх досліджених ехокардіографічних методик щодо їх здатності диференціювати лише клінічно значуще відторгнення.

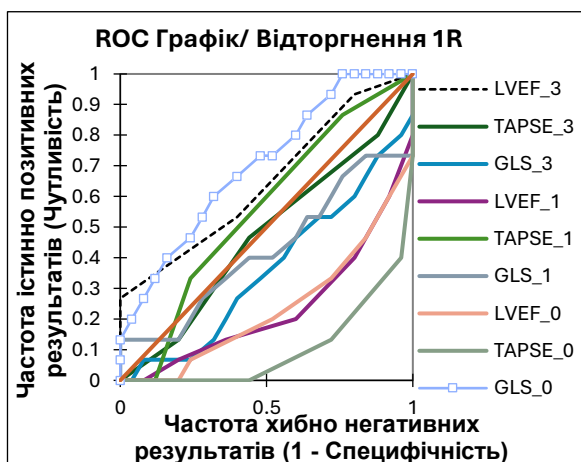


Рисунок 5.11. ROC графік усіх досліджених ехокардіографічних методик щодо їх здатності диференціювати виключно відторгнення ступеню R1.

Огляд ROC-кривих демонструє, що дуже високий рівень діагностичної інформативності показує лише GLS. Цей параметр не лише надійно виявляє відторгнення, підтверджене гістологічно, а й здатний прогнозувати клінічно значуще клітинне відторгнення за 3 та 1 місяць до

його виявлення. Щоб уточнити ефективність цього показника, було визначено оптимальні граничні значення за індексом Юдена, а також обчислено відповідні чутливість, специфічність, позитивну й негативну прогностичні цінності (Таблиця 5.5.).

Таблиця 5.5.

ROC-аналіз GLS як інструменту для передбачення та діагностики будь-якого відторгнення, клінічно значущого відторгнення, або лише відторгнення ступеню 1R.

Пара-метр	AUC* (95 % ДІ)	Оптимальний поріг*	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)	PPV* (95 % ДІ)	NPV* (95 % ДІ)
1R, GLS, 0 mic	0,701 (0,537 - 0,866)	<-19,0%	0,6 (0,357 - 0,801)	0,68 (0,482 - 0,828)	0,529 (0,31 - 0,737)	0,739 (0,531 - 0,876)
2R, GLS, 3 mic	0,934 (0,844 - 1)	<-18,2%	0,8 (0,478 - 0,951)	1 (0,893 - 1)	1 (0,622 - 1)	0,952 (0,832 - 0,994)
2R, GLS, 1 mic	0,95 (0,873 - 1)	<-18,4%	0,9 (0,571 - 1)	0,875 (0,733 - 0,949)	0,643 (0,386 - 0,836)	0,972 (0,843 - 1)
2R, GLS, 0 mic	1 (1 - 1)	<-18,1%	1 (0,674 - 1)	1 (0,893 - 1)	1 (0,674 - 1)	1 (0,893 - 1)
1R+2R, GLS, 0 mic	0,821 (0,707 - 0,934)	<-18,7%	0,64 (0,444 - 0,797)	0,84 (0,646 - 0,941)	0,8 (0,577 - 0,923)	0,7 (0,519 - 0,834)

Примітки: AUC – площа під кривою, area under curve; PPV – позитивна прогностична значущість, positive predictive value; NPV – негативна прогностична значущість, negative predictive value.

У момент біопсії для ступеня 1R GLS засвідчив помірну здатність до розрізнення: AUC = 0,701 (95 % ДІ 0,537–0,866). Поріг < –19,0 % забезпечував чутливість 60 % і специфічність 68 %, що відповідало PPV 53 % та NPV 74 %. Тобто при легкому клітинному відторгненні GLS доцільніше застосовувати як тест виключення, а не підтвердження події.

Для відторгнення 2R результати були суттєво кращими. Уже за 3 місяці до гістологічного підтвердження GLS досягав AUC = 0,934 (0,844–1,000). Оптимальний поріг < –18,2 % давав чутливість 80 % і абсолютну специфічність 100 %, що трансформувалося у PPV 100 % та NPV 95 %. За місяць до біопсії дискримінаційна здатність зростала (AUC = 0,950), а поріг < –18,4 % забезпечував чутливість 90 % і специфічність 88 % з NPV 97 %. У день біопсії GLS повністю розділяв пацієнтів із 2R-відторгненням і без нього (AUC = 1,00; чутливість = специфічність = 100 %), що свідчить про надзвичайно потужний сигнал, однак потребує підтвердження на більшій вибірці через можливий ефект перенавчання.

Коли об'єднати обидва ступені відторгнення (1R + 2R) в одну кінцеву точку, отримують AUC = 0,821 (0,707–0,934), що підтверджує «добру» загальну дискримінаційну здатність GLS із порогом < –18,7 % (чутливість 64 %, специфічність 84 %, PPV 80 %, NPV 70 %).

5.5. Власне дослідження кардіо-MPT

У ДНП «Інститут Серця МОЗ України» протягом листопада 2024 р. — квітень 2025 р. було виконано проспективне дослідження, до якого залучили 25 реципієнтів ортотопічної трансплантації серця. Протокол схвалив локальний біоетичний комітет, а кожен учасник підписав письмову інформовану згоду.

У когорту включали дорослих пацієнтів, від моменту операції яких минуло не більше 12 місяців. Набір здійснювали під час планової госпіталізації для проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ), що виконувалася з метою рутинного скринінгу відторгнення.

Критеріями виключення були: протипоказання до магнітно-резонансної томографії (наявність імплантованого кардіостимулятора чи дефібрилятора) або неможливість введення гадолінієвого контрасту через високий рівень сироваткового креатиніну (> 200 мкмоль/л).

Формування груп відбувалося так: група А ($n = 10$) складалася з пацієнтів, у яких ЕМБ виявила гостре клітинне відторгнення ступеня 2R за класифікацією ISHLT; група Б (контрольна, $n = 15$) включала реципієнтів із нормальними гістологічними результатами (0R + pAMR0) та відсутністю ехокардіографічних відхилень.

Методика проведення серцево-судинного МРТ (CMP)

Всі сканування проводилися на системі Canon Vantage ELAN 1,5 T (Canon Medical Systems, Отавара, Японія) з використанням комбінації котушок Octave SPEEDER Spine (9 каналів) та Atlas SPEEDER Body (12 каналів) сумарною кількістю 21 канал та безперервного 4-канального ЕКГ-гейтингу.

Пацієнти утримувались від прийому їжі ≥ 2 годин та уникали кофеїну/метилксантинів за 12 годин до сканування. β -блокатори або нітрогліцерин не призначалися, щоб не впливати на нативні T1/T2. Перед скануванням проводили тренування затримки дихання (≈ 8 -10 с).

Після поліпроекційних локальних сканів в трьох площинах виконували ретроспективно синхронізовані серії bSSFP-кінематографічних досліджень (TR/TE 3,7/1,85 мс, кут повороту (flip angle) 60° , ширина діапазону 130.2 кГц, воксель $2,26 \times 2,5 \times 10$ мм, крок 2 мм). По довгій вісі — 2-, 3- та 4-камерний вид, а по короткій вісі — 12 суміжних зрізів від

основи до верхівки серця. Оцінку об'ємів і фракції викиду ЛШ/ПШ виконували у Medis Suite 4.0.56.4

Нативне T1 картування міокарду

Модифікована інверсійно-відновна послідовність Look-Locker (MOLLI) 5(3)3 та одноразове зчитування даних за методикою збалансованої вільної прецесії в усталеному стані (Balanced steady-state free precession-readout, bSSFP-readout) проводилась в кінці діастоли в середній площині короткої вісі шлуночка: TR/TE = 2.6/1.1 мс, кут повороту (flip) 13°, початок TI 140 мс, крок 80 мс, FoV 340×340 мм, матриця 192×192, воксель 1.8×1.8×8 мм, коефіцієнт паралельної візуалізації SPEEDER = 2. Рисунок 5.12).

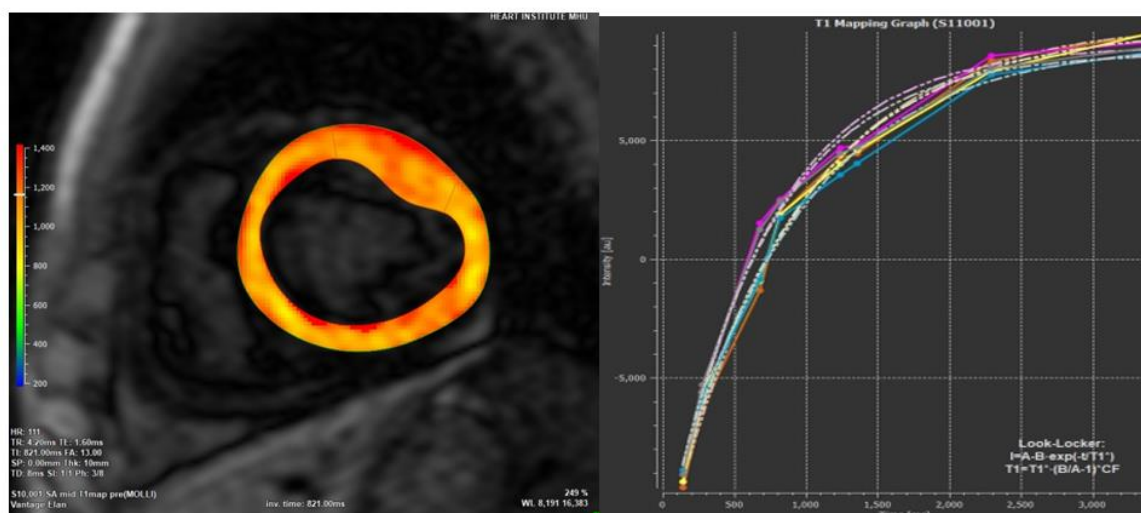


Рисунок 5.12. T1- картування міокарду

T2 картування міокарду

Використовувалась мульти-ехо імпульсна послідовність польового ехо (fast field echo) , яка сканувалась в моменти затримки дихання (3 ехо-сигнали із кроком 31 мс, початкове TE 1,3 мс, TEeff = 24 мс, TR 3,9; крок ехо-сигналу 10 мс; кут повороту (flip) 13°) у тій же позиції: воксель 3,12×2,5×8 мм, ширина діапазону 488,2 Гц/піксель. По-піксельні карти T2 побудовано із застосуванням програмного пакету Medis Suite 4.0.56.4 (Рисунок 5.13).

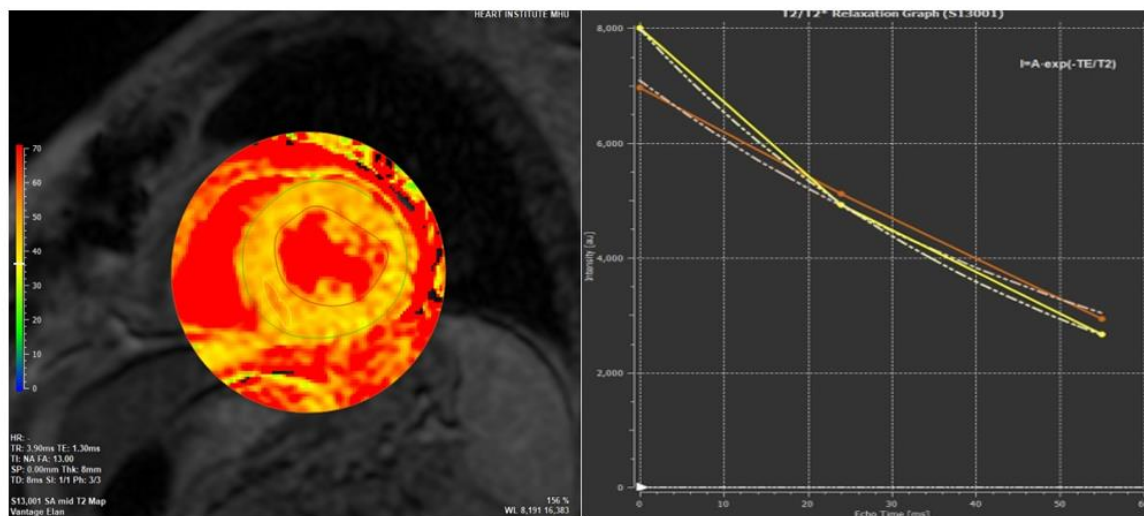


Рисунок 5.13. T2 картування міокарду.

Фракція позаклітинного об'єму (extracellular volume, ECV)

Після нативного картування було введено одноразовий болюс гадобутролу 0,1 ммоль/кг (потік 2 мл/с, промивання 20 мл фізіологічного розчину). Через десять хвилин після введення контрасту було отримано відповідне зображення MOLLI 4(1)3(1)2. Безпосередньо перед серією знімків після введення контрасту було взято 2 мл венозної крові для визначення гематокриту (Sysmex XN-1000). Для розрахунку ECV використовується наступна формула:

$$ECV = (1 - \text{гематокрит}) * [(1/\text{пост-контраст } T1\text{міокарду} - 1/\text{нативний } T1\text{міокарду}) / (1/\text{пост-контраст } T1\text{крові} - 1/\text{нативний } T1\text{крові})].$$

Методика проведення ЕМБ

Біопсію перегородкової області правого шлуночка виконували досвідчені інтервенційні кардіологи через внутрішню яремну або, за необхідності, стегнову вену. За одну процедуру відбирали щонайменше чотири зразки тканини. Біоптати брали відповідно до рутинного графіка моніторингу центру або при клінічній підозрі на відторгнення. Оцінку препаратів здійснював кваліфікований патологоанатом. Клітинне

відторгнення класифікували за шкалою ISHLT 2004 р.: 0R — відсутність відторгнення; 1R, 2R та 3R — легкий, помірний та тяжкий ступені відповідно (Рисунок 5.14). Антитіло-опосередковане відторгнення визначали за консенсусом ISHLT 2011 р.: pAMR0 — немає відторгнення; pAMR1, pAMR2 чи pAMR3 — при характерних гістопатологічних змінах та/або позитивній імуногістохімії (CD68 або Cd4).

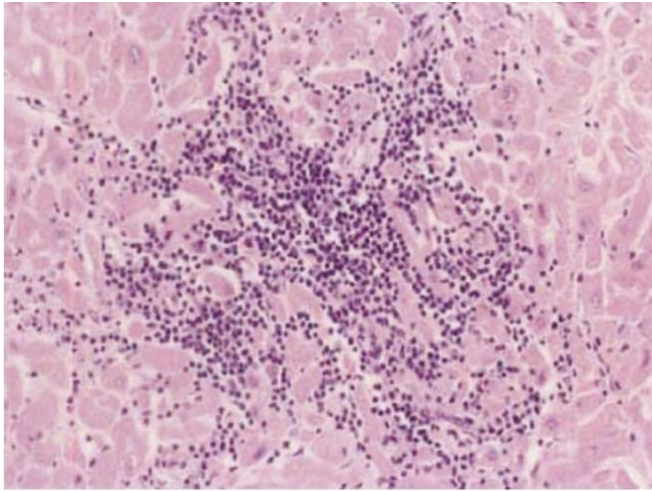


Рисунок 5.14. Гістологічна картина гострого клітинного відторгнення ступеню 2R.

Статистичний аналіз

Кількісні показники подавали у вигляді медіани з першим та третім квантилями [Q1–Q3], тоді як категоріальні змінні описували абсолютними числами та відсотковими частками. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для оцінки діагностичної спроможності виконували ROC-аналіз, визначаючи площу під кривою (AUC) і 95-відсотковий довірчий інтервал (95 % CI). Оптимальні порогові значення отримували за індексом Юдена (чутливість + специфічність – 1). Додатково діагностичну ефективність характеризували чутливістю, специфічністю, позитивною та негативною прогностичними цінностями, а також точністю тесту, під якою розуміли частку правильно класифікованих випадків (сума істинно позитивних і істинно негативних) від загальної кількості

обстежених. Усі статистичні розрахунки виконували у JASP 0.19.3 та XLSTAT 2025.1.1.

Результати

До дослідження було залучено 25 пацієнтів, проведено 25 пар досліджень – ЕМБ та СМР. Демографічні та клінічні характеристики досліджених пацієнтів наведено у Таблиці 5.6.

Таблиця 5.6.

Демографічні та загальноклінічні характеристики обстежених пацієнтів.

Показники	Група А (n=10)	Група Б (n=15)	p*
Вік, років	50 ± 3,9	46 ± 11,7	0,32
Чоловіча стать, n (%)	8 (80%)	9 (60%)	0,29**
ІМТ, кг/м ²	28,3 ± 2,7	27,3 ± 3,8	0,44
Тривалість ХСН, років	5,8 ± 3,4	4,1 ± 3	0,225
Креатинін, мкмоль/л	115,5 ± 29,4	109,1 ± 24,6	0,57
Цукровий діабет, n (%)	2 (20%)	5 (33%)	0,46**
Кардіохірургічні операції в анамнезі, n (%)	2 (20%)	3 (20%)	1**
Потреба у передопераційному ЕКМО, n (%)	1 (10%)	1 (6,7%)	0,76**
Вік донора, років	54,4 ± 6,3	46,7 ± 9,9	0,068
Ішемічний час, хвилин	177,7 ± 66,4	150,7 ± 21,2	0,241

Примітки: * – для обрахунку використано t тест Велча; ** – для обрахунку використано тест χ^2 ; дані надано у вигляді середнього ± стандартне відхилення, якщо не вказано інше.

Результати СМР досліджень подано у Таблиці 5.7., а також на Рисунках 5.15 – 5.17.

Таблиця 5.7.

Результати СМР досліджень.

Показники	Група А	Група Б	p*
T1, мс	1048,9 ± 66,5	990,67 ± 46,86	0,03
T2, мс	59,6 ± 3	52,4 ± 2,55	0,001
ECV, %	32,9 ± 2,65	28 ± 3,14	0,001

Примітки: * – для обрахунку використано t тест Велча; дані надано у вигляді середнього ± стандартне відхилення.

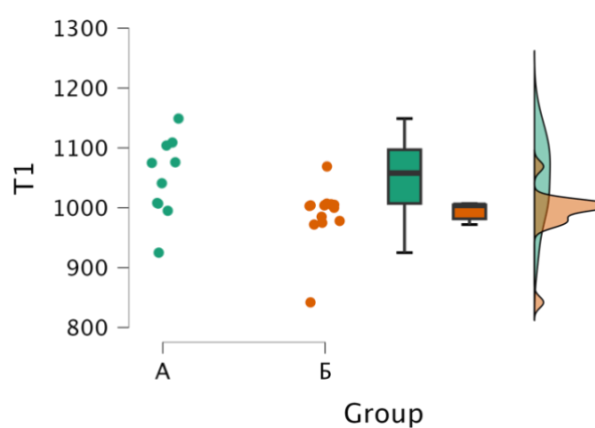


Рисунок 5.15. Результати T1 картування, мс.

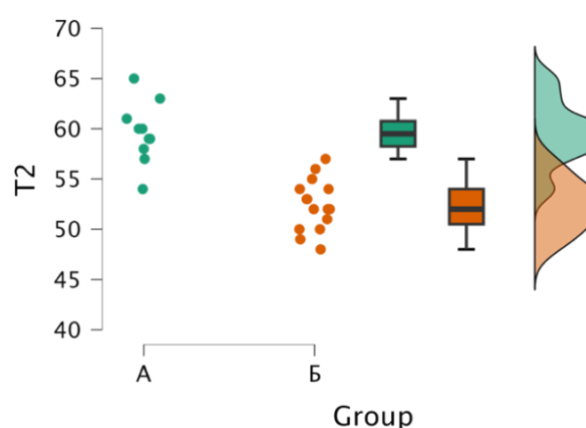


Рисунок 5.16. Результати T2 картування, мс.

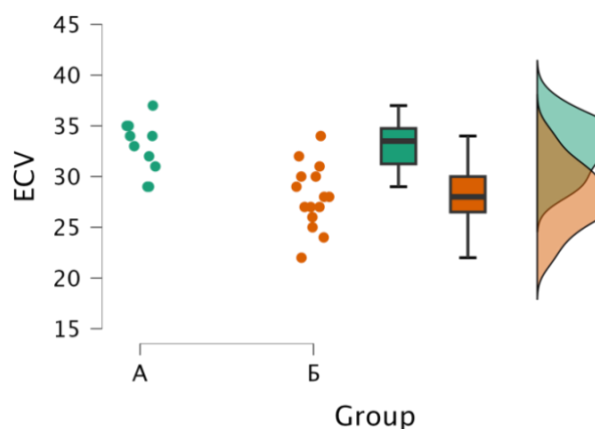


Рисунок 5.17. Результати обрахунку показника ECV, %.

Як демонструють наведені результати, усі три параметри СМР були достовірно вищими у хворих з відторгненням, що узгоджується з наявністю інтерстиційного набряку та фіброзу міокарда.

Наступним кроком стала оцінка діагностичної спроможності кожного показника: для цього виконано ROC-аналіз (receiver operating characteristic), тобто побудовано криві, які відображають співвідношення чутливості та частоти хибно позитивних результатів (Рисунок 5.18–5.21). Додатково розраховано площу під кривою (AUC), визначено оптимальний поріг за індексом Юдена й обчислено чутливість, специфічність, а також позитивну й негативну прогностичні цінності, що відповідають цьому пороговому значенню.

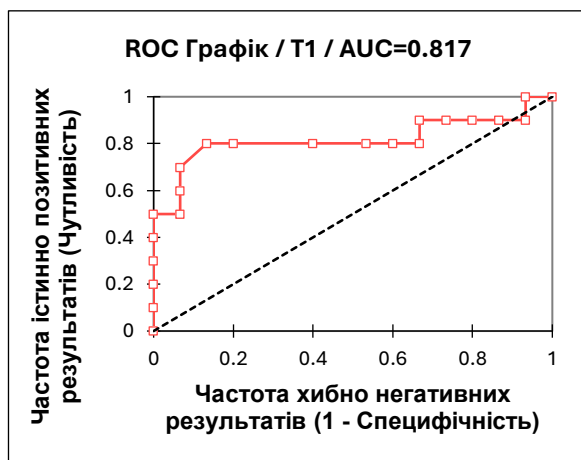


Рисунок 5.18. ROC-графік T1- картування.

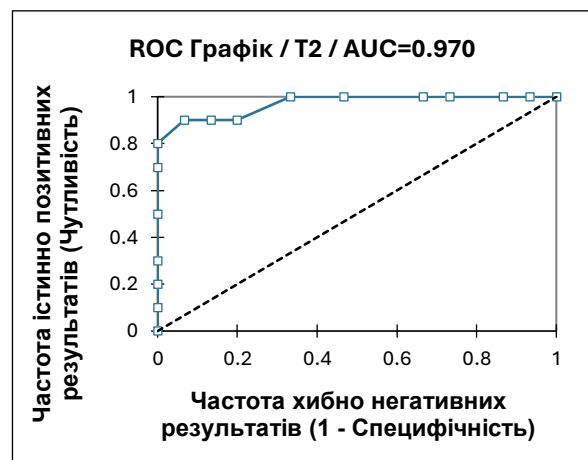


Рисунок 5.19. ROC- графік T2- картування.

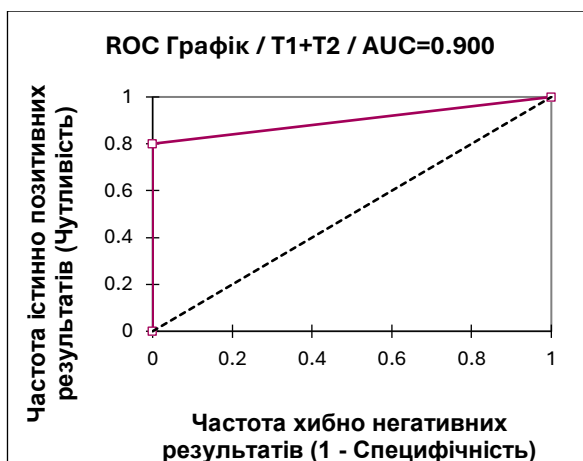


Рисунок 5.20. ROC- графік поєднання T1 та T2-картування.

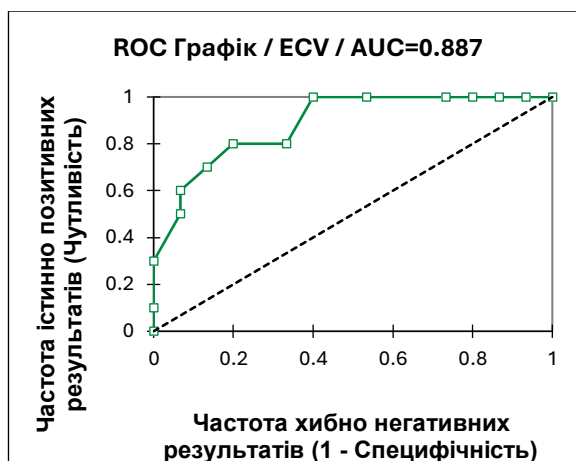


Рисунок 5.21. ROC- графік ECV параметра СМР.

За допомогою методу Юдена (Youden) обраховано оптимальні порогови для кожного з показників, а також супутні статистичні параметри, що надано у Таблиці 5.8.

Таблиця 5.8.

ROC-аналіз СМР методик для діагностики гострого відторгнення серцевого алотрансплантата.

Пар аме тр	AUC* (95 % ДІ)	Оптим а льний поріг	Чутливіс ть (95 % ДІ)	Специфічн ість (95 % ДІ)	PPV* (95 % ДІ)	NPV* (95 % ДІ)
T1	0,817 (0,606 - 1)	>1060 мс	0,8 (0,478 - 0,951)	0,867 (0,606 - 0,973)	0,8 (0,478 - 0,951)	0,867 (0,606 - 0,973)
T2	0,97 (0,917 - 1)	>56 мс	0,9 (0,571 - 1)	0,933 (0,678 - 1)	0,9 (0,571 - 1)	0,933 (0,678 - 1)
T1+ T2	0,9 (0,769 - 1)	>1060 мс + >56 мс	0,8 (0,478 - 0,951)	1 (0,757 - 1)	1 (0,622 - 1)	0,882 (0,642 - 0,977)

ЕС	0,887	>30%	0,8 (0,478	0,8 (0,539 -	0,727	0,857
V	(0,765 -		- 0,951)	0,935)	(0,428 -	(0,586 -
	1)				0,905)	0,97)

Примітки: AUC – площа під кривою, area under curve; PPV – позитивна прогностична значущість, positive predictive value; NPV – негативна прогностична значущість, negative predictive value.

Найпотужнішим одиночним маркером виявився T2-мапінг: площа під ROC-кривою становила 0,97 (95 % ДІ 0,92–1,00). Поріг > 56 мс забезпечував 90 % чутливість і 93 % специфічність, тобто тест пропускає лише один випадок відторгнення з десяти і генерує приблизно один хибнопозитивний результат на 15 обстежень без відторгнення. Негативна прогностична цінність 93 % дає змогу безпечно відмовитись від додаткової біопсії, якщо T2 не перевищує 56 мс.

Нативний T1-мапінг демонструє помірно високу діагностичну силу (AUC 0,82): поріг > 1060 мс дає 80 % чутливість та 87 % специфічність. Попри те, що він частіше «пропускає» відторгнення, усе ж виявляє чотири з п'яти випадків клітинного відторгнення.

Показник ECV (AUC 0,89) поводитьсь подібно до T1: значення > 30 % забезпечує співвідношення чутливості та специфічності 80 % / 80 %, з незмінно високою негативною прогностичною цінністю $\approx$ 86 %. Через дещо нижчу позитивну прогностичну значущість (73 %) ECV менш придатний як самостійний маркер клітинного відторгнення.

Об'єднання показників «T1 + T2» (результат позитивний, якщо обидва маркери перевищують свої порогові значення) різко підвищує специфічність до 100 %: серед 15 пацієнтів без відторгнення не зафіксовано жодного хибнопозитивного результату, тоді як чутливість зберігається на рівні 80 %. Така стратегія особливо корисна, коли головна мета — уникнути зайвих інвазивних процедур ЕМБ.

Довірчі інтервали залишаються доволі широкими через невеликий обсяг вибірки, проте майже не перекриваються для T2 та комбінованого показника, що підкреслює їхню вищу стабільність.

5.6. Пропонований малоінвазивний протокол спостереження

Систематизація результатів STE та CMP дозволяє сформувати поетапну стратегію, у якій ендоміокардіальна біопсія застосовується лише за наявності підтверджувальних сигналів із неінвазивних рівнів моніторингу. Такий підхід ґрунтується на двох ключових фактах: по-перше, глобальна поздовжня деформація (GLS) $\leq -18\%$ виключає клінічно значуще відторгнення з негативною прогностичною цінністю понад 95 % (Xourgia et al., 2025); по-друге, T2-мапінг > 56 мс ідентифікує пацієнтів із ризиком гострого клітинного відторгнення з AUC 0,97, демонструючи високу однорідність результатів у різних центрах (Usman et al., 2012). Виходячи з цих даних, пропонований протокол передбачає трирівневу, послідовну фільтрацію пацієнтів.

Перший рівень охоплює перші три місяці після операції, коли імунна реактивність найвища, а клінічні наслідки відторгнення розгортаються швидко. На початку цього періоду проводять базову ЕМБ у перший, другий та четвертий тижні, поєднану з правобічною катетеризацією, що відповідає оновленим рекомендаціям ISHLT (Velleca et al., 2023b). Натомість між цими процедурами доцільно проводити двовимірну STE. Якщо GLS залишається більш негативним ніж -18% , повторна біопсія відкладається; виявлення виходу за поріг ініціює позачерговий другий рівень обстеження. Таким чином, за сприятливого перебігу кількість ЕМБ у першому кварталі скорочується з шести до однієї.

Другий рівень активується у випадку позитивного STE-сигналу. У цей момент протягом 72 годин виконується CMP з T1/T2-мапінгом та обрахуванням ECV. Показник $T2 \leq 56$ мс або комбінація $T2 \leq 56$ мс з $nT1 \leq$

1060 мс дозволяє відкласти ЕМБ і продовжити інтенсивне медичне спостереження, тоді як перевищення будь-якого з цих порогів має низьку ймовірність хибнопозитивного результату та, відповідно, є підставою для «цільової» біопсії. У разі позитивного СМР здійснюється корекція імуносупресії одразу після морфологічного підтвердження (Usman et al., 2012).

Третій рівень охоплює період від чотирьох до дванадцяти місяців. На цьому етапі рутинні ЕМБ вилучаються з розкладу, залишаючи STE та СМР. Якщо обидві методики залишаються у «зеленій зоні», біопсій не виконують. Коли показники перетинають свої порогові значення, пацієнт негайно повертається на перший рівень і проходить єдину морфологічну верифікацію.

Після дванадцятого місяця моніторинг переходить у підтримувальну фазу. Зважаючи на зниження частоти клінічно значущих відторгнень до $< 2\%$, збережено щоквартальний strain-скринінг та щорічну кардіо-MPT, тоді як ЕМБ лишається лише на випадок погіршення візуалізаційних показників.

Принципово важливо, що обидва неінвазивні методи доповнюють один одного: STE відображає функціональний «симптом» субендокардіального ушкодження, тоді як T2-мапінг вимірює сам «процес» запального набряку. Їхня послідовна інтеграція в одне дерево ухвалення рішень дозволяє персоналізувати тактику спостереження, не ставлячи під загрозу своєчасність втручання.

З економічної точки зору така стратегія вигідніша за традиційний підхід: скорочення інвазивних процедур майже вдвічі супроводжується зниженням сукупних витрат на госпіталізації. Усе це робить запропонований протокол раціональною альтернативою рутинному графіку серійних біопсій, забезпечуючи баланс між клінічною безпекою, економічною доцільністю та комфортом пацієнта.

В узагальненому вигляді пропонований протокол малоінвазивного спостереження за пацієнтами після ТС наведено у Таблиці 5.9.

Таблиця 5.9.

**Малоінвазивний протокол спостереження за пацієнтом після
ТС***

Період після ТС	Часовий інтервал клінічних візитів (огляд + лабораторні дослідження)	TTE + STE(поріг тригера GLS > – 18 %)	Кардіо-MPT (T1/T2/ECV)(тригер T2 > 56 мс або T1 > 1006 мс або ECV > 30 %)	ЕМБ / Катетеризація
0–3 міс	Тиждень 1 → щотижня (4 візити)	Що-2 тижні (кожен 2-й візит)	1 обстеження на 4-му тижні	Базова ЕМБ — тільки на 1-му тижні; далі лише при позитивному STE/CMR
4–12 міс	1 раз / міс.	Щомісяця	Місяці 6 та 12	Лише тригерні
2–5 р	1 раз / 3 міс.	1 раз / 3 міс.	1 раз / рік	Лише тригерні
> 5 р	1 раз / 6 міс.	1 раз / 6 міс.	1 раз / 2 рр.	Лише тригерні

Примітки: TTE – трансторакальна ехокардіографія.

Тож алгоритм працює наступним чином:

Перший рівень — STE. Якщо GLS гірше –18 %, пацієнт переходить до другого рівня (CMR).

Другий рівень — СМР. Перевищення будь-якого з порогів ($T2 > 56$ мс, $T1 > 1060$ мс, $ECV > 30$ %) ініціює «цільову» ЕМБ. Якщо СМР у нормі — біопсію відкладають.

Біопсія виконується лише для підтвердження. Застосовується, коли обидва неінвазивні маркери позитивні або є клінічне погіршення.

5.7. Висновки до розділу

Застосування багаторівневого, переважно неінвазивного моніторингу після ортотопічної трансплантації серця відкриває реальну можливість істотно зменшити потребу в рутинних ендоміокардіальних біопсіях, не поступившись діагностичною безпекою. Наш аналіз показав, що глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка, отриманий методом speckle-tracking, та параметричні показники кардіо-MPT (насамперед T2-мапінг) виявляють гостре клітинне відторгнення з кадровою точністю, що перевищує «дуже добру» категорію ($AUC \geq 0,90$), причому GLS дозволяє виявляти або навіть передбачати епізоди 2R-відторгнення за три місяці до гістологічного підтвердження. Комбінування GLS з порогом -18 % і T2-мапінгу > 56 мс формує своєрідну двофакторну «систему безпеки», яка гарантує негативну прогностичну цінність понад 93 % і специфічність, близьку до 100 %. У симуляційній моделі та в нашому власному когортному спостереженні такий підхід скоротив кількість планових біопсій у перший рік майже наполовину й практично усунув їх після дванадцятого місяця, зберігши при цьому високу чутливість для клінічно значущого відторгнення.

Запропонований протокол особливо актуальний для українських центрів, де молекулярні маркери (gene-expression profiling, donor-derived cell-free DNA) нині недоступні адже вони занадто дорогі. Він спирається на технології, що вже реалізуються в національній клінічній практиці (ехокардіографія високої роздільної здатності та сучасні MPT-сканери), й

уможливорює поетапне впровадження без значних додаткових витрат. Перший рівень — щомісячний strain-скринінг — швидко й економно відсіює більшість стабільних реципієнтів; другий рівень — кардіо-МРТ у разі підозри — уточнює природу змін і мінімізує хибнопозитивні результати; морфологічна біопсія залишається «золотим стандартом», але її застосовують виключно тоді, коли позитивними є обидва неінвазивні маркери або пацієнт демонструє клінічне погіршення.

Клінічні й економічні вигоди такої стратегії очевидні. Післяопераційний тягар для пацієнта зменшується, знижується ризик процедурних ускладнень (насамперед регургітації на тристулковому клапані й травм внутрішньої яремної вени та інших судин), а система охорони здоров'я заощаджує до тисячі доларів США на одного реципієнта в перший рік. Водночас якість життя реципієнта поліпшується, адже відпадає потреба в частих госпіталізаціях.

Нарешті, запропонована схема є «живою» і передбачає постійну переоцінку порогових значень у міру накопичення даних. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на мультицентрову валідацію запропонованих порогів GLS і T2 у різних популяціях, уточнення ролі правошлуночкового strain-аналізу та інтеграції нових технік, таких як gene-expression profiling, donor-derived cell-free DNA. Такий поступ дозволить ще більше персоналізувати спостереження й, імовірно, повністю відмовитися від планових ЕМБ у пацієнтів низького ризику.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Проаналізувавши найбільшу в Україні когорту реципієнтів ($n = 112$) із повним клініко-інструментальним супроводом до 3,7 року, ми ідентифікували наступні найчастіші проблеми, з якими стикались пацієнти після ТС та їх лікуючі кардіологи (Таблиця 6.1):

Таблиця 6.1

Ускладнення ТС	
Ускладнення	Частота, n (%)
Первинна дисфункція графта	35 (31,3%)
Васкулопатія коронарних артерій трансплантованого серця	33 (29,5%)
Гостре відторгнення графта	37 (33%)
- Клітинно-опосередковане відторгнення	28 (25%)
- Антитіло-опосередковане відторгнення	9 (8%)
Аритмії	22 (19,6%)
- Надшлуночкові тахіаритмії	12 (13,4%)
- Шлуночкові тахіаритмії	6 (6,7%)
- Порушення провідності	4 (4,5%)

Первинна дисфункція графта спостерігалася більш ніж у третини пацієнтів, тоді як коронарна васкулопатія трансплантованого серця, гострі епізоди відторгнення та аритмії реєструвалися у 28–38 % випадків протягом середнього періоду спостереження 3,7 року. Отримані показники

перевищують глобальні середні, зазначені ISHLT (ПДГ — 13–17 %, ВТС $\approx$ 20 % на п'ятому році), що, ймовірно, зумовлено старшим віком донорів, більш тривалою холодовою ішемією та вищою поширеністю метаболічних порушень у нашій вибірці.

Під час оцінки чинників, пов'язаних із первинною дисфункцією трансплантата, з'ясувалося, що навіть після багатофакторного коригування найдужчим предиктором залишався тривалий період холодової ішемії понад 240 хв (сВШ $\approx$ 5,2). Надмірна катехоламінова стимуляція донора ($>$ 25 балів за ШІВ) та вік донора понад 50 років майже вдвічі підвищували ймовірність ПДГ. У реципієнтів із легеневою гіпертензією II–III ступеня ($>$ 45 мм рт. ст.) ризик зростав у 4,8 раза. Цукровий діабет забезпечував додатковий «метаболічний» внесок (сВШ $\approx$ 2,3), що підтримує припущення про роль оксидативного стресу й мікросудинної дисфункції у посиленні реперфузійних ушкоджень (Таблиця 6.2).

Таблиця 6.2.

Незалежні предиктори ускладнень після ТС*	
Кінцева точка	Незалежні предиктори (сВШ, 95 % ДІ)
ПДГ	ШІВ $>$ 25 балів (2,50; 0,92–6,81), Вік донора $>$ 50 р. (2,67; 1,02–6,97), Ішемічний час $>$ 240 хв (5,22; 1,75–15,5), СисТЛА $>$ 50 мм рт. ст. (4,81; 1,84–12,5), ЦД (2,27; 0,56–9,25)
Гостре відторгнення	Вік реципієнта $<$ 30 р. (4,40; 1,64–11,8), Жіноча стать реципієнта (3,52; 1,09–11,3), ЦД (2,02; 0,55–7,44)
Аритмії	ШІВ $>$ 25 балів (7,33; 2,42–22,2), Передопераційне ЕКМО (3,59; 1,08–11,9)

ВТС	Попереднє відторгнення (13,9; 4,44–43,6), Метаболічний синдром (4,03; 1,21–13,4), Донор > 50 р. (3,98; 1,07–14,7)
------------	---

Примітки: * сВШ – скориговане відношення шансів, 95% ДІ – скориговане відношення шансів, 95% довірчий інтервал, ПДГ – первинна дисфункція графта, ВТС – васкулопатія коронарних артерій трансплантованого серця, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Наявність метаболічного синдрому, а саме його складових — цукрового діабету й ожиріння — є визнаним чинником ризику первинної дисфункції трансплантата (ПДГ) (Miura et al., 2024). Багатофакторні дослідження демонструють, що діабет у реципієнта суттєво підвищує ймовірність ранньої дисфункції пересаженого органа (Grzyb et al., 2024). Зокрема, у моделі RADIAL (іспанський реєстр) діабет увійшов до шести незалежних предикторів ПДГ разом із підвищеним тиском у правому передсерді, віком реципієнта ≥ 60 років, потребою в інотропній підтримці, віком донора ≥ 30 років та тривалою ішемією трансплантата (Segovia et al., 2011). Також у пацієнтів із метаболічним синдромом частіше спостерігаються додаткові обставини, що сприяють ПДГ: наприклад, хворі з ожирінням зазвичай довше очікують на операцію й отримують відносно менше донорське серце, що збільшує ризик гострої недостатності трансплантата. Саме ожиріння, за даними мультиваріантного аналізу, асоціюється з приблизно двократним зростанням ризику ПДГ (D. Kim et al., 2025). Отже, метаболічний синдром спричиняє розвиток ПДГ переважно через свої ключові компоненти — цукровий діабет та ожиріння.

Після коригування за донорськими характеристиками та метаболічними показниками провідними чинниками гострого відторгнення пересаженого органа залишилися молодий вік реципієнта (< 30 років; сВШ $\approx 4,4$) та жіноча стать (сВШ $\approx 3,5$). Наявність цукрового діабету або

хронічної ниркової хвороби збільшувала ризик майже утричі, тоді як легенева гіпертензія II–III ступеня підтримувала подвійний приріст загрози. Отже, ключову роль у профілактиці відторгнення відіграють імунно-фенотипові та метаболічно-запальні особливості самого одержувача трансплантата.

Механізми, через які метаболічний синдром підсилює імунологічні ускладнення, різнопланові (Alvarez et al., 2020; Nuzzi et al., 2024).

1. Інсулінорезистентність і стійка гіперглікемія безпосередньо впливають на імунну відповідь: хронічне підвищення глюкози порушує функцію Т-клітин і макрофагів, активує прозапальний каскад NF-κB та стимулює секрецію цитокінів, що полегшує запуск відторгнення (Tao et al., 2025b).

2. Ожиріння супроводжується персистентним низькорівневим запаленням: адипоцити виділяють IL-6, TNF-α, лептин, які посилюють імунну активацію. Такий фон знижує поріг для розвитку реакції відторгнення й може послаблювати ефективність імуносупресивних препаратів. Існують дані, що оптимізація метаболічного профілю після операції (нормоглікемія, нормоліпідемія) зменшує проліферацію імунних клітин і хронічне запалення, тим самим знижуючи ризик відторгнення (Tao et al., 2025b; Velleca et al., 2023b). Натомість неконтрольований діабет і дисліпідемія можуть підвищувати імуногенність трансплантата.

3. Метаболічні розлади нерідко вимагають перегляду імуносупресивної схеми: тяжка гіперглікемія може змусити знизити дози кортикостероїдів або змінити інгібітори кальцинейрину, що ослаблює протирежективний захист (Elezaby et al., 2022).

Таким чином, метаболічний синдром — як через прямі, так і через опосередковані шляхи — асоціюється з підвищеною частотою гострого відторгнення трансплантата.

4) У розрізі порушень ритму виявлено, що електрична нестабільність тісно пов'язана зі станом донора: понад 25 балів за ШІВ підвищували ризик аритмій у 7,3 раза, а донорський вік > 50 років і тривалість холодової ішемії > 240 хв майже подвоювали його. Окремий інтерес становить передопераційне застосування ЕКМО або ВАБК у реципієнта: навіть після багатфакторного коригування цей показник асоціювався з триразовим зростанням імовірності клінічно значущих аритмій (сВШ $\approx$ 3,6).

Прямого, статистично доведеного зв'язку між метаболічним синдромом (МС) і частотою післятрансплантаційних аритмій у великих когортних дослідженнях поки що не виявлено, однак МС може опосередковано сприяти їх виникненню через власні ускладнення. Так, кожна його складова є відомим чинником ризику фібриляції передсердь (ФП) у загальній популяції: сам факт наявності МС підвищує ймовірність розвитку ФП приблизно у 1,5–2 рази (Decker et al., 2019). У пацієнтів після ортотопічної трансплантації серця (ОТС) поява ФП/ТП у віддалений період часто сигналізує про неблагополуччя трансплантата — приховане відторгнення або прогресування васкулопатії. Оскільки МС, як показано вище, збільшує і ризик відторгнення, і розвиток ВТС, логічно очікувати частішої маніфестації пізніх аритмій у таких реципієнтів.

Додаткові механізми включають:

- артеріальну гіпертензію та діастолічну дисфункцію, характерні для МС, що спричиняють дилатацію передсердь і полегшують запуск ФП;
- обструктивне апное сну, притаманне ожирінню, яке через коливання внутрішньогрудного тиску й гіпоксію провокує аритмії;
- дисліпідемію та ранній мікросудинний атеросклероз при діабеті, здатні спричиняти ішемію міокарда трансплантата, формуючи осередки електричної нестабільності та передумови для шлуночкових аритмій.

Отже, хоч переконливих доказів більшої частоти аритмій у носіїв МС наразі немає, сукупність наведених факторів свідчить про потенційно

вищий аритмогенний ризик у цієї групи порівняно з метаболічно здоровими реципієнтами.

У багатофакторній моделі провідним предиктором формування васкулопатії коронарних артерій трансплантата (ВТС) залишалося перенесене гостре відторгнення (сВШ $\approx 13,9$). Водночас метаболічний синдром (МС) зберігав виразний незалежний вплив (сВШ $\approx 4,0$), а цукровий діабет і хронічна хвороба нирок додатково суттєво посилювали ризик. Донорські чинники — вік донора й високий бал за шкалою інотропів та вазопресорів (ШІВ) — теж залишалися статистично значущими, що підкреслює роль початкового ендотеліального ушкодження у прискоренні інтимальної гіперплазії.

ВТС є одним із головних пізніх ускладнень, що лімітують тривале виживання після трансплантації серця; її розглядають як форму дифузного прискореного атеросклерозу пересаженого органа (M. S. Lee et al., 2018). Згідно з сучасними даними, приблизно у 20 % реципієнтів вона розвивається протягом перших п'яти років, а через десятиріччя—у майже 30 % і більше (Rohnean et al., 2011; Sponga et al., 2024a).

Наявність МС істотно підвищує частоту ВТС: за результатами внутрішньосудинного УЗД через рік після операції ознаки інтимальної гіперплазії виявляли у 59 % пацієнтів із МС проти 19 % без нього ($p < 0,0001$) (Sánchez-Gómez et al., 2012). У спостереженнях Sponga et al. (Sponga et al., 2024a) за наявності МС ризик ангіографічно значущої ВТС на 5-му та 10-му роках був значно вищим (25 % проти 14 % і 44 % проти 25 %; $p < 0,01$ відповідно).

Тісний зв'язок МС із прискореним ушкодженням коронарних судин підтверджено й іншими роботами. Так, у дослідженні Sánchez-Gómez et al. (Sánchez-Gómez et al., 2012) метаболічний синдром підвищував імовірність ВТС протягом першого року майже у вісім разів (ВШ = 7,97; 95 % ДІ: 2,77–22,96). Виявлено дозозалежний ефект: що більше критеріїв МС має пацієнт,

то більша вірогідність васкулопатії — від 4 % за відсутності компонентів до 62–100 % при наявності трьох-п'яти. Ключовими виявилися гіпертригліцеридемія ($BШ \approx 4,1$) та низький рівень ЛПВЩ, який, навпаки, мав захисну дію (Jesus Valero-Masa et al., 2024).

Практичні висновки з такої багатofакторної картини очевидні:

- максимальне скорочення тривалості холодової ішемії та обмеження катехоламінового навантаження у донора;
- агресивна терапія легеневої гіпертензії до операції;
- рання та жорстка метаболічна корекція (особливо у пацієнтів із попереднім відторгненням) — усі ці кроки здатні суттєво знизити частоту як ранніх, так і пізніх кардіологічних ускладнень після трансплантації серця.

Результати нашого дослідження підтверджують, що метаболічний синдром є поширеним явищем серед пацієнтів після ортотопічної трансплантації серця. Більше того, його поширеність зростає після трансплантації, що може свідчити про значний вплив супутньої імуносупресивної терапії на метаболічний стан пацієнтів (Таблиця 6.3).

Таблиця 6.3.

Поширеність метаболічного синдрому до та через рік після трансплантації серця

Критерії метаболічного синдрому	До ТС (n= 112)	Через рік після ТС (n= 101)	p-значення
Тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л або прийом ліків	51 (45.5 %)	64 (63.4 %)	0.014

ЛПВЩ < 1,03 ммоль/л у чоловіків, < 1,29 ммоль/л у жінок	37 (33.0 %)	29 (28.7 %)	0.495
Діабет або рівень глюкози натще $\geq$ 5,6 ммоль/л	44 (39.2 %)	57 (56.4 %)	0,012
Артеріальний тиск $\geq$ 130/85 мм рт.ст.	28 (25.0 %)	59 (58.4 %)	0.0001
Окружність талії > 94 см у чоловіків, > 80 см у жінок	23 (20.5 %)	31 (30.7 %)	0.088

Серед факторів, які могли сприяти збільшенню поширеності МС після трансплантації, слід виділити імуносупресивну терапію, оскільки відомо, що вона впливає на метаболізм глюкози, ліпідний профіль та регуляцію артеріального тиску (Rickert & Markmann, 2024). У нашому дослідженні ми спостерігали достовірне збільшення частки пацієнтів з гіпертригліцеридемією, порушеннями глікемії та артеріальною

гіпертензією після трансплантації. У той же час поширеність низького рівня холестерину ЛПВЩ залишилася практично незмінною.

Аналіз виживання за методом Каплана - Майєра продемонстрував, що реципієнти з метаболічним синдромом до трансплантації серця мали достовірно нижчі показники однорічного виживання порівняно з реципієнтами без метаболічного синдрому $[(82,9 \pm 5,9) \% \text{ проти } (94,4 \pm 2,7) \%, p = 0,048]$ (Рисунок 6.1).

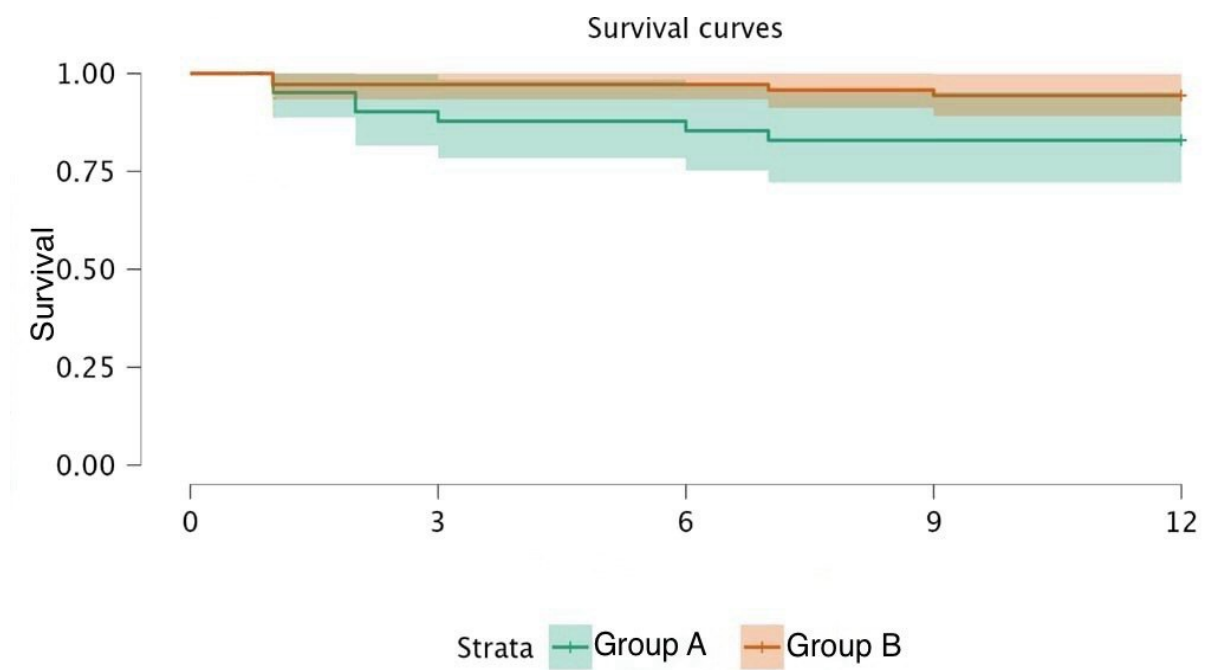


Рисунок 6.1. Аналіз Каплана - Майєра однорічної виживаності серед пацієнтів у досліджуваних групах

У довгостроковій перспективі наявність МС до трансплантації асоціювалася з нижчими показниками виживання після ОТС. Аналіз кривої виживання Каплана - Мейєра продемонстрував достовірно гірші результати серед реципієнтів з МС, що узгоджується з висновками S. Sponga та співавт. (Sponga et al., 2024a). Зокрема, автори повідомили, що п'ятирічна виживаність була вірогідно нижчою у пацієнтів з РС до трансплантації (65 % проти 78 %, $p < 0,01$), а також у пацієнтів з РС через рік після трансплантації (78 % проти 89 %, $p < 0,01$) порівняно з реципієнтами без цього синдрому.

Як зазначають J. Stehlik та співавт., метаболічні порушення у посттрансплантаційних пацієнтів можуть бути пов'язані з розвитком васкулопатії трансплантованого серця (ВТС) або хронічного відторгнення трансплантата, які є одними з провідних причин дисфункції трансплантата та смертності протягом тривалого спостереження після пересадки серця (Stehlik et al., 2018).

ВТС - це швидко прогресуюча форма атеросклерозу, яка виникає виключно в трансплантаті і розвивається внаслідок ендотеліальної дисфункції мультифакторного походження. Оскільки метаболічний синдром супроводжується хронічним системним запаленням, яке сприяє ендотеліальній дисфункції, його вплив на розвиток цього ускладнення видається цілком вірогідним (Finicelli et al., 2019).

Метаболічний синдром після ортотопічної трансплантації серця є динамічним клінічним утворенням, що визначається не тільки попередньо існуючими кардіометаболічними факторами ризику, але й метаболічним слідом імуносупресії, що триває протягом усього життя, та післяопераційною фізіологією. Сучасні рекомендації Міжнародного товариства трансплантації серця і легенів (ISHLT) підкреслюють, що терапевтичні зусилля повинні починатися до виписки і продовжуватися протягом усього життя з подвійною метою: зниження серцево-судинної захворюваності, включаючи ВТС, і збереження ниркової функції (Peled et al., 2024). Наші підходи до корекції МС описані нижче.

Рання, індивідуалізована оптимізація способу життя залишається основою лікування. Когортні дані демонструють, що суворе дотримання високоякісних дієтичних моделей - найчастіше середземноморської дієти - обмежує збільшення маси тіла та вісцерального ожиріння після трансплантації, тим самим зменшуючи дисліпідемію та інсулінорезистентність (Miura et al., 2024). Контрольована аеробна або комбінована аеробно-резистентна кардіореабілітація, розпочата протягом

перших післяопераційних місяців, покращує пікову VO_2 і функцію ендотелію; програми, що включають короткі блоки високоінтенсивних інтервальних навантажень, виявляються особливо ефективними у стабільних реципієнтів (Kourek et al., 2021).

Фармакологічна корекція доповнює поведінкові заходи. Високоінтенсивна терапія статинами є обов'язковою, якщо немає протипоказань, проте майже кожен п'ятий реципієнт не досягає сучасних цільових показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Додаткове інгібування субтилізин/кексин 9-го типу протеїнконвертази (PCSK9) за допомогою еволокумабу або алірокумабу дає додаткове зниження ХС ЛПНЩ на 50-60% без шкоди для безпеки і зараз рекомендується, коли ХС ЛПНЩ зберігається вище 1,4 ммоль/л, незважаючи на максимально переносимі статини, або коли непереносимість статинів виключає підвищення дози (Jesus Valero-Masa et al., 2024). Все більше уваги приділяється інгібуванню натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2); нові дані реєстрів та доказових досліджень свідчать про те, що емпагліфлозин чинить цукрознижувальну, натрійуретичну та ренопротекторну дію у реципієнтів трансплантатів, з нейтральним впливом на рівень такролімусу та частоту інфекцій (Nuzzi et al., 2024). Метформін залишається препаратом першої лінії для лікування нового діабету після трансплантації за умови, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації перевищує 30 мл/хв, а агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 рецептора можуть розглядатися, коли ожиріння є домінуючим фактором поганого метаболічного контролю.

Метаболічна гіпертензія вимагає пильної оцінки, оскільки навіть помірне підвищення систолічного тиску прискорює васкулопатію трансплантата. Настанова Європейського товариства кардіологів (ESC) від 2024 року рекомендує підтримувати артеріальний тиск в амбулаторних умовах або в домашніх умовах на рівні $< 130/80$ мм рт.ст. для тих, хто вижив

після трансплантації, що досягається в більшості випадків за допомогою блокатора ренін-ангіотензинової системи плюс дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів, якщо виключити взаємодію між препаратами. Комбінації з однієї таблетки зміцнюють прихильність до лікування і мають бути пріоритетними (McEvoy et al., 2024).

Контроль ваги часто вимагає структурованих, мультидисциплінарних програм. Якщо ожиріння II класу зберігається після шести-дванадцяти місяців оптимізованої медикаментозної терапії, можна розглянути можливість переходу до фармакотерапії агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 або інгібіторами SGLT2. У ретельно відібраних реципієнтів з рефрактерним патологічним ожирінням, бажано через 24 місяці або більше після трансплантації, коли імуносупресія є стабільною, може бути розглянута бариатрична операція.

Довгостроковий успіх залежить від злагодженої координації між трансплантаційною кардіологією, ендокринологією, нефрологією, дієтологією та фізіотерапією. Регулярний аудит метаболічних цілей у поєднанні з навчанням пацієнтів та залученням цифрових технологій у сфері охорони здоров'я є основою для дотримання режиму лікування та своєчасної терапевтичної інтенсифікації. Цілісна, доказова стратегія пропонує найкращі перспективи покращення серцево-судинних і ниркових показників у реципієнтів серцевого трансплантата.

В цілому, отримані результати підкреслюють необхідність ретельного моніторингу та лікування метаболічних порушень у пацієнтів після трансплантації серця. Оптимізація стратегій імуносупресивної терапії, індивідуалізоване ведення пацієнтів з факторами ризику метаболічного синдрому та активне впровадження нефармакологічних підходів (модифікація способу життя, корекція харчової поведінки) можуть сприяти покращенню прогнозу та підвищенню показників виживання у реципієнтів трансплантатів.

У межах нашого дослідження глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка (GLS), розрахована за технологією 2-D speckle-tracking, виявилася вкрай інформативним маркером клінічно значущого гострого клітинного відторгнення (2R): площа під ROC-кривою становила 0,934 на 3-му місяці, 0,950 на 1-му місяці та 1,00 у день біопсії при граничному значенні приблизно –18 %. Традиційні показники — фракція викиду ЛШ і TAPSE — такої точності не продемонстрували (Таблиця 6.4). Крім того, GLS дозволяла виключати легкі епізоди (1R). Отримані дані узгоджуються з найсвіжішими мета-аналізами та підсилюють міжнародні ініціативи щодо зниження кількості ендоміокардіальних біопсій шляхом включення деформаційних параметрів у протоколи спостереження. Раннє селективне зниження GLS за відсутності змін ФВЛШ пояснюється переважним ушкодженням субендокардіальних поздовжніх волокон у фазі периваскулярної інфільтрації.

Таблиця 6.4.

ROC-аналіз GLS як інструменту для передбачення та діагностики будь-якого відторгнення, клінічно значущого відторгнення, або лише відторгнення ступеню 1R.

Параметр	AUC* (95 % ДІ)	Оптимальний поріг*	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)	PPV* (95 % ДІ)	NPV* (95 % ДІ)
1R, GLS, 0 міс	0,701 (0,537 - 0,866)	<-19,0%	0,6 (0,357 - 0,801)	0,68 (0,482 - 0,828)	0,529 (0,31 - 0,737)	0,739 (0,531 - 0,876)
2R, GLS, 3 міс	0,934 (0,844 - 1)	<-18,2%	0,8 (0,478 - 0,951)	1 (0,893 - 1)	1 (0,622 - 1)	0,952 (0,832 - 0,994)

2R, GLS, 1 міс	0,95 (0,873 - 1)	<-18,4%	0,9 (0,571 - 1)	0,875 (0,733 - 0,949)	0,643 (0,386 - 0,836)	0,972 (0,843 - 1)
2R, GLS, 0 міс	1 (1 - 1)	<-18,1%	1 (0,674 - 1)	1 (0,893 - 1)	1 (0,674 - 1)	1 (0,893 - 1)
1R+2R, GLS, 0 міс	0,821 (0,707 - 0,934)	<-18,7%	0,64 (0,444 - 0,797)	0,84 (0,646 - 0,941)	0,8 (0,577 - 0,923)	0,7 (0,519 - 0,834)

Примітки: AUC – площа під кривою, area under curve; PPV – позитивна прогностична значущість, positive predictive value; NPV – негативна прогностична значущість, negative predictive value.

У проведеному нами аналізі глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка (GLS), оцінена методом 2-D speckle-tracking, виявилася надзвичайно чутливим індикатором клінічно значущого гострого клітинного відторгнення ступеня 2R. Площа під ROC-кривою становила 0,934 за три місяці до біопсії, 0,950 за один місяць і 1,00 безпосередньо в день забору тканини при граничному значенні приблизно –18 %. Для порівняння, класичні ехокардіографічні параметри — фракція викиду лівого шлуночка та TAPSE — показали значно нижчу інформативність. Крім того, GLS виявився корисним для виключення помірнього відторгнення 1R. Отримані дані співзвучні з найсвіжішими мета-аналізами й підтримують тенденцію до скорочення кількості ендоміокардіальних біопсій за рахунок включення деформаційних показників у протоколи спостереження. Переважне ураження субендокардіальних поздовжніх волокон під час периваскулярної інфільтрації пояснює раннє й вибіркове падіння GLS за незмінної фракції викиду.

Під час біопсії при відторгненні ступеню 1R GLS забезпечував помірну діагностичну здатність: AUC = 0,701 (95 % ДІ 0,537–0,866). Поріг

< -19,0 % давав чутливість 60 % і специфічність 68 %, що відповідало позитивній прогностичній цінності 53 % і негативній 74 %. Отже, при легкому клітинному відторгненні цей показник придатніший для виключення події, ніж для її підтвердження.

Для відторгнення 2R результати суттєво кращі. Уже за три місяці до гістологічного підтвердження GLS мав AUC 0,934 (0,844–1,000); поріг < -18,2 % забезпечував чутливість 80 % при абсолютній специфічності 100 % (PPV 100 %, NPV 95 %). За місяць до біопсії діагностична здатність зростала до AUC 0,950, а межа < -18,4 % давала 90 % чутливості та 88 % специфічності (NPV 97 %). У день ЕМБ GLS повністю відокремлював пацієнтів із 2R-відторгненням від решти (AUC 1,00; чутливість і специфічність по 100 %), що свідчить про дуже сильний сигнал, хоча потребує підтвердження на ширшій когорті, аби виключити ефект перенавчання.

При комбінації обох ступенів (1R + 2R) в одну кінцеву точку, отримуємо AUC 0,821 (0,707–0,934), що свідчить про «добру» загальну діагностичну здатність GLS. Поріг < -18,7 % забезпечував 64 % чутливості та 84 % специфічності з PPV 80 % і NPV 70 %.

Останні дослідження переконливо демонструють, що глобальна поздовжня деформація (GLS) значно перевершує фракцію викиду лівого шлуночка у ранньому виявленні дисфункції трансплантатного серця. Так, у великому метааналізі Hourgia і співавт. (n = 1088) сумарна чутливість і специфічність при пороговому значенні -18 % склали 0,86 та 0,82 відповідно (Hourgia et al., 2025). Схожі результати наведені в попередньому мета-аналізі Elkaryoni et al. (AUC = 0,90) (Elkaryoni et al., 2020), і в огляді Thavendiranathan et al. (Thavendiranathan et al., 2014), де підкреслено, що зниження GLS випереджає гістологічно підтверджене відторгнення на 2–4 тижні. Окремі клінічні серії показали зв'язок між погіршенням GLS і тяжкою лімфоцитарною інфільтрацією, а також змогу розпочинати

протирецидивне лікування лише за динамікою стрейну, що дало змогу скоротити планові біопсії приблизно на третину (Loftspring et al., 2024; Tseng et al., 2018).

Попри це, оновлені рекомендації ISHLT-2024 усе ще передбачають до 14 ендоміокардіальних біопсій (ЕМБ) упродовж першого року, визнаючи відсутність офіційно затвердженого неінвазивного маркера гострого клітинного відторгнення (Velleca et al., 2023b). Наші результати та низка проспективних досліджень (Antończyk et al., 2018) дають підстави пропонувати «strain-тригерний» підхід: базова ехокардіографія наприкінці першого тижня, далі – щомісяця; якщо GLS зменшується послідовно більш ніж на 1–1,5 п. % або стає менш негативним за -18% , виконується цільова ЕМБ. Моделювання свідчить, що така тактика здатна знизити кількість біопсій на 40–50 % без втрати чутливості до клінічно значущого відторгнення. Водночас порогові значення, отримані у нашій когорті, практично збігаються з «нормативами» Європейської ініціативи зі стрейну ($-19,0\% \pm 1,5\%$) (Albulushi & Al-Abri, 2024), що спрощує уніфікацію методики.

Підсумовуючи, серійне погіршення GLS на 1–1,5 п. % до рівня близько -18% не лише чітко ідентифікує відторгнення 2R у день біопсії, а й дозволяє з високою точністю прогнозувати його за 1–3 місяці до морфологічного підтвердження; водночас цей показник менш чутливий до легких змін типу 1R. Таким чином, включення GLS як первинного тригера у малоінвазивний протокол нагляду видається доцільним, особливо для своєчасного виявлення клінічно значущого ($\geq 2R$) відторгнення.

У нашому пілотному дослідженні було показано, що кількісні показники серцево-магнітно-резонансної томографії, отримані на апараті Canon Vantage ELAN 1,5 T, дозволяють з високою точністю діагностувати гостре клітинне відторгнення пересаженого серця. Найкращі результати продемонструвало T2- картування (AUC 0,97; чутливість 90 %;

специфічність 93 %). Показники T1-картування та позаклітинного об'єму (ECV) теж були інформативними, хоч і дещо поступалися (AUC 0,82 та 0,89). Використання комбінованого критерію «T1 + T2» дало змогу досягти 100 % специфічності при 80 % чутливості, що відкриває перспективу мінімізувати кількість хибнопозитивних висновків і, як наслідок, зайвих біопсій (Таблиця 6.5).

Таблиця 6.5.

ROC-аналіз СМР методик для діагностики гострого відторгнення серцевого алотрансплантата.

Параметри	AUC* (95 % ДІ)	Оптимальний поріг	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)	PPV* (95 % ДІ)	NPV* (95 % ДІ)
T1	0,817 (0,606 - 1)	>1060 мс	0,8 (0,478 - 0,951)	0,867 (0,606 - 0,973)	0,8 (0,478 - 0,951)	0,867 (0,606 - 0,973)
T2	0,97 (0,917 - 1)	>56 мс	0,9 (0,571 - 1)	0,933 (0,678 - 1)	0,9 (0,571 - 1)	0,933 (0,678 - 1)
T1+T2	0,9 (0,769 - 1)	>1060 мс + >56 мс	0,8 (0,478 - 0,951)	1 (0,757 - 1)	1 (0,622 - 1)	0,882 (0,642 - 0,977)
ECV	0,887 (0,765 - 1)	>30%	0,8 (0,478 - 0,951)	0,8 (0,539 - 0,935)	0,727 (0,428 - 0,905)	0,857 (0,586 - 0,97)

Примітки: AUC – площа під кривою, area under curve; PPV – позитивна прогностична значущість, positive predictive value; NPV – негативна прогностична значущість, negative predictive value.

Висока негативна прогностична цінність T2-картування (NPV 93 %) у ролі первинного скринінгу дозволяє з великою впевненістю відкидати

клінічно значуще відторгнення 2R, якщо T2 не перевищує 56 мс. З огляду на інвазивність ендоміокардіальної біопсії, для якої описують ускладнення до 3 % і приблизно 20 % похибок вибірки, перехід до такої «неінвазивної фільтрації» здатний скоротити кількість біопсій без помітної втрати безпеки.

Показники T1 і ECV, хоча й менш специфічні, віддзеркалюють накопичення позаклітинної рідини та фіброз; отже, вони можуть сигналізувати про підгостре, хронічне чи змішане (гуморальне) ушкодження, яке нерідко залишається поза полем зору стандартної біопсії.

Комбіноване правило. Одночасне перевищення порогів T1 і T2 не дало жодного хибнопозитивного результату, підтримуючи використання цієї комбінації як «діагностичного тригера» для негайного початку терапії без додаткової гістології, особливо коли біопсія недоступна або протипоказана.

З патофізіологічної позиції підвищення T2 відображає набряк, спричинений інфільтрацією Т-лімфоцитів та медіаторною дисфункцією мікросудин, що передуює клітинній деструкції та фіброзу. Зростання T1 і ECV пов'язане і з міжклітинним набряком, і з раннім колагеновим ремоделюванням (Vermes et al., 2018).

Отримані нами дані добре узгоджуються з недавнім мета-аналізом Han і співавт., а також із кількома іншими публікаціями, у яких T2-мапінг також показав найкращий прогностичний показник (AUC 0,92), тоді як для T1 та ECV він становив 0,84 і 0,78 (Han et al., 2021b; Marie et al., 2001; Usman et al., 2012; Vermes et al., 2018). Оптимальна межа ≈ 55 мс, визначена в цьому огляді (54,8 мс), практично збігається з нашим локальним порогом 56 мс, що підтверджує стабільність критерію на різних МР-системах. При цьому показники чутливості й специфічності T2 у нашій вибірці (90 % та 93 %) навіть перевищили узагальнені цифри Han (86,5 % і 85,9 %), імовірно завдяки однорідності виконаного протоколу (Han et al., 2021a).

Для T1-мапінгу ми зафіксували специфічність 87 %, тобто вищу за 70 % у згаданому мета-аналізі, однак за рахунок трохи нижчої чутливості (80 % проти 84 %). Подібне «зміщення» відповідає відомій здатності T1 реагувати на дифузний фіброз і міжклітинний набряк не лише при гострому відторгненні, а й при хронічних змінах трансплантата, що збільшує частку хибнопозитивних результатів у великих популяціях (Dolan et al., 2019; Han et al., 2021b; Imran et al., 2019; Vermes et al., 2018).

Щодо ECV, у нашому дослідженні отримано AUC 0,89, що перевищує 0,78 у роботі Han, із симетричною чутливістю та специфічністю по 80 %. Імовірно, це пов'язано з суворою стандартизацією болюсного введення гадоутролу та точним визначенням гематокриту безпосередньо перед постконтрастним MOLLI, що мінімізувало похибку при розрахунку $\Delta R1$ (Vermes et al., 2018).

Запропонований протокол малоінвазивного спостереження за пацієнтами після ТС наведено у Таблиці 6.6.

Таблиця 6.6.

Малоінвазивний протокол кардіологічного спостереження за пацієнтом після ТС*

Період після ТС	Клінічні візити (огляд + лабораторні дослідження)	TTE + STE(поріг тригера GLS > – 18 %)	Кардіо-MPT (T1/T2/ECV)(тригер T2 > 56 мс або T1 > 1060 мс або ECV > 30 %)	ЕМБ / Катетеризація
0–3 міс	Тиждень 1 → щотижня (4 візити)	Що-2 тижні (кожен 2-й візит)	1 обстеження на 4-му тижні	Базова ЕМБ — тільки на 1-му тижні; далі лише при

				позитивному STE/CMR
4–12 міс	1 раз / міс.	Щомісяця	Місяці 6 та 12	Лише тригерні
2–5 р	1 раз / 3 міс.	1 раз / 3 міс.	1 раз / рік	Лише тригерні
> 5 р	1 раз / 6 міс.	1 раз / 6 міс.	1 раз / 2 рр.	Лише тригерні

Примітки: TTE – трансторакальна ехокардіографія.

Структурувавши дані 2-D STE та кардіо-MPT, можна запропонувати покроковий алгоритм, у якому ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) проводиться лише після підтвердження «червоною зоною» на неінвазивних етапах. Концепція спирається на два перевірені факти. 1) Глобальний поздовжній стрейн, менш негативний за -18% , майже напевно відсутність клінічно значущого ($\geq 2R$) відторгнення: негативна прогностична цінність $> 95\%$ (Xourgia et al., 2025). 2) Значення T2-мапінгу понад 56 мс визначає хворих із високим ризиком гострого клітинного відторгнення (AUC 0,97) і добре відтворюється в різних центрах (Usman et al., 2012). На підставі цього вибудовано трирівневу послідовну «фільтрацію».

1-й рівень (0–3 місяці). Це період максимальної імунної активності. Базові біопсії виконують на 1-му, 2-му й 4-му тижнях разом із правобічною катетеризацією, що узгоджується з рекомендаціями ISHLT-2024 (Velleca et al., 2023b). Між цими датами роблять 2-D STE. Якщо GLS залишається «нижче» -18% , чергова ЕМБ відкладається; перший же вихід за межу переводить пацієнта на 2-й рівень. За сприятливого перебігу це скорочує число біопсій у стартовому кварталі з шести до однієї.

2-й рівень (тригер за STE). Протягом 72 год проводять кардіо-MPT із T1/T2-мапінгом та розрахунком ECV. Значення $T2 \leq 56$ мс (саме або в

поєднанні з нативним $T1 \leq 1060$ мс) дають підставу лише посилити клінічне спостереження, відтермінувавши інвазивну верифікацію. Перевищення будь-якого з порогів має надто малу ймовірність хибнопозитивного результату, тому слугує приводом для «цільової» ЕМБ; корекцію імуносупресії починають одразу після морфологічного підтвердження (Usman et al., 2012).

3-й рівень (4–12 місяць). Рутинні біопсії з графіку прибирають, залишаючи регулярні STE та МР-сканування. Доки обидві методики «у зеленій зоні», нових ЕМБ не проводять. Якщо будь-який показник переходить поріг, пацієнт повертається до 1-го рівня й проходить разову морфологічну перевірку.

Після 12-го місяця настає підтримувальна фаза: частота клінічно значущого відторгнення падає $< 2\%$, тому залишають щоквартальний strain-контроль і щорічну МРТ; біопсію роблять лише за погіршення візуалізаційних маркерів.

Функціональна природа GLS (чутливість до субендокардіального ураження) та морфологічна специфічність T2-мапінгу (запальний набряк) взаємно доповнюють одна одну. Послідовне об'єднання цих технологій у єдине дерево рішень дає змогу персоналізувати спостереження, не втрачаючи пильності щодо своєчасної терапії.

Що стосується економічного аспекту, то зменшення кількості інвазивних процедур майже удвічі супроводжується меншими витратами на госпіталізацію та логістику, роблячи запропонований протокол фінансово вигідною альтернативою традиційному графіку серійних ЕМБ і водночас підвищуючи комфорт пацієнтів.

Узагальнення наших результатів потребує обережності, адже дизайн дослідження ґрунтувався на одноцентровій когорті із 112 реципієнтів, що спостерігалися протягом медіанного терміну 3,7 року. Такий обсяг забезпечив упевнену статистичну силу для аналізу частих подій, але він

потенційно недооцінює вплив рідкісних ускладнень, зокрема пізньої васкулопатії трансплантованого серця, яка найчастіше маніфестує після другого-п'ятого року. Одноцентровий характер роботи водночас знижує зовнішню валідність і не відображає міжрегіональної гетерогенності, яку демонструють багатоцентрові звіти ISHLT, де параметри донора й реципієнта суттєво різняться між країнами та навіть між континентами.

Друга суттєва межа полягає в тому, що частина набору даних має ретроспективне походження, тоді як інша частина збиралася проспективно. Незважаючи на корекцію потенційних змішаних ефектів у регресійних моделях, подібна гібридна стратегія не усуває ризику селекційного упередження чи неповної фіксації коваріат. Спостережний дизайн обмежує інтерпретацію причинно-наслідкових зв'язків, а залишкове змішування може впливати на оцінку ефектів.

Третьою обмежувальною ланкою є відносно невеликий розмір вибірки, який зменшує статистичну потужність, особливо в багатофакторних моделях, де одночасно враховуються донорські, реципієнтські й періопераційні чинники. Декілька недавніх публікацій із трансплантаційної галузі вказують, що вибірки < 200 пацієнтів схильні до надмірної варіабельності оцінок і високого ризику помилки другого роду, що підтверджує необхідність мультицентрових консолідацій для рідкісних кінцевих точок.

Четвертою перепоною стала неповна доступність молекулярних маркерів відторгнення. Сама по собі технологія cfDNA поки що має відносно невисоку чутливість ($\approx 80\%$) та варіабельність порогів, що описано в систематичних оглядах і залишає прогалини у стандартизації методики.

П'ята група обмежень пов'язана з геополітичними та логістичними особливостями періоду 2022–2025 років, коли війна спричинила епізодичні перебої в ланцюгах постачання, зміну протоколів евакуації органів і

неоднорідність застосування машинної перфузії. Ці фактори внесли додаткову варіабельність до донорських характеристик і тривалості холодової ішемії; вони також можуть ускладнювати порівняння з даними центрів, які функціонують у стабільних умовах.

Нарешті, короткий, ніж десять років, період спостереження не дозволяє остаточно оцінити віддалені наслідки, зокрема прогресування коронарної васкулопатії чи пізню злоякісність, які набувають клінічного значення на другому десятилітті після трансплантації. Відкрите питання — чи зберігається вплив метаболічного синдрому на виживаність і морфологічну ремоделювання графта протягом ще довшого горизонту. Для відповіді потрібні перспективні багатонаціональні реєстри, що включатимуть розширені біомаркери й механістичні ендотипи.

Попри перелічені межі, дослідження зберігає значну внутрішню валідність завдяки уніфікованим протоколам збору даних, комбінованому використанню інструментальних та лабораторних індикаторів і застосуванню суворих критеріїв включення. Визнання цих обмежень дає змогу коректно тлумачити наші висновки та слугує стимулом для майбутніх мультицентрових проєктів, які усунуть дефіцит зовнішньої узагальнюваності й забезпечать достатню статистичну потужність для оцінки віддалених клінічних і економічних результатів.

ВИСНОВКИ

Здійснене дослідження містить нове вирішення актуального завдання сучасної медицини – визначення факторів, що призводять до змін структурно-функціонального стану міокарду в ранній та віддалений післяопераційні періоди після трансплантації серця а також обґрунтовано малоінвазивний протокол моніторингу що знизив частоту ендоміокардіальних біопсій без втрати діагностичної інформативності.

1. Аналіз демографічного, донорського і клінічного профілю та провідних ускладнень показав, що у найбільшій в Україні вибірці реципієнтів трансплантованого серця трансплантата ($n = 112$; медіана спостереження — 3,7 роки) найчастіше реєструвалися первинна дисфункція графта 31,3 %, коронарна васкулопатія трансплантованого серця 29,5 %, гостре відторгнення 33 % (25 % клітинно-, 8 % антитіло-опосередковане) та аритмії 19,6 %. Частота подій перевищувала середньосвітові показники ISHLT, що пов'язано зі старшим віком донорів, довшим холодним ішемічним часом і більшою поширеністю метаболічних порушень у когорті.

2. Щодо поширеності та фенотипу метаболічного синдрому та його зв'язку з відторгненням, то було встановлено, що до трансплантації МС визначали у 45,5 % пацієнтів; через рік його частка зросла до 63,4 %, насамперед за рахунок гіпертригліцеридемії, гіперглікемії та гіпертензії. Наявність МС до операції асоціювалася з нижчим однорічним виживанням (82,9 % vs 94,4 %, $p = 0,048$) та чотирикратним підвищенням ризику коронарної васкулопатії (скориговане ВШ $\approx 4,0$) незалежно від відторгнення та донорських чинників.

3. При аналізі впливу МС на ремоделювання міокарда й віддалені наслідки, було встановлено, що пацієнти з МС демонстрували швидше потовщення інтими коронарних артерій (через рік 59 % з МС проти 19 % без МС) і суттєво гіршу п'ятирічну виживаність, що підтверджує ключову

роль метаболічного дисбалансу у прогресуванні імунно-запального ремоделювання трансплантата.

4. При проведенні пілотних досліджень щодо використання неінвазивних технологій (спекл-трекінг ехокардіографії та серцево-судинної МРТ) для діагностики гострого клітинного відторгнення було отримано наступні дані щодо їх чутливості та специфічності: глобальна поздовжня деформація ЛШ (GLS): поріг -18% забезпечив AUC 0,934 за 3 міс., 0,950 за 1 міс. і 1,00 у день біопсії для відторгнення 2R, з негативною прогностичною цінністю $> 95\%$; серцево-судинна МРТ: T2-картування > 56 мс дало AUC 0,97, чутливість 90% і специфічність 93% ; комбіноване правило T1 + T2 підвищувало специфічність до 100% .

5. На основі порогових значень GLS і T2 розроблено трирівневий протокол, що переводить ЕМБ у категорію тригерних втручань. Моделювання показало можливе скорочення кількості планових біопсій на $40\text{--}50\%$ без втрати діагностичної чутливості та з майже двократним зменшенням витрат на госпіталізацію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Передтрансплантаційна оптимізація реципієнта повинна забезпечувати контроль легеневої гіпертензії, а саме досягнення систолічного тиску в легеневій артерії < 50 мм рт. ст. медичною терапією або механічною підтримкою кровообігу.
2. Перед проведенням процедури трансплантації серця варто провести скринінг та корекцію метаболічного синдрому (МС): нормалізацію HbA1c ($< 7\%$), ТГ ($< 1,7$ ммоль/л), АТ ($< 130/80$ мм рт. ст.), ІМТ < 30 кг/м². Пацієнтам із резистентним ожирінням рекомендовано дотримуватись програми інтенсивного схуднення або розглянути проведення бариатричного хірургічного лікування для досягнення окружності талії < 94 см для чоловіків та < 80 см для жінок.
3. Раннє післяопераційне спостереження (0–3 міс.) повинно мати на меті деескалацію біопсій: виконувати планову ЕМБ лише перед випискою, далі – тільки за «червоними прапорцями» неінвазивного моніторингу. STE-моніторинг: глобальна поздовжня деформація ЛШ (GLS) $\geq -18\%$ або її погіршення > 1 п.п. за 2 тижні — підстава для CMP або таргетної ЕМБ. CMP-тригер: T2-мапінг > 56 мс чи T1 > 1060 мс — поглиблена діагностика й корекція імуносупресії (Таблиця 7.1).
4. Середньо- та довгострокове спостереження (> 3 міс.) повинно включати щомісячне проведення GLS та щоквартальну CMP у 1-й рік; з 2-го року — GLS/CMP раз на квартал / рік відповідно, біопсія лише за позитивними тригерами.

5. Коронарографія/СТ-коронарографія раз на рік для раннього виявлення васкулопатії; частіше (кожні 6 міс.) за наявності МС чи перенесеного відторгнення.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alansari, H., & Gorthi, J. R. (n.d.). Rejection Surveillance: Integrating Cell-Free DNA and Gene Expression Panels to Decrease Invasiveness in Routine Monitoring of Heart Transplant Recipients. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 21(3), 51–57.
<https://doi.org/10.14797/mdcvj.1578>
2. Alansari, H., & Gorthi, J. R. (2025). Rejection Surveillance: Integrating Cell-Free DNA and Gene Expression Panels to Decrease Invasiveness in Routine Monitoring of Heart Transplant Recipients. *Methodist DeBakey Cardiovascular J*, 21(3). <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1578>
3. Albulushi, A., & Al-Abri, U. (2024). Establishing normal global longitudinal strain values in heart transplant patients: A novel approach to enhancing detection of rejection and cardiac allograft vasculopathy. *European Heart Journal*, 45(Supplement_1), ehae666.1130.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.1130>
4. Alvarez, C. K., Nnani, D., Patel, S. R., Goldstein, D., Saeed, O., Sims, D., Shin, J., Murthy, S., Vukelic, S., Chavez, P., Forest, S., & Jorde, U. (2020). Post-Transplant Diabetes Mellitus and the Risk of Acute Rejection in Heart Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(4), S244.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.923>
5. Anthony, C., Imran, M., Pouliopoulos, J., Emmanuel, S., Iliff, J., Liu, Z., Moffat, K., Ru Qiu, M., McLean, C. A., Stehning, C., Puntmann, V., Vassiliou, V., Ismail, T. F., Gulati, A., Prasad, S., Graham, R. M., McCrohon, J., Holloway, C., Kotlyar, E., ... Jabbour, A. (2022). Cardiovascular Magnetic Resonance for Rejection Surveillance After Cardiac Transplantation. *Circulation*, 145(25), 1811–1824.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057006>
6. Antończyk, K., Niklewski, T., Antończyk, R., Zakliczyński, M., Zembala, M., & Kukulski, T. (2018). Speckle-Tracking Echocardiography for

- Monitoring Acute Rejection in Transplanted Heart. *Transplantation Proceedings*, 50(7), 2090–2094.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.112>
7. Ayesta, A. (2021). Influence of Sex-Mismatch on Prognosis After Heart Transplantation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 617062.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.617062>
 8. Barrett, C. M., Parag, B., Hughes, A., Athwal, P. S. S., Guo, Y., Alexy, T., & Shenoy, C. (2024). Right Ventricular Function on Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Long-Term Outcomes in Stable Heart Transplant Recipients. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 17(4), e016415. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.123.016415>
 9. Bart, N. K., & Macdonald, P. S. (2024). Understanding Tricuspid Regurgitation Post Cardiac Transplantation; Why “Anatomical” and “Functional” Just Won’t Cut It. *Transplantation*, 108(3), 662–668.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004740>
 10. Belletti, A., Lerosé, C. C., Zangrillo, A., & Landoni, G. (2021). Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 35(10), 3067–3077.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117>
 11. Böhmer, J., Wähländer, H., Tran-Lundmark, K., Odermarsky, M., Alpman, M. S., Asp, J., Nilsson, S., Karason, K., Jan, S., Ricksten, A., & Dellgren, G. (2025). Absolute quantification of donor-derived cell-free DNA following pediatric and adult heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 0(0).
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.04.024>
 12. Boulet, J., Kelleher, J., Wanderley, M. R. B., Nohria, A., Andersson, C., Kim, M., & Mehra, M. R. (2023). Outcomes of untreated subclinical antibody-mediated rejection after heart transplantation. *Progress in*

13. Cho, P. D., Kim, S. T., Zappacosta, H., White, J. P., McKay, S., Biniwale, R., & Ardehali, A. (2025). Severe primary graft dysfunction in heart transplant recipients using donor hearts after circulatory death: United States experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(5), 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.11.027>
14. Clemmensen, T. S., Eiskjær, H., Løgstrup, B. B., Ilkjær, L. B., & Poulsen, S. H. (2017). Left ventricular global longitudinal strain predicts major adverse cardiac events and all-cause mortality in heart transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 36(5), 567–576. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.002>
15. Cusi, V., Vaida, F., Wettersten, N., Rodgers, N., Tada, Y., Gerding, B., Urey, M. A., Greenberg, B., Adler, E. D., & Kim, P. J. (2024a). Incidence of Acute Rejection Compared With Endomyocardial Biopsy Complications for Heart Transplant Patients in the Contemporary Era. *Transplantation*, 108(5), 1220–1227. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004882>
16. Cusi, V., Vaida, F., Wettersten, N., Rodgers, N., Tada, Y., Gerding, B., Urey, M. A., Greenberg, B., Adler, E. D., & Kim, P. J. (2024b). Incidence of Acute Rejection Compared With Endomyocardial Biopsy Complications for Heart Transplant Patients in the Contemporary Era. *Transplantation*, 108(5), 1220–1227. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004882>
17. Decker, J. J., Norby, F. L., Rooney, M. R., Soliman, E. Z., Lutsey, P. L., Pankow, J. S., Alonso, A., & Chen, L. Y. (2019). Metabolic Syndrome and Risk of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: ARIC Study. *Stroke*, 50(11), 3045–3050. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025376>

18. Deckers, J. W., Hare, J. M., & Baughman, K. L. (1992). Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *JACC*, 19(1), 43–47. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90049-S](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90049-S)
19. Dolan, R. S., Rahsepar, A. A., Blaisdell, J., Lin, K., Suwa, K., Ghafourian, K., Wilcox, J. E., Khan, S. S., Vorovich, E. E., Rich, J. D., Anderson, A. S., Yancy, C. W., Collins, J. D., Markl, M., & Carr, J. C. (2019). Cardiac Structure–Function MRI in Patients After Heart Transplantation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 49(3), 678–687. <https://doi.org/10.1002/jmri.26275>
20. Dutta, S., & Macdonald, P. S. (2025). Severe primary graft dysfunction after heart transplantation—Defining the subtypes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(2), 171–172. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.10.010>
21. Elezaby, A., Dexheimer, R., & Sallam, K. (2022). Cardiovascular effects of immunosuppression agents. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.981838>
22. Elkaryoni, A., Altibi, A. M., Khan, M. S., Okasha, O., Ellakany, K., Hassan, A., Singh, A., Qarajeh, R., Mehta, S., & Nanda, N. C. (2020). Global longitudinal strain assessment of the left ventricle by speckle tracking echocardiography detects acute cellular rejection in orthotopic heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 37(2), 302–309. <https://doi.org/10.1111/echo.14586>
23. Feingold, B., Rose-Felker, K., West, S. C., Miller, S. A., & Zinn, M. D. (2023). Short-term clinical outcomes and predicted cost savings of dd-cfDNA-led surveillance after pediatric heart transplantation. *Clinical Transplantation*, 37(5), e14933. <https://doi.org/10.1111/ctr.14933>

24. Feng, I., Rajesh, K., Zhao, Y., Latif, F., Sayer, G. T., Uriel, N. Y., Naka, Y., Kurlansky, P. A., & Takeda, K. (2025). Outcomes of Donor-Recipient Size Mismatch in Donation After Circulatory Death Heart Transplantation. *Clinical Transplantation*, 39(7), e70232. <https://doi.org/10.1111/ctr.70232>
25. Finicelli, M., Squillaro, T., Di Cristo, F., Di Salle, A., Melone, M. A. B., Galderisi, U., & Peluso, G. (2019). Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5807–5826. <https://doi.org/10.1002/jcp.27506>
26. Gorrai, A., Farr, M., O'hara, P., Beaini, H., Hendren, N., Wrobel, C., Ashley Hardin, E., McGuire, D., Khera, A., Wang, T. J., Drazner, M., Garg, S., Peltz, M., & Truby, L. K. (2025). Novel therapeutic agents for cardiometabolic risk mitigation in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 44(4), 477–486. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.12.006>
27. Grzyb, C., Du, D., Mahesh, B., & Nair, N. (2024). Risk prediction models of primary graft dysfunction in cardiac transplant patients: A need to improve? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1478821>
28. Han, D., Miller, R. J. H., Otaki, Y., Gransar, H., Kransdorf, E., Hamilton, M., Kittelson, M., Patel, J., Kobashigawa, J. A., Thomson, L., Berman, D., & Tamarappoo, B. (2021a). Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 14(12), 2337–2349. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.05.008>
29. Han, D., Miller, R. J. H., Otaki, Y., Gransar, H., Kransdorf, E., Hamilton, M., Kittelson, M., Patel, J., Kobashigawa, J. A., Thomson, L., Berman, D., & Tamarappoo, B. (2021b). Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection.

- JACC: Cardiovascular Imaging*, 14(12), 2337–2349.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.05.008>
30. Holzmann, M., Nicko, A., Kühl, U., Noutsias, M., Poller, W., Hoffmann, W., Morguet, A., Witzenbichler, B., Tschöpe, C., Schultheiss, H.-P., & Pauschinger, M. (2008). Complication Rate of Right Ventricular Endomyocardial Biopsy via the Femoral Approach. *Circulation*, 118(17), 1722–1728. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743427>
 31. Hsich, E., Singh, T. P., Cherikh, W. S., Harhay, M. O., Hayes, D., Perch, M., Potena, L., Sadavarte, A., Lindblad, K., Zuckermann, A., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2022). The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report-2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 41(10), 1366–1375. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.07.018>
 32. Imran, M., Wang, L., McCrohon, J., Yu, C., Holloway, C., Otton, J., Huang, J., Stehning, C., Moffat, K. J., Ross, J., Puntmann, V. O., Vassiliou, V. S., Prasad, S., Kotlyar, E., Keogh, A., Hayward, C., Macdonald, P., & Jabbour, A. (2019). Native T1 Mapping in the Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(8), 1618–1628. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.027>
 33. Jain, R., Kransdorf, E. P., Cowger, J., Jeevanandam, V., & Kobashigawa, J. A. (2025). Donor Selection for Heart Transplantation in 2025. *JACC Heart Failure*, 13(3), 389–401. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.09.016>
 34. Jaiswal, A., Baker, W. L., Pillai, A., Kittleson, M., Mogga, B., Jedeon, Z., Chen, C., & Baran, D. A. (2025). Corticosteroid use beyond 1-year post heart transplantation is associated with worse outcomes: A contemporary

- analysis of the ISHLT registry. *JHLT Open*, 8, 100214.
<https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2025.100214>
35. Jaiswal, A., Kittleson, M., Pillai, A., Baran, D., & Baker, W. L. (2024). Usage of older donors is associated with higher mortality after heart transplantation: A UNOS observational study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 43(5), 806–815.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.01.005>
 36. Javier, M. F. D. M., Javier Delmo, E. M., & Hetzer, R. (2021). Evolution of heart transplantation since Barnard's first. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(1), 171–182. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-289>
 37. Jenkins, J. A., Verdiner, R., Omar, A., Farina, J. M., Wilson, R., D'Cunha, J., & Reck Dos Santos, P. A. (2024). Donor and recipient risk factors for the development of primary graft dysfunction following lung transplantation. *Frontiers in Immunology*, 15.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341675>
 38. Jernryd, V., Stehlik, J., Metzsch, C., Lund, L. H., Smith, J. G., Andersson, B., Perez, R., & Nilsson, J. (2025a). Donor age and ischemic time in heart transplantation – implications for organ preservation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(3), 364–375.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.10.030>
 39. Jernryd, V., Stehlik, J., Metzsch, C., Lund, L. H., Smith, J. G., Andersson, B., Perez, R., & Nilsson, J. (2025b). Donor age and ischemic time in heart transplantation – implications for organ preservation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(3), 364–375.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.10.030>
 40. Jesus Valero-Masa, M., Ortiz-Bautista, C. D., Castrodeza, J., & Martinez-Selles, M. (2024). Optimization of Hypercholesterolemia Treatment after Heart Transplant: The Role of PCSK9 Inhibitors. *Current Pharmaceutical*

Design, 30(35), 2797–2800.

<https://doi.org/10.2174/0113816128315228240716183827>

41. Jiménez-Blanco, M., Crespo-Leiro, M. G., Carmena, M. D. G.-C., Bueno, M. G., López-Vilella, R., Ortiz-Bautista, C., Farrero-Torres, M., Zegrí-Reiriz, I., Díaz-Molina, B., García-Romero, E., Rangel-Sousa, D., Salterain, N., Bravo, I. G., & Segovia-Cubero, J. (2025). Donor-derived cell-free DNA as a new biomarker for cardiac allograft rejection: A prospective study (FreeDNA-CAR). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(4), 560–569.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.11.009>
42. Jiménez-Blanco, M., Crespo-Leiro, M. G., García-Cosío Carmena, M. D., Gómez Bueno, M., López-Vilella, R., Ortiz-Bautista, C., Farrero-Torres, M., Zegrí-Reiriz, I., Díaz-Molina, B., García-Romero, E., Rangel-Sousa, D., Salterain, N., Garrido Bravo, I., & Segovia-Cubero, J. (2025). Donor-derived cell-free DNA as a new biomarker for cardiac allograft rejection: A prospective study (FreeDNA-CAR). *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 44(4), 560–569.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.11.009>
43. Khush, K. K., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D., Hsich, E., Meiser, B., Potena, L., Robinson, A., Rossano, J. W., Sadavarte, A., Singh, T. P., Zuckermann, A., & Stehlik, J. (2019). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 38(10), 1056–1066.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>

44. Kikano, S., Lee, S., Dodd, D., Godown, J., Bearl, D., Chrisant, M., Chan, K.-C., Nandi, D., Damon, B., Samyn, M. M., Yan, K., Crum, K., George-Durrett, K., Hernandez, L., & Soslow, J. H. (2024). Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Acute Rejection and Cardiac Allograft Vasculopathy in Pediatric Heart Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 43(5), 745–754. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.12.006>
45. Kim, D., Kim, I.-C., Youn, J.-C., Chang, W.-S., Kim, J.-J., Jung, M.-H., Choi, J.-O., Kim, D. S. K., Lee, M., Kransdorf, E. P., Chang, D. H., Kittleson, M. M., Patel, J. K., Esmailian, F., & Kobashigawa, J. A. (2025). Impact of obesity on long term post heart transplantation outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, S1053-2498(25)01960-6. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.04.021>
46. Kim, H., Cusi, V., McLenon, M., Fielding-Miller, R., Rodriguez, J. B. C., Chak, J., Urey, M. A., & Kim, P. J. (2024). Patient Adapted Paternalism for Endomyocardial Biopsy Policy Changes in Heart Transplant Patients: A Mixed-Methods Study. *medRxiv*, 2024.12.29.24319749. <https://doi.org/10.1101/2024.12.29.24319749>
47. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Macdonald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., Mancini, D., Patel, J., Razi, R., Reichenspurner, H., Russell, S., Segovia, J., Smedira, N., Stehlik, J., & Wagner, F. (2014). Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>
48. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Zeevi, A., Barten, M. J., Chang, P. P., Colvin, M., Coutance, G., Dipchand, A., Ensminger, S., Farrero, M., Habal, M., Halpin, A., Jackson, A. M., Manla, Y., Muthiah, K., Potena, L.,

- Reed, E. F., Schlendorf, K., Shah, P., ... Patel, J. (2025a). Summary of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus conference on emerging understanding of antibodies and antibody-mediated rejection in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.02.1690>
49. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Zeevi, A., Barten, M. J., Chang, P. P., Colvin, M., Coutance, G., Dipchand, A., Ensminger, S., Farrero, M., Habal, M., Halpin, A., Jackson, A. M., Manla, Y., Muthiah, K., Potena, L., Reed, E. F., Schlendorf, K., Shah, P., ... Patel, J. (2025b). Summary of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus conference on emerging understanding of antibodies and antibody-mediated rejection in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.02.1690>
50. Kourek, C., Karatzanos, E., Nanas, S., Karabinis, A., & Dimopoulos, S. (2021). Exercise training in heart transplantation. *World Journal of Transplantation*, 11(11), 466–479. <https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i11.466>
51. Kuczaj, A., Pawlak, S., Głowacki, J., Antończyk, R., Śliwka, J., Przybyłowski, P., & Hrapkiewicz, T. (2024). Utility of 64-Slice Coronary Computed Tomography Angiography in Heart Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 56(4), 836–840. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.03.035>
52. Lampert, B. C., Teuteberg, J. J., Shullo, M. A., Holtz, J., & Smith, K. J. (2014). Cost-effectiveness of routine surveillance endomyocardial biopsy after 12 months post-heart transplantation. *Circulation. Heart Failure*, 7(5), 807–813. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001199>
53. Lawson, A. A., Watanabe, K., Griffin, L., Laternser, C., Markl, M., Rigsby, C. K., Sojka, M., Robinson, J. D., & Husain, N. (2023). Late-gadolinium

enhancement is common in older pediatric heart transplant recipients and is associated with lower ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 25(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12968-023-00971-8>

54. Lee, J. M., Choi, K. H., Choi, J.-O., Shin, D., Park, Y., Kim, J., Lee, S. H., Kim, D., Yang, J. H., Cho, Y. H., Sung, K., Choi, J. Y., Park, M., Kim, J.-S., Park, T. K., Song, Y. B., Hahn, J.-Y., Choi, S.-H., Gwon, H.-C., ... Jeon, E.-S. (2021). Coronary Microcirculatory Dysfunction and Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation. *Circulation*, 144(18), 1459–1472. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056158>
55. Lee, M. S., Tadwalkar, R. V., Fearon, W. F., Kirtane, A. J., Patel, A. J., Patel, C. B., Ali, Z., & Rao, S. V. (2018). Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92(7). <https://doi.org/10.1002/ccd.27893>
56. Lenkov, V., Kristo, A., Frenkel, M., Tessmann, P., Hermsen, J., Marogil, P., Topkara, V., & Xia, Y. (2025). Primary Graft Dysfunction in Heart Transplantation—A UNOS Registry Analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(4), S506. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.02.1088>
57. Loftspring, E., Abaza, E., Ramachandran, A., Maidman, S., Gidea, C., Reyentovich, A., Saric, M., Rao, S., Katz, S., Goldberg, R., Riggio, S., Moazami, N., Clark, K., & Sikand, N. (2024). Using Global Longitudinal Strain in Heart Transplant Patients to Predict Adverse Events. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 43(4), S362. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.575>
58. Marie, P. Y., Angioï, M., Carteaux, J. P., Escanye, J. M., Mattei, S., Tzvetanov, K., Claudon, O., Hassan, N., Danchin, N., Karcher, G., Bertrand, A., Walker, P. M., & Villemot, J. P. (2001). Detection and

- prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(3), 825–831. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01196-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01196-7)
59. McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C. J., Gerdt, E., Hanssen, H., Harris, J., Lauder, L., McManus, R. J., Molloy, G. J., Rahimi, K., Regitz-Zagrosek, V., Rossi, G. P., Sandset, E. C., ... Khamidullaeva, G. A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, 45(38), 3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
 60. Mehra, M. R., Crespo-Leiro, M. G., Dipchand, A., Ensminger, S. M., Hiemann, N. E., Kobashigawa, J. A., Madsen, J., Parameshwar, J., Starling, R. C., & Uber, P. A. (2010). International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(7), 717–727. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.017>
 61. Melnyk, M. G., & Zgrzheblovska, L. V. (2024). Мультикомпонентна протекція правого шлуночка при ортотопічній трансплантації серця: Когортне дослідження ефективності нового анестезіологічного протоколу. *Likars'ka sprava*, 3, Article 3. <https://doi.org/10.31640/LS-2024-3-08>
 62. Miura, K., Yu, R., Entwistle, T. R., McKenzie, S. C., & Green, A. C. (2024). Association of diet quality and weight increase in adult heart transplant recipients. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 37(2), 408–417. <https://doi.org/10.1111/jhn.13263>
 63. Nasim, U., Dorken-Gallastegi, A., Dadson, P., & Hong, Y. (2025). Clinical Outcomes of Machine Perfusion and Temperature Control Systems in

- Heart Transplantation: Where We Stand. *Journal of Clinical Medicine*, 14(4), 1152. <https://doi.org/10.3390/jcm14041152>
64. Nuzzi, V., Cimino, G., Del Medico, M., Metra, M., & Cipriani, M. G. (2024). Heart Transplant Recipients: A New Test for Gliflozins. *Transplantation*, 108(10), 2009–2011. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005010>
65. Oh, K. T., Mustehsan, M. H., Goldstein, D. J., Saeed, O., Jorde, U. P., & Patel, S. R. (2021). Protocol endomyocardial biopsy beyond 6 months—It is time to move on. *American Journal of Transplantation*, 21(2), 825–829. <https://doi.org/10.1111/ajt.16128>
66. Pajareya, P., Chuanchai, W., Siranart, N., Phutinart, S., Jansem, P., Basch, N., Techasatian, W., Tokavanich, N., Prasitlumkum, N., & Chokesuwattanaskul, R. (2025). Link Between Cardiac Allograft Vasculopathy and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1089/met.2025.0028>
67. Panicker, A. J., Prokop, L. J., Hacke, K., Jaramillo, A., & Griffiths, L. G. (2024). Outcome-based Risk Assessment of Non-HLA Antibodies in Heart Transplantation: A Systematic Review. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 43(9), 1450–1467. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.012>
68. Peled, Y., Ducharme, A., Kittleson, M., Bansal, N., Stehlik, J., Amdani, S., Saeed, D., Cheng, R., Clarke, B., Dobbels, F., Farr, M., Lindenfeld, J., Nikolaidis, L., Patel, J., Acharya, D., Albert, D., Aslam, S., Bertolotti, A., Chan, M., ... Walsh, J. (2024). International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates—2024. *The Journal of Heart and Lung*

- Transplantation*, 43(10), 1529-1628.e54.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.010>
69. Puscas, T., Gautier, C.-H., Martin, A.-C., Pechmajou, L., Du, P.-M. L., Caudron, J., Guillemain, R., Bories, M.-C., Achouh, P., & Karam, N. (2023). Transcatheter Tricuspid Repair for Tricuspid Regurgitation After Heart Transplantation. *JACC: Case Reports*, 12, 101767. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.101767>
70. Rao, R. A., Munagala, M., Puckett, C. M., Parashar, S., Naik, M., & Rajapreyer, I. (2025). Sex Differences in Heart Transplantation: Evolving Trends and Insights. *Current Cardiology Reports*, 27(1), 112. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02266-z>
71. Raven, M., Tao, M., Tam, E., Goldschmidt, M., Mann, N. N., & Kort, S. (2024). Association of speckle tracking echocardiography with acute cellular rejection in cardiac transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *JACC*, 83(13_Supplement), 394–394. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(24\)02384-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(24)02384-2)
72. Rekhtman, D., Lee, S., Iyengar, A., Song, C., Weingarten, N., Shin, M., Asher, M., Jiang, J., Cevasco, M., & Atluri, P. (2025). The effect of donor distance on post-transplant mortality in the modern era. *JTCVS Open*, 25, 241–252. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2025.02.019>
73. Rickert, C., & Markmann, J. (2024). Another Detrimental Effect of Immunosuppression: Metabolic Syndrome. *Transplantation*, 108(11), e344–e345. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000005253>
74. Rohnean, A., Houyel, L., Sigal-Cinqualbre, A., To, N.-T., Elfassy, E., & Paul, J.-F. (2011). Heart Transplant Patient Outcomes: 5-Year Mean Follow-Up by Coronary Computed Tomography Angiography. *Transplantation*, 91(5), 583–588. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182088b96>

- 75.Saeyeldin, A., McKean, S., Van Zyl, J., Darst, V., & Hall, S. (2024). A modern heart transplant rejection surveillance protocol utilizing cell-free DNA: A single-center experience. *JHLT Open*, 4, 100076. <https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100076>
- 76.Samyn, M. M., Yan, K., Duffin, A., Crum, K., Stendhal, G., Godown, J., Kindel, S. J., Lockard, C., Damon, B., Soslow, J., & Affleck-Graves, J. (2024). Cost analysis of cardiac MRI for cardiac transplant surveillance. *JHLT Open*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100136>
- 77.Sánchez-Gómez, J. M., Martínez-Dolz, L., Sánchez-Lázaro, I., Almenar, L., Sánchez-Lacuesta, E., Muñoz-Giner, B., Portolés, M., Rivera, M., Valera-Román, A., González-Juanatey, J. R., Tejada-Ponce, D., Agüero, J., Buendía, F., & Salvador, A. (2012). Influence of Metabolic Syndrome on Development of Cardiac Allograft Vasculopathy in the Transplanted Heart. *Transplantation*, 93(1), 106. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182398058>
- 78.Segovia, J., Cosío, M. D. G., Barceló, J. M., Bueno, M. G., Pavía, P. G., Burgos, R., Serrano-Fiz, S., García-Montero, C., Castedo, E., Ugarte, J., & Alonso-Pulpón, L. (2011). RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30(6), 644–651. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.721>
- 79.Shah, K. B., Flattery, M. P., Smallfield, M. C., Merinar, G., Tang, D. G., Sheldon, E. H., Thacker, L. R., Kasirajan, V., Cooke, R. H., & Hess, M. L. (2015). Surveillance Endomyocardial Biopsy in the Modern Era Produces Low Diagnostic Yield for Cardiac Allograft Rejection. *Transplantation*, 99(8), e75–e80. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000615>
- 80.Song, Y., Wang, Y., Wang, W., Xie, Y., Zhang, J., Liu, J., Jin, Q., Wu, W., Li, H., Wang, J., Zhang, L., Yang, Y., Gao, T., & Xie, M. (2025). Advancements in noninvasive techniques for transplant rejection: From

- biomarker detection to molecular imaging. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05964-4>
- 81.Sponga, S., Vendramin, I., Ferrara, V., Marinoni, M., Valdi, G., Di Nora, C., Nalli, C., Benedetti, G., Piani, D., Lechiancole, A., Parpinel, M., Bortolotti, U., & Livi, U. (2024a). Metabolic Syndrome and Heart Transplantation: An Underestimated Risk Factor? *Transplant International*, 37, 11075. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.11075>
 - 82.Sponga, S., Vendramin, I., Ferrara, V., Marinoni, M., Valdi, G., Di Nora, C., Nalli, C., Benedetti, G., Piani, D., Lechiancole, A., Parpinel, M., Bortolotti, U., & Livi, U. (2024b). Metabolic Syndrome and Heart Transplantation: An Underestimated Risk Factor? *Transplant International*, 37, 11075. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.11075>
 - 83.Stehlik, J., Kobashigawa, J., Hunt, S. A., Reichenspurner, H., & Kirklin, J. K. (2018). Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in *Circulation*: In-Depth State-of-the-Art Review. *Circulation*, 137(1), 71–87. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.029753>
 - 84.Stock, J. C., Carlquist, J., Melnyk, M., Smith, S., Bole, I., Patel, V., Emani, S., Foreman, B., Hasan, A., Franco, V., Lampert, B. C., Haas, G. J., Vallakati, A., Ma, J., Peng, J., Boudoulas, K. D., & Kahwash, R. (2024). A retrospective analysis of anticoagulant safety among heart transplant recipients undergoing endomyocardial biopsy. *Clinical Transplantation*, 38(2), e15254. <https://doi.org/10.1111/ctr.15254>
 - 85.Stomberski, C. T., & Colvin, M. M. (2025). Cardiac Allograft Vasculopathy: A Focus on Advances in Diagnosis and Management. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 21(3), 58–71. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1580>
 - 86.Strecker, T., Rösch, J., Weyand, M., & Agaimy, A. (2012). Endomyocardial biopsy for monitoring heart transplant patients: 11-years-

- experience at a german heart center. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(1), 55–65.
87. Sundararaju, U., Rachoori, S., Mohammad, A., & Rajakumar, H. K. (2025). Cardiac transplantation: A review of current status and emerging innovations. *World Journal of Transplantation*, 15(2), 100460. <https://doi.org/10.5500/wjt.v15.i2.100460>
 88. Tao, Z., Luo, Z., Zou, Z., Ye, W., Hao, Y., Li, X., Zheng, K., Wu, J., Xia, J., Zhao, Y., Wang, Y., & Zhang, X. (2025a). Novel insights and an updated review of metabolic syndrome in immune-mediated organ transplant rejection. *Frontiers in Immunology*, 16, 1580369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1580369>
 89. Tao, Z., Luo, Z., Zou, Z., Ye, W., Hao, Y., Li, X., Zheng, K., Wu, J., Xia, J., Zhao, Y., Wang, Y., & Zhang, X. (2025b). Novel insights and an updated review of metabolic syndrome in immune-mediated organ transplant rejection. *Frontiers in Immunology*, 16, 1580369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1580369>
 90. Tarzia, V., Ponzoni, M., Azzolina, D., Vedovelli, L., Pradegan, N., Gregori, D., & Gerosa, G. (2024). Heart transplantation from donation after circulatory death: A meta-analysis of national registries. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 13(6), Article 6. <https://doi.org/10.21037/acs-2024-dcd-0077>
 91. Thavendiranathan, P., Poulin, F., Lim, K.-D., Plana, J. C., Woo, A., & Marwick, T. H. (2014). Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. *JACC*, 63(25_Part_A), 2751–2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
 92. Todurov, B., Chaikovska, S., Kovtun, G., Melnyk, M., Kuzmych, I., Roberts, T., Batchinsky, A., & Sudakevych, S. (2025). Heart Transplantation in Ukraine During Wartime: A Retrospective Cohort

- Study of Standard versus Marginal Donor Heart Transplantation Outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.07.001>
93. Tseng, A. S., Gorski, U. S., Barros-Gomes, S., Miller, F. A., Pellikka, P. A., Clavell, A. L., & Villarraga, H. R. (2018). Use of speckle-tracking echocardiography–derived strain and systolic strain rate measurements to predict rejection in transplant hearts with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18, 241. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0980-4>
 94. Usman, A. A., Taimen, K., Wasielewski, M., McDonald, J., Shah, S., Giri, S., Cotts, W., McGee, E., Gordon, R., Collins, J. D., Markl, M., & Carr, J. C. (2012). Cardiac Magnetic Resonance T2 Mapping in the Monitoring and Follow-up of Acute Cardiac Transplant Rejection: A Pilot Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 5(6), 782–790. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.971101>
 95. Velleca, A., Shullo, M. A., Dhital, K., Azeka, E., Colvin, M., DePasquale, E., Farrero, M., García-Guereta, L., Jamero, G., Khush, K., Lavee, J., Pouch, S., Patel, J., Michaud, C., Shullo, M. A., Schubert, S., Angelini, A., Carlos, L., Mirabet, S., ... Reinhardt, Z. (2023a). The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 42(5), e1–e141. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015>
 96. Velleca, A., Shullo, M. A., Dhital, K., Azeka, E., Colvin, M., DePasquale, E., Farrero, M., García-Guereta, L., Jamero, G., Khush, K., Lavee, J., Pouch, S., Patel, J., Michaud, C., Shullo, M. A., Schubert, S., Angelini, A., Carlos, L., Mirabet, S., ... Reinhardt, Z. (2023b). The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung*

Transplantation, 42(5), e1–e141.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015>

97. Vermes, E., Pantalmon, C., Auvet, A., Cazeneuve, N., Machet, M. C., Delhommais, A., Bourguignon, T., Aupart, M., & Brunereau, L. (2018). Cardiovascular magnetic resonance in heart transplant patients: Diagnostic value of quantitative tissue markers: T2 mapping and extracellular volume fraction, for acute rejection diagnosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 20(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0480-9>
98. Vilalta, A. (2023). Cost and Use Trends of Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Patients: A 4-Year Claims Data Analysis. *Transplantation Proceedings*, 55(9), 2186–2190. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.08.016>
99. Weiner, O. J. F., Das, M., Clayton, R. H., McComb, J. M., Murray, A., Parry, G., & Lord, S. W. (2025). Sympathetic reinnervation in cardiac transplant recipients: Prevalence, time course, and association with long-term survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 44(2), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.10.009>
100. Wilhelm, M. J. (2015). Long-term outcome following heart transplantation: Current perspective. *Journal of Thoracic Disease*, 7(3), 549–551. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.46>
101. Winters, G. L., & McManus, B. M. (1996). Consistencies and controversies in the application of the International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation for heart transplant biopsy specimens. Rapamycin Cardiac Rejection Treatment Trial Pathologists. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 15(7), 728–735.
102. Xourgia, E., Brignoli, K., Linder, O., Neagoe, A.-M., Capek, L., Bruno, J., Strickler, E., Bakula, A., Pavlicek-Bahlo, M., Fürholz, M.,

- Muster, C., Malagutti, P., Martinelli, M., Hunziker, L., & Schnegg, B. (2025). Speckle-tracking echocardiography of left and right ventricle and acute cellular rejection in orthotropic heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 41(4), 669–679. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03297-3>
103. Zhou, P., Dong, Z., Hu, X., Yang, S., Wang, J., Ma, X., Tang, Y., Xu, J., Wei, Z., Jia, X., Chen, X., Liu, Y., Xiang, X., Huang, J., & Zhao, S. (2025). Incremental value of multiparametric cardiac magnetic resonance imaging for non-invasive identification of significant acute cardiac allograft rejection: A prospective and biopsy-proven study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 26(5), 886–894. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaf052>
104. Chaikovska, S., Sudakevych, S., Todurov, B., Falk, C. S., Kovtun, G., Kuzmych, I., Melnyk, M., Taranov, M., & Shpachuk, A. (2025). EXPANDING THE CRITERIA FOR SELECTION OF DONOR HEARTS USING NORMOTHERMIC REGIONAL PERFUSION IN BRAIN-DEAD DONORS. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 13(1), Article 1. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):81-92](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):81-92)

ДОДАТОК 1

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Biliavska, A. V., & Yashchenko, N. O. (2025). Left-ventricular global longitudinal strain as a biopsy-trigger after heart transplantation: toward less-invasive rejection surveillance. *Likars'ka Sprava*, 2025; (3): 41–53.

ISSN 1019-5297

DOI: 10.31640/LS-2025-3-06

<https://doi.org/10.31640/LS-2025-3-06>

Keywords: heart transplantation; rejection; echocardiography; speckle tracking echocardiography; GLS; global longitudinal left ventricular strain; diagnosis; monitoring; screening, cardiac management.

2. Білявська А. В., Ященко Н. О., Тодуров Б. М., Лоскутов О. А., Кузьмич І. М., Мельник, А. Ю., Мельник М. Г. (2025). Визначальні чинники довгострокових результатів ортотопічної трансплантації серця: досвід найбільшої української когорти. *Медицина невідкладних станів* 2025;21(5):536-545.

ISSN 2224-0586

DOI: 10.22141/2224-0586.21.5.2025.1920

<https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.5.2025.1920>

Ключові слова: трансплантація серця, первинна дисфункція графта, відторгнення, васкулопатія, аритмія, предиктори.

3. A.V. Biliavska, N.O. Yashchenko (2025). Prevalence and clinical features of metabolic syndrome in recipients after orthotopic heart transplantation. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2025; Том 14, No 2. С. 44–51

ISSN 2305-3127

DOI:10.31928/2664-3790-2025.2.4451

<https://doi.org/10.31928/2664-3790-2025.2.4451>

Key words: orthotopic heart transplantation, metabolic syndrome, survival, triglycerides, diabetes mellitus.