

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧАЙКОВСЬКА СОФІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.12-05-089.843-089.882:616-058.12:347.151

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИКОРИСТАННЯ МАРГІНАЛЬНИХ ДОНОРСЬКИХ СЕРДЕЦЬ ДЛЯ
РОЗШИРЕННЯ ПУЛУ ДОНОРСЬКИХ ОРГАНІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ
ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

Галузь знань: 22 - «Охорона здоров'я»
Спеціальність: 222 - Медицина
(наукова спеціальність: «Серцево – судинна хірургія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ С.М. Чайковська

Науковий керівник: **Тодуров Борис Михайлович** - член-кореспонд.
НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач
кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та
екстракорпоральних технологій НУОЗ України
ім.П.Л.Шупика

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Чайковська С.М. *Використання маргінальних донорських сердець для розширення пулу донорських органів при проведенні ортотопічної трансплантації серця.* – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (наукова спеціальність «Серцево – судинна хірургія»)– Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2025.

Робота присвячена вивченню ефективності та доцільності використання маргінального донорського серця з метою розширення можливостей використання донорських органів для проведення ортотопічної трансплантації серця у пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності, які перебувають у листі очікування.

Мета дослідження – покращити результати лікування пацієнтів із листа очікування на трансплантацію серця шляхом використання маргінальних донорських сердець.

Для досягнення поставленої мети було проведено клінічні дослідження. У клінічних дослідженнях, що проходили на базі ДУ «Інституту серця МОЗ України» та інших обласних центрах (Луцьк, Ковель, Суми, Львів, Полтава, Одеса, Житомир, Вінниця, Кропивницький, Запоріжжя) здійснено аналіз 106 ортотопічних трансплантацій серця, виконаних в період з грудня 2019 по жовтень 2024 року командою трансплантологів ДУ «Інститут серця МОЗ України».

В одному одномоментному дослідженні проведено узагальнений порівняльний аналіз ефективності та результатів виконаних 106 ортотопічних трансплантацій стандартного та маргінального донорського серця у пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності. Серед 106 донорських сердець, які були трансплантовані реципієнтам, на частку стандартних

припадало 63,3% (n=67), а маргінальних – 36,7% (n=39). Маргінальними вважались донори, які підпадали під наступні критерії: потреба в регіонарній нормотермічній перфузії, масо-зростова невідповідність пари «донор - реципієнт», наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органу (стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, клапанної патології, вродженої вади серця), подовжений час ішемії донорського серця понад 240 хв, АВ0-несумісність.

У 97 (91,5%) випадках реципієнтам була проведена ізольована ортотопічна трансплантація серця. Проте у 4 (3,75%) випадках разом з трансплантацією серця проводилося аортокоронарне шунтування, ще у 4 (3,75%) – корекція клапанної патології донорського серця та у 1 (0,94%) випадку – втручання з приводу вродженої вади серця. Було відмічено, що середнє значення тривалості ішемії донорського серця складало 80 (70-95) хв і не відрізнялось в групах із стандартними чи маргінальними донорськими серцями ($p=0,554$). Такі ж результати виявились при застосуванні штучного кровообігу, тривалість якого становила 135 (110,8 – 161,8) хв і статистично значуще не відрізнялась при трансплантації стандартних чи маргінальних донорських сердець ($p=0,156$).

Післяопераційні ускладнення були зафіксовані в обох групах (як із стандартними, так і з маргінальними донорськими серцями). Серед них первинна дисфункція графту, пневмонія, кишкові розлади, інсульт, інфекційні ускладнення. Внаслідок післяопераційних ускладнень (первинної дисфункції графту, поліорганної недостатності) було зареєстровано 13 випадків госпітальної летальності, що склало 12,3%, з яких 8 випадків – після трансплантації стандартних, а інші 5 – маргінальних донорських сердець ($p=0,894$). Впродовж періоду спостереження після трансплантації були зареєстровані позитивні результати стосовно однорічного та дворічного виживання за Каплан-Маєр, що склали $88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9-95,5%) та $86,7 \pm 5,7\%$ (95% ДІ 75,9-94,5%). При спостереженні за окремими групами із стандартними та маргінальними донорськими серцями і проведенні Log-rank тесту не було виявлено статистично

значущої різниці між ними щодо однорічного ($88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8% проти $90,0 \pm 5,50$; 95% ДІ 79,9-100%; $p=0,709$) та дворічного ($88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8% проти $84,0 \pm 7,70$; 95% ДІ 70,1-100%; $p=0,709$) виживання, що дає перспективи для використання маргінальних донорських сердець і в подальшому при нестачі стандартних органів та зменшення часу очікування для пацієнтів, які знаходяться в листі очікування на трансплантацію серця.

В іншому одномоментному дослідженні був проведений аналіз з метою вивчення ефективності транспортування реципієнта до клініки, де знаходиться донор за умов дії воєнного стану і відсутності можливості використання авіації для збереження часу та запобігання збільшення тривалості холодової ішемії міокарда. Результати є підґрунтям для використання даної методики в умовах військового часу при забороні на використання авіації. У даний аналіз включено 55 пацієнтів, які поділялись на дві групи в залежності від місця проведення трансплантації серця: перша група (32 пацієнти) – трансплантація серця в ДУ «Інститут серця МОЗ України» та друга група (23 пацієнтів) – трансплантація серця в інших регіональних центрах України. Встановлено, що тривалість ішемії міокарда донорського серця достовірно не відрізнялася між групами ($95,4 \pm 15,3$ проти $90,3 \pm 10,8$ хв, $p=0,167$), хоча в пацієнтів другої групи спостерігалася тенденція до її зниження, а тривалість післяопераційного перебування теж не мала значущої різниці в обох групах ($27,1 \pm 9,67$ проти $23,2 \pm 8,82$ діб, $p=0,137$). Госпітальне виживання між пацієнтами першої та пацієнтами другої групи при проведенні log-rank тесту не мало значної відмінності ($p=0,408$). А крива Каплан-Майєра показала, що 12-місячне виживання у групах дослідження складало $87,5 \pm 5,84\%$ проти $86,9 \pm 7,02\%$, і при цьому не спостерігалось достовірної різниці ($p=0,375$).

В останнє дослідження були включені і проаналізовані 12 випадків застосування нормотермічної регіонарної перфузії (НРП) як методу прекондиціонування для зниження потреби донорів у інотропних препаратах, нормалізації водно-електролітного балансу та кислотно-основного стану. За

допомогою проведеного дисперсійного аналізу було відмічено, що після проведення НРП відбулась нормалізація кислотно-основного стану, що характеризувалось зростанням рН ($p < 0.001$) з $6,98 \pm 0,09$ до початку НРП до $7,43 \pm 0,02$ при виході з НРП. Крім того, відмічалась позитивна динаміка надлишку основ під час НРП з $-6,79 \pm 3,29$ ммоль/л до проведення НРП до $0,34 \pm 0,78$ ммоль/л при виході з НРП ($p < 0.001$). Такий ж результат спостерігався стосовно концентрації йонів гідрогенкарбонату (HCO_3^-), концентрація яких зросла з $14,3 \pm 2,06$ ммоль/л до проведення НРП до $23,2 \pm 4,82$ ммоль/л при виході з НРП ($p < 0.001$). Важливим було зростання $p\text{O}_2$ ($p < 0.001$) та зниження $p\text{CO}_2$ ($p < 0.001$) після проведення НРП. Вона також дозволила знизити вихідні рівні лактату з 10.4 ± 2.91 ммоль/л до 1.57 ± 0.33 ммоль/л ($p < 0.001$).

Даний метод прекондиціонування позитивно вплинув не лише на лабораторні показники, а й відкоригував гемодинамічні параметри у донорів: істотно знизилась частота серцевих скорочень ($p = 0.001$) та підвищився середній артеріальний тиск ($p = 0.012$) на фоні більше, ніж шестикратного зниження ($p = 0.003$) потреби в норадреналіні.

Проведений Log-rank тест не виявив достовірно значущої різниці у виживанні серед реципієнтів, у яких застосовувалися серця від донорів зі смертю мозку після НРП, в порівнянні з загальною когортою реципієнтів після трансплантації серця, однорічне виживання в яких складало $88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9-95,5%).

Встановлені фундаментальні дослідження можуть слугувати теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо використання маргінальних донорських сердець для проведення ортотопічної трансплантації серця з метою зменшення часу очікування на трансплантацію у пацієнтів із термінальною стадією хронічної серцевої недостатності. Застосування методу транспортування реципієнта до донора за умов заборони використання авіації дозволить скоротити час холодової ішемії, що запобігатиме

ушкодженню міокарда і тим самим зменшить ризики розвитку первинної дисфункції трансплантату.

Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись у загальній лікарській практиці лікарями кардіохірургами, трансплантологами, кардіологами, анестезіологами та терапевтами.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику ДУ «Інститут серця МОЗ України» та використовуються як лекційні курси під час навчання інтернів та курсантів на кафедрі кардіохірургії, рентгененоваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Ключові слова: серцева недостатність, трансплантація серця, маргінальне донорське серце, кардіохірургічні втручання, транспортування органів, мультиорганна трансплантація, перикард, нормотермічна регіонарна перфузія, вроджена вада серця, подовжений ішемічний час, штучний кровообіг.

ANNOTATION

Chaikovska S.M. *The use of marginal donor hearts as a method for expanding the donor pool organs in orthotopic heart transplantation.* – Qualification Scientific Work in the form of a Manuscript.

A Dissertation submitted for the scientific degree of the Doctor of Philosophy in the Specialty 222 – Medicine (scientific specialty «Cardiovascular surgery») – P. L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025.

The work is devoted to the study of the effectiveness and feasibility of using marginal donor hearts to replenish the pool of donor organs for performing orthotopic heart transplantation in patients with end-stage of chronic heart failure who are on the waiting list.

The aim of the study is to improve the survival outcomes of patients on the waiting list for heart transplantation by using marginal donor hearts.

To achieve this goal, a clinical part was developed. In the clinical part, which took place at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine and other regional centers (Lutsk, Sumy, Kovel, Lviv, Poltava, Odesa, Zhytomyr, Kropyvnytskyi, Zaporizhia), 106 orthotopic heart transplants performed between December 2019 and October 2024 by the heart transplantation team of the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine were analyzed.

In one single-center study, a generalized comparative analysis of the effectiveness and outcomes of 106 orthotopic transplants of standard and marginal donor hearts in patients with end-stage of chronic heart failure was performed. Among the 106 donor hearts transplanted to recipients, standard hearts accounted for 63.3% (n=67) and marginal hearts for 36.7% (n=39). Donors who met the following criteria were considered marginal: the need for regional normothermic perfusion, weight and height discrepancy, concomitant cardiac surgical pathology of the donor organ (stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, valvular disease, congenital heart

disease), prolonged ischemia time of the donor heart over 240 minutes, AB0-incompatibility.

In 97 (91.5%) cases, recipients underwent isolated orthotopic heart transplantation. However, in 4 (3.75%) cases, coronary artery bypass grafting was performed along with heart transplantation, in another 4 (3.75%) cases - correction of valvular pathology of the donor heart, and in 1 (0.94%) case - intervention for congenital heart disease. It was noted that the average duration of donor heart ischemia was 80 (70-95) minutes and did not differ in the groups with standard or marginal donor hearts ($p=0.554$). The same results were found with the use of artificial circulation, the duration of which was 135 (110.8 - 161.8) minutes and didn't differ statistically significantly in the transplantation of standard or marginal donor hearts ($p=0.156$).

Postoperative complications occurred in both groups (with standard and marginal donor hearts). These included primary graft dysfunction, pneumonia, intestinal disorders, strokes, and infectious complications. As a result of postoperative complications (graft dysfunction, multiple organ failure), 13 cases of hospital mortality were recorded, which amounted to 12.3%, of which 8 cases were after transplantation of standard and the other 5 cases were after transplantation of marginal donor hearts ($p=0.894$). During the follow-up period after transplantation, positive results were recorded in terms of one-year and two-year Kaplan-Meier survival, which amounted to $88.4\pm 4.5\%$ (95% CI 81.9-95.5%) and $86.7\pm 5.7\%$ (95% CI 75.9-94.5%). When observing separate groups with standard and marginal donor hearts and performing the Log-rank test, there was no statistically significant difference between them in one-year (88.0 ± 4.30 ; 95% CI 80.1-96.8% vs. 90.0 ± 5.50 ; 95% CI 79.9-100%; $p=0.709$) and two-year (88.0 ± 4.30 ; 95% CI 80.1-96.8% vs. 84.0 ± 7.70 ; 95% CI 70.1-100%; $p=0.709$) survival, which gives prospects for the use of marginal donor hearts in the future in the absence of standard organs and reducing waiting time for patients on the list.

In another single-center study, a analysis was conducted to study the effectiveness of transporting a recipient to a donor under martial law and the lack of the possibility of using aviation to save time and prevent an increase in the duration of

cold myocardial ischemia. The results are the basis for the use of this technique in wartime conditions when the use of aviation is prohibited. The present subanalysis included 55 patients who were divided into two groups depending on the place of heart transplantation: the first group (32 patients) - heart transplantation at the State Institution “Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine” and the second group (23 patients) - heart transplantation outside our center. It was established that the duration of myocardial ischemia didn't differ significantly between the groups (95.4 ± 15.3 vs. 90.3 ± 10.8 minutes, $p=0.167$), although in patients of the second group there was a tendency to its decrease, and the duration of hospitalization also didn't have a significant difference in both groups (27.1 ± 9.67 vs. 23.2 ± 8.82 days, $p=0.137$). In-hospital survival between patients of the first and second groups did not differ significantly in the log-rank test ($p=0.408$). And the Kaplan-Meier curve showed that the 12-month survival rate in the study groups was $87.5 \pm 5.84\%$ versus $86.9 \pm 7.02\%$, and there was no significant difference ($p=0.375$).

The latter study included and analyzed 12 cases of normothermic perfusion (NTP) as a method of preconditioning to reduce the need for inotropic drugs in donors, normalize water-electrolyte balance and acid-base status. Using the analysis of variance, it was noted that after the NRP, the acid-base state was normalized, which was characterized by an increase in pH ($p<0.001$) from 6.98 ± 0.09 before the start of NRP to 7.43 ± 0.02 at the end of NRP. In addition, there was a positive trend in the excess of bases during NRP from -6.79 ± 3.29 mmol/L before NRP to 0.34 ± 0.78 mmol/L at the end of NRP ($p<0.001$). The same result was observed in relation to the concentration of hydrogen carbonate ions (HCO_3^-), the concentration of which increased from 14.3 ± 2.06 mmol/L before NRP to 23.2 ± 4.82 mmol/L after NRP ($p<0.001$). It was important to increase $p\text{O}_2$ ($p<0.001$) and decrease $p\text{CO}_2$ ($p<0.001$) after NRP. It also reduced baseline lactate levels from 10.4 ± 2.91 mmol/L to 1.57 ± 0.33 mmol/L ($p<0.001$).

This method of preconditioning had a positive effect not only on laboratory parameters, but also corrected hemodynamic parameters in donors: a significant

decrease in heart rate ($p=0.001$) and an increase in mean arterial pressure ($p=0.012$) against a background of a more than sixfold decrease ($p=0.003$) in the need for norepinephrine.

The Log-rank test revealed no significant difference in survival among recipients who received hearts from donors with brain death after NRP compared with the general cohort of heart transplant recipients, whose one-year survival rate was $88.4\pm 4.5\%$ (95% CI 81.9-95.5%).

The established fundamental research can serve as a theoretical basis for scientifically based practical recommendations for the use of marginal donor hearts for orthotopic heart transplantation to reduce the waiting time for transplantation of patients with end-stage chronic heart failure. The use of the method of transportation of the recipient to the donor under the conditions of the ban on the use of aviation will reduce the time of cold ischemia, which will prevent myocardial damage.

The results of the dissertation research can be used in general medical practice by cardiac surgeons, transplantologists, cardiologists, anesthesiologists and therapists.

The results of the research have been implemented in the clinical practice of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" and are used as lecture courses during the training of interns and trainees at the Department of Cardiac Surgery, X-ray Endovascular and Extracorporeal Technologies of the P P. L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

Keywords: heart failure, heart transplantation, marginal donor heart, cardiac surgery, organ transportation, multiorgan transplantation, pericardium, normothermic regional perfusion, congenital heart disease, prolonged ischemic time, cardiopulmonary bypass.

Список публікацій аспіранта:

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Kovtun G, Shpachuk A, Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B. Organization of transplantation assistance through transportation of the recipient to the regional explantation base for heart transplantation. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024;12(2):390-397. DOI [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):390-397](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):390-397).

2. Тодуров Б.М. , Чайковська С.М., Ковтун Г.І., Montgomery R., Dellgren G. Трансплантація серця в Україні: досвід одного центру. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2024; 13 (6): 6-17. DOI:[10.31928/2664-3790-2024.3.617](https://doi.org/10.31928/2664-3790-2024.3.617).

3. Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Чайковська С.М., Судакевич С.М., Канюра О.А. Клінічний випадок виконання ортотопічної трансплантації серця у пацієнта з додатковою лівою верхньою порожнистою веною. Клінічна та профілактична медицина, 2024(4), 88-93. DOI: [10.31612/2616-4868.4.2024.12](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.12).

4. Todurov, B., Kovtun, G., Chaikovska, S., Shpachuk, A., Polishchuk, O., Sudakevych, S. Simultaneous heart and kidney transplantation: Our first experience Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2023(2(78)). p. 38-43. DOI: [10.31450/ukrjnd.2\(78\).2023.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(78).2023.04).

5. Чайковська С.М., Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Судакевич С.М., Кузьміч І.М., Мельник М.Г., Таранов М.А., Шпачук А.О. Розширення критеріїв для відбору донорських сердець шляхом використання нормотермічної регіонарної перфузії у донорів зі смертю мозку. Eastern Ukrainian Medical Journal. Vol. 13 №1(2025).

Патенти України на корисну модель:

1. Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Судакевич С.М., Чайковська С.М. Пристрій для транспортування донорського серця на далеку відстань /Патент на корисну модель №156631 від 17.07.2024 .

2. Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Судакевич С.М., Чайковська С.М. Спосіб транспортування донорського серця/ Заявка №03442 від 02.07.2024 р.

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися й обговорювалися на таких наукових заходах:

1. Всесвітньому з'їзді трансплантологів серця та легень (ISHLT meeting) – усна доповідь на тему: «Трансплантація серця під час війни»(Прага, Чехія 2024),
2. Британо – Українському симпозиумі (БУС-16) з анестезіології та інтенсивної терапії – усна доповідь на тему «Нормотермічна регіонарна перфузія донора як метод збільшення кількості донорських органів » (Київ, Україна 2024)
3. Європейському конгресі Європейської асоціації із екстракорпоральної підтримки життєдіяльності «Euro Elso 2024» - постерна доповідь (Мілан, Італія 2024),
4. LXVII науково – практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» - усна доповідь на тему «Особливості трансплантації серця під час війни»(Тернопіль, Україна 2024),
5. 17-й щорічному конгресі Євро – Азіатському з'їзді кардіо – торакальних хірургів - усна доповідь на тему «Трансплантація серця під час війни: нові горизонти» (Ясси, Румунія 2024),
6. Всесвітньому з'їзді дитячих кардіологів та кардіохірургів PICS 2024– постерна доповідь на тему «Трансплантація серця у дітей – досвід одного центру » (Сан – Дієго, Каліфорнія, США 2024),
7. VII міжнародному науково – практичному конгресі «Медицина України – європейський вибір» - усна доповідь на тему «Організація трансплантації серця у воєнний час»(Мукачево, Україна 2024),

8. 38 Європейському з'їзді кардіо – торакальних хірургів (EACTS 2024) – усна доповідь на тему: «Використання маргінальних донорських сердець для трансплантації серця» (Ліссабон, Португалія 2024),
9. Німецькому з'їзді трансплантологів (DTG 2024) - усна доповідь на тему «Трансплантація серця під час війни» (Фрайбург, Німеччина 2024),
10. Скандинавському з'їзді кардіо-торакальних трансплантологів (SATS - 2024) – усна доповідь на тему «Трансплантація серця під час війни» (Готеборг, Швеція 2024),
11. Dinon Memorial Lecture у Thomas Jefferson University Hospital – усна доповідь на тему «Маргінальні донорські органи як метод успішного виконання трансплантації серця» (Філадельфія, США 2024),
12. XXV Національному конгресі кардіологів України – усна доповідь на тему «Лікування термінальної стадії серцевої недостатності методом трансплантації серця» (Київ, Україна 2024).

З М І С Т

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1 Потреба у виконанні трансплантації серця в світі (огляд).....	28
1.2 Історія розвитку трансплантації серця в світі (короткий опис).....	29
1.3 Дефіцит донорських органів, шляхи збільшення кількості експлантацій.....	34
1.4 Аналіз виживаності реципієнтів під час перебування листі очікування на трансплантацію серця.....	40
1.5 Характеристика термінальної стадії серцевої недостатності.....	42
1.6 Особливості віку, статі, тип кардіоміопатій.....	44
1.7 Методи лікування (мости), які допомагають дочекатись трансплантації серця: медикаментозне, ресинхронізаційне лікування, механічна підтримка кровообігу	46
1.8 Причини летальності у пацієнтів на листі очікування.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	53
2.1 Відбір даних.....	53
2.2 Стандартна методика транспортування донорського серця	54
2.3 Спосіб транспортування донорського серця з використанням холодильного контейнера з програмованою температурою.....	54
2.4 Методика проведення ортотопічної трансплантації серця.....	57
2.5 Методика нормотермічної регіонарної перфузії донора.....	59

2.6	Методика проведення лімфоцитотоксичного тесту (cross – match) для встановлення імунологічної сумісності пари «донор - реципієнт».....	60
2.7	Статистична обробка отриманих результатів.....	62
РОЗДІЛ 3.	УЗАГАЛЬНЕНИЙ АНАЛІЗ ПРОВЕДЕННЯ ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТАНДАРТНИХ ТА МАРГІНАЛЬНИХ ДОНОРСЬКИХ СЕРДЕЦЬ У ПАЦІЄНТІВ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	64
3.1	Характеристика донорів, серця яких використовувались для проведення ортотопічної трансплантації серця.....	65
3.2	Характеристика реципієнтів, яким було проведено ортотопічну трансплантацію серця від донорів зі смертю мозку.....	69
3.3	Аналіз пар донор-реципієнт щодо сумісності.....	74
3.4	Характеристика інтраопераційного та післяопераційного періоду..	77
РОЗДІЛ 4.	ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ ТРАНСПЛАНТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВОГО ЧАСУ	84
РОЗДІЛ 5.	АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НОРМОТЕРМІЧНОЇ РЕГІОНАРНОЇ ПЕРФУЗІЇ У ДОНОРІВ ЗІ СМЕРТЮ МОЗКУ	93
5.1	Характеристика донорів, яким проводилася нормотермічна регіонарна перфузія.....	93
5.2	Характеристика реципієнтів, яким було проведено ортотопічну трансплантацію серця від донорів з нормотермічною регіонарною перфузією.....	97
5.3.	Аналіз пар донор-реципієнт щодо імунологічної сумісності.....	104

5.4. Динаміка показників гемодинаміки, кислотно-основного та газового складу крові у донорів під час перфузії.....	106
5.5. Характеристика інтраопераційного та післятрансплантаційного періоду.....	112
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	118
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.

АРКМ -	Аритмогенна кардіоміопатія	ACM	Arrhythmogenic cardiomyopathy
АКШ -	Аортокоронарне шунтування	CABG	Coronary artery bypass graft
АТФ -	Аденозинтрифосфат	ATP	Adenosine triphosphate
АШК -	Апарат штучного кровообігу	CPB	Cardiopulmonary bypass
БАБК -	Внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор	IABP	Intraaortic balloon pump
ВВС -	Вроджена вада серця	CHD	Congenital heart disease
ВГС -	Вірус гепатиту С	HCV	Hepatitis C virus
ВІТ -	Відділення інтенсивної терапії	ICU	Intensive care unit
ВООЗ -	Всесвітня організація охорони здоров'я	WHO	World Health Organization
ГКМП -	Гіпертрофічна кардіоміопатія	HCM	Hypertrophic cardiomyopathy
ГМП -	Гіпотермічна машинна перфузія	HMP	Hypothermic machine perfusion
ГТК -	Гістидин-триптофан-кетоглутарат	HTK	Histidine–tryptophan–ketoglutarate
ДАТ -	Діастолічний артеріальний тиск	DBP	Diastolic blood pressure
ДКМП -	Дилатаційна кардіоміопатія	DCM	Dilated cardiomyopathy
ДПЛШ -	Допоміжний пристрій лівого шлуночка	LVAD	Left ventricular assist device
ДПЛШБП -	Допоміжний пристрій лівого шлуночка з безперервним потоком	CF-LVAD	Continuous-flow left ventricular assist device

ДСМ -	Донорство після смерті мозку	DBD	Donation after brain death
ДЦС -	Донорство після циркуляторної смерті	DCD	Donation after circulatory death
ЕКМО -	Екстракорпоральна мембранна оксигенація	ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ЕХО-КГ -	Ехокардіографія	Echo-CG	Echocardiography
ІКМП -	Ішемічна кардіоміопатія	ICM	Ischemic cardiomyopathy
ІМТ -	Індекс маси тіла	BMI	Body mass index
ІРП -	Ішемічно-реперфузійне пошкодження	IRI	Ischemic-reperfusion injury
КДО ЛШ -	Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка	LV EDV	Left ventricular end-diastolic volume
КСО ЛШ -	Кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка	LV ESV	Left ventricular end-systolic volume
КПР -	Кардіоплегічний розчин	CPS	Cardioplegic solution
ЛА -	Легенева артерія	PA	Pulmonary artery
ЛЛА -	Людські лейкоцитарні антигени	HLA	Human Leukocyte Antigens
ЛШ -	Лівий шлуночок	LV	Left ventricle
МАТСЛ -	Міжнародна асоціація трансплантації серця та легень	ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
МД -	Маргінальний донор	MD	Marginal donor
МЗТО -	Мережа закупівлі та трансплантації органів	OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
МОЗ -	Міністерство охорони здоров'я	МОН	Ministry of Healthcare
МП -	Машинна перфузія	MP	Machine perfusion

МПК -	Механічна підтримка кровообігу	MCS	Mechanical circulatory support
MPT -	Магнітно-резонансна томографія	MRI	Magnetic Resonance Imaging
MP -	Мітральна регургітація	MR	Mitral regurgitation
МШНС -	Модель серцевої недостатності в Сіетлі	SHFM	Seattle Heart Failure Model
Шкала INTERMACS	Міжвідомчий реєстр для оцінки механічної підтримки кровообігу	INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulator Support
НМЗП -	Невідповідність масово-зростового показника	DHM	Differences between height and body mass
НМП -	Нормотермічна машинна перфузія	NMP	Normothermic machine perfusion
НПД -	Нормотермічна перфузія донора	NDP	Normothermic donor perfusion
ОМОО -	Об'єднана мережа обміну органами	UNOS	United Network for Organ Sharing
ОТС -	Ортотопічна трансплантація серця	OHT	Orthotopic heart transplantation
ПС ex vivo -	Перфузія серця ex vivo	EVHP	Ex Vivo Heart Perfusion
ПВШН -	Показник виживання при серцевій недостатності	HFSS	Heart Failure Survival Score
ППТ -	Площа поверхні тіла	BSA	Body surface area
ПЧІ -	Подовжений час ішемії	PIT	Prolonged ischemia time
ПШ -	Правий шлуночок	RV	Right ventricle
РКМ -	Рестриктивна кардіоміопатія	RCM	Restrictive cardiomyopathy
САТ -	Середній артеріальний тиск	MBP	Mean blood pressure

СистАТ -	Систолічний артеріальний тиск	SBP	Systolic blood pressure
СВ -	Серцевий викид	CO	Cardiac output
СВ -	Стандартне відхилення	SD	Standard deviation
СІ -	Серцевий індекс	CI	Cardiac index
СН -	Серцева недостатність	HF	Heart failure
СХЗ -	Статичне холодне зберігання	SCS	Static cold storage
ТЗЛА	Тиск заклинювання легеневої артерії	PAWP	Pulmonary artery wedge pressure
ТНК -	Тестування нуклеїнової кислоти	NAT	Nucleic acid testing
ТС -	Трансплантація серця	HT	Heart transplantation
ТТШС -	Тимчасове тотальне штучне серце	TAH-t	Temporary total artificial heart
УВ -	Університет Вісконсіна	UW	University of Wisconsin
ФВ ЛШ -	Фракція викиду лівого шлуночка	LVEF	Left ventricular ejection fraction
ЧКВ -	Черезшкірне коронарне втручання	PCI	Percutaneous coronary intervention
ЧСС -	Частота серцевих скорочень	HR	Heart rate
ЧТІ -	Час теплової ішемії	WIT	Warm ischemic time
ШВЛ -	Штучна вентиляція легень	ALV	Artificial lung ventilation
ШК -	Штучний кровообіг	AC	Artificial circulation

ВСТУП

Актуальність теми. Єдиним радикальним та найбільш ефективним методом лікування термінальної стадії серцевої недостатності на сьогодні залишається трансплантація серця. Кожного року приблизно 10% усіх пацієнтів, які знаходяться у листі очікування на донорський орган помирають [1–3]. Щорічно у всьому світі виконується понад 3700 трансплантацій сердець (Stehlik J. et al, 2011).

За даними реєстру Міжнародної асоціації трансплантації серця та легень (ISHLT) із січня 1992 по червень 2018р проаналізовано 108 034 ортотопічних трансплантацій серця, які виконані у 481 центрах світу. За звітами, які були представлені у 2020 році проведені трансплантації серця були розділені на 3 ери: 1992–2000pp – 37 716 трансплантацій, 2001–2009pp – 33 588, та 2010–2018pp. – 36 830. З часом відсоток трансплантацій, виконаних у Північній Америці, зріс з 50,8% до 55,0%, відсоток трансплантацій з інших країн і регіонів (наприклад, Південної Америки, Азії, Близького Сходу, Австралії та інших) зріс з 4,9% до 9,4%, а відсоток трансплантацій у європейських країнах зменшився з 44,3% до 35,6% (KlushK. et al., 2018, KlushK. et al., 2019, KlushK. et al., 2020)

За даними Eurotransplant 2021, за 2020 рік виконано 567 ортотопічних трансплантацій серця, що у порівнянні з 2019 року, де виконано 649 трансплантацій. Після трансплантації серця виживаність хворих понад один рік становить 70 %, понад п'ять років – 48 %, понад 10 років – 20,8 % (KlushK. Et al., 2019, KlushK. Et al., 2020, Jonn M. et al., 2019, Alba et all, 2018, Sibona A et al., 2019).

Основна проблема для всіх країнах світу - це дефіцит донорських органів. Перші піонери трансплантації серця визначили набір критеріїв для ідеальних донорів, які включали вік менше 35 років, час ішемії менше 4 годин і відсутність ішемічної хвороби серця (Boehmer J., 1993). Однак такі «ідеальні критерії» суттєво обмежували пул донорських органів.

Є багато способів розширити пул донорів: покращення концепції через загальнонаціональні компанії донорства органів, зміна законодавства та системи донорства органів, як у Франції, зміна визначення смерті мозку або використання донорів після смерті органу від кровообігу. Однак ці систематичні зміни є надзвичайно складними через тривалу логістику та потребу в величних цифрах бюджету (Zaroff J., 2001). Тому почали використовувати донорські серця, класифіковані як «маргінальні», від яких традиційно відмовилися, може бути практичним способом розширення пулу донорів.

Маргінальний донор — це донор із медичними показаннями, які не є оптимальними для донорства органів, що пов'язано з поганими результатами після трансплантації. Коефіцієнт використання донорського серця становить 30–40% (Kim J., 2020). «Маргінальними» вважаються донорські серця через такі фактори ризику, як літній вік, невідповідність розміру передбачуваному реципієнту, подовжений час ішемії, наявність структурних змін без порушення роботі серця (наявність стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, помірної мітральної недостатності, гіпертрофії лівого шлуночка, вродженої вади серця, яка потребує корекції) та наявність гепатиту В чи С.

В Україні щороку близько 300 пацієнтів, які знаходяться у ІІІ-ІV ФК за НУНА потребують проведення трансплантації серця (Воронков Л., 2021). За 2020 рік в Україні виконано 9 трансплантацій сердець, що становить лише 2,6 % від загальної потреби населення, а у 2021 році проведено 22 трансплантації серця, що становить 4 % від потреби і цей показник постійно зростає (МОЗ, 2021).

Війна значно змінила розвиток трансплантології в Україні. Закриття повітряного простору, неможливість використання санітарної авіації, неможливість імплантації механічних засобів підтримки кровообігу, обмеження в пересуванні як пацієнтів, так і лікарів створило проблему в здійсненні трансплантологічної допомоги, особливо в регіонах, які знаходяться в

прифронтових зонах. З'явилася нова група пацієнтів - військовослужбовці, які під час несення служби отримали захворювання, що потребує лікування методом трансплантації. Оскільки ішемічний час донорського серця складає не більше 4 годин, під час дії воєнного стану не має змоги доставити серце вчасно. Тому єдиний шлях трансплантувати серце успішно – транспортувати реципієнта, усю команду (хірурги, анестезіологи, реаніматологи, перфузіологи, медичні сестри) та необхідне обладнання (апарат штучного кровообігу, терморегулюючий пристрій, прилад екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), селл-сейвер, засоби моніторингу та витратні матеріали) в лікарню, де знаходиться донор.

Через суттєвий дефіцит донорських органів, що особливо критичний в період війни ми використовуємо маргінальні донорські органи, для проведення ортотопічної трансплантації серця.

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

Дисертаційна робота виконувалась у рамках планової науково – дослідницької роботи Державної установи «Інститут серця МОЗ України» за темою «Розробка алгоритму периопераційного лікування пацієнтів із невідповідністю масово – зростового показника при ортотопічній трансплантації серця», номер державної реєстрації 0124U004989. Термін виконання 2023-2025 роки.

Мета дослідження – покращити результати лікування пацієнтів із листа очікування на трансплантацію серця шляхом використання маргінальних донорських сердець.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Проаналізувати виживання пацієнтів у листі очікування на трансплантацію серця.
2. Вивчити особливості організації трансплантації в умовах дії воєнного стану.

3. Проаналізувати та визначити критерії для застосування нормотермічної перфузії у донорів в якості методу підготовки до трансплантації та оцінки функції донорського серця.
4. Вивчити та оцінити використання донорського серця із подовженою холодовою ішемією із застосуванням різних методів зберігання трансплантату.
5. Проаналізувати та порівняти безпосередні та середньострокові результати у пацієнтів після трансплантації серця в основній (маргінальні донорські серця) та контрольній (стандартні донорські серця) групах.

Об'єкт дослідження: ортотопічна трансплантація серця.

Предмет дослідження: донорське серце.

Методи дослідження: клінічні спостереження; інструментальні методи дослідження (електрокардіографія, трансторакальна та черезшлункова ехокардіографія, МРТ серця, коронаро-вентрикулографія, біопсія міокарду); біохімічні дослідження (гази крові, загальний аналіз крові, електроліти, лактат, ВЕ, глюкоза крові, креатинін, сечовина); імунологічні методи дослідження; статистичний (t-критерій Стюдента, χ^2 -критерій, кореляційний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні представлено та проаналізовано результати виконання ортотопічних трансплантацій серця, з яких 39 (36,7%) із використанням маргінальних, а інші 67 (63,3%) – стандартних донорських сердець.

Вперше в країні показано досвід використання маргінального донорського серця та встановлено чіткі критерії визначення маргінальності. Встановлено, що використання маргінальних донорських сердець є одним із перспективних методів, який дозволяє розширити пул донорських органів більш, ніж на 40% та зменшити час очікування реципієнтів у листі на трансплантацію серця.

Вперше представлено алгоритм організації трансплантологічної допомоги під час дії воєнного стану. Оцінено результати виконання трансплантацій серця в регіонарних центрах України та показано результати лікування пацієнтів.

Вперше розроблено алгоритм кондиціонування донора із застосуванням нормотермічної регіонарної перфузії з подальшим мультиорганним забором донорських органів. Впроваджено використання НРП для донорів зі смертю мозку, які потребують дуже високих доз норадреналіну (>1 мкг/кг/хв) для підтримки середнього артеріального тиску вище 50 мм рт. ст.

Вперше в Україні удосконалено методики консервації та транспортування донорського серця. Розроблено та імплементовано в практику застосування холодильного контейнера з програмованою температурою для транспортування донорського серця, який дозволяє подовжити час холодової ішемії донорського серця до 7 годин та охопити можливість виконання експлантації органів із різних регіонів України.

Практичне значення одержаних результатів. Передбачається, що аналіз результатів використання маргінальних донорських сердець при проведенні ортотопічної трансплантації серця дасть змогу покращити результати виживання пацієнтів із листа очікування на трансплантацію серця. Застосування методу транспортування реципієнта до донора за умов заборони використання авіації, дозволить скоротити час холодової ішемії донорського серця, що запобігатиме ушкодженню міокарда і тим самим зменшить ризики розвитку первинної дисфункції трансплантату.

Головним підсумком роботи буде покращення безпосередніх та віддалених результатів трансплантації серця в основній (маргінальні донорські серця) та контрольній групах (стандартні донорські серця) шляхом розробки та всебічного обґрунтування стратегічних підходів у лікуванні та вдосконаленні умов розвитку трансплантації серця в Україні.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дослідження планується використовувати під час навчання інтернів та курсантів на кафедрі кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ України імені П.Л. Шупика, а також буде впроваджено у клінічну

практику у лікарнях з кардіохірургічними відділеннями та у кардіохірургічних та трансплантологічних центрах.

Впровадження результатів роботи в медичну практику безпосередньо сприятиме розвитку нової для України галузі – трансплантології, і зокрема – трансплантації серця. З 2019 року командою трансплантологів ДУ «Інститут серця МОЗ України» проведено понад 100 трансплантацій серця з ранньою виживаністю – 92%, а віддаленою – понад 80%, що знаходиться на рівні найкращих трансплантологічних центрів США та Європи.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто обґрунтовані актуальність даного дослідження, проведено патентний пошук, здійснено аналіз наукової літератури, визначено його обсяг та напрямок, сформовано мету, завдання, матеріал і методи, необхідні для здійснення дослідження, а також виконано підбір тематичних хворих за допомогою клініко-лабораторних і інструментальних методів дослідження. Обґрунтування методів лікування виконано автором самостійно. Автор був учасником більшості проведених трансплантацій. В операційній під час втручання був асистентом, активно займався післяопераційним доглядом та реабілітацією пацієнтів. Самостійно зібрав матеріал для дослідження. Був учасником у проведенні біохімічних досліджень, самостійно опрацював та інтерпретував результати, здійснював розрахунки показників, оцінював результати обстеження, вносив дані до індивідуальних карт хворих і комп'ютерної бази даних, проводив статистичну обробку отриманих даних.

Автором особисто здійснено аналіз та узагальнення результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, оформлено дисертацію. Концепція дисертації та практичні рекомендації здійснені за участю наукового керівника д.м.н., проф. Б.М. Тодурова.

Дисертант висловлює подяку за співпрацю всьому колективу ДУ «Інститут серця МОЗ України», відділенням інтенсивної терапії та реанімації регіональних закладів охорони здоров'я, Українському центру трансплант – координації за

значний внесок у реалізацію трансплантологічної допомоги, яка зробила можливим написання цієї роботи.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, що відображають основний зміст дисертаційної роботи: 4 тези у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, конференцій, з'їздів та у 5 статтях:

- 4 статті у виданнях, проіндексованих у Scopus та/або Web of Science Core Collection та віднесені до третього - четвертого квартилів (Q3 – Q4) відповідно до класифікації SC Imago Journal and Country Rank.

- 1 стаття у фаховому науковому виданні, рекомендованому ДАК МОН України.

Отримано два патенти України на корисну модель.

Дисертантом розроблено керівництво для пацієнтів та їх родин, що очікують на трансплантацію серця.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (254 найменування, висвітлені латиницею). Роботу викладено на 160 сторінках, проілюстровано 47 рисунками та 20 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Потреба у виконанні трансплантацій серця у світі (огляд)

Згідно літературних даних, глобальна поширеність серцевої недостатності СН коливається від 1% до 3% загальної популяції, що дорівнює приблизно 56,2 мільйонам (95% ДІ 46,45–67,79) осіб у 2019 році [2,4].

Найчастішими причинами СН є ішемічна хвороба серця (42,3% усіх випадків), хронічні обструктивні захворювання легень (37,0%), ураження мітрального клапана (4,3%), ураження аортального клапана (3,4%), ревматичні захворювання (3,0%), міокардит (2,6%) та ендокардит (1,4%) [2,4].

Статистичні дані свідчать про швидке зростання населення похилого віку та зростання поширеності серцевої недостатності в Азії. Прогнозується, що у Японії кількість амбулаторних пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка поступово зросте з 979 000 у 2005 році до 1,3 мільйона до 2030 року [5]. До 2040 року очікується, що понад 1,7 мільйона корейців матимуть СН. Значне зростання числа пацієнтів із СН та збільшення її поширення відмічається і в США. Приблизно 6,7 мільйонів американців старше 20 років мають СН, і очікується, що кількість зросте до 8,7 мільйонів американців у 2030 році, 10,3 мільйонів у 2040 році та 11,4 мільйона американців до 2050 року [6].

Єдиним радикальним та найбільш ефективним методом лікування термінальної стадії серцевої недостатності на сьогодні залишається трансплантація серця [2,3,4,5,6] Щорічно у всьому світі виконується понад 3700 трансплантацій сердець [6,7,8,9].

За даними реєстру Міжнародної асоціації трансплантації серця та легень (ISHLT) із січня 1992 по червень 2018 рік проаналізовано 108 034 ортотопічних трансплантацій серця, які виконані у 481 центрах світу. За звітами, які були представлені у 2020 році проведені трансплантації серця були розділені на 3 ери:

1992-2000 рр. – 37 716 трансплантацій, 2001-2009 рр. – 33 588, та 2010–2018 рр. – 36 830. З часом відсоток трансплантацій, виконаних у Північній Америці, зріс з 50,8% до 55,0%, відсоток трансплантацій з інших країн і регіонів (наприклад, Південної Америки, Азії, Близького Сходу, Австралії та інших) зріс з 4,9% до 9,4%, а відсоток трансплантацій у європейських країнах зменшився з 44,3% до 35,6% [6,7,8,9]

За даними Eurotransplant 2021, за 2020 рік виконано 567 ортотопічних трансплантацій серця, що у порівнянні з 2019 роком, де виконано 649 трансплантацій. Після трансплантації серця виживаність хворих понад один рік становить 70 %, понад п'ять років – 48 %, понад 10 років – 20,8 % [1,2,4,5,6,8,9].

1.2 Історія розвитку трансплантації серця в світі (короткий опис)

Формулювання основних завдань, поставлених у нашій роботі, окреслення їх розв'язань і перспектив наступних досліджень, потребує представлення історії зародження трансплантації серця як наукового напрямку медицини та головних тенденцій розвитку трансплантології серця, її теоретичних проблем та практичних напрямків їх вирішень.

3 грудня 1967 року Крістіан Барнард здійснив першу в світі трансплантацію серця в лікарні Groote Schuur, що знаходиться в Кейптауні, Південна Африка. 53-річний Луї Вашканскі отримав серце 25-річної Деніз Дарвалл, яка отримала важку черепно-мозкову травму внаслідок ДТП [8, 9]. Пацієнт прожив 18 днів та помер від полісегментарної двобічної пневмонії. У наступні місяці розпочалося виконання трансплантацій серця в США, Азії та Європі. Загалом до кінця 1968 року в усьому світі провели понад сто таких операцій.

Першу трансплантацію серця дорослій людині в США виконав Шамвей з Медичного коледжу Вірджинії. Вона була проведена за хірургічними

методиками трансплантації серця, опрацьованої під час перебування в Стенфорді у 1968 році в Стендфордському університеті, штат Каліфорнія, США.

6 грудня 1967 року, через три дні після першої трансплантації серця Барнарда в усьому світі, Адріан Кантровіц виконав першу дитячу трансплантацію серця дитині в США, а саме в Maimonides Medical Center у Брукліні, Нью-Йорк [10]. Дитина прожила 6 годин.

Виживання перших 100 пацієнтів з трансплантованим серцем у всьому світі було надзвичайно низьким. Лише 81% реципієнтів вижили більше 1 дня після трансплантації. Одномісячна виживаність становила до 50%. Через 1 рік живими були не більше 18% пацієнтів. Гостре відторгнення та інфекційне ускладнення були найчастішими причинами смерті. У перших 30 пацієнтів із пересадженим серцем у США гостре відторгнення становило 40%, а інфекція — 15% смертей [11].

У зв'язку із такими невтішними результатами проведених трансплантацій серця було оголошено мораторій на подальшу трансплантацію серця. 1968 рік був названий «Трагічним роком трансплантації серця». Майже всі установи дотримались вимог, окрім Нормана Шамвея в Стенфорді та Річарда Лоуера, які продовжували виконувати та досліджувати результати трансплантацій [12].

Із 1968 по 1983 рр. Крістіан Барнард і його команда продовжували інтенсивно займатися трансплантацією органів, зокрема, розробкою гетеротопної трансплантації серця, просування концепції смерті мозку, донорства органів та інших пов'язаних із цим етичних проблем, забезпечення кращого збереження та захисту донорського серця (включаючи гіпотермічне перфузійне зберігання серця); дослідженням гемодинамічних і метаболічних ефектів смерті мозку; і навіть ранні спроби ксенотрансплантації.

Після експериментальних досліджень на собаці Філіп Кейвс у Стенфорді запровадив клінічне застосування біоптому, який вводився через яремну вену в правий шлуночок для отримання біоптату серцевого м'яза з метою подальшого патологічного дослідження після відторгнення [13].

На основі досліджень Маргарет Біллінгем зі Стенфорда і створення класифікації відторгнення трансплантанта за кількістю інфільтрованих лейкоцитів і ступеня пошкодження кардіоміоцитів пізніше в 1990 році була опублікована перша система класифікації відторгнення серцевого аллотрансплантата, що значно покращило результат після трансплантації серця і збільшило відсоток 1-річного виживання до 68% [14].

Новою ерою у розвитку трансплантації серця стало відкриття циклоспорину у 1972 році. Його імуносупресивну активність дослідили Стехелін і Борель у лабораторіях компанії Sandoz у Швейцарії [15]. Після схвалення і введення його в практику значно покращились результати трансплантацій: актуальні показники виживаності для пацієнтів, які отримували циклоспорин, становили 80,7% через 1 рік і 59,7% через 5 років і були значно вищими, ніж у попередніх пацієнтів, які не отримували циклоспорин [16]. Циклоспорин не лише покращив виживаність реципієнтів після трансплантації серця, а й дозволив виконати наступні успішні трансплантації серця та легень, скоротив тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, а отже, й витрати на лікування, а також полегшив лікування відторгнення та розвиток інфекції після трансплантації [17]. У вересні 1983 року циклоспорин отримав схвалення FDA (Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США), що відкрило шлях для всесвітнього застосування циклоспорину в трансплантаційній медицині загалом і в трансплантації серця зокрема.

Крім того, важливим стало вивчення впливу теплової та холодової ішемії на серцевий трансплантат. Відомо, що тепла ішемія значно пошкоджує міокард, що негативно впливає на результат після трансплантації. Одне з досліджень продемонструвало знижену виживаність у реципієнтів трансплантованого серця з підвищеним часом теплової ішемії (WIT): WIT >80 хвилин асоціювався зі зниженням виживання порівняно з коротшим WIT (<60 хвилин) [18]. Проте стан холодової ішемії краще сприймається та адаптується міокардом, ніж тепла ішемія. Лоуер і Шамвей перші продемонстрували в

лабораторії, що серце, яке зберігалось у фізіологічному розчині при температурі 2–4 °С впродовж 7 годин, може бути успішно трансплантовано з нормальною фізіологічною функцією. Вони перші підтвердили цю концепцію, коли успішно пересадили серце, яке було піддано холодному зберіганню для транспортування з донорської лікарні до лікарні реципієнта [19]. Деякі дослідження показали, що додавання крові або альбуміну до кардіоплегічних розчинів може позитивно впливати на залежну від ендотелію релаксацію, що в свою чергу покращує збереження серця донора [20].

Статичне холодне зберігання (SCS) у розчинах для трансплантації серця (КПР/НПС) після кардіоплегії є стандартною сучасною технологією збереження донорського серця [19]. Відповідно до систематичного огляду Demtu та ін., у середині 1990-х років у США для збереження серця використовували аж 167 ГПС, які класифікуються на позаклітинні та внутрішньоклітинні. Внутрішньоклітинні розчини містять високі рівні натрію, калію та магнію, в той час як позаклітинні розчини містять низькі рівні електролітів. Найпоширенішими внутрішньоклітинними розчинами є гістидин-триптофан-кетоглутарат (НТК), розчини Університету Вісконсіна (UW), Euro-Collins; серед позаклітинних - Celsior [21].

НТК (або Кустодіол) був представлений Бретшнайдером у 1970-х роках як кардіоплегічний розчин і активно використовувався для збереження органів, включаючи серце, печінку та підшлункову залозу. Його застосування набуває все більшої популярності в кардіохірургії, оскільки одноразове його введення у коронарні судини забезпечує надійний захист серця протягом щонайменше 2 годин [22].

Розчин Euro-Collins є внутрішньоклітинним КПР з високими концентраціями глюкози (194 ммоль/л), K^+ (115 ммоль/л) і наявністю бікарбонатної та фосфатної буферних систем [23, 24].

Стенфордський розчин подібний до Euro-Collins, за винятком більш високого рівня глюкози (250 ммоль/л) і нижчої концентрації K^+ (27 ммоль/л).

Розчин UW, розроблений групою Belzer, зазвичай має низьку концентрацію Na^+ , хоча також відома позаклітинна модифікація цього КПР/HPS, яка включає 125 ммоль/л Na^+ [25–31].

Найбільш поширеним позаклітинним ГПС є Цельсіор. Celsior збагачений поглиначами активних форм кисню лактобіонатом і глутатіоном, що забезпечує запобігання окисного стресу під час реперфузії. На відміну від інших КПР, Цельсіор містить 20 ммоль/л глутамату, який має антиішемічну та кардіопротекторну дію [32–35].

Згодом результат після трансплантації серця постійно покращувався, особливо на ранній стадії, що пояснюється прогресом у періопераційному веденні міждисциплінарною командою і зменшенням епізодів гострого відторгнення протягом першого року після трансплантації. Однорічна виживаність покращилася з 77% у 1980-х роках до 85% у 2010-х роках, а 10-річна виживаність зросла з 63% до 75% за той же період [36].

Таким чином, у сучасній трансплантології серця в останні роки спостерігалось динамічне, експонентне зростання успішних пересадок серця, яке є наслідком постійного удосконалення та розробці методик таких операцій в поєднанні із застосуванням технологій збереження серця донора, збільшення показників виживаності завдяки застосуванню кардіоплегічних розчинів, циклоспорину та інших препаратів.

Сьогодні усі ці підходи потребують постійного удосконалення – як на рівні технічного забезпечення так і на рівні досліджень, що до удосконалення кардіоплегічних розчинів і створення нових. Поруч із тим важливими є дослідження й практичне впровадження технологій збереження обмеженого ресурсу донорських органів, раціоналізації їх використання.

1.3 Дефіцит донорських органів, шляхи збільшення пулу використання

Основною проблемою у всіх країнах світу є дефіцит донорських органів [1,2,8,9,12]. Кількість пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності, які потребують прогресивної терапії, зростає, а кількість донорських органів залишається постійним і обмежуючим фактором [37]. Кандидати на трансплантацію серця (НТх) в останні роки мають підвищений ризик негативних результатів, включаючи первинну дисфункцію трансплантата та опосередковане антитілами відторгнення, що пов'язано з більш високим рівнем антитіл до лейкоцитарних антигенів людини (HLA) [38, 39].

Внаслідок існуючих на сьогодні проблем у трансплантології поставлені чіткі задачі, що вимагають вирішення для покращення якості життя, виживання реципієнтів НТх і досягнення справедливого розподілу донорських органів для трансплантації: 1) розширення пулу потенційних донорських органів; 2) забезпечення адекватного й оптимального використання всіх придатних донорських органів; 3) лікування сенсibiliзованих кандидатів на НТх [40].

Існує кілька способів для розширення пулу донорів: покращення концепції через загальнонаціональні компанії донорства органів, зміна законодавства та системи донорства органів, як у Франції; зміна підходів до визначення і констатації смерті мозку або використання донорів після зупинці кровообігу – Donation after circulatory death (DCD) так звані, донори після зупинки серця «Non heart beating donor». Однак ці систематичні зміни є надзвичайно складними через тривалу логістику та потребу в великих бюджетних витратах [41].

Тому почали використовувати донорські серця, класифіковані як «маргінальні», які можуть бути дієвим практичним способом розширення пулу донорів. Враховуючи зростаючий попит на донорські серця і незважаючи на останні досягнення в механічній підтримці кровообігу, було запропоновано включення відібраних маргінальних донорів (MDs) і використання донорських сердець, класифікованих як «маргінальні», які можуть бути практичним

вирішенням проблем щодо розширення пулу донорів [40, 42]. Маргінальні донорські серця у кандидатів із високим ризиком, які не відповідають стандартним критеріям списку, є єдиною альтернативою, коли очікувана тривалість життя реципієнта - обмежена [43].

Маргінальний донор — це донор із медичними показаннями, які не є оптимальними для донорства органів, що пов'язано з поганими результатами після трансплантації. Коефіцієнт використання донорського серця становить 30–40% [2].

«Маргінальними» вважаються донорські серця через такі фактори ризику, як літній вік, невідповідність масово – зростового показника між парою «донор - реципієнт», подовжений час ішемії донорського органу, наявність структурних змін без порушення в роботі серця (наявність стенозів у коронарних артеріях, помірної мітральної недостатності, гіпертрофії лівого шлуночка, вроджених вад серця, які підлягають корекції) та інфекції гепатиту В чи С [44–48].

Найбільшою проблемою залишається розробка й уніфікація чітких критеріїв для визначення маргінальності донорських сердець. У відсутності єдиних міжнародно визнаних стандартів, кожен центр трансплантації змушений встановлювати власні критерії, спираючись на накопичений клінічний досвід, доступність технологій та особливості популяції донорів у регіоні [44,45,48]. Це призводить до значної варіабельності в підходах до відбору донорських органів, що може впливати на результати трансплантації. Така невизначеність створює складнощі не лише в клінічній практиці, але й у порівнянні результатів між різними центрами, що ускладнює розробку універсальних рекомендацій. Для вирішення цієї проблеми необхідні масштабні багатоцентрові дослідження, які б дозволили розробити стандартизовані критерії оцінки маргінальних донорів, враховуючи ризики для реципієнтів та довгострокові результати трансплантації.

У 2001 році Американська кардіологічна асоціація оприлюднила консенсусний звіт щодо максимального збільшення донорських органів, в якому зазначено, що HCV-позитивні донори можуть бути доцільними для окремих

реципієнтів із підвищеним ризиком смерті [49]. На даний момент слід розглянути можливість використання органів від донорів із позитивними антитілами до ВГС/НАТ-негативними. Хоча були випадки передачі ВГС від донорів органів з НАТ-негативним вмістом, такий ризик є низьким і подібним до ризику передачі ВГС від ВГС-негативних донорів підвищеного ризику [50, 51].

Критичним є дефіцит донорських органів в Україні, особливо в період війни, що вимагає використання маргінальних донорських органів для проведення ортотопічної трансплантації серця. З початком війни, розгортанням бойових дій на частинах території, постійні загрози повітряних атак, закриття повітряного простору негативно вплинуло на розвиток трансплантології в Україні. Оскільки ішемічний час донорського серця складає не більше 4 годин, під час дії воєнного стану та відсутності гвинтокрильного транспорту не має змоги доставити донорське серце вчасно. Тому єдиний шлях до успішної трансплантації серця – транспортувати реципієнта, усю команду (хірурги, анестезіологи, реаніматологи, перфузіологи, медичні сестри) та необхідне обладнання (апарат штучного кровообігу, терморегулюючий пристрій, ЕКМО, селл-сейвер, засоби моніторингу та витратні матеріали) в лікарню, де знаходиться донор.

Дефіцит донорських органів і збільшення кількості пацієнтів у листі очікування на трансплантацію серця призвели до зростання інтересу до альтернативних стратегій, зокрема до терапії допоміжним пристроєм лівого шлуночка (LVAD). Удосконалення у відборі та веденні пацієнтів протягом багатьох років сприяло помітному збільшенню виживаності пацієнтів з LVAD [52–55]. LVAD з безперервним потоком також збільшують функціональну здатність і якість життя пацієнтів [56].

Чимало досліджень демонстрували покращені показники виживаності пацієнтів із допоміжними пристроями для лівого шлуночка (LVAD), особливо за останнє десятиліття, проте варто проаналізувати чи зможуть вони потенційно замінити маргінальні донорські алотрансплантати [57, 58].

Рандомізоване дослідження Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure показало, що LVAD є цільовою терапією для пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності [59, 60]. Крім того, тривале використання LVAD забезпечує гемодинамічне розвантаження і сприяє ремоделюванню серця, що значно полегшує симптоматику пацієнтів із серцевою недостатністю [61].

Kilic та ін. повідомили про 1-річну виживаність від 81% до 86% у близько 3000 трансплантацій серця з використанням маргінальних сердець між 2000 і 2010 роками, порівняно з 52% виживаністю, яка спостерігалася лише за допомогою LVAD у той же період [62, 63]. Ще одне сучасне дослідження показало 1-річну виживаність від 93% до 95% серед пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця від маргінальних донорів, порівняно зі стандартними донорськими алотрансплантатами.

Спосіб холодного зберігання, запропонований Лоуером і Шамвеєм, дозволив розширити донорський пул, оскільки можна було використовувати серця не лише власних донорів, як це практикувалося до того, а й із периферійних лікарень [12]. Статичне зберігання в холоді є перевіреним методом збереження трансплантатів серця, однак рання післяопераційна дисфункція трансплантата залишається поширеною, тому безперервна перфузія під час транспортування *ex vivo* може покращити життєздатність і функцію серцевих трансплантатів [64].

Перфузія «*ex vivo*» (Vivo Heart Perfusion - EVHP) є багатообіцяючим, новим підходом для збереження донорських органів з усуненням деяких обмежень холодової кардіopleгії. Цей метод використовує методику, подібну до холодової кардіopleгії, проте з деякими модифікаціями, включаючи препарати крові. Збереження органів *ex vivo* може дозволити збільшити загальну кількість трансплантацій серця та знизити рівень ранньої дисфункції трансплантата. Це реалізується шляхом: 1) безпечного подовження часу між експлантацією і трансплантацією; 2) оцінки *ex vivo* сердець із розширеними критеріями.

Машинна перфузія (МП) має клінічну перевагу, оскільки значно скорочує час холодової ішемії при віддалених заборах або складних операціях реципієнта, наприклад повторна операція після імплантації приладів механічної підтримки кровообігу. В такому випадку ішемічний час перевищує 4–6 год, що підвищує ризик первинної дисфункції трансплантата, що призводить до 8% смертності в перші 30 днів і смертності після трансплантації через 5 і 15 років, відповідно [65–67]. Що більш важливо, МП може стати платформою для кардіопротекторних підходів, що дозволить відновити донорські серця після експлантації [68]. Побічні ефекти, такі як порушення бівентрикулярної функції, тривале перебування в інтенсивній терапії та потреба в тривалій інотропній або механічній підтримці кровообігу, були пов'язані з тривалим періодом холодової ішемії [69].

Розширення пулу донорів є основною метою *Ex vivo* Heart Perfusion (EVHP). У 2015 році в Австралії дослідники повідомили про випадок 10-годинної EVHP із системою догляду за органами. Незважаючи на те, що реципієнт потребував інотропної підтримки протягом 17 годин, він був виписаний на 15-й день після операції з нормальною роботою серця [70].

При трансплантації серця повідомлялося про два методи EVHP: гіпотермічний (4–8°C) і майже нормотермічний (>32,8°C). Хассанейн та ін. (1998) були першими, хто довів, що період збереження донорського серця може бути продовжений за допомогою нормотермічної перфузії в робочому стані, що б'ється, відома як «TransMedics Organ Care System OCS™» запобігаючи ішемічному реперфузійному ушкодженню порівняно зі стандартною гіпотермічною зупинкою та простим зберіганням у кардіоплегічному розчині [71]. Нормотермічна машинна перфузія підтримує серце донора в теплом, скорочувальному, майже фізіологічному стані під час транспортування від донора до лікарні реципієнта.

Гіпотермічна перфузія передбачає введення холодного кристалоїдного розчину в коронарні артерії зупиненого серця з метою доставки кисню та поживних речовин, одночасно видаляючи токсичні метаболіти [72].

За результатами одного проспективного нерандомізованого клінічного дослідження 159 трансплантацій серцевих алотрансплантатів, з яких 29 було призначено для нормотермічної EVHP за допомогою системи догляду за органами та 130 для холодного статичного зберігання. Сумарні показники виживаності через 30 днів і 1 і 2 роки становили 96%, 89% і 89% відповідно, тоді як у групі холодного статичного зберігання виживаність після НТх становила 95%, 81% і 79%. Було зроблено висновки, що нормотермічна перфузія крові алотрансплантата *ex vivo* при клінічній ортотопічній трансплантації серця у дорослих сприяє більш сприятливим результатам щодо виживання реципієнта, частоти первинної дисфункції трансплантата та частоти гострого відторгнення [73].

Нормотермічна машинна перфузія продемонструвала більш ефективний захист міокарда донорського серця і використовується як альтернативний варіант збереження донорського трансплантата. Organ Care System на сьогодні є єдиною платформою перфузії серця «*ex vivo*» з теплим, збагаченим киснем і поживними речовинами буфером на основі донорської крові, яка наразі використовується [74].

Розширення пулу донорів може бути досягнуто шляхом використання донорських сердець після циркуляторної смерті (DCD), відомих як донорів після зупинки серця (Non – heart – beating donor) [75, 76]. За результатами підрахунку системи UNOS встановлено, що можливість використання сердець DCD для розширення пулу донорів може збільшити кількість трансплантацій серця, які виконуються щорічно, ще на 600-1200 трансплантацій [77]. Дхіталь К. К. та ін. були першими, хто повідомив про три успішні випадки трансплантації серця з алотрансплантатами від DCD, для відновлення яких було за допомогою Organ Care System для збереження та транспортування до лікарні реципієнта. Протягом

тижня у всіх трьох реципієнтів нормалізувалася функція серця. У 2017 році Dhital також повідомив про 12 випадків EVHF DCD алотрансплантатів (Maastricht III) з нормальною бівентрикулярною функцією впродовж перших 30 днів [19, 78].

Згідно з даними Об'єднаної мережі органної донації (UNOS), у 2022 році американські центри трансплантували 347 сердець з DCD, що на 68% більше, ніж у 2021 році, коли було пересаджено 206 сердець з DCD. Протягом перших 6 місяців 2023 року було відновлено більше 254 сердець DCD, що становить приблизно 13,3% усіх трансплантацій серця в США цього року (порівняно з 8,7% у 2022 році, 5,7% у 2021 році та 3,3% у 2020 році). Збільшення трансплантації серця DCD призвело до вищої частоти трансплантації та скорочення часу очікування для кандидатів із листа очікування [79, 80].

Однак існують обмежені дані щодо ключових результатів серед реципієнтів серця DCD порівняно з реципієнтами сердець від донорів зі смертю мозку (DBD) [81–89]. У Європі та Австралії, де з 2014 року практикують використання донорів DCD, дослідження свідчать про порівняно такі ж результати серед реципієнтів DCD, як і DBD [81, 84, 90, 91].

Сучасна практика трансплантації серця пропонує цілу низку шляхів вирішення проблеми дефіциту донорських органів. На загальну проблему обмеженої кількості донорських органів, яка є константним фактором обмеження можливостей для реципієнтів серця, в нинішній Україні резонансно накладаються обмеження воєнного стану, які створюють значні перешкоди в логістиці між донором і реципієнтом органів, зокрема серця.

Віднаходження нових шляхів подолання таких об'єктивних перешкод є новим викликом для сучасної трансплантології в умовах війни і ризиків, пов'язаних із нею.

1.4 Аналіз виживаності реципієнтів у листі очікування на трансплантацію серця

Вживаність реципієнтів, які очікують на донорський орган, створюють цілу низку проблем як медичних практик, так і етичних викликів та динаміки юридичних практик і норм і тому чи іншому суспільстві. Усі ці проблеми є україн гострими, зокрема й в Україні.

Постійна невідповідність між кількістю кандидатів на трансплантацію серця та обмеженою кількістю донорських органів була пов'язана з більшим часом, проведеним кандидатом у списку очікування на трансплантацію в усьому світі [92].

Незважаючи на те, що щорічно в Сполучених Штатах виконується понад 4000 трансплантацій серця, наразі понад 7000 пацієнтів перебувають у списку для трансплантації, а ще близько 4000 щорічно додаються до списку очікування [57].

З 2009 по 2020 рік кількість нових листів для трансплантації серця зросла на 32,5%, з 3019 до 4000. Кількість кандидатів, які очікують на трансплантацію серця, також зросла на 34,1%, з 5506 до 7386. З 2016 по 2020 роки спостерігалось зниження кількості нових списків і кандидатів у списку очікування.

Частка кандидатів, занесених до листа очікування для пересадки серця через кардіоміопатію, зросла, тоді як частка кандидатів для пересадки серця через ішемічну хворобу серця значно зменшилася (на 28,2% за останнє десятиліття), а кількість кандидатів, занесених до списку з інших причин, залишилася стабільною.

Незважаючи на нові критерії відбору кандидатів із вродженою вадою серця (тобто кандидати з певними вродженими вадами серця, як визначено OPTN, можуть мати статус 4), частка кандидатів у списку за цим показанням не змінилася з 2009 року.

Повторні трансплантації стали менш поширеними, і в 2020 році лише 2,9% кандидатів на трансплантацію серця в США мали попередню трансплантацію серця [92].

У 2022 році до листа очікування на трансплантацію серця було додано 4446 нових дорослих кандидатів на серце; загалом 7519 кандидатів віком від 18 років чекали на трансплантацію серця, що на 28,1% більше порівняно з 5869 кандидатами у 2011 році.

Серед кандидатів, вилучених зі списку очікування у 2022 році, 3652 (78,7%) були вилучені через трансплантацію, 171 (3,7%) померли, 157 (3,4%) були вилучені через покращення стану, 212 (4,6%) вважалися також хворих для проведення трансплантації [93].

Зростає кількість доказів того, що пацієнти, які перебувають у списку очікування на трансплантацію серця, живуть набагато довше з вентрикулярними допоміжними пристроями (VAD) [63, 94–96].

1.5 Характеристика термінальної стадії серцевої недостатності

Серцева недостатність (СН) вважається основною причиною серцево-судинної госпіталізації та є складним клінічним синдромом, який може бути спричинений структурними або функціональними серцевими змінами і характеризується типовими ознаками та симптомами, які є результатом зниженого серцевого викиду та/або високого тиску наповнення у спокої чи під час навантаження [97]. За оцінками, близько 1-2% населення мають серцеву недостатність, і приблизно половина цих осіб має знижену фракцію викиду лівого шлуночка [98].

Пацієнти з термінальною стадією серцевої недостатності становлять приблизно від 1 до 10% загальної популяції з серцевою недостатністю (СН) [99–101]. Пацієнти з AdHF, резистентною до медикаментозного лікування, часто потребують подальших втручань, включаючи механічну підтримку кровообігу (MCS) і трансплантацію серця. Трансплантація серця є рекомендованим методом лікування для пацієнтів із розвиненою СН і резистентністю до консервативного лікування [99, 102].

Основними показаннями до трансплантації серця згідно з третьою бразильською настановою з трансплантації серця є: прогресуюча СН і піковий $VO_2 = 12$ мл/кг/хв у пацієнтів, які застосовують бета-блокатори (рекомендація I, рівень доказовості B); прогресуюча СН і піковий $VO_2 = 14$ мл/кг/хв у пацієнтів з непереносимістю бета-блокаторів (рекомендація I, рівень доказовості B); поширена СН, яка вимагає інотропних препаратів та/або механічної підтримки кровообігу (рекомендація I, рівень доказовості C); поширена СН III та IV класу з оптимізованим лікуванням за наявності інших факторів негативного прогнозу (рекомендація I, рівень доказовості C); симптоматичні шлуночкові аритмії, які не піддаються лікуванню за допомогою медикаментозних препаратів, електричних пристроїв і катетерної абляції (рекомендація I, рівень доказовості C)[103].

Прогностичну оцінку стану пацієнта в листі очікування на трансплантацію серця можна зробити за допомогою класифікації Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulator Support (INTERMACS). Вона є корисним для клінічної та прогностичної оцінки, коли вказується терапія прогресуючої СН та/або кардіогенного шоку [54, 104]. Метою створення такої класифікації було полегшення спілкування між колегами та покращення стратифікації ризиків і вибір цільових груп для передових методів лікування[54]. Класифікація поділяється на сім категорій, у яких пацієнти в критичному стані (INTERMACS 1 і 2) конфігурують ситуації, в яких періопераційний ризик для трансплантації серця дуже несприятливий [105].

Рекомендації Міжнародного товариства з трансплантації серця та легень (ISHLT) щодо догляду за кандидатами на трансплантацію серця рекомендують використовувати бали Heart Failure Survival Score (HFSS) і Seattle Heart Failure Model (SHFM) для оцінки прогнозу амбулаторних пацієнтів із прогресуючою СН [106].

Низка досліджень підтвердили високу достовірність прогностики шкали HFSS при оцінці результатів пацієнтів із СН [104–107]. Розрахований бал HFSS

застосовується до однієї з трьох груп ризику: низького ($\geq 8,10$), середнього (від 7,20 до 8,09) або високого ($\leq 7,19$) [108]. Згідно зі шкалою Ааронсона, пацієнти з високим ризиком повинні бути пріоритетними для ГТ через чималу загрозу смерті протягом 1 року спостереження [109–111].

1.6 Особливості віку, статі, тип кардіоміопатій

Кардіоміопатії — гетерогенна група патологій, що характеризуються структурними та функціональними змінами серця [112]. Нещодавно була запропонована класифікація MOGE(S), яка втілює морфофункціональний фенотип (M), залучення органів (O), генетичний тип успадкування (G), етіологічну анотацію (E), включаючи генетичний дефект або основне захворювання/субстрат та функціональний статус (S) захворювання з використанням як стадії Американського коледжу кардіології/Американської асоціації серця, так і функціонального класу Нью-Йоркської асоціації серця [113, 114].

Кардіоміопатія продовжує залишатися провідним діагнозом серед дорослих кандидатів на трансплантацію серця — 60,2% у 2022 році, що є збільшенням на 18,7% з 2011 року [93].

Дилатаційна кардіоміопатія — одна з основних причин серцевої недостатності [115, 116], зазвичай характеризується розширенням і порушенням функції одного або обох шлуночків. Захворюваність на дилатаційну кардіоміопатію становить 7 випадків на 100 тис. населення на рік і є основною підставою для виконання трансплантації серця [117, 118]. У педіатричній популяції цей вид кардіоміопатії становить 60% від усіх, а на дітей до 12 місяців припадає найвищий відсоток захворюваності [119, 120]. ДКМП може виникнути в будь-якому віці, але найчастіше зустрічається у пацієнтів віком від 40 до 59 років.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) є найпоширенішою спадковою кардіоміопатією, яка обумовлена мутаціями в генах, що кодують білки саркомерів. ГКМП характеризується гіпертрофією серця, особливо лівого шлуночка (ЛШ) (товщина стінки ≥ 15 мм), за відсутності умов перевантаження які могли б виправдати це потовщення (артеріальна гіпертензія, захворювання клапанів тощо) [121, 122]. Поширеність ГКМП дорівнює приблизно 1:500 (0,2%) [123–125], проте вона недооцінюється, адже Ехо-КГ має нижчу чутливість, ніж магнітно-резонансна томографія (МРТ) [126, 127]. Деякі автори враховують коригуючі коефіцієнти і передбачають, що її поширеність складає 1:200 (0,5%) [128]. Жінки мають більший вік на момент встановлення діагнозу, ніж чоловіки, крім того у них більша вираженість симптомів [129, 130]. Найчастіше у виникнення ГКМП задіяні такі гени: MYBPC3 [131], MYH7 [131–133], TNNT3 [134], TNNT2 [135], MYL2 [136], MYL3 [136], TPM1 [137], ACTC1 [138].

Рестриктивна кардіоміопатія (РКМ) — це захворювання серцевого м'яза, що характеризується жорсткістю стінок шлуночків і призводить до діастолічної дисфункції, підвищення кінцевого діастолічного тиску та розширення передсердь. Рестриктивна кардіоміопатія є найменш поширеною серед основних кардіоміопатій, що становить від 2% до 5% випадків і пов'язана з низькою функціональною здатністю та високою смертністю [139, 140]. На відміну від пацієнтів з ДКМП, у хворих із РКМ систолічна функція лівого шлуночка є нормальною або лише трохи пригніченою.

Аритмогенна кардіоміопатія (АРКМ) — патологія серця, що характеризується заміщенням міокарда фіброзно-жировою тканиною, внаслідок чого виникають аритмії, систолічна дисфункція і раптова серцева смерть, особливо у пацієнтів молодого віку. Поширеність аритмогенної кардіоміопатії коливається від 1:1000 до 1:5000. Аритмогенна кардіоміопатія не розпізнається як причина в 30% випадків раптової серцевої смерті [141, 142].

Перинатальна кардіоміопатія є причиною серцевої недостатності під час вагітності та в перинатальному періоді [143]. Захворюваність має велику

варіативність: від 1:968 до 1:4000 живонароджених у США, 1:10149 у Данії, 1:5719 у Швеції [144–146].

Кардіоміопатія Такоцубо, також відома як кардіоміопатія, спричинена стресом або синдром розбитого серця, визначається як раптовий початок дисфункції лівого шлуночка у відповідь на сильний емоційний або фізіологічний стрес. Найчастіше страждають жінки після менопаузи. Повідомлялося, що на кардіоміопатію Такоцубо припадає 1–2% випадків госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому [144, 145]. Симптоми, як правило, зникають протягом одного місяця, а лікування може бути скасованим.

1.7 Методи лікування (мости), які допомагають дочекатися трансплантації: медикаментозне, ресинхронізаційне, механічна підтримка кровообігу

Виконання ортотопічної трансплантації серця (ОТС) обмежене постійним дефіцитом донорів. Дійсно, близько 20% реципієнтів, які очікують на трансплантацію серця в США, помирають, не отримавши донорський орган [109]. З розвитком технологій все більше пацієнтів дочекалися трансплантації завдяки використанню різних типів механічної підтримки кровообігу - Mechanical Circulatory Support (MCS)[108] або медикаментозного лікування.

Пацієнти з рефрактерною або термінальною СН (є кінцевою стадією СН) можуть досягти критичного стану системної гіперперфузії з кардіогенним шоком через гострі загострюючі фактори. У таких ситуаціях з метою покращення нестабільного гемодинамічного стану і збереження кровообігу використовуються внутрішньовенні інотропи, поки пацієнт не зможе пройти подальше лікування, таке як коронарна реваскуляризація, MCS або трансплантація серця [147–150].

Найбільш розповсюдженими серед внутрішньовенних інотропних засобів є добутамін, який має адреностимулюючу дію та позитивний хронотропний ефект, і мілринон, інгібітор фосфодіестерази. Порівняно з добутаміном мілринон

має сильнішу вазодилататорну дію, більшою мірою знижує тиск у легеневій артерії та системний судинний опір. Мілринон також менш імовірно збільшує частоту серцевих скорочень або споживання кисню міокардом, але існує високий ризик виникнення гіпотензії на тлі застосування мілринону. Кожен лікар підбирає індивідуальну інотропну схему, виходячи зі стану пацієнта [149, 151]. Хоча внутрішньовенні інотропи можуть тимчасово покращити гемодинамічний стан пацієнта, виживаність при хронічній інотропній підтримці покращується: оціночна 1-річна виживаність наближається до 40% [152, 153].

Були також розроблені оральні інотропні засоби з різними механізмами дії (Ксамотерол [154], Веснаринон [155], Ібопамін [156], Пімобендан [157], Мілринон [158, 159], Еноксимон [160], Дигоксин [159, 161–163], але довгострокове застосування, як правило, збільшує частоту смерті, пов'язаної з аритмією.

Тому інотропну терапію слід застосовувати лише як тимчасове лікування, так званий «медикаментозний міст до трансплантації», який обмежений пацієнтами з важкою систолічною дисфункцією, низьким тиском або гіпоперфузією, або як терапія – міст у пацієнтів з рефрактерною СН, які перебувають в листі очікування на трансплантацію серця.

У зв'язку з прогресуючим погіршенням стану пацієнтів і неможливістю проведення трансплантації в короткий термін існують пристрої, які можуть забезпечити необхідну гемодинамічну підтримку і клінічну стабільність в період перед проведенням трансплантації серця. Ці пристрої є ще одним мостом до трансплантації. Механічні пристрої для підтримки кровообігу можна класифікувати за кількома способами, наприклад, за тривалістю перебування (короткий або тривалий), типом кровотоку (пульсуючий або безперервний) і типом техніки імплантації (паракорпоральний або повністю імплантований)[164]. Найпоширеніші ситуації, що вимагають MCS: 1) перехідна терапія у пацієнтів, які планують трансплантацію серця «механічний міст до трансплантації»; 2) цільова терапія у пацієнтів без показань до трансплантації

серця; 3) перехідна терапія у пацієнтів, для яких важко визначити показання [165].

Традиційно тимчасовий MCAD показаний пацієнтам, класифікованим як INTERMACS 1 і 2, однак пацієнтів, класифікованих як INTERMACS 3, які залежать від високих доз інотропних засобів або мають високий ризик гемодинамічної нестабільності, можна вважати кандидатами [166].

Еволюція механічної підтримки кровообігу від допоміжних пристроїв лівого шлуночка з пульсуючим потоком (LVAD) до сучасних LVAD з безперервним потоком (CF) призвела до покращення якості життя та збільшення виживаності пацієнтів, які отримували терапію в період до трансплантації [167]. Сучасні пристрої LVAD з безперервним потоком мають кращу витривалість і менше ускладнень, ніж пристрої з пульсуючим потоком, і тому стали першим вибором для моста до трансплантації, коли це показано пацієнтам у списку очікування на донорське серце [168].

Пристрої другого та третього поколінь помітно домінують на ринку з 2008 року з кращими результатами, ніж їхні попередники з виживанням 90, 84 та 79% через 6, 12 та 24 місяці відповідно [169].

У багатоцентровому проспективному дослідженні з використанням другого покоління VAD HeartMate II 79% учасників вижили після трансплантації серця до відновлення серцевої функції або протягом принаймні 180 днів безперервної MCS [170]. Так як схожі переваги VAD були зареєстровані в кількох дослідженнях періодами спостереження ≥ 18 місяців, VAD зазвичай використовуються в західних країнах з дефіцитом органів і довгими періодами очікування на трансплантацію серця [171–173].

Сучасним стандартом лікування пацієнтів з первинною мітральною регургітацією (MP) є хірургічне відновлення мітрального клапана. Транскатетерне відновлення за допомогою пристрою MitraClip забезпечує менш інвазивний варіант лікування для пацієнтів як з первинною, так і з вторинною MP [174]. Згідно звіту першого реєстру MitraBridge MitraClip як міст до

трансплантації серця виявився ефективною стратегією лікування для пацієнтів із серцевою недостатністю (CH), які були потенційними кандидатами на трансплантацію серця [175–177].

Згодом після 2-річного спостереження було підтверджено, що використання MitraClip як моста до трансплантації є ефективною стратегією, що дозволяє планову трансплантацію серця або придатність для трансплантації у однієї третини пацієнтів і більше не потребує трансплантації у 22,5% випадків [178].

Також є дані про випадки, коли лікування MitraClip було визнано ефективним у пацієнтів із важкою МР, що призвело до вилучення з листа очікування на трансплантацію [153, 179].

Тимчасове тотальне штучне серце SynCardia (TAH-t) визнано ефективним мостом до трансплантації для пацієнтів із важкою бівентрикулярною недостатністю [180, 181]. Проте, незважаючи на позитивні результати, впровадження TAH-t було обмеженим, на його частку припадає менше 2% усіх імплантів механічної підтримки кровообігу (MCS) у сучасну епоху [182].

Крім того, було переглянуто базу даних Об'єднаної мережі обміну органами (UNOS), щоб перевірити результати та тенденції у використанні TAH в порівнянні з іншими механічними пристроями підтримки кровообігу. У дослідження були включені дорослі пацієнти із списку очікування на трансплантацію серця в системі UNOS між 2004 і 2020 роками. Однорічна виживаність після успішної мостової терапії з використанням TAH-t становила 80% [183].

Наразі кілька видів тотальних штучних сердець знаходяться в розробці і проводиться оцінка їх гемодинамічних характеристик, наприклад Cleveland Clinic CF TAH (CFTAH) (Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA) [184–186], BiVACOR TAH (BiVACOR, Inc., Houston, TX, USA) [187–189], і Realheart TAH (Scandinavian Real Heart AB, Вестерас, Швеція) [190–192].

Нещодавній аналіз комбінованої терапії ЕСМО та ТАН-t як комплексного підходу підкреслив доцільність цієї стратегії: понад 60% пацієнтів виживають до трансплантації, а 1-річна виживаність після трансплантації становить 94% [193].

1.8 Причини та терміни летальності на листі очікування

Дефіцит донорів у всьому світі призвів до змін у пулі прийнятих донорських сердець. Якщо до 2000 року середній вік донорів становив 29 років, то сьогодні він значно зріс до 43 років і все ще продовжує зростати [194]. Проте складність пацієнтів у списку очікування також зросла, що пов'язано з більшим використанням механічної підтримки кровообігу, а також із збільшенням часу очікування.

У 2020 році рівень смертності в листі очікування на трансплантацію серця становила 3–5% із середнім часом очікування близько 4 років.

Загальна смертність до трансплантації знизилася з 15 смертей на 100 пацієнто-років у 2011 році до 8,7 смертей на 100 пацієнто-років у 2019 році та залишилася на плато у 2022 році. З 2011 року смертність знизилася для всіх вікових груп, але найвищою була для осіб віком 65 років і більше: у 2022 році цей показник склав 14,4 смертей на 100 пацієнто-років.

З 2011 року смертність перед трансплантацією знизилася для всіх категорій раси та етносу, за винятком азіатів. Кандидати в азіатській категорії мали дещо вищу смертність перед трансплантацією у 2022 році, що склало 9,7 смертей на 100 пацієнто-років порівняно з показником 8,5 смертей на 100 пацієнто-років у 2012 році, тоді як передтрансплантаційна смертність суттєво знизилася в інших расових та етнічних категоріях.

Реципієнти з вродженими вадами серця мали найбільше зниження рівня смертності перед трансплантацією, зі зниженням на 51,3% з 2011 року до 6,2 смерті на 100 пацієнто-років у 2022 році, що є найнижчим показником з усіх діагнозів. Смертність перед трансплантацією зросла на 50,1% у пацієнтів з

клапанними захворюваннями серця з 8,77 смертей на 100 пацієнто-років у 2011 році до 13,2 смертей на 100 пацієнто-років у 2022 році.

Існує занепокоєння щодо тривалого очікування трансплантації для кандидатів зі статусом 2, а саме тих, хто має допоміжний пристрій лівого шлуночка, проте швидкість трансплантації, не впливає на смертність кандидатів у цій групі. Передтрансплантаційна смертність залишається найвищою серед кандидатів із гемодинамічною нестабільністю або поліорганною недостатністю.

Смертність протягом 6 місяців після виключення з листа очікування з причин, відмінних від трансплантації чи смерті, зменшилася з 2011 року, хоча ці відсотки дещо зросли з 11,5% у 2021 році до 14,8% у 2022 році. Смертність протягом 6 місяців після видалення зі списку була найвищою у 2022 році серед кандидатів віком 65 років і старше (23,7%) і найнижчою серед кандидатів віком 18–34 роки (7,0%). У 2022 році азіатські кандидати мали найвищий відсоток смерті протягом 6 місяців після видалення; з 2011 року (14,3%) до 2022 року (23,1%) зріс на 62% [93].

Для обчислення смертності в листі очікування на трансплантацію серця, у Нідерландах між січнем 2013 року та груднем 2017 року було оцінено когорту, що складається з пацієнтів, які вже були в списку очікування або ж нещодавно внесені в список. У порівнянні з базою даних UNOS (база даних трансплантації серця США) смертність в листі очікування на трансплантацію складала 14% проти 16% відповідно [195].

Отже, термінальна стадія серцевої недостатності на сьогодні залишається поширеною проблемою, яка демонструє збільшення кількості випадків серед населення і вимагає використання найбільш ефективного методу її лікування, а саме трансплантації серця.

Великим тягарем для всього світу залишається дефіцит донорських сердець при збільшенні реципієнтів у листі очікування на трансплантацію. Саме тому актуальним стає використання маргінальних донорських сердець, які не є оптимальними для донорства та подальшої трансплантації у зв'язку із

сумнівними посттрансплантаційними результатами та виживаністю, проте цей спосіб привертає все більшу увагу з боку науковців та практикуючих спеціалістів у галузі кардіохірургії та трансплантології і може стати одним із провідних методів для розширення пулу донорських органів.

Розширення пулу донорських органів здійснюється також за допомогою використання сердець від донорів після циркуляторної смерті (DCD) та від донорів зі смертю мозку (DBD), які допомагають зменшити час очікування у листі та збільшити частоту виконання трансплантацій. Допоміжним методом для збереження донорських сердець і збільшення можливості їх використання на сьогодні є перфузія *ex vivo* (EVHP), що приходить на зміну статичному зберіганню в холоді з використанням кардіоплегічних розчинів за рахунок своїх переваг над останнім.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Відбір даних

На етапі дослідження проаналізовано 106 послідовних випадків трансплантації серця, які були проведені командою з трансплантації серця ДУ «Інститут серця МОЗ України» впродовж 2019-2024 рр. У дослідження були включені усі випадки трансплантації серця як серед дорослих, так і дітей. У 12 випадках прекондиціонування донора застосовувалася нормотермічна регіонарна перфузія.

На доопераційному етапі проводився збір антропометричних та демографічних показників донорів та реципієнтів, групи крові донорів та реципієнтів, причин смерті мозку у донорів та серцевої недостатності у реципієнтів, даних за коморбідність, вихідних результатів ЕХО-КГ (фракція викиду лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, тиску у легеневій артерії), рівень NT pro-BNP, статусність реципієнтів, тривалість перебування на листі очікування, результати лімфцитотоксичного тесту (крос-матч), маргінальність донора, за встановленими критеріями.

Критеріями маргінальності донора виступали потреба у регіонарній нормотермічній перфузії донора, зростово-масова невідповідність, наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органа, подовжений час ішемії донорського серця більше 240 хв., АВО-несумісність.

На інтраопераційному етапі аналізувались тривалість ішемії донорського серця, тривалість штучного кровообігу та перетискання аорти, наявність додаткових кардіохірургічних втручань, крім ортотопічної трансплантації серця.

В післяопераційному періоді проводилася реєстрація ускладнень таких як первинна дисфункція графту, пневмонії, кишкові розлади, інсульты, інфекційні ускладнення, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), госпітальна летальність та виживаність.

2.2 Стандартна методика транспортування донорського серця

Розробка відноситься до способу транспортування донорського серця призначеного для трансплантування і може бути використана при зберіганні і транспортуванні донорського серця для підтримки його життєдіяльності з метою наступної трансплантації. Спосіб використовують для перевезення різними видами транспорту донорського серця на далеку відстань та моніторингу стану донорського серця в процесі знаходження його у холодильному контейнері.

Після експлантації і консервації донорського серця його укладали у стерильний пластиковий пакет з розчином консервувальної рідини. У закритому пакеті рідина повністю покривала поверхню донорського серця, а пакет був надійно закритий. Після цього пакет з органом поміщали ще в два стерильні медичні поліетиленові пакети з фізіологічним розчином кожний і останній також надійно закривали. Укладене таким чином донорське серце вміщували у спеціальний ізотермічний металевий або пластиковий контейнер на поверхню водного льоду з дотриманням необхідної температури (+4°C). На дно металевого контейнера з ізотермічним коробом закладавали охолоджуючий компонент - сухий лід, потім пакети з донорським серцем і знову сухий лід.

2.3 Спосіб транспортування донорського серця з використанням холодильного контейнера з програмованою температурою

В основу розробки поставлена задача удосконалення та спрощення способу транспортування донорського серця, у якому за рахунок застосування нових речовин, пристроїв, їх кількості та порядку застосування, та вживання нових режимів транспортування серця, забезпечується збільшення ішемічного часу

донорського серця (до 6 годин) і, відповідно, збільшення ймовірної відстані для перевезення донорського серця, що розширює географію транспортування донорських сердець за рахунок підтримки певного рівня температури, а також уникнення пошкодження донорського серця, такого як холодові опіки.

Розробка відноситься до способу транспортування донорського серця призначеного для зберігання донорського серця та збільшення його ішемічного часу за рахунок підтримки певного рівня температури (Заявка на корисну модель №03442 від 02.07.2024 р).

Спосіб використовується для транспортування різними видами транспорту донорського серця на далеку відстань та моніторингу стану донорського серця в процесі знаходження його у холодильному контейнері.

Для виконання транспортування донорського серця використовувались: холодильний контейнер з контролем рівня температури (рис. 2.1), два температурних датчика для контролю температури, холодогени в поліетиленових пакетах, донорське серце, яке поміщали в трьох поліетиленових пакетах та в 1 літрі кардіоплегічного розчину Кустодіол для зберігання.

Перед забором донорського серця проводились такі підготовчі роботи: накладались кисети на аорту і нижню порожнисту вену. Для підготовки до прокачування кардіоплегічного розчину використовувався 1 літр кардіоплегічного розчину «Кустодіол», встановлювалась канюля для прокачування у висхідну частину аорти, саму аорту перетискали, розкривали нижню порожнисту вену і виконували прокачування кардіоплегічного розчину з температурою розчину 4-6°C.

Після цього здійснювали вирізання донорського серця і розміщували у три поліетиленові пакети: перший (внутрішній) пакет – який заливали 1 літром кардіоплегічного кристалоїдного розчину «Кустодіол» і зав'язували. Пакет поміщали у ще два стерильні поліетиленові пакети та вкладали у транспортний холодильний контейнер (автомобільний контейнер), в якому знаходились два температурних датчики та холодогени («Softbox PHARMA-COOL 3000G») в

поліетиленових пакетах. Холодогенами устеляли дно контейнера та обкладали навколо пакету з серцем у вигляді «муфти». При транспортуванні у холодильному контейнері підтримували температуру 9-11°C (рис. 2.2).

Після прибуття та доставки донорського серця в операційну за допомогою тепловізора та двох температурних реєстраторів оцінювали дійсну температуру протягом всієї тривалості транспортування донорського серця. На етапі «back - table» тепловізором контрольовано фіксували температуру передньої, задньої поверхні донорського серця та в ділянці мітрального клапану.



Рис. 2.1 Холодильний контейнер з контролем рівня температури за допомогою двох температурних датчиків

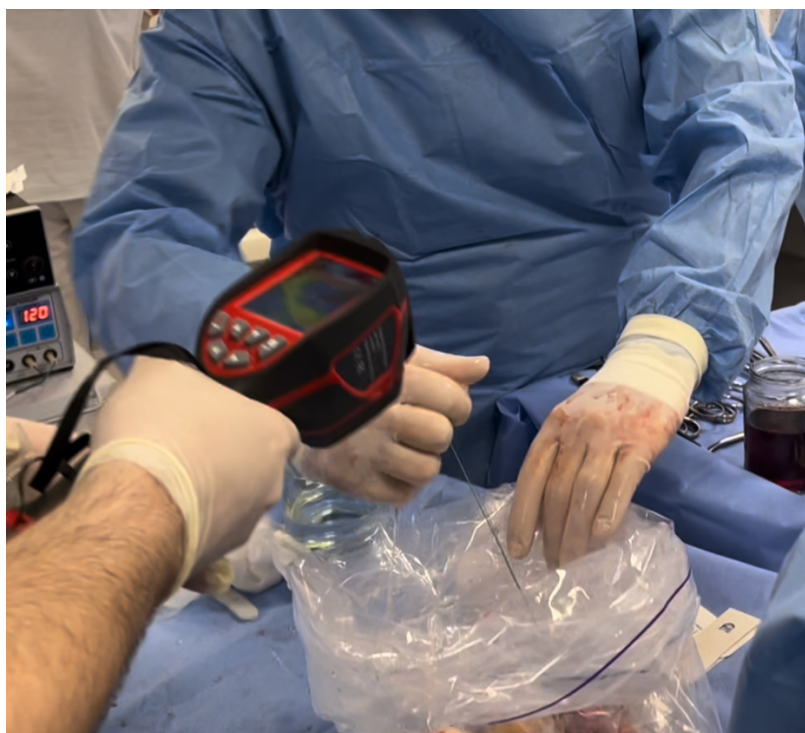


Рис. 2.2 Оцінка ступеню охолодження донорського серця шляхом використання тепловізора

2.4 Методика проведення ортотопічної трансплантації серця

Ортотопічна трансплантація серця проводилась через серединну стернотомію з селективною канюляцією верхньої та нижньої порожнистої вени.

Реципієнтам, яким проводили передопераційно ЕКМО, було виконано інтраопераційну конверсію на апарат штучного кровообігу за допомогою існуючих канюль. В той же час, при наявності допоміжних пристроїв підтримки кровообігу (LVAD) або кардіохірургічної операції в анамнезі проводилася канюляція стегнової артерії та вени.

Для пацієнтів, які не отримували ЕКМО, LVAD чи повторну операцію, артеріальна канюляція була рутинною та виконана стандартно у висхідному відділі аорти, перед відходженням брахіоцефальних судин. Для пацієнтів, які знаходилися до операції на ЕКМО – проводилася конверсія ЕКМО на апарат штучного кровообігу.

Щоб мінімізувати час штучного кровообігу, серце реципієнта було експлантовано безпосередньо перед надходженням серця донора в операційну (Рис.2.3.).

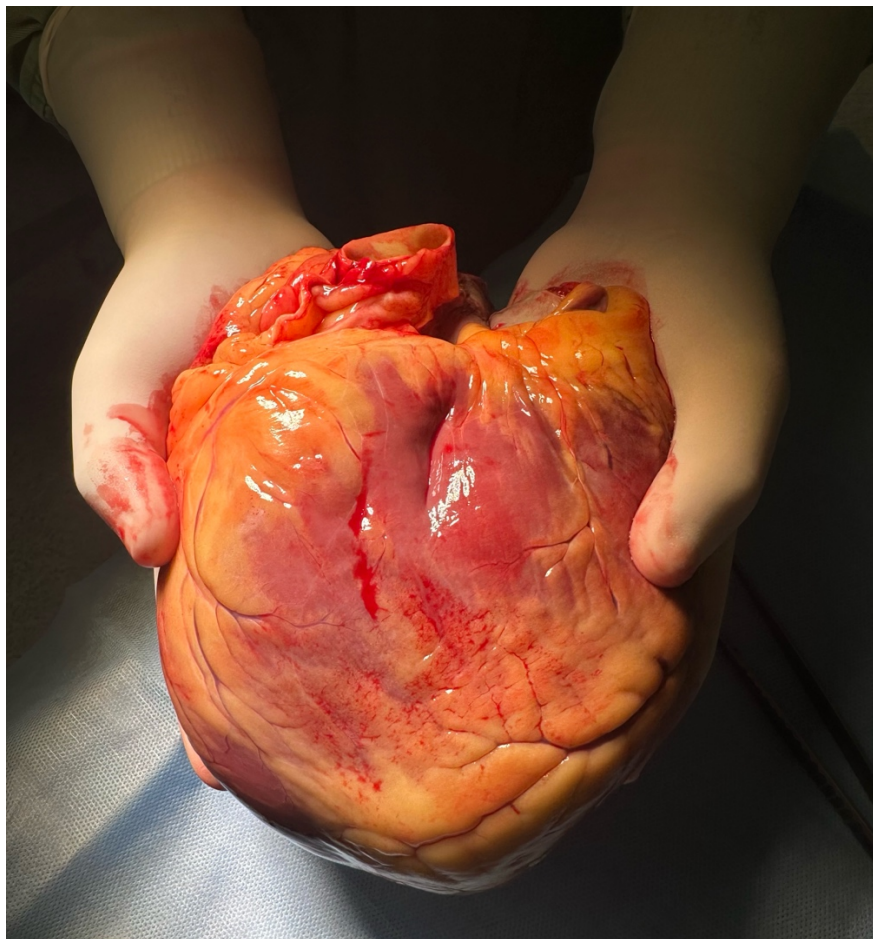


Рис. 2.3 Серце реципієнта з дилатаційною кардіоміопатією після експлантації (фото з операційної під час виконання трансплантації серця)

Серця донорів захищали інфузією 4°C кристалоїдного розчину (Custodiol®; Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Німеччина) протягом 8 хвилин перед експлантацією. Серце, яке вилучали поміщали у трьохшаровий поліетиленовий пакет, заповнений розчином Custodiol і транспортували у холодovому контейнері або у спеціальній холодильній камері з постійною підтримкою температури в межах 8-10°C.

Усім реципієнтам було виконано ортотопічну трансплантацію серця за бікавальною технікою. Поетапно формували лівопередсердний, анастомоз

нижньої порожнистої вени, верхньої порожнистої вени, легеневої артерії та аорти.

Бікавальна техніка забезпечує краще збереження морфології та функції правого передсердя, ніж біатріальна техніка, із збереженням фізіологічного шляху передсердної стимуляції. Крім того, це дозволяє зберегти синусовий ритм, зменшуючи частоту суправентрикулярних аритмій [196].

У пацієнтів, які отримували маргінальне донорське серце наявність стенозів коронарних артерій, недостатністю мітрального клапану чи наявністю вроджених вад (дефект міжпередсердної перетинки, наявність лівої додаткової верхньої порожнистої вени) ортотопічна трансплантація серця доповнювалася коронарним шунтуванням або стентуванням коронарних артерій, корекцією вродженої вади серця чи набутої клапанної вади.

2.5 Методика нормотермічної регіонарної перфузії

Показами до проведення нормотермічної регіонарної перфузії донорів зі смертю мозку виступала гемодинамічна нестабільність донорів, що характеризувалась потребою у норадреналіні >1.0 мкг/кг/год для підтримки середнього артеріального тиску >50 мм рт. ст., зміни в лабораторних показниках кислотно – основного стану (розвиток лактацидозу, електролітного дисбалансу і тд).

Для забезпечення НРП доступ здійснювали через серединну стернотомію, після чого перев'язували судини дуги аорти. Канюлі встановлювали у праве передсердя для венозного відтоку та у висхідну аорту для артеріального потоку. НРП ініціювалась за допомогою модифікованого контуру апарата штучного кровообігу (АШК). Потік крові на АШК регулювали для підтримки середнього артеріального тиску (САТ) на рівні 60 мм рт. ст. без використання інотропних препаратів та температури вище 37°C .

Під час перфузії виконувались регулярні оцінки інвазивного артеріального тиску, центрального венозного тиску, температури, рН та електролітного балансу для моніторингу стану органів. Зразки крові для аналізів бралися кожні 30 хвилин протягом процедури.

Перфузія проводилася протягом 2-3 годин залежно від нормалізації кислотно-основного та водно-електролітних показників. Після відлучення від НРП забір донорських органів проводився за стандартною методикою, рекомендованою для донорів зі смертю мозку.

2.6 Методика проведення лімфцитотоксичного тесту (Cross – match) для встановлення імунологічної сумісності пари «донор - реципієнт»

Лімфцитотоксичний тест використовується для визначення у реципієнта преформованих антитіл до антигенів HLA донора. Цю реакцію з лімфоцитами донора і сироваткою реципієнта називають перехресною пробою на індивідуальну сумісність, або крос-матч (cross-match).

Наявність преформованих антитіл є фактором ризику надгострого відторгнення трансплантата. Однак відомі випадки надгострого відторгнення трансплантата за негативної перехресної проби, однією з причин якого може бути пресенсибілізація реципієнта до інших (не HLA) антигенів, особливо до тих, що експресуються на клітинах ендотелію.

Принцип лімфцитотоксичного тесту (крос-матч) заснований на здатності специфічних антитіл взаємодіяти з HLA-антигенами відповідної специфічності антитіл, утворюючи комплекс «антиген-антитіло». При негативній реакції лімфоцити залишаються неушкодженими (зеленого кольору) (Рис. 2.4). За позитивної реакції лімфоцити руйнуються (стають червоного кольору) (Рис. 2.5). Візуалізація реакції здійснюється за допомогою флюоресцентних барвників.

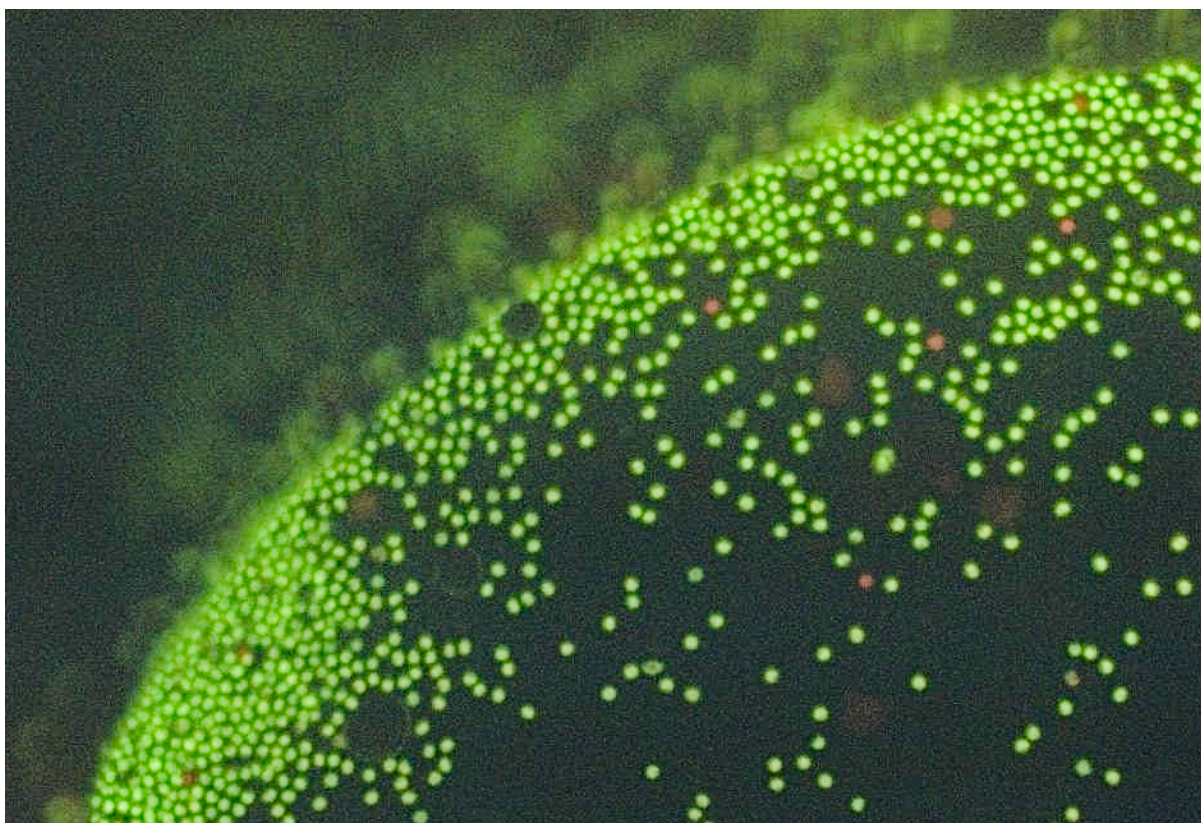


Рис. 2.4 Негативний результат лімфотоксичного тесту (зеленого кольору – неушкоджені лімфоцити, червоного кольору – поодинокі мертві лімфоцити)

Ми проводимо дослідження класичним методом: комплементзалежний лімфотоксичний тест (CDC) – у плашках Тerasaki. Виділені на градієнті щільності лімфоцити донора, що несуть антигени на поверхні, інкубуємо зі зразком сироватки реципієнта та кролячим комплементом з застосуванням флюоресцентних барвників та оцінюємо результат на інвертованому мікроскопі ZEISS Axio Vert A1. Якщо сироватка реципієнта містить специфічні антитіла до антигенів донора, запускається процес лізису клітини – ушкоджені лімфоцити стають червоного кольору (Рис 2.5).

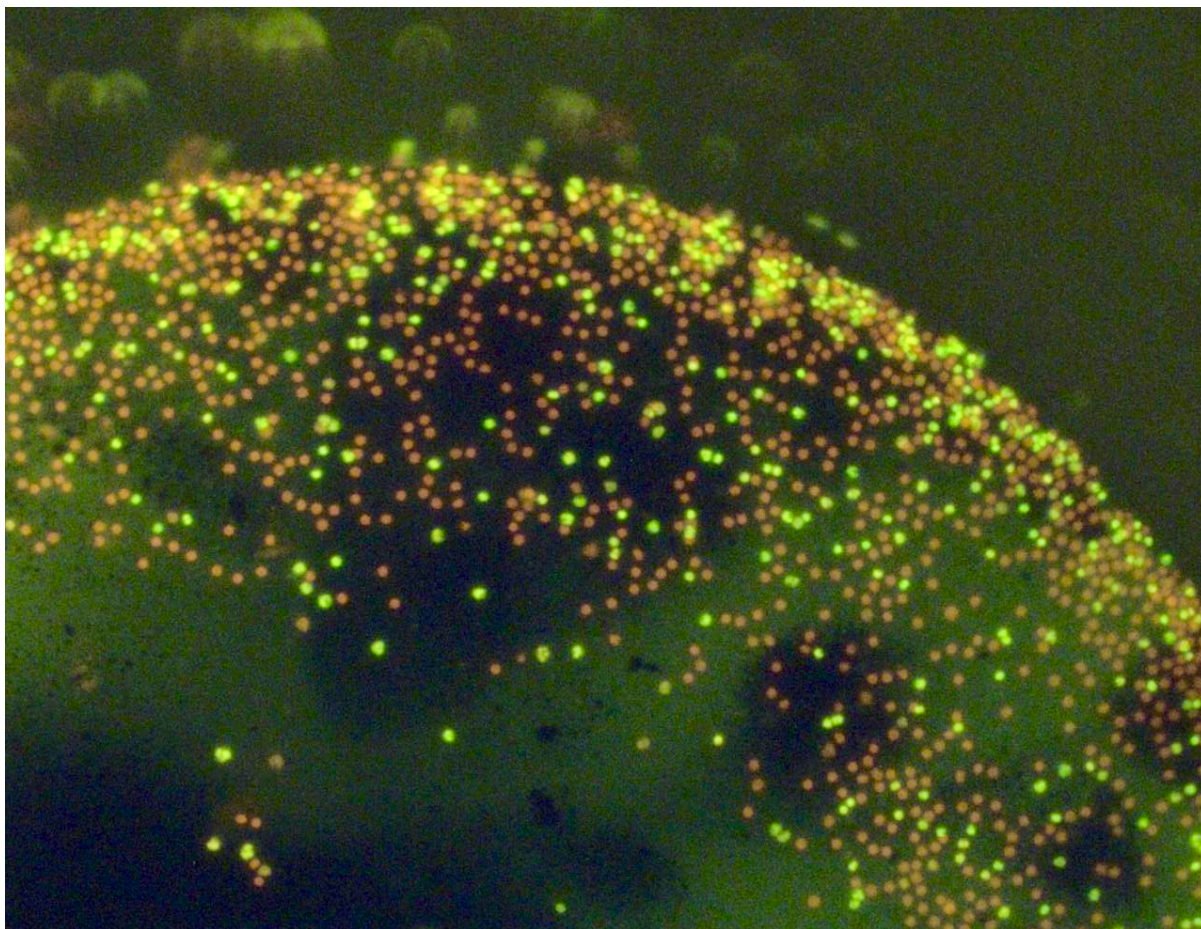


Рис 2.5 Позитивний результат лімфоцитотоксичного тесту (червоного кольору – ушкоджені «мертві» лімфоцити, зеленого – неушкоджені лімфоцити)

Інтерпретація результатів здійснюється згідно класифікації ASHI, де:

- 1 бал – 0 – 10% цитотоксичності – негативний результат;
- 2 бали – 11 – 20 % цитотоксичності – негативний (сумнівний) результат;
- 3 бали – 21 – 50% цитотоксичності – слабо позитивний результат;
- 4 бали – 51 – 80% цитотоксичності – позитивний результат;
- 5 балів – 81 – 100% цитотоксичності – різко позитивний результат.

2.7 Статична обробка отриманих результатів

Результати оброблених даних повідомляли як середнє (M) $\pm$ стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як

медіана (Me) і 1-й (Q25) і 3-й (Q75) квартилі – Me (Q25; Q75). При нормальному розподілі даних для визначення достовірності статистичних показників використовується t-критерій Стюдента, а в той же час, за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні.

Для аналізу категоріальних змінних, таких як частота післяопераційних ускладнень в обох групах, використовували критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера (у відповідних випадках). Однофакторний дисперсійний аналіз проводився для оцінки зміни віку донорів залежно від року трансплантації серця. Крива виживання Каплана-Майєра використовувалася для аналізу виживання. Відмінності при $p < 0,05$ (95,5%) вважалися достовірними. Для аналізу отриманих даних використовували програму статистичної обробки даних “JASP”.

РОЗДІЛ 3

УЗАГАЛЬНЕНИЙ АНАЛІЗ ПРОВЕДЕННЯ ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТАНДАРТНИХ ТА МАРГІНАЛЬНИХ ДОНОРСЬКИХ СЕРДЕЦЬ У ПАЦІЄНТІВ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

У цьому розділі проведено порівняльний аналіз ефективності, безпосередніх та середньострокових результатів ортотопічної трансплантації стандартного та маргінального донорського серця у пацієнтів з термінальною стадією хронічної серцевої недостатності.

Критеріями маргінальності донора були: потреба в регіонарній нормотермічній перфузії донора, масо-зростова невідповідність, наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органу, подовжений час ішемії донорського серця понад 240 хв, АВ0- несумісність. Для виконання даних завдань проводився аналіз вихідного стану донорів та реципієнтів, результатів їх імунологічної сумісності, безпосередніх інтраопераційних (тривалість ішемії донорського серця, тривалість штучного кровообігу та перетискання аорти, наявність додаткових кардіохірургічних втручань), ранніх післяопераційних (первинна дисфункція графта, пневмонії, кишкові розлади, інсульты, інфекційні ускладнення, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, госпітальна летальність та виживання) та пізніх післяопераційних результатів (однорічне виживання)[197].

Результати даного розділу висвітлено у 10 таблицях та у 13 рисунках [197].

Дефіцит донорських органів є основною причиною, яка сповільнює розвиток трансплантології в усьому світі [198–200]. Протягом останніх 50 років пропонуються різні методи, щоб розширити пул донорів: покращення концепції через загальнонаціональні кампанії донорства органів, зміна законодавства та системи донорства органів, зміна визначення смерті мозку або використання донорів після циркуляторної смерті, так звані Non-heart beating donors (DCD)

[41]. Однак ці систематичні зміни є надзвичайно складними через тривалу логістику та потребу в значних фінансових витратах держави. Тому пошуки доступних варіантів збільшення кількості ефективних донорів призвело до використання маргінальних донорських органів [197].

Використання донорських сердець, класифікованих як «маргінальні», від яких традиційно відмовилися, може бути практичним способом розширення пулу донорів [197, 200].

Маргінальний донор (МД) — це донор із медичними показаннями, які не є оптимальними для донорства органів, що може бути пов'язано з поганими результатами після трансплантації, однак такі донорські органи можуть бути кандидатами для виконання трансплантації у випадку можливої нормалізації стану донора або безпосередньої хірургічної корекції донорського органу [201].

Значна кількість донорських сердець була використана, незважаючи на їх маргінальність, наприклад в Південній Кореї коефіцієнт використання донорського серця становить 30–40% [200, 201]. Проте стоїть питання, чи дійсно такі донори були справді маргінальними та приреченими на погані результати [197].

3.1 Характеристика донорів, серця яких використовувались для проведення ортотопічної трансплантації серця

В період з грудня 2019 по жовтень 2024 року командою з трансплантації серця ДУ «Інститут серця МОЗ України» було проведено 106 трансплантацій серця. На рисунку 3.1 наведено розподіл кількості трансплантацій серця залежно від року. Найбільша кількість трансплантацій припадає на 2023 рік і складає 38 (35,8%). По 21 (19,8%) трансплантації було виконано у 2022 та станом на жовтень у 2024 році. У 2020 році проведено 8 (7,5%), а у 2021 році – 17 (16,0%) трансплантацій серця. За період грудня 2019 року командою з трансплантації серця ДУ «Інститут серця МОЗ України» здійснено лише 1 трансплантацію.

Згідно з даними, серед 106 донорських сердець на частку стандартних припадало 63,3% (n=67), а маргінальних – 36,7% (n=39) [197].

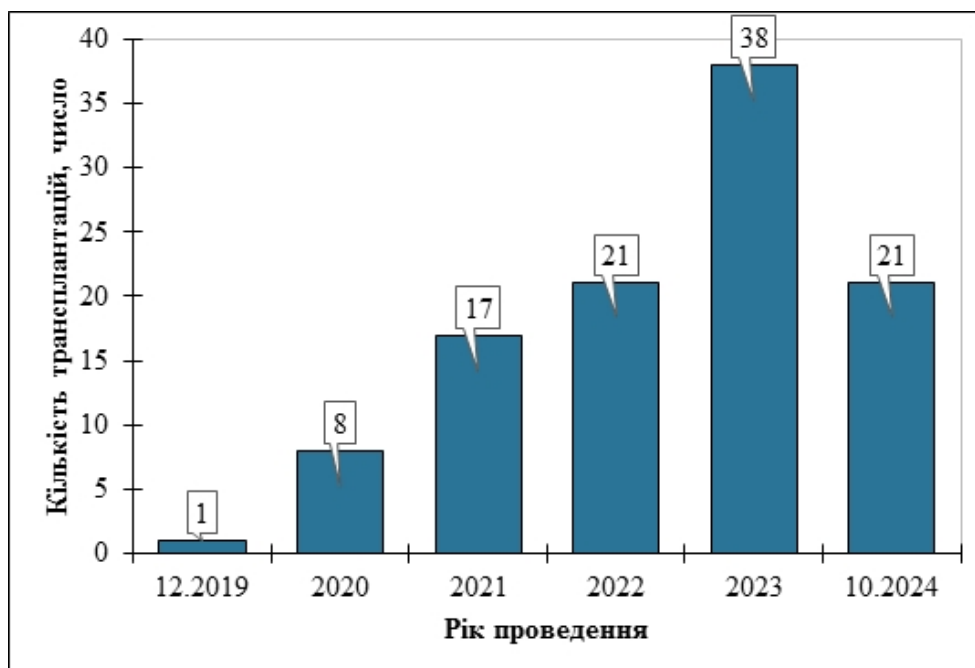


Рис. 3.1 Розподіл трансплантацій серця залежно від року їх проведення

Зважаючи на критичний дефіцит донорських органів в Україні, у 39 (36,7%) випадках нами використовувалися серця з так званих «маргінальних» донорів (рис. 3.2) [197].

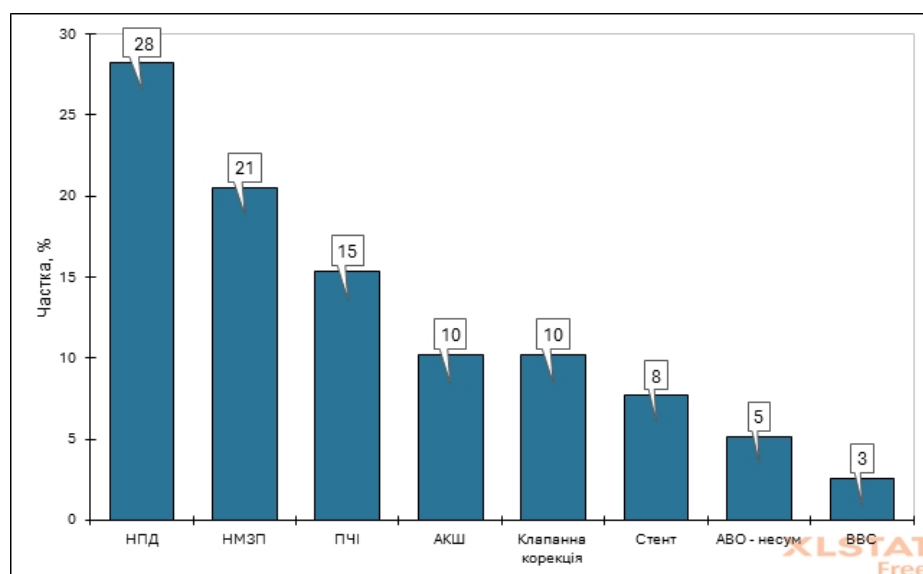


Рис. 3.2 Розподіл маргінальних донорів залежно від причини (%). НПД – нормотермічна перфузія донора, НМЗП – невідповідність масово-зростового

показника, ПЧІ – подовжений час ішемії, АКШ – аортокоронарне шунтування, ВВС – вроджена вада серця.

Зокрема, у дану групу віднесено донорів, яким для прекондиціювання проводилася нормотермічна регіонарна перфузія – 12 випадків (28,2%), донорів з невідповідністю масово-зростового показника - 8 випадків (20,5 %), з подовженим часом ішемії донорського органу – 6 випадків (15,4%), з необхідністю проведення АКШ чи корекції клапанної патології - по 4 випадки (10,3%), з необхідністю у стентуванні 3 випадки (7,7%), через АВО-несумісність – 2 випадки (5,1%) та через операцію з приводу вродженої вади серця – 1 (2,6%) (див Рис. 3.2) [197].

Згідно даних, які наведені в таблиці 3.1, більшість донорів були представниками чоловічої статті (n=65; 61,3%). Медіана віку донорів склала 47 (39,75-52) років, причому наймолодшому донору виявлялось 4 роки, тоді як найстаршому – 72 роки. Середній показник зросту донорів склав 177 (170-180) см, а медіана маси тіла донорів становила 80 (70-89,5) кг [197].

Розподіл донорів за групою крові згідно системи АВ0 виглядав так: у 39 донорів (36,8%) була О (І) група крові, найпоширенішою в даній когорті була А (ІІ) група (n=41; 38,7%), 19 (17,9%) донорів мали В (ІІІ) групу крові, а у 7 (6,60%) була АВ (ІV) група крові [197].

Найчастішою причиною смерті мозку фіксувався ішемічний інсульт у 53 (50,0%) випадках та геморагічний інсульт у 44 (41,5%), значно рідше причиною виступала черепно-мозкова травма (n=9; 8,50%) [197].

Таблиця 3.1

Загальна характеристика донорів

Показники	Донори (n=106)
Антропометричні та демографічні показники	
Вік, роки	47 (39,75-52,0)

Чоловіча стать, n (%)	65 (61,3%)
Зріст, см	177 (170,0-180,0)
Маса тіла, кг	80 (70,0-89,5)
Групи крові, n (%)	
O (I)	39 (36,8%)
A (II)	41 (38,7%)
B (III)	19 (17,9%)
AB (IV)	7 (6,6%)
Причини смерті мозку, n (%)	
Ішемічний інсульт	53 (50,0%)
Геморагічний інсульт	44 (41,5%)
Травми	9 (8,5%)
Тип донорського серця, n (%)	
Маргінальний	39 (36,7%)
Стандартний	67 (63,3%)

Примітка: Дані представлені у вигляді n (%) або Me (QI; QIII).

Надалі нами проведено аналіз віку донорів залежно від року проведення трансплантації серця. Як бачимо з рисунка 3.3 спостерігається тенденція до зростання віку донорів для трансплантації серця. У 2019 році цей показник сягав 42 роки, у 2020 році відмічалось деяке зниження до 37,3 років, проте в період 2021 року середній вік донорів склав майже 44 роки, у 2022 році показник зріс до 47,3 років. У період 2023 року середній показник віку донорів незначно знизився (45,4 років), проте у 2024 році він сягнув 48,4 років. За даними однофакторного дисперсійного аналізу достовірна різниці між роками відсутня ($F=1,885$, $p=0,119$) (див. рис.3.3) [197].

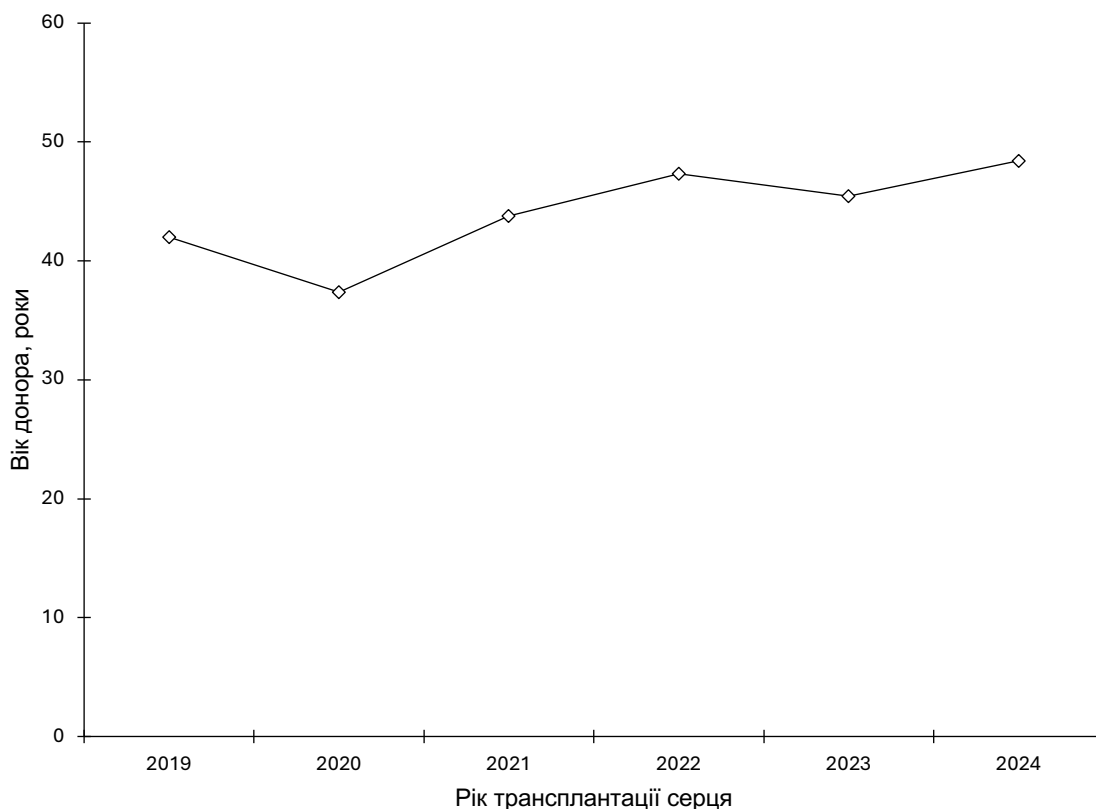


Рис. 3.3 Вік донорів залежно від року трансплантації

3.2 Характеристика реципієнтів, яким було проведено ортотопічну трансплантацію серця від донорів зі смертю мозку

Згідно даних представлених в таблиці 3.2, 90 (84,9%) з 106 реципієнтів серця були особами чоловічої статі. Медіана віку складала 48,5 (34,0-55,8) років, причому наймолодший реципієнт віком 6 років, тоді як найстарший 65 років (табл. 3.2) [197].

Середній показник зросту донорів склав 176 (170-180) см, а медіана маси тіла донорів становила 80 (67,3-90,0) кг [197].

Серед супутніх захворювань найчастіше зустрічалась фібриляція передсердь як одна з провідних причин розвитку серцевої недостатності, що

складало 57,5% (n=61). У 12 (11,3%) реципієнтів в анамнезі був наявний цукровий діабет, у 13 людей (12,3%) був встановлений електрокардіостимулятор, а 19 реципієнтів, що склало 17,9%, перенесли операцію на серці (табл. 3.2) [197].

Таблиця 3.2

Характеристика антропометричних та демографічних показників у реципієнтів

Показники	Реципієнти (n=106)
Вік, роки	48,5 (34,0-55,8)
Чоловіча стать, n (%)	90 (84,9%)
Зріст, см	176 (170-180)
Маса тіла, кг	80 (67,3-90,0)
Цукровий діабет	12 (11,3%)
Фібриляція передсердь	61 (57,5%)
Електрокардіостимулятор	13 (12,3%)
Операція на серці в анамнезі	19 (17,9%)

Примітка: Дані представлені у вигляді n (%) або Me (QI-QIII).

Причинами розвитку хронічної серцевої недостатності у даних реципієнтів переважно виступали різні види кардіоміопатій. Найбільша їх частка припадає саме на дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) і становить 67,9% (n=72). На другому місці за частотою виявилась ішемічна кардіоміопатія (ІКМП) (n=31; 29,2%). Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) реєструвалась із такою ж частотою (n=1; 0,94%), як і інші причини хронічної серцевої недостатності, а саме пухлини серця та післяпологова кардіоміопатія (табл. 3.3) [197].

За результатами ехокардіографії у реципієнтів були визначені значні зміни внаслідок розвитку хронічної серцевої недостатності. Фракція викиду лівого шлуночка була значно зниженою в даної когорти, а її медіана становила 18 (16-23) %, що є показником значного порушення систолічної функції лівого шлуночка і прямим показанням до трансплантації серця. Середній показник кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка був значно підвищеним в порівнянні з нормою і становив 250 (194,3-333,8) мл. Медіана тиску в легеневій артерій теж перевищувала норму – 45 (35-55) мм рт.ст., що вказує на наявність легеневої гіпертензії у даних реципієнтів. Високих значень досягли показники N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT pro-BNP), що є важливим лабораторним маркером серцевої недостатності. Його середнє значення у групі досліджуваних реципієнтів становило 500 (230-2671) пг/мл [197].

Таблиця 3.3

Причини хронічної серцевої недостатності та ехокардіографічні показники у реципієнтів

Показники	Реципієнти (n=106)
Дилятаційна кардіоміопатія	72 (67,9%)
Гіпертрофічна кардіоміопатія	1 (0,94%)
Ішемічна кардіоміопатія	31 (29,2%)
Пухлини серця	1 (0,94%)
Післяпологова кардіоміопатія	1 (0,94%)
Фракція викиду лівого шлуночка, %	18 (16-23)
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл	250 (194,3-333,8)
Тиск в легеневій артерії, мм. рт. ст .	45 (35-55)

NT pro-BNP, пг/мл.	500 (230-2671)
--------------------	----------------

Примітка: Дані представлені у вигляді n (%) або Me (QI-QIII). NT pro-BNP - N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

Розподіл реципієнтів за групою крові згідно системи АВ0 майже не відрізнявся від такого серед донорів: у 37 донорів (34,9%) була О (I) група крові, найпоширенішою в даній когорті теж була А (II) група (n=43; 40,6%), 19 (17,9%) донорів мали В (III) групу крові, а у 7 (6,60%) була АВ (IV) група крові (табл. 3.4) [197].

Таблиця 3.4

Розподіл реципієнтів за групою крові

Показники	Реципієнти (n=106)
О (I)	37 (34,9%)
А (II)	43 (40,6%)
В (III)	19 (17,9%)
АВ (IV)	7 (6,60%)

Серед 106 реципієнтів у 76,5 % (n=81) були підведені до трансплантації різними шляхами з використанням механічної підтримки кровообігу або медикаментозного лікування, а саме інотропної підтримки. У якості мостової терапії до трансплантації серця у більшості пацієнтів використовувалась саме інотропна підтримка (n=73; 68,9%). У 6 (5,7%) реципієнтів застосована терапія з використанням екстракорпоральної мембранної оксигенації і лише у двох (1,9%) був встановлений допоміжний пристрій лівого шлуночка (LVAD Heart Mate 3) (див. табл. 3.5) [197].

Крім того, у таблиці 3.5 відображений розподіл реципієнтів за статусами екстреності у листі очікування на трансплантацію серця. Статус I встановлений

7,60% (n=8) з усіх реципієнтів, статус II – у 8,50% випадків (n=9). Найбільша кількість реципієнтів отримала статус III, що становило 42,3% (n=45). Статуси IV і V отримали по 7 пацієнтів (6,65%). 30 реципієнтів (28,3%) отримали статус VI в листі очікування [197].

Таблиця 3.5

Статус реципієнтів та характеристика «моста» до трансплантації

Показники	Реципієнти (n=106)
Міст до трансплантації серця, n (%)	
Інотропна підтримка	73 (68,9%)
Лівощлуночковий обхід (LVAD Heart Mate 3)	2 (1,9%)
Екстракорпоральна мембранна оксигенація	6 (5,7%)
Статус реципієнтів, n (%)	
I	8 (7,60%)
II	9 (8,50%)
III	45 (42,3%)
IV	7 (6,65%)
V	7 (6,65%)
VI	30 (28,3%)

Тривалість перебування на листку очікування серед реципієнтів в середньому складала 8 (6-12) місяців, причому найменший час очікування становив 1 місяць, тоді як найдовший – 36 місяців (рис. 3.4) [197].

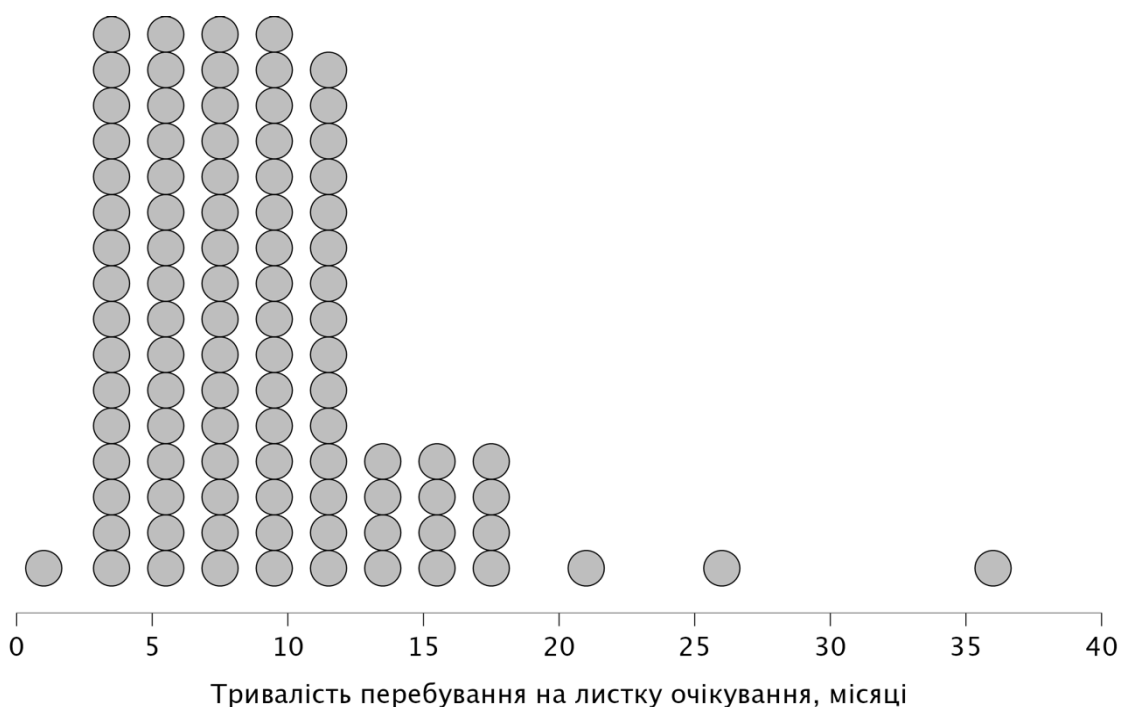


Рис. 3.4 Тривалість перебування на листку очікування.

3.3 Аналіз пар донор-реципієнт щодо сумісності

Надалі у дослідженні нами проведений аналіз пар донор-реципієнт щодо антропологічної та імунологічної сумісності. Загалом, медіана співвідношення маси тіла у парі донор-реципієнт складала 1,02 (0,84-1,16) (рис. 3.5). В основному трансплантація серця здійснювалась при співвідношенні маси тіла донора та реципієнта від 0,8 до 1,2 [197].

Проте, у 19 (17,9%) випадках зважаючи на значний дефіцит донорських органів та високий статус пацієнтів трансплантація серця проводилася при співвідношенні маси тіла донор - реципієнт менше 0,8, причому найменшим даний показник виявлявся на рівні 0,5 [197].

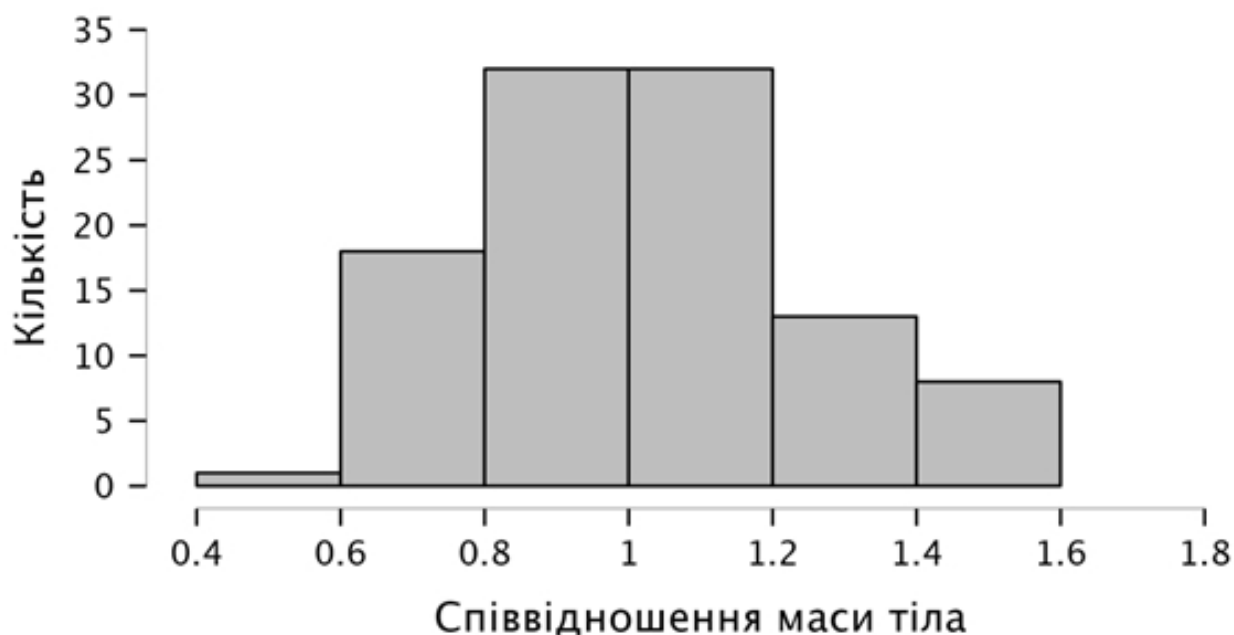


Рис. 3.5 Розподіл трансплантацій серця залежно від масового співвідношення між донором та реципієнтом

Що стосується пар донор-реципієнт залежно від статевієї приналежності, то найчастіше донорами як для чоловіків, так і жінок виступали чоловіки у 55 (72,2%) випадках та у 10 (62,5%) випадках, відповідно. Значно рідше донорами виступали жінки: для чоловіків у 35 випадках, що склало 27,8%, а для жінок – лише у 6 (37,5%) випадках (табл. 3.6) [197].

Таблиця 3.6

Пари донор-реципієнт залежно від статі

Донор Реципієнт	Чоловік (n=65)	Жінка (n=41)
Чоловік (n=90)	55 (72,2%)	35 (27,8%)
Жінка (n=16)	10 (62,5%)	6 (37,5%)

Згідно аналізу пари донор-реципієнт залежно від групи крові, то найчастіше проводилася одногрупна трансплантація II (A) групи у 41 (38,7%) випадках та I (O) групи крові у 37 (34,9%) випадках, рідше трансплантація III (B) (n=19; 17,9%) та IV (AB) груп (n=7; 6,6) крові (табл. 3.7). У свою чергу, двічі (1,9%) проводилась різногрупна трансплантація, причому в обох випадках реципієнтам з II (A) групою крові було трансплантовано серце від донора з O (I) групою крові [197].

Таблиця 3.7

Пари донор-реципієнт залежно від групи крові

Донор Реципієнт	I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I (O)	37 (34,9%)	-	-	-
II (A)	2 (1,9%)	41 (38,7%)	-	-
III (B)	-	-	19 (17,9%)	-
IV (AB)	-	-	-	7 (6,6%)

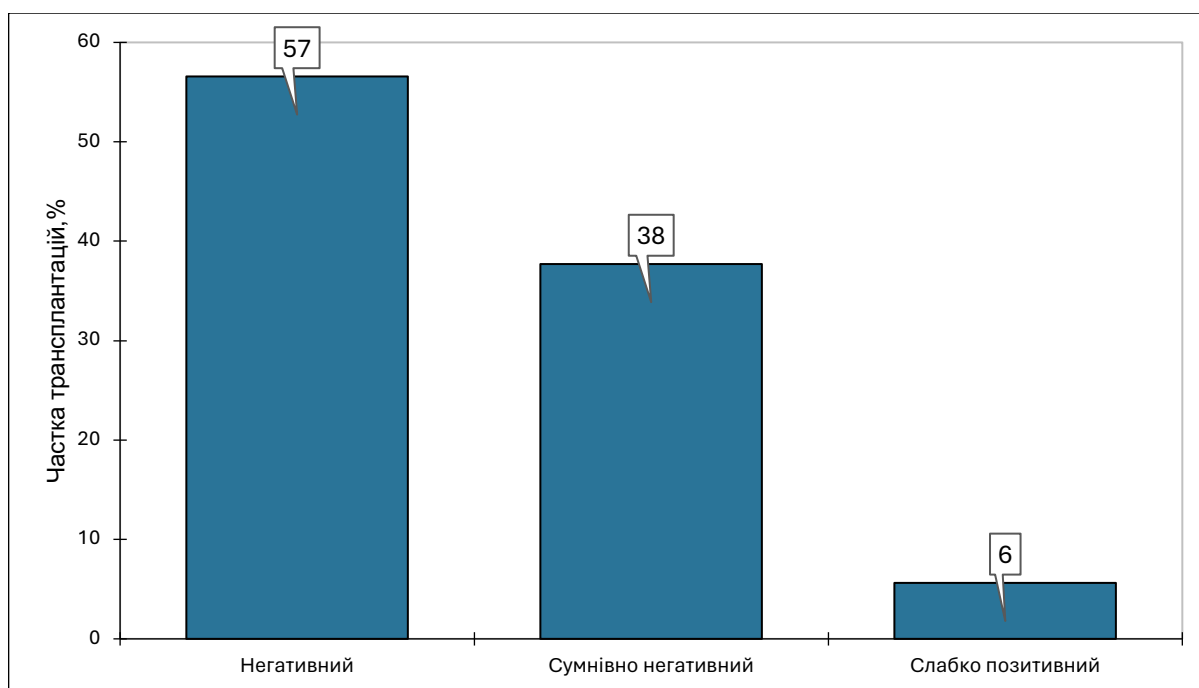


Рис. 3.6 Розподіл трансплантацій серця залежно від результатів крос-матч тесту

За результатами крос-матч тесту, у 60 (56,6%) випадках між парами донор-реципієнт виявлявся негативний крос-матч (до 10% мертвих клітин), у 40 (37,7%) випадках сумнівно негативний (до 20% мертвих клітин) та у 6 (5,70%) слабо позитивний (до 50% мертвих клітин) (рис. 3.6) [197].

3.4 Характеристика інтраопераційного та післяопераційного періоду

У 97 (91,5%) випадках пацієнтам була проведена ізольована ортотопічна трансплантація серця. У той же час, разом з трансплантацією серця у 4 (3,75%) випадках проводилося аортокоронарне шунтування, у 4 (3,75%) випадках – корекція клапанної патології донорського серця та у 1 випадку втручання з приводу вродженої вади серця [197].

Медіана тривалості ішемії донорського серця складала 80 (70-95) хв та статистично значуще не відрізнялася залежно від стандартного чи маргінального донорського серця ($p=0,554$) (табл. 3.8) [197].

Таблиця 3.8

Аналіз інтраопераційних показників госпітального періоду

Ускладнення	Всього	Стандартні (n=67)	Маргінали (n=39)	p
Тривалість ішемії, хв	80 (70-95)	80 (70 – 94,25)	80 (70 – 103,75)	0,554
Тривалість ШК, хв	135 (110,8 – 161,8)	135 (119,3 – 161,5)	128 (100 – 163,3)	0,156
Перетискання аорти, хв	60 (48,5-74,8)	61 (50 – 75)	57 (40 – 70)	0,088

Примітка: Дані представлені у вигляді Ме (QI-QIII).

Середнє значення тривалості штучного кровообігу становило 135 (110,8 – 161,8) хв і майже не відрізнялось при трансплантації стандартних чи маргінальних сердець ($p=0,156$). Часовий показник перетискання аорти в середньому складав 60 (48,5-74,8) хв, в ситуації із використанням стандартного чи маргінального серця він був майже ідентичним ($p=0,088$) (табл. 3.8) [197].

Потреба в інотропних препаратах у післяопераційному періоді коливалась від 1 до 3 днів ($p=0,839$) (див табл. 3.9) [197].

Серед післяопераційних ускладнень, найчастіше спостерігалася первинна дисфункція графту у 11 (10,4%) випадків, причому вона траплялась у випадку трансплантації як стандартного ($n=6$; 9,0%), так і маргінального серця ($n=5$; 12,8%). Це в свою чергу вимагало застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації в післяопераційному періоді. Серед інших ускладнень після трансплантації у пацієнтів спостерігались пневмонія та кишкові розлади в 5 (4,7%) та 3 (2,8%) випадках відповідно, причому всі вони розвинулись після трансплантації стандартного донорського серця. Також післяопераційний період був ускладнений інсультами в 5 (4,7%) випадках, 4 з яких розвинулись у пацієнтів, яким було трансплантоване стандартне донорське серце ($p=0,647$).

Інфекційні ускладнення спостерігались у 4 (3,8%) випадках, 3 (7,7%) з яких трапились після трансплантації маргінальних донорських сердець ($p=0,060$) (табл. 3.9) [197].

Таблиця 3.9

Аналіз післяопераційного госпітального періоду

Ускладнення	Всього	Стандартні (n=67)	Маргінали (n=39)	p
Дренажі, доби	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)	0,605
Потреба в інотропних препаратах, доби	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	2 (1 – 3)	0,839
Первинна дисфункція графту, n (%)	11 (10,4)	6 (9,0)	5 (12,8)	0,529
Пневмонія, n (%)	5 (4,7)	5 (7,5)	0 (0,00)	0,155
Кишкові розлади, n (%)	3 (2,8)	3 (4,5)	0 (0,00)	0,295
Інсульти, n (%)	5 (4,7)	4 (6,0)	1 (2,6)	0,647
Інфекційні ускладнення, n (%)	4 (3,8)	1 (1,5)	3 (7,7)	0,060
Тривалість перебування у ВІТ, доби	4 (4 – 7)	5 (4 – 7)	4 (3,3 – 6,8)	0,264
Госпітальна летальність, n (%)	13 (12,3)	8 (11,9)	5 (12,8)	0,894

Примітка: Дані представлені у вигляді n (%) або Me (QI-QIII). ШК – штучний кровообіг, ВІТ – відділення інтенсивної терапії

Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії варіювала від 4 до 7 діб і достовірно не відрізнялася залежно від стандартного чи маргінального донорського серця ($p=0,264$) (табл. 3.9) [197].

Серед даної когорти спостерігалось 13 (12,3%) випадків госпітальної летальності, з яких 8 (11,9%) – після трансплантації стандартних, а інші 5 (12,8%) – маргінальних донорських сердець ($p=0,894$) (табл. 3.9) [197].

Основними причинами госпітальної летальності виступили первинна дисфункція графту у 8 (7,5%) випадках, розвиток поліорганної недостатності у 4 (3,8%) випадках та в 1 (0,94%) випадку – сепсис [197].

Медіана періоду спостереження за пацієнтами після трансплантації серця складала 399,5 (175,3-716,5) діб. Однорічне та дворічне виживання за Каплан-Маєр склало $88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9-95,5%) та $86,7 \pm 5,7\%$ (95% ДІ 75,9-94,5%) (рис. 3.7) [197].

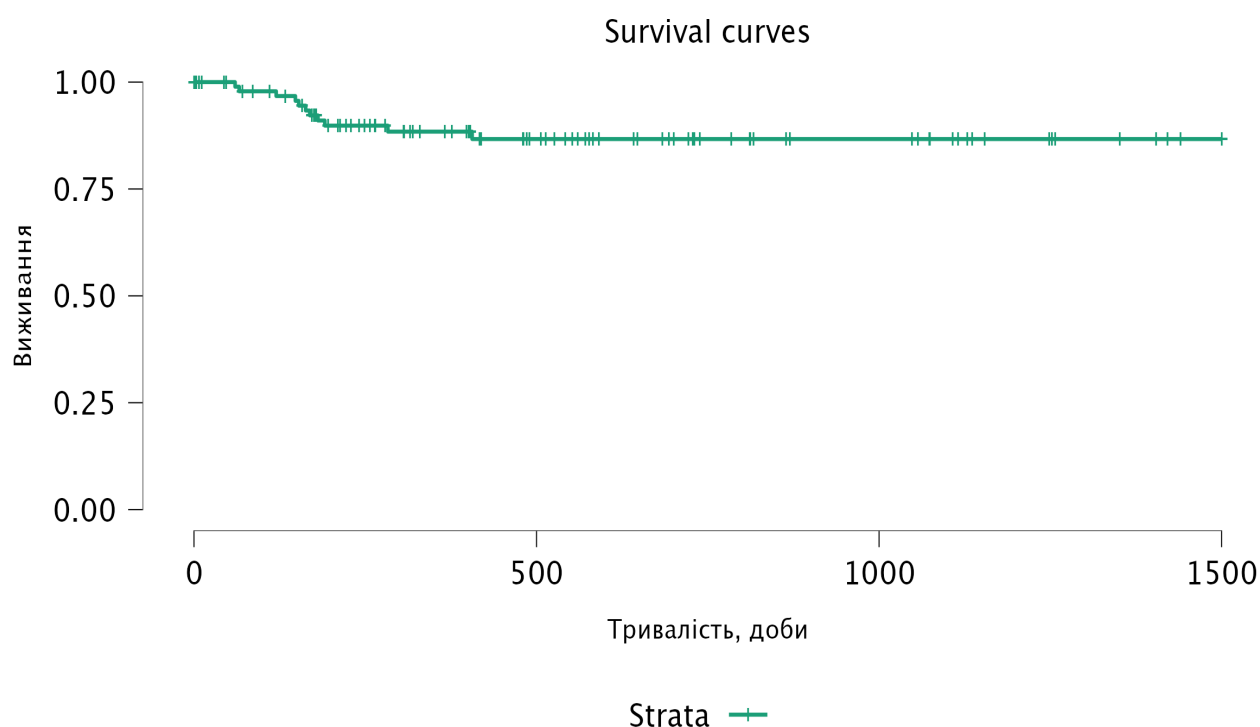


Рис. 3.7 Виживання пацієнтів після трансплантації серця за Каплан-Маєр

Крім того у нашому дослідженні проводився аналіз виживання пацієнтів залежно від характеристик донорського органу (маргінальне чи стандартне донорське серце) (рис. 3.8) [197].

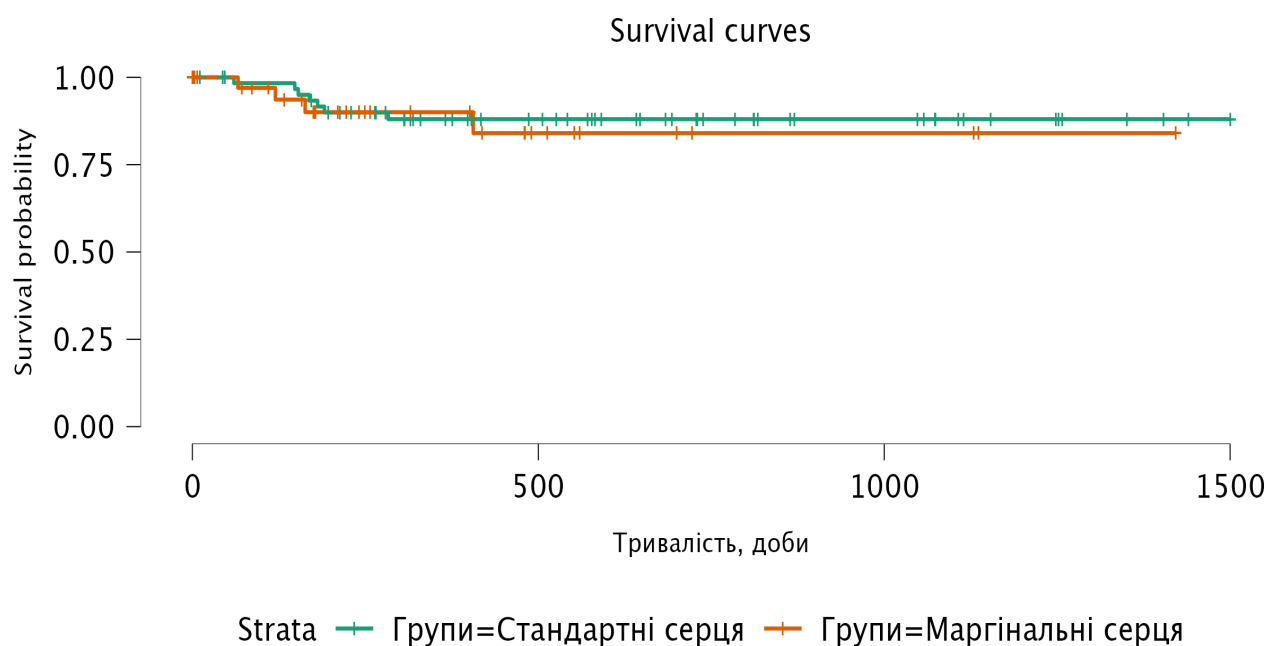


Рис. 3.8 Виживання пацієнтів після трансплантації серця за Каплан-Маєр залежно від донорського серця

Медіана тривалості спостереження у пацієнтів, яким трансплантували стандартне серце, складала 506 (246,5-814,5) діб та у пацієнтів, у яких застосовувалися маргінальні серця – 241 (115-501,5) діб. Надалі, проведення Log-rank тесту не виявило статистично значущої різниці між групами щодо однорічного ($88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8% проти $90,0 \pm 5,50$; 95% ДІ 79,9-100%; $p=0,709$) та дворічного ($88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8% проти $84,0 \pm 7,70$; 95% ДІ 70,1-100%; $p=0,709$) виживання (рис. 3.8) [197].

Таким чином, наш перший клінічний досвід проведених трансплантацій серця показав обнадійливі безпосередні та середньострокові результати. Пацієнти після трансплантації серця соціально та фізично адаптовані та проживають повноцінне життя. Подальше спостереження триває. Використання маргінальних донорських органів може бути ефективним методом для розширення пулу донорських органів та скорочення часу очікування донорського серця на листі очікування. Дана проблема потребує детальнішого вивчення та оцінки віддалених результатів [197].

Резюме. В даному розділі проаналізовано результати виконаних 106 трансплантацій серця, з яких 39 (36,7%) із використанням маргінальних, а інші 67 (63,3%) – стандартних донорських сердець. Завдяки накопиченню нашого досвіду та даних наша мультидисциплінарна команда з трансплантації серця дійшла до консенсусу визначення критеріїв маргінальності. Ними стали: потреба у регіонарній нормотермічній перфузії, зростово-масова невідповідність пари «донор - реципієнт» (співвідношення маси донора до реципієнта менше 0,8), наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органа, подовжений час ішемії донорського серця більше 240 хв. та АВО-несумісність.

Виявлено, що госпітальний період після трансплантації за тривалістю достовірно не відрізнявся у реципієнтів обох груп, супроводжувався однаковими ускладненнями (первинна дисфункція графту, пневмонія, кишкові розлади, інсульти, інфекційні ускладнення).

Показник госпітальної летальності у групі з маргінальними донорськими серцями не перевищував такий у групі з трансплантованими стандартними серцями. Крім того, результати Log-rank тесту показали хороші результати однорічної та дворічної виживаності після трансплантації маргінальних сердець без істотної різниці з показниками виживаності іншої групи (однорічне – $90,0 \pm 5,50$; 95% ДІ 79,9-100% проти $88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8%; $p=0,709$ та дворічне – $84,0 \pm 7,70$; 95% ДІ 70,1-100% проти $88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8%; $p=0,709$ виживання). Це свідчить про те, що використання маргінальних донорських сердець є одним із перспективних методів розширення пулу донорських органів, що зменшує час очікування серед кандидатів у списку на трансплантацію.

Завдяки використанню маргінальних донорських сердець ми змогли збільшити пул донорських органів на 40%. Дана група пацієнтів потребує детальнішого вивчення та оцінки віддалених результатів.

Результати даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Тодуров Б.М. , Чайковська С.М., Ковтун Г.І., Montgomery R., Dellgren G. Трансплантація серця в Україні: досвід одного центру. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2024; 13 (6): 6-17.

2. Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Чайковська С.М., Судакевич С.М., Канюра О.А., Клінічний випадок виконання ортотопічної трансплантації серця у пацієнта з додатковою лівою верхньою порожнистою веною - Клінічна та профілактична медицина, (4), 88-93.

3. Maruniak S, Chaikovska S, Tkachenko D, Swol J, Todurov Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support in adult heart transplant patient with donor/recipient size mismatch. Perfusion. 2024;39(S1):1365.

4. Todurov, B., Kovtun, G., Chaikovska, S., Shpachuk, A., Polishchuk, O., &Sudakevych, S. Simultaneous heart and kidney transplantation: Our first experience//Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2023(2(78). p. 38-43.

**Результати даного розділу висвітлені у наступних патентах України
на корисну модель:**

1. Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Судакевич С.М., Чайковська С.М. Пристрій для транспортування донорського серця на далеку відстань/Патент на корисну модель №156631 від 17.07.2024
2. Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Судакевич С.М., Чайковська С.М. Спосіб транспортування донорського серця/ Заявка №03442 від 02.07.2024 р

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ ТРАНСПЛАНТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВОГО ЧАСУ

Трансплантація серця залишається єдиним ефективним методом лікування термінальної стадії хронічної серцевої недостатності. Приблизно 10% усіх пацієнтів, які знаходяться у листі очікування на донорський орган помирають щороку [198–200]. Загальна кількість трансплантацій серця продовжує зростати в усьому світі. За даними системи UNOS у Сполучених Штатах Америки за 2019 році було проведено 3552 трансплантації серця, тоді як у 2023 році було виконано більше 4700 ортотопічних трансплантацій серця [198, 202].

В Україні внаслідок вдосконалення законодавства та створення ефективної системи трансплантації почала повноцінно функціонувати у кінці 2019. Вже за перший рік роботи системи в Україні було виконано більше 100 органних трансплантацій від донора зі смертю мозку. Проте, війна змінила розвиток трансплантології в Україні. Закриття повітряного простору, неможливість використання санітарної авіації, неможливість імплантації механічних засобів підтримки кровообігу, неможливість виконання трансплантацій закордоном, обмеження в пересуванні як пацієнтів так і лікарів створило проблему у здійсненні трансплантологічної допомоги, особливо у регіонах, які знаходяться в прифронтових зонах. Через короткий час ішемії донорського серця та відсутність альтернативи доставити орган вчасно на далекі відстані було змінено стратегію у організації трансплантацій, що дозволило виконувати трансплантації серця в різних регіонах країни [202].

Враховуючи вище означене, нами був проведений аналіз з метою вивчення ефективності транспортування реципієнта до донора для зниження тривалості холодової ішемії міокарда за умови військового стану та відсутності можливості використання гвинтокрилів [202].

В аналіз включено 55 пацієнтів, яким в період з лютого 2022 року по січень 2024 року було проведено ортотопічну трансплантацію серця фахівцями ДУ «ІС МОЗ України», з них частка жінок складала 20,0% та частка чоловіків – 80,0%. Середній вік реципієнтів складав $45,4 \pm 14,0$ років (від 6 до 67 років). Залежно від місця проведення трансплантації серця усі пацієнти розділені на дві групи: перша група (32 пацієнти) – трансплантація серця в ДУ «ІС МОЗ України» та друга група (23 пацієнтів) – трансплантація серця за межами нашого центру [202].

Таблиця 4.1

Вихідні характеристики пацієнтів дослідних груп

Показники	Перша група(n=32)	Друга група(n=23)	p
Вік, роки	$46,4 \pm 13,8$	$43,7 \pm 10,5$	0,426
Чоловіча стать, n (%)	27 (84,4%)	17 (79,4%)	0,872
Зріст, м	$1,72 \pm 5,41$	$1,69 \pm 5,05$	0,104
Маса тіла, кг	$77,3 \pm 11,4$	$82,0 \pm 8,05$	0,119
ППТ, кг / м ²	$1,86 \pm 0,12$	$1,88 \pm 0,10$	0,239
ФВ ЛШ, %	$21,4 \pm 3,86$	$22,5 \pm 4,29$	0,082
LVAD, n (%)	2 (6,25%)	0 (0,00%)	0,504
Статус екстреності, n (%)			
- III			
- IV	1 (3,1%)	0	0,742
- V	4 (12,5%)	3 (13,0%)	
- VI	0	1 (4,4%)	
	27 (84,4%)	19 (82,6%)	
Серцева патологія, n (%)			
- ДКМП	25 (78,1%)	14 (60,8%)	0,094
- ІКМП	7 (21,9%)	7 (30,4%)	
- ГКМП	0 (0,00%)	1 (4,40%)	
- ВВС	0 (0,00%)	1 (4,40%)	

Примітка. Дані представлені у вигляді n (%) або $M \pm SD$. ППТ – площа поверхні тіла, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія, ІКМП – ішемічна кардіоміопатія, ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія, ВВС – вроджена вада серця

Як показано в таблиці 4.1, пацієнти дослідних груп не відрізнялися між собою стосовно демографічних показників. Середній вік пацієнтів складав $46,4 \pm 13,8$ та $43,7 \pm 10,5$ років у першій та другій групі відповідно ($p=0,426$). Гендерний склад обох груп теж майже не відрізнявся: частка чоловіків у першій групі складала 84,4% ($n=27$), жінок – 15,6% ($n=5$); у другій групі на чоловічу стать припадало 79,4% ($n=17$), а на жіночу – 20,6% ($n=6$) ($p=0,872$). Антропометричні показники в обох групах також не різнилились: середній зріст у пацієнтів першої групи складав $1,72 \pm 5,41$ м та $1,69 \pm 5,05$ другої групи ($p=0,104$); маса тіла – $77,3 \pm 11,4$ кг та $82,0 \pm 8,05$ кг у першій та другій групі відповідно ($p=0,119$) [202].

Вихідні показники фракції викиду ЛШ були майже ідентичними у двох групах: у першій він склав $21,4 \pm 3,86\%$, а в другій – $22,5 \pm 4,29\%$ ($p=0,082$). Серед усіх пацієнтів лише двоє в першій групі використовували допоміжні пристрої лівого шлуночка (LVAD) з метою механічної підтримки кровообігу і як міст до трансплантації, що склало 6,25% ($p=0,504$) (табл. 4.1) [202].

Також згідно з даними в таблиці 4.1 пацієнти дослідних груп не відрізнялися між собою стосовно статусу екстреності в листі очікування на трансплантацію серця. Статус III був встановлений одному пацієнту з першої групи (3,1%), статус IV – чотирьом пацієнтам першої групи (12,5%) та трьом пацієнтам другої групи (13,0%). Статус V був наданий лише одному пацієнту з другої групи (4,4%). Найбільша частка пацієнтів була віднесена до статусу VI в листі очікування: 27 пацієнтів (84,4%) і 19 пацієнтів (82,6%) першої та другої групи відповідно ($p=0,742$) [202].

Серед серцевих патологій в обох групах найчастіше виявлялась ДКМП: 25 пацієнтів (78,1%) та 14 пацієнтів (60,8%) в першій та другій групах. Другою по частоті була ІКМП, що склало 21,9% ($n=7$) у першій групі та 30,4% ($n=7$) у другій групі. ГКМП та вроджена вада серця (ВВС) були виявлені лише у двох пацієнтів другої групи, що склало по 4,40% на кожну патологію ($p=0,094$) [202].

Варто зазначити, що у 27 (84,4%) випадках серед першої групи забір донорського органу проводився у медичних закладах міста Києва, у 4 (12,5%) випадках – в межах Київської області та в 1 (3,10%) випадку – у Вінницькій області (рис. 4.1) [202].

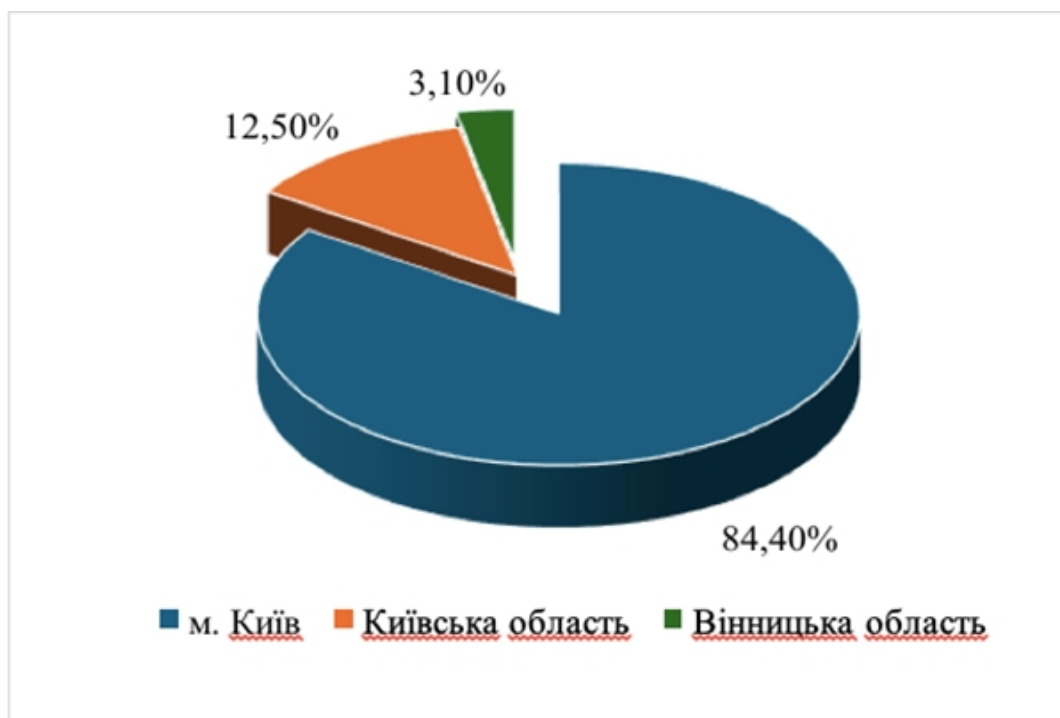


Рис. 4.1 Розподіл пацієнтів першої групи залежно від місця забору донорського органу

Серед пацієнтів другої групи найчастішим місцем проведення трансплантації серця були Луцьк (400 км від нашого центру) та Суми (320 км від нашого центру) по 6 (26,0%) випадків, рідше Львів (550 км від нашого центру), Одеса (500 км від нашого центру) та Полтава (340 км від нашого центру) по 3 (13,0%) випадки у кожному обласному центрі (рис. 4.2) [202].

По одному випадку (4,34%) трансплантація серця проводилась у Житомирі (120 км від нашого центру) та Кропивницькому (320 км від нашого центру) (рис. 4.2) [202].

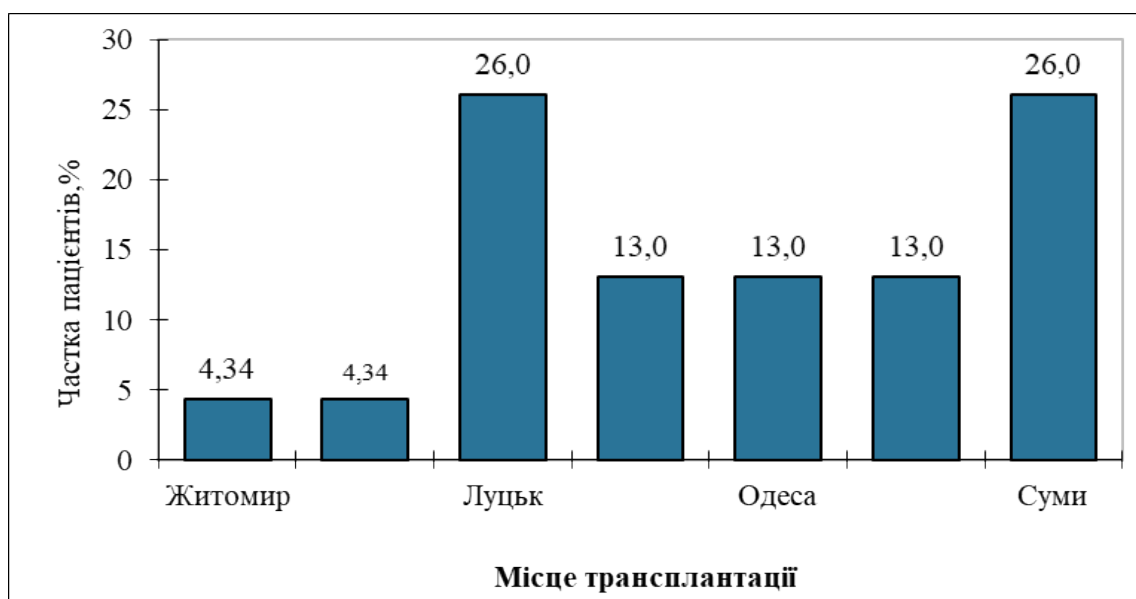


Рис. 4.2 Розподіл пацієнтів другої групи залежно від місця трансплантації

Загалом, тривалість ішемії міокарда достовірно не відрізнялася між групами дослідження ($95,4 \pm 15,3$ проти $90,3 \pm 10,8$ хв, $p=0,167$), хоча в пацієнтів другої групи спостерігалася тенденція до її зниження (рис. 4.3) [202].

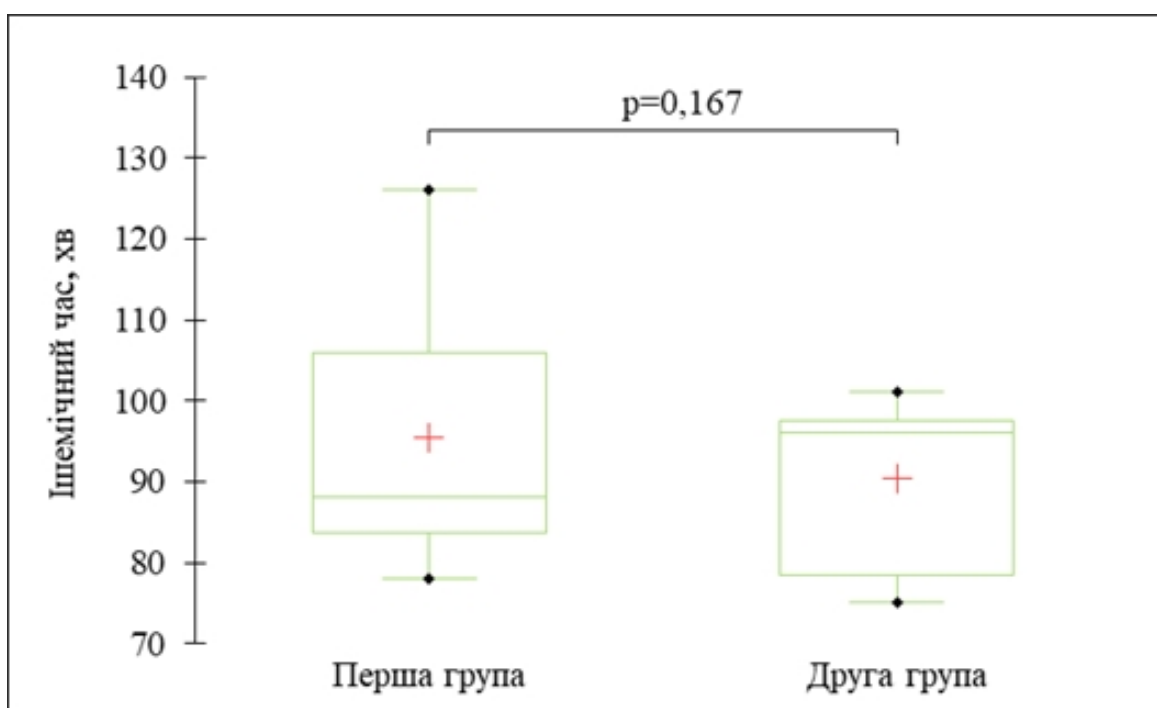


Рис. 4.3 Середня тривалість ішемічного часу донорського серця залежно від групи дослідження

У двох пацієнтів першої групи (6,3%) та у 3 пацієнтів другої групи (13,0%) з метою відлучення від штучного кровообігу у зв'язку з гострою дисфункцією донорського серця після включення його у кровотік використовувалась екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) ($p=0,639$). Більше того між групами дослідження також статистично значуще не відрізнялася тривалість госпіталізації ($27,1 \pm 9,67$ проти $23,2 \pm 8,82$ діб, $p=0,137$) (рис. 4.4) [202].

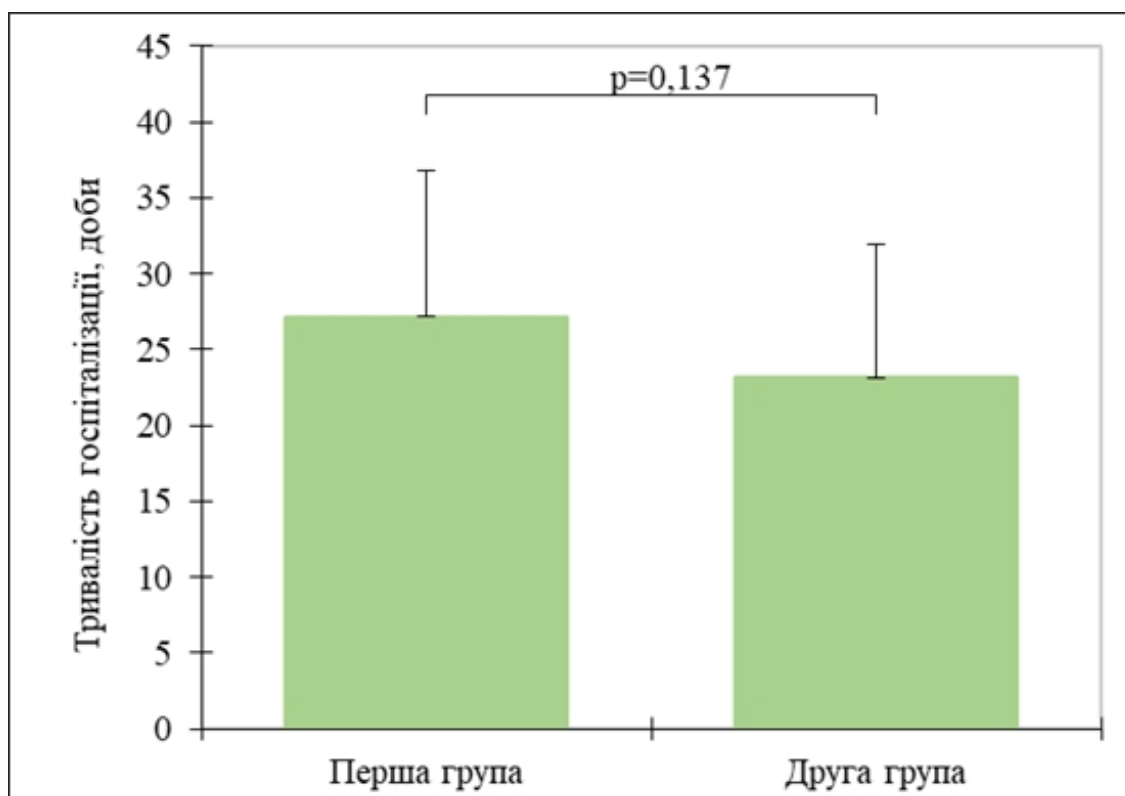


Рис. 4.4 Середня тривалість госпіталізації залежно від групи дослідження

Госпітальне виживання складало $93,8 \pm 4,28\%$ серед пацієнтів першої та $91,3 \pm 5,87\%$ у пацієнтів другої групи, причому проведений log-rank тест не виявив статистично значущої відмінності між групами щодо виживання ($p=0,408$) [202].

У свою чергу, згідно з кривою Каплан-Майєра 12-місячне виживання у групах дослідження складало $87,5 \pm 5,84\%$ проти $86,9 \pm 7,02\%$, причому також без достовірної різниці між групами дослідження ($p=0,375$) (рис. 4.5) [202].

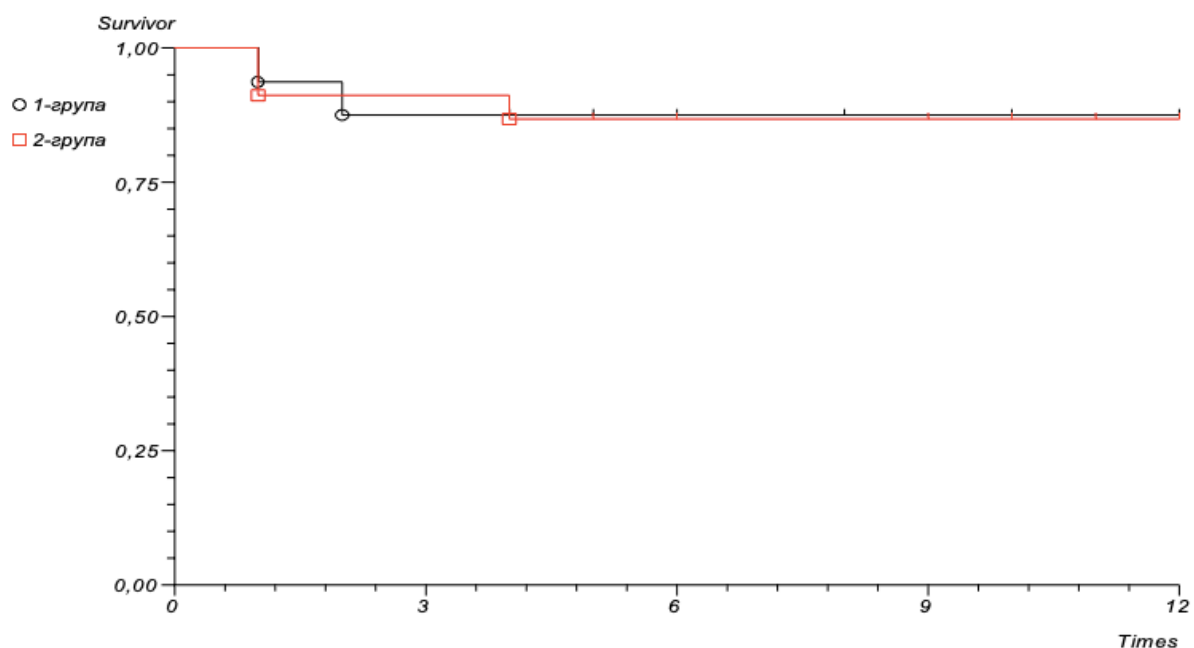


Рис. 4.5 Крива Каплан-Майєра 12-місячного виживання у пацієнтів після трансплантації серця

Отже, як показує наш досвід, використання методики транспортування реципієнта до донора дозволило не лише скоротити тривалість ішемії донорського серця, але й характеризувалося схожим рівнем госпітального та 12-місячного виживання, що дозволяє ефективно застосовувати дану методику в умовах військового часу при забороні на використання авіації [202].

Резюме: Війна змінила розвиток трансплантології в Україні. Закриття повітряного простору, неможливість використання санітарної авіації, неможливість імплантації механічних засобів підтримки кровообігу, обмеження в пересуванні як пацієнтів, так і лікарів створило проблему в здійсненні трансплантологічної допомоги, особливо в регіонах, які знаходяться в прифронтових зонах. З'явилася нова група пацієнтів - військовослужбовці, які під час служби отримали захворювання, що потребує лікування методом трансплантації.

В даному аналізі вивчалась ефективність транспортування реципієнта до донора з метою зниження тривалості холодової ішемії міокарда для здійснення подальшої трансплантації серця в умовах неможливості використання авіації для перевезення донорського органу до реципієнта. У дане дослідження було включено 55 пацієнтів, яким в період з лютого 2022 року по січень 2024 року здійснено ортотопічну трансплантацію серця. Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від місця виконання оперативного втручання: до першої групи входили 32 пацієнти, яким здійснено трансплантацію серця в ДУ «Інститут серця МОЗ України», а до другої – 23 пацієнти, яким була виконана трансплантація в регіональних центрах України.

Продемонстровано, що тривалість ішемії міокарда статистично значуще не відрізнялася між групами дослідження. Крім того, достовірної різниці не було виявлено серед пацієнтів двох груп по госпітальному виживанню ($93,8 \pm 4,28\%$ серед пацієнтів першої групи проти $91,3 \pm 5,87\%$ серед пацієнтів другої групи, $p=0,408$). Аналіз кривої Каплан-Майєра продемонстрував майже ідентичні результати 12-місячного виживання в обох групах дослідження ($p=0,375$).

Наші результати підтверджують, що даний метод є хорошою альтернативою в умовах військового стану для проведення успішних трансплантацій з високим коефіцієнтом виживаності.

Результати даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Kovtun G, Shpachuk A, Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B. Organization of transplantation assistance through transportation of the recipient to the regional explantation base for heart transplantation. East Ukr Med J. 2024;12(2) DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\)](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2)).
2. Тодуров Б.М. , Чайковська С.М., Ковтун Г.І., Montgomery R., Dellgren G. Трансплантація серця в Україні: досвід одного центру. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2024; 13 (6): 6-17.
3. Тодуров Б., Ковтун Г., Чайковська С., Судакевич С., Канюра О. Клінічний випадок виконання ортотопічної трансплантації серця у пацієнта з додатковою лівою верхньою порожнистою веною. Клінічна та профілактична медицина, No 4(34)/2024, ст. 88-93.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НОРМОТЕРМІЧНОЇ РЕГІОНАРНОЇ ПЕРФУЗІЇ У ДОНОРІВ ЗІ СМЕРТЮ МОЗКУ

У цьому розділі проведено аналіз ефективності застосування 12 випадків нормотермічної перфузії (НРП) з метою зниження потреби донорів у інотропних препаратах, нормалізації водно-електролітного та кислотно-основного стану. Показаннями до використання НРП у цих випадках була потреба донорів у норадреналіні понад 1 мкг/кг/год для підтримання артеріального тиску вище 50 мм рт. ст. Крім того, у розділі представлено аналіз ефективності ортотопічної трансплантації серця від донорів після застосування НРП. Для виконання даних завдань проводився аналіз вихідного стану донорів та реципієнтів, результатів їх імунологічної сумісності, безпосередніх результатів НРП (а саме аналіз гемодинамічних показників, показників водно-електролітного та кислотно-основного стану донорів кожні 30 хв НРП), інтраопераційних результатів (тривалість ішемії донорського органа, потреба в інотропах та механічній підтримці для відлучення від апарату штучного кровообігу після трансплантації серця), ранніх післяопераційних (тривалість ШВЛ, тривалість перебування у ВІТ, потреба у інотропах та замісній нирковій терапії, тривалість госпіталізації, госпітальну летальність) та пізніх післяопераційних результатів (однорічне виживання).

Результати даного розділу висвітлено у 9 таблицях та у 24 рисунках.

5.1 Характеристика донорів, яким проводилася нормотермічна регіонарна перфузія

В період з грудня 2019 по жовтень 2024 року командою з трансплантації серця ДУ «Інститут серця МОЗ України» було проведено 106 трансплантацій

серця від донорів з констатованою смертю мозку. У 12 (11,3%) випадках для прекондиціонування донорів застосовувалася нормотермічна регіонарна перфузія. Характеристика антропометричних та демографічних показників у донорів, у яких застосовувалась НРП, наведена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристика антропометричних та демографічних показників у донорів

	Донори (n=12)
Вік, роки	46,5 (36,0-58,8)
Стать, n (%)	
- Чоловіча	7 (58,3%)
- Жіноча	5 (41,7%)
Зріст, см	178,0±4,19
Маса тіла, кг	80,4±10,5
ІМТ, кг/м ²	25,4±3,51
ППТ, м ²	1,85±0,17

Примітки. Дані представлені у вигляді n (%) або M±SD. ІМТ – індекс маси тіла; ППТ – площа поверхні тіла

Медіана віку донорів складала 46.5 (36.0-58.75) років, причому 7 (58,3%) із них були чоловічої статі (табл. 5.1). Середні значення антропометричних показників становили: зріст – 178,0±4,19 см, маса тіла – 80,4±10,5 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 25,4±3,51 кг/м², площа поверхні тіла (ППТ) – 1,85±0,17 м².

Розподіл пацієнтів залежно від групи крові за системою АВО представлено на рис. 5.1.

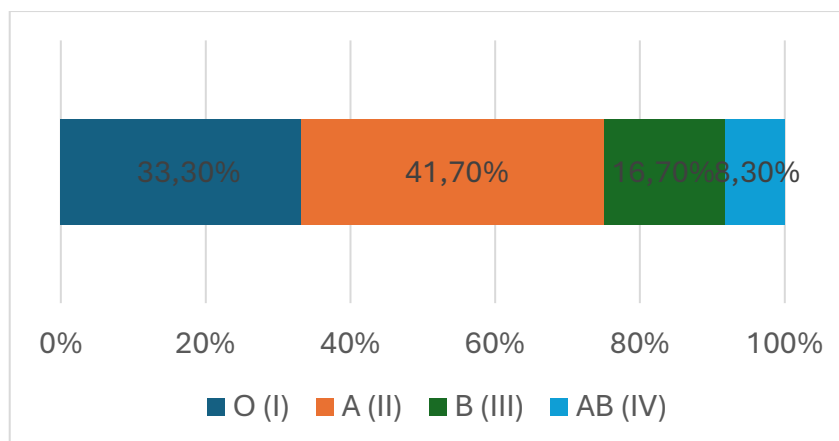


Рис. 5.1 Розподіл донорів залежно від групи крові за системою ABO

Основними причинами смерті мозку виступав інсульт: у 6 (50,0%) випадках ішемічного генезу та у 5 (41,70%) випадках геморагічного (рис. 5.2).

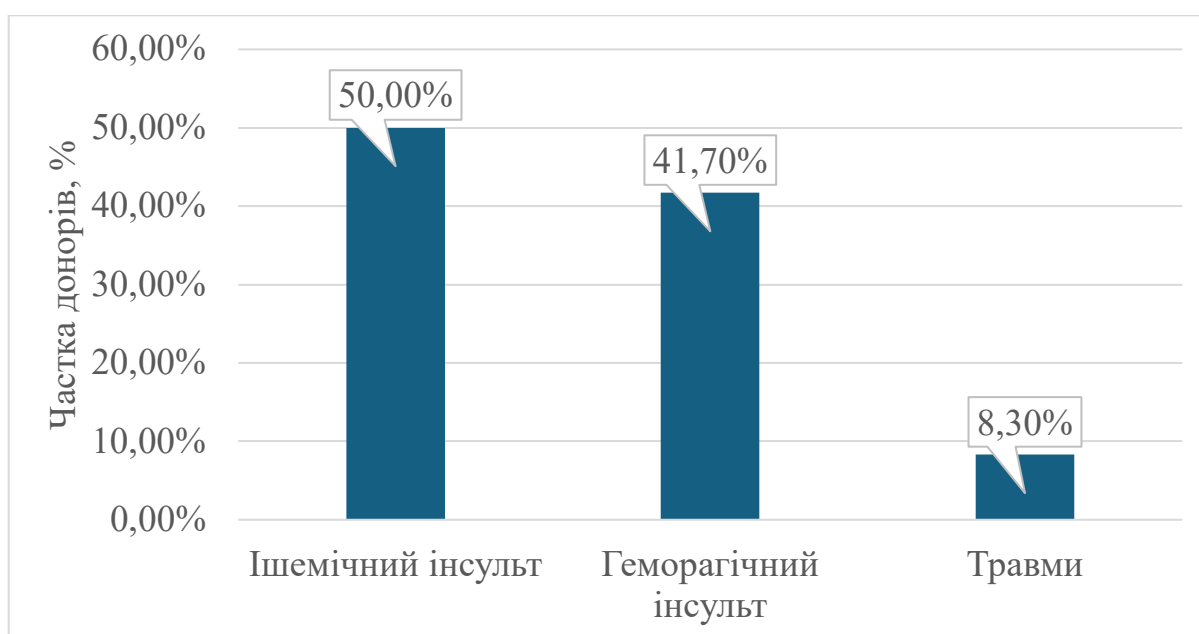


Рис. 5.2 Розподіл донорів залежно від причин смерті мозку

За даними ЕхоКГ фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у реципієнтів, що потребували НРП, складала $52,2 \pm 6,21\%$ (від 42% до 63%) (рис. 5.3).

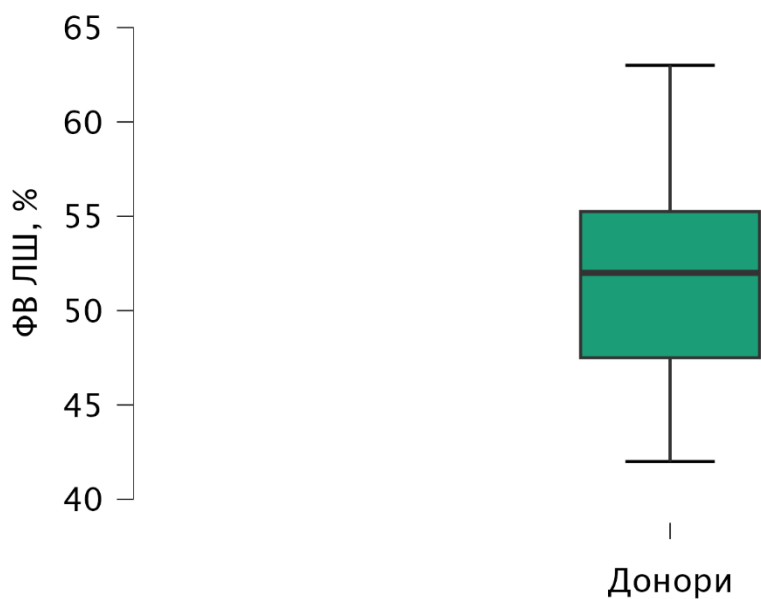


Рис. 5.3. Фракція викиду лівого шлуночка у донорів

У свою чергу кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ) у даної когорти виявлявся на рівні $102 \pm 6,96$ мл (від 91 мл до 113 мл) (рис. 5.4).

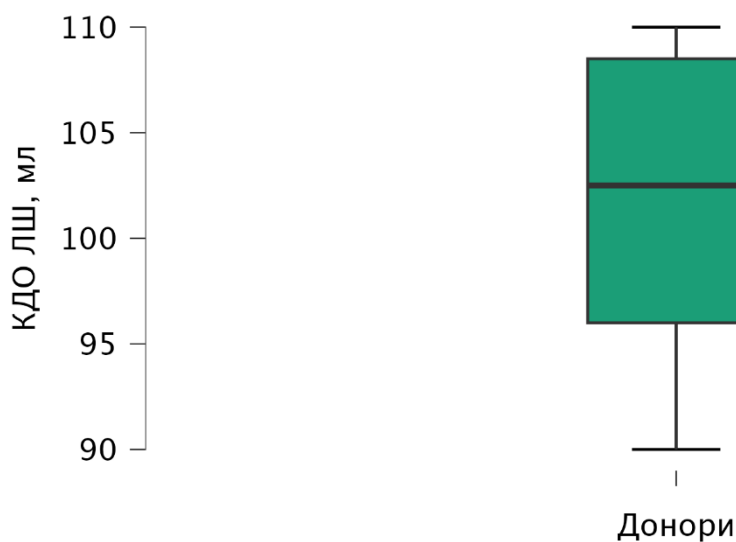


Рис. 5.4 Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка у донорів

До вилучення донорських органів медіана тривалості перебування у ВІТ складала 4,5 (2;7,25) діб (від 1 до 15 діб) (рис. 5.5).

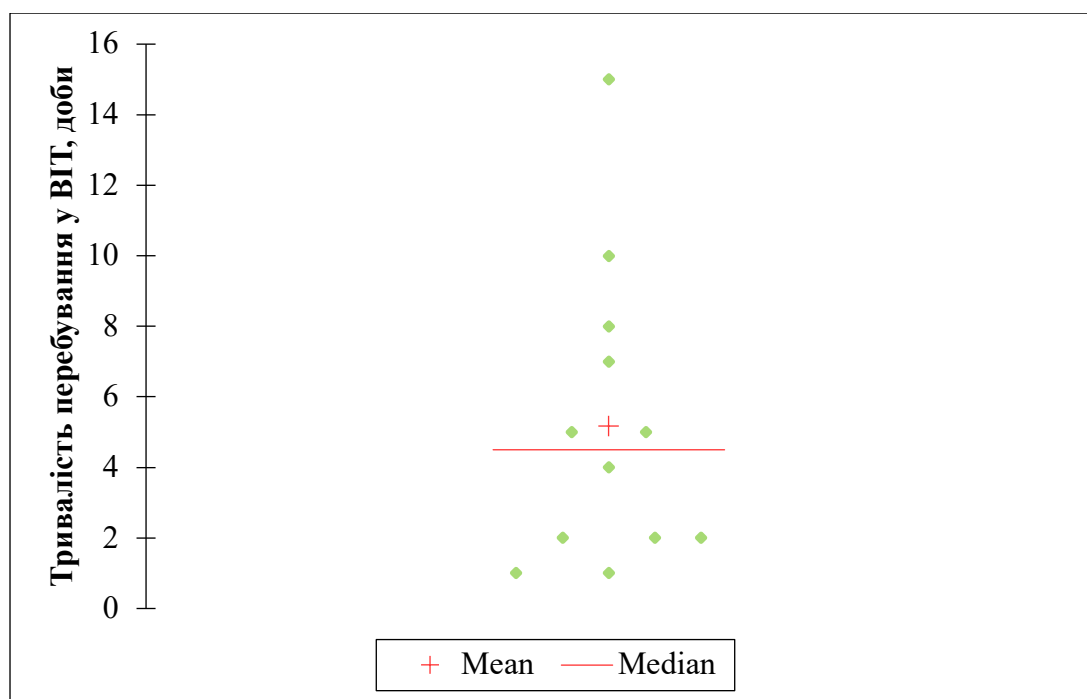


Рис. 5.5 Тривалість перебування у ВІТ, доби

Пікові дози норадреналіну, які застосовувалися для підтримки гемодинаміки у донорів до підключення НРП, склали $1,38 \pm 0,07$ мкг/кг/год. Варто зазначити, що у двох (16,7%) донорів проводилася серцево-легенева реанімація у зв'язку з зупинкою серця в анамнезі.

5.2 Характеристика реципієнтів, яким було проведено ортотопічну трансплантацію серця від донорів з нормотермічною регіонарною перфузією

У 12 (100,0%) випадків реципієнтами виступали чоловіки, медіана віку яких складала 43,5 (37,0-54,5) років (від 16 до 68 років) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Характеристика антропометричних та демографічних показників у
реципієнтів**

	Реципієнти (n=12)
Вік, роки	43,5 (37,0-54,5)
Стать, n (%)	
- Чоловіча	12 (100,0%)
- Жіноча	0 (0,00%)
Маса тіла, кг	80,4±12,7
Ріст, см	174±5,90
ІМТ, кг/м ²	26,4±3,78

Примітки. Дані представлені у вигляді n (%) або M±SD. Вік представлено у вигляді Me (QI-QIII). ІМТ – індекс маси тіла.

Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) у реципієнтів складало 26,4±3,78 кг/м², від 20,9 кг/м² до 31,1 кг/м² (табл. 5.2).

Варто також зазначити, що за даними анамнезу у 3 (25,0%) реципієнтів були попередні кардіохірургічні втручання, у 4 (33,3%) – визначалися черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) та ще у 4 (33,3%) було імплантовано кардіостимулятор (рис. 5.6).

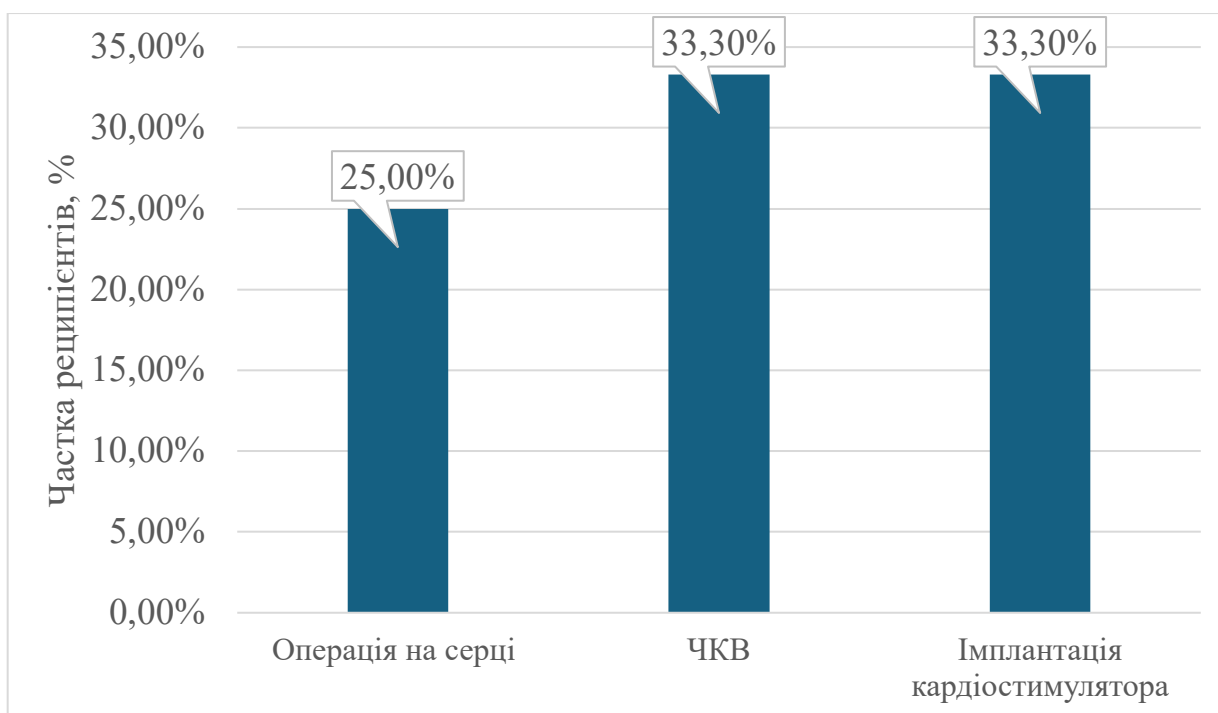


Рис. 5.6 Попередні кардіохірургічні та інтервенційні втручання в анамнезі у реципієнтів. ЧКВ – черезшкірні коронарні втручання.

Найчастішим супутнім захворюванням у реципієнтів виявлялася артеріальна гіпертензія у 7 (58,30%) пацієнтів, у 2 (16,7%) реципієнтів виявлявся цукровий діабет та ще у 2 (16,7%) ожиріння (рис. 5.7).

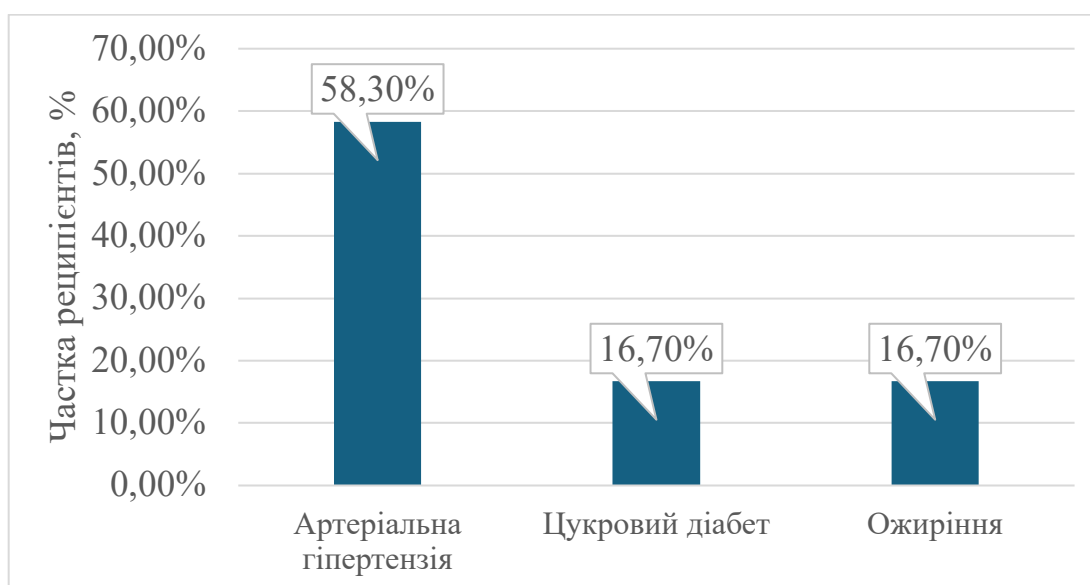


Рис. 5.7 Розподіл реципієнтів залежно від наявності супутніх захворювань

Розподіл пацієнтів залежно від групи крові за системою АВО представлено на рис. 5.8.

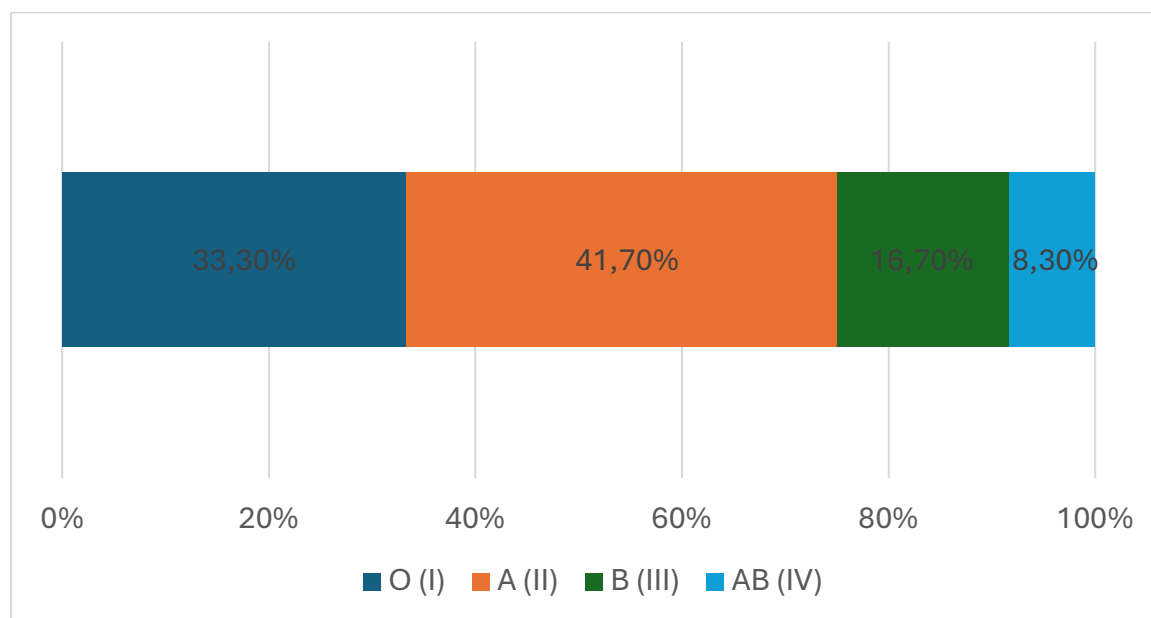


Рис. 5.8 Розподіл реципієнтів залежно від групи крові за системою АВО

Найчастішою причиною термінальної стадії хронічної серцевої недостатності виявлялася ДКМП у 8 (66,7%) реципієнтів, рідше – ІКМП у 4 випадках (рис. 5.9).

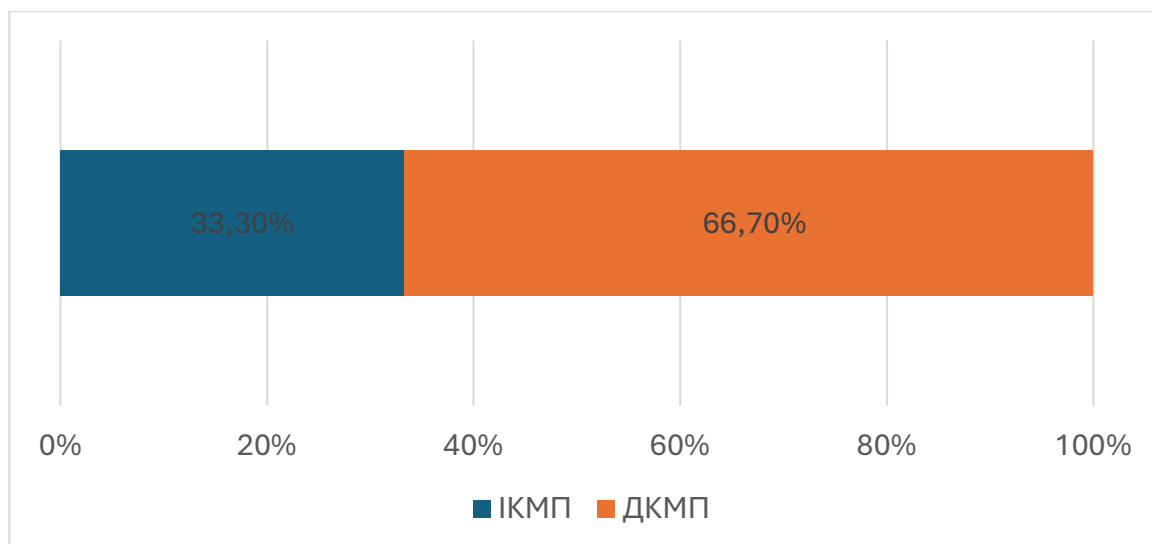


Рис. 5.9 Розподіл реципієнтів залежно від причини термінальної серцевої недостатності. Примітки. ІКМП – ішемічна кардіоміопатія; ДКМП – ділятаційна кардіоміопатія.

Усі реципієнти (100%) потребували моста до проведення ортотопічної трансплантації серця. У 9 (75,0%) випадках мостом до ОТС виступало застосування інторопних препаратів, у 2 (16,7%) випадках – внутрішньоаортального балонного контрпульсатора (ВАБК) та в 1 (8,30%) випадку – екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) (рис. 5.10).

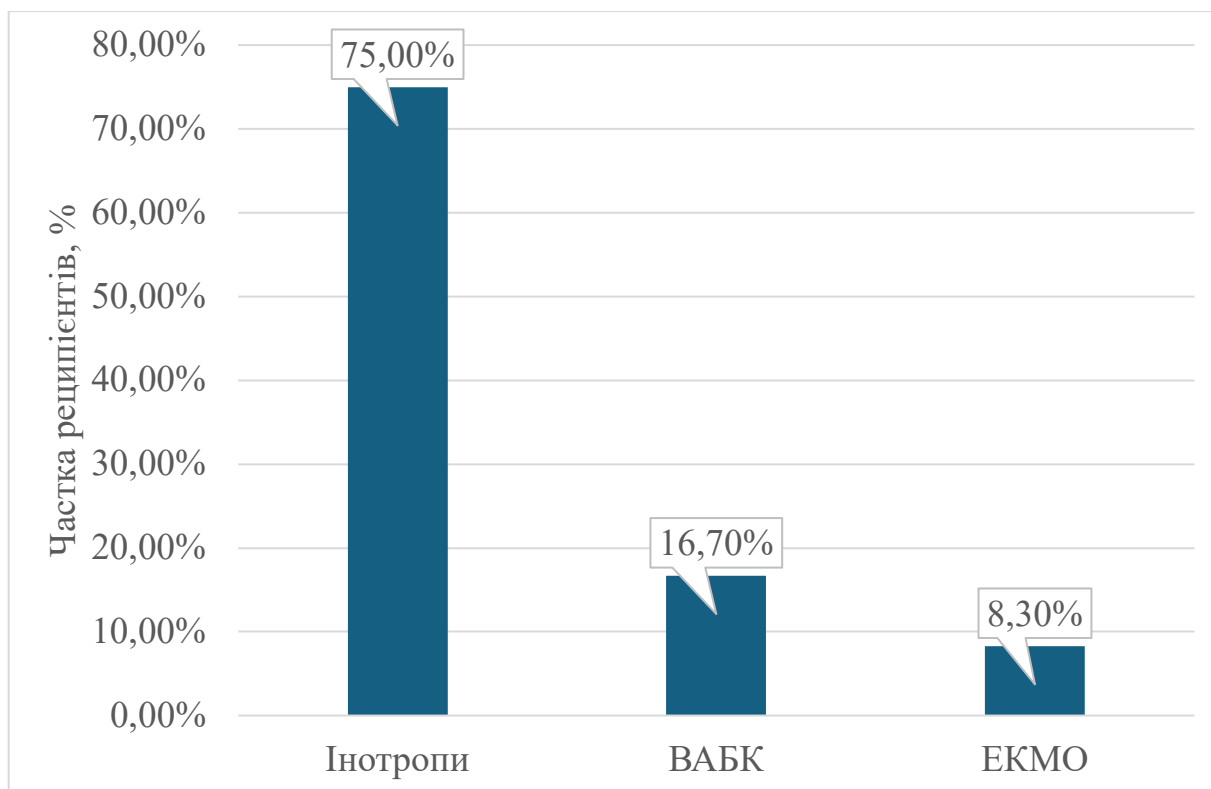


Рис. 5.10 Розподіл реципієнтів залежно від «моста» до трансплантації серця, який застосовувався. Примітки. ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Дані ЕхоКГ у реципієнтів відповідали термінальній стадії хронічної серцевої недостатності. Зокрема, у реципієнтів відзначалися істотно знижені ФВЛШ – 19% (12%-27%), серцевий викид (СВ) – 2,5 (2,1-3,7) л/хв та серцевий індекс (СІ) – 1,52 (1,31-2,25) л/хв/м², а показники кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка (КСО ЛШ) та кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) були значно підвищені (179 (109-312) та 297 (170-520) відповідно) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Гемодинамічні показники та показники серцевої скоротливості у
реципієнтів до ортотопічної трансплантації серця**

	Реципієнти (n=12)
ФВ ЛШ, %	19 (12-27)
САТ, мм рт ст	90 (85-100)
ДАТ, мм рт ст	65 (60-75)
АТср, мм.рт.ст.	70 (60-70)
Тиск у ЛА, мм рт ст	51 (25-73)
КДО ЛШ, мл	297 (170-520)
КСО ЛШ, мл	179 (109-312)
Тиск у ПШ, мм рт ст	16 (7-21)
СВ, л/хв	2,5 (2,1-3,7)
СІ, л/хв/м ²	1,52 (1,31-2,25)
Легеневий судинний опір, Од Вуда	20 (17,5-25,5)
ТЗЛА, мм рт ст	25 (20-30)

Примітки. Дані представлені у вигляді Ме (QI-QIII). ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка, КСО ЛШ – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка, ЛА – легенева артерія, ПШ – правий шлуночок, САТ - систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, Атср – середній артеріальний тиск, СВ – серцевий викид, СІ – серцевий індекс, ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії.

Загальна тривалість перебування реципієнтів на листі очікування з приводу трансплантації серця складала 10 (4-17) місяців. Троє реципієнтів (25,0%) характеризувалися високим статусом на листі очікування за рахунок наявності механічних пристроїв підтримки кровообігу (ВАБК (2 випадки) та ЕКМО (1 випадок)).

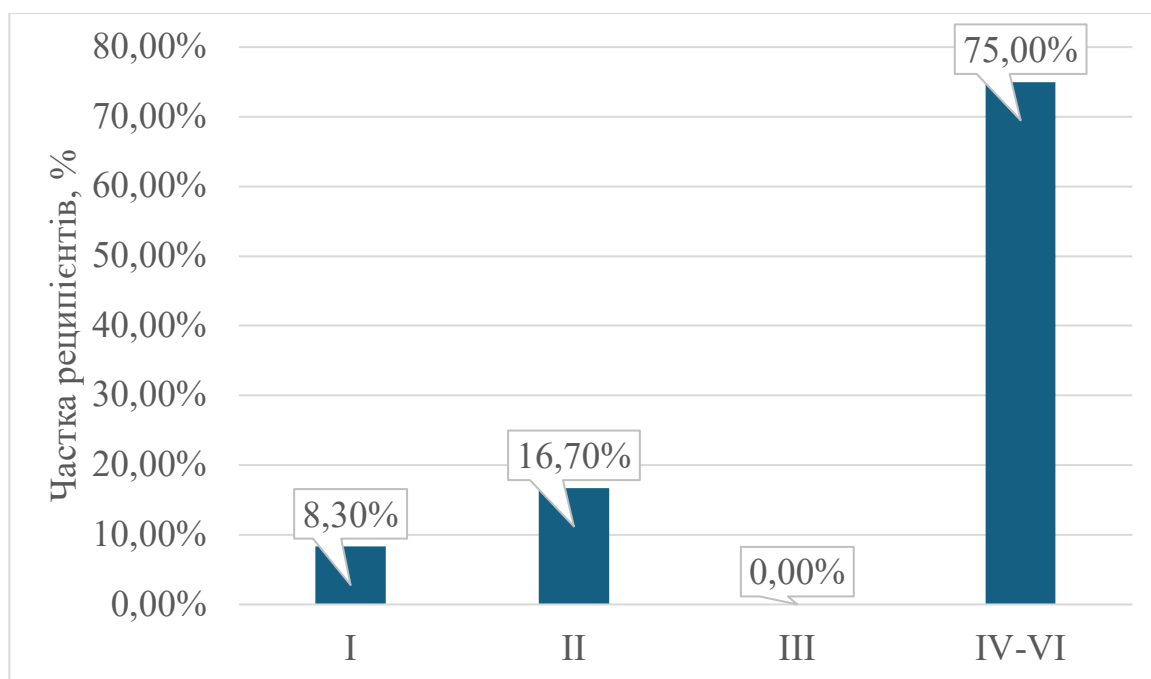


Рис. 5.11 Розподіл реципієнтів залежно від статусу на листку очікування

5.3 Аналіз пар донор-реципієнт щодо імунологічної сумісності

Залежно від статевої приналежності, у парах донор-реципієнт чоловіки виступали донорами для реципієнтів, які у 100% випадків були чоловіками, у 7 випадках (58,3%), тоді як жінки – у 5 випадках (41,7%) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Пари донор-реципієнт залежно від статі

Донор \ Реципієнт	Чоловік (n=7)	Жінка (n=5)
Чоловік (n=12)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
Жінка (n=0)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Аналіз пар донор-реципієнт залежно від групи крові показав, що найчастіше виконувалася трансплантація серця з II (A) групою крові – у 5 випадках (41,7%) та I (O) групи – у 4 випадках (33,3%). Рідше проводилася

трансплантація серця з групами крові III (B) групи – у 2 випадках (16,7%) та IV (AB) групи – в 1 випадку (8,30%) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Пари донор-реципієнт залежно від групи крові

Донор Реципієнт	I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I (O)	4 (33,3%)	-	-	-
II (A)	-	5 (41,7%)	-	-
III (B)	-	-	2 (16,7%)	-
IV (AB)	-	-	-	1(8,30%)

За результатами крос-матч тесту, у 9 (75,0%) випадків між парами донор-реципієнт виявлявся негативний крос-матч (до 10% мертвих клітин), у 2 (16,7%) випадках сумнівно негативний (до 20% мертвих клітин) та у 1 (8,30%) слабо позитивний (до 50% мертвих клітин) (рис. 5.12).

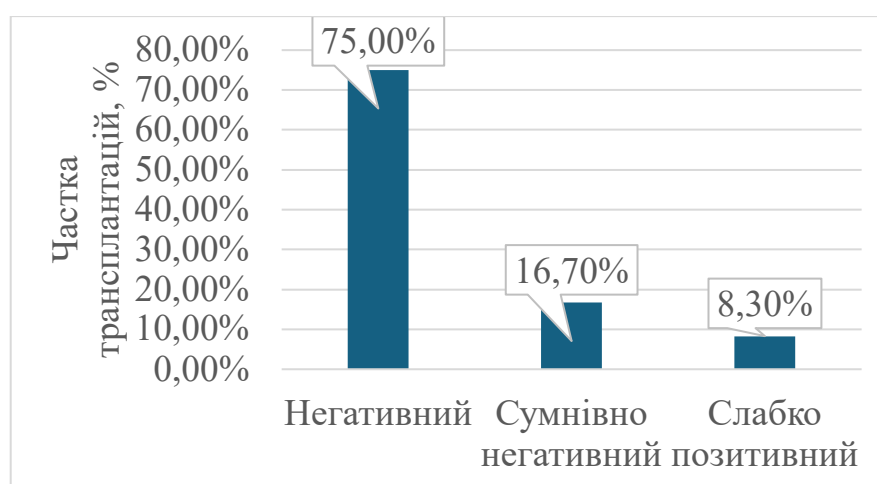


Рис. 5.12 Розподіл трансплантацій серця залежно від результатів крос-матч тесту

5.4 Динаміка показників гемодинаміки, кислотно-основного та газового складу крові при використанні нормотермічної регіонарної перфузії

Загалом тривалість нормотермічної регіонарної перфузії складала 124.5 ± 10.1 хв. Усі донори до підключення НРП характеризувалися розвитком метаболічного ацидозу, гіперкаліємією та гіперлактатемією. Динаміка показників кислотно-основного та водно-електролітного стану під час нормотермічної регіонарної перфузії наведена у таблиці 4.6.

Як бачимо з таблиці 4,6, за результатами дисперсійного аналізу проведення НРП характеризувалося нормалізацією кислотно-основного стану, зокрема достовірним зростанням рН ($p < 0.001$) з $6,98 \pm 0,09$ до початку НРП до $7,43 \pm 0,02$ при виході з НРП (рис. 5.13).

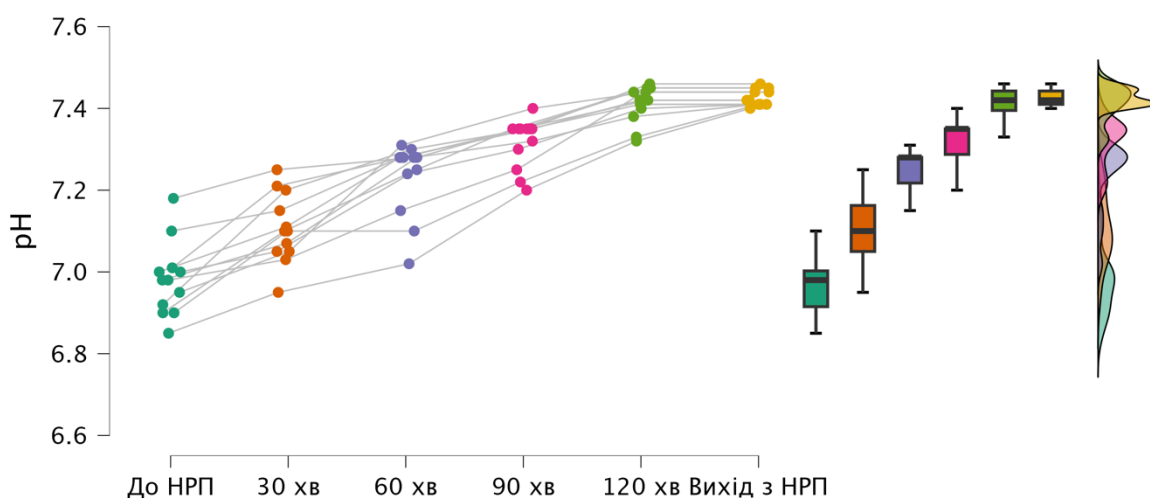


Рис. 5.13 Динаміка рН у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Виявлене зростання рН було обумовлене в першу чергу достовірною позитивною динамікою надлишку основ під час НРП з $-6,79 \pm 3,29$ ммоль/л до проведення НРП до $0,34 \pm 0,78$ ммоль/л при виході з НРП ($p < 0.001$) (див. рис. 5.14).

Таблиця 5.6

Динаміка показників кислотно-основного та водно-електролітного стану під час нормотермічної регіонарної перфузії

Показники	До НРП	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	Вихід з НРП	p
pH	6,98±0,09	7,11±0,09	7,23±0,09	7,32±0,06	7,41±0,05	7,43±0,02	<0,001
pCO ₂ , мм рт.ст.	58,3±4,55	51,4±3,01	43,6±2,78	37,8±3,39	42,0±2,30	38,5±1,62	<0,001
pO ₂ , мм рт.ст.	72,8±6,27	78,1±5,91	83,5±3,66	89,3±1,91	91,8±1,36	94,8±1,50	<0,001
Гемоглобін, г/дл	10,7±1,56	9,36±0,91	9,71±1,15	9,83±1,04	1,01±1,07	10,4±1,14	0,105
K ⁺ , ммоль/л	5,76±0,39	5,32±0,34	4,82±0,29	4,43±0,18	4,40±0,19	4,53±0,22	0,003
Na ⁺ , ммоль/л	150,3±4,15	148,8±4,61	147,8±4,10	145,1±3,84	146,3±4,19	147,8±6,24	0,085
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,88±0,11	0,85±0,11	0,89±0,14	0,90±0,14	0,89±0,17	0,91±0,18	0,149
Cl ⁻ , ммоль/л	102,1±7,25	104,4±4,71	103,8±10,4	105,5±13,5	103,4±8,93	102,6±11,4	0,211
Глюкоза, ммоль/л	7,45±4,27	6,38±2,51	5,62±1,06	4,83±0,66	4,76±0,59	4,81±0,72	<0,001
Лактат, ммоль/л	10,4±2,91	8,35±2,11	6,05±1,65	4,56±1,21	3,29±0,90	1,57±0,33	<0,001
Білірубін, мкмоль/л	31,6±4,31	28,34±5,81	27,9±7,93	28,9±6,91	29,5±8,24	29,9±8,32	0,374
p ₅₀ , мм рт.ст.	31,2±7,13	30,8±5,31	29,8±5,78	27,7±6,13	26,8±5,63	26,0±6,41	<0,001
cBASE, ммоль/л	-6,79±3,29	-4,42±3,31	-2,77±1,60	-1,34±0,65	-0,93±0,37	0,34±0,78	<0,001
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	14,3±2,06	15,6±3,91	17,5±4,53	19,0±3,44	22,8±5,37	23,2±4,82	<0,001

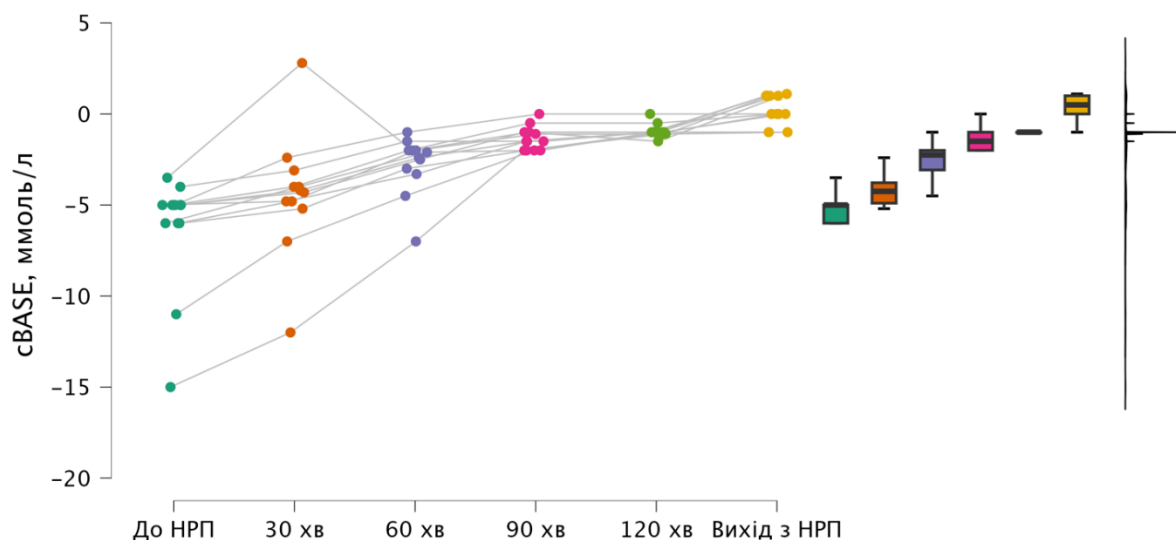


Рис. 5.14 Динаміка надлишку основ у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

З іншої сторони важливим було також для нормалізації рН підвищення концентрації йонів гідрокарбонату (HCO_3^-) з $14,3 \pm 2,06$ ммоль/л до проведення НРП до $23,2 \pm 4,82$ ммоль/л при виході з НРП ($p < 0.001$) (рис. 5.15).

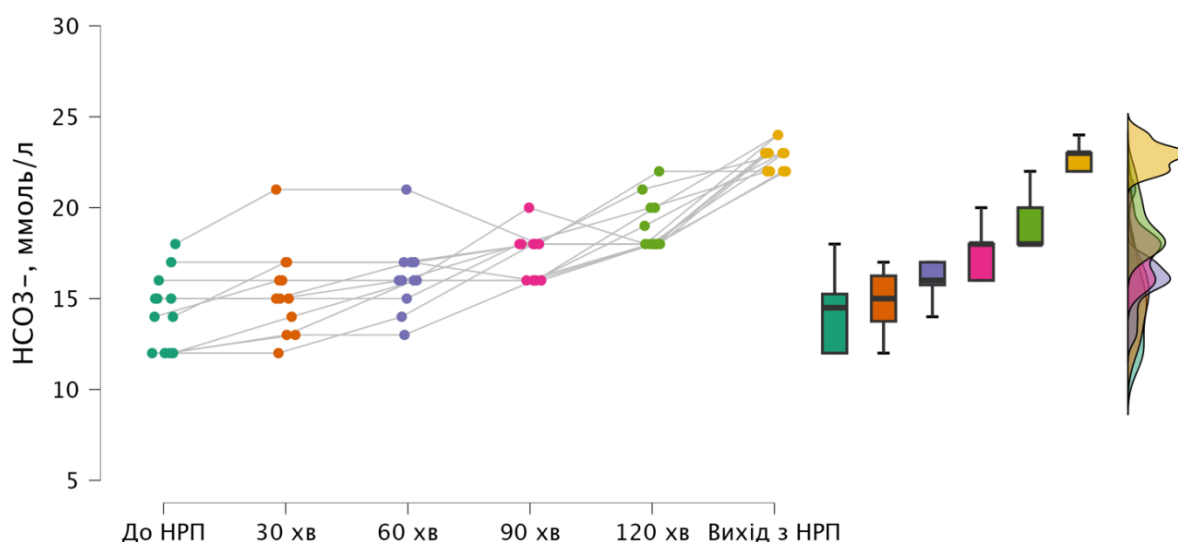


Рис. 5.15 Динаміка HCO_3^- у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Крім того, у дослідженні встановлено достовірне зростання парціального тиску кисню (pO_2) в артеріальній крові з $72,8 \pm 6,27$ мм рт.ст. до початку НРП до $94,8 \pm 1,50$ мм рт.ст. при виході з НРП ($p < 0.001$) (рис. 5.16).

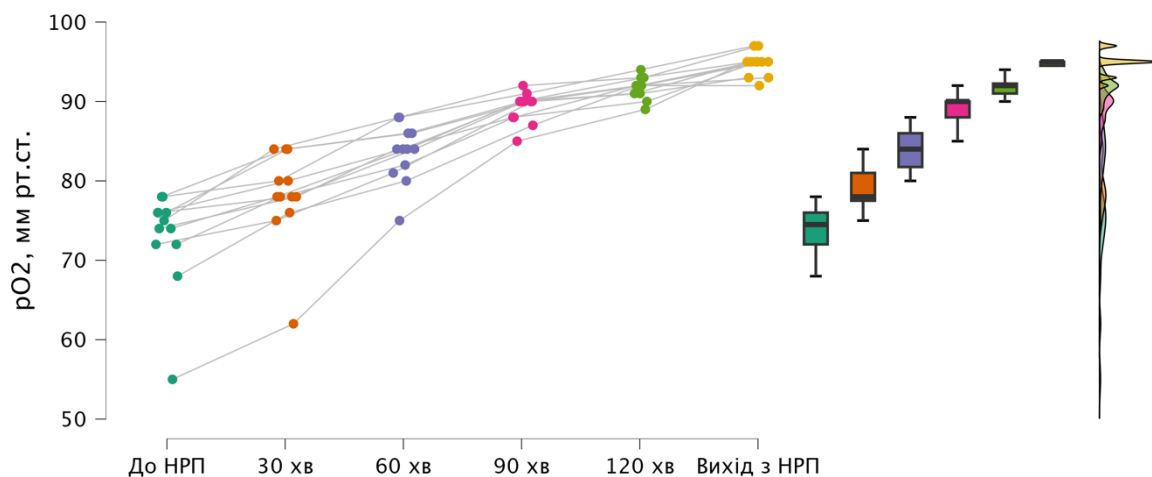


Рис. 5.16 Динаміка pO_2 у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

В той же час, нами відзначалося достовірне зниження парціального тиску вуглекислого газу (pCO_2) в артеріальній крові з $58,3 \pm 4,55$ мм рт.ст. до початку НРП до $38,5 \pm 1,62$ мм рт.ст. при виході з НРП ($p < 0.001$) (рис. 5.17).

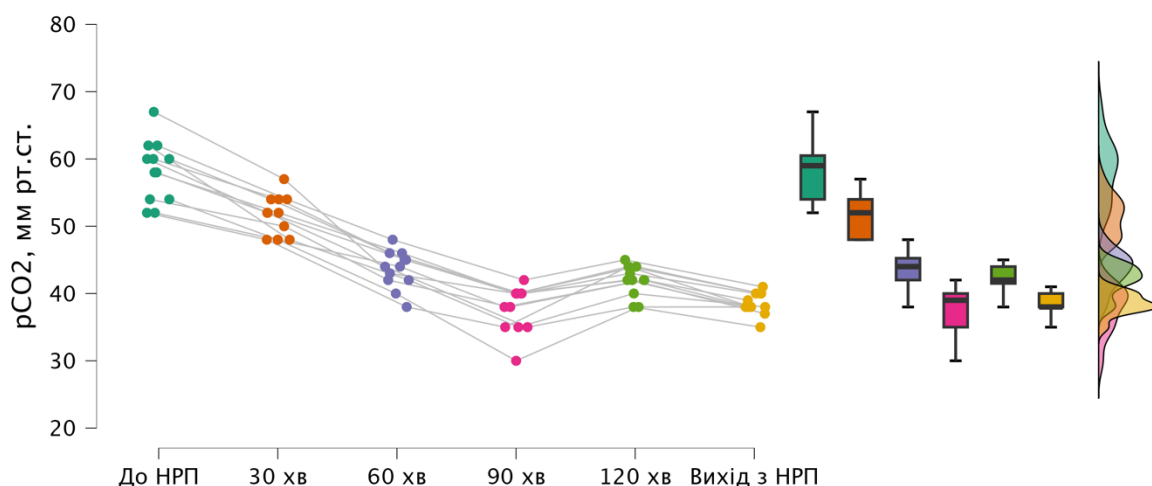


Рис. 5.17 Динаміка pCO_2 у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Впродовж НРП нами проводилась корекція водно-електролітних показників, що супроводжувалося нормалізацією рівня калію з $5,76 \pm 0,39$ до НРП до $4,53 \pm 0,22$ ммоль/л при виході з НРП ($p=0,003$) (рис. 5.18).

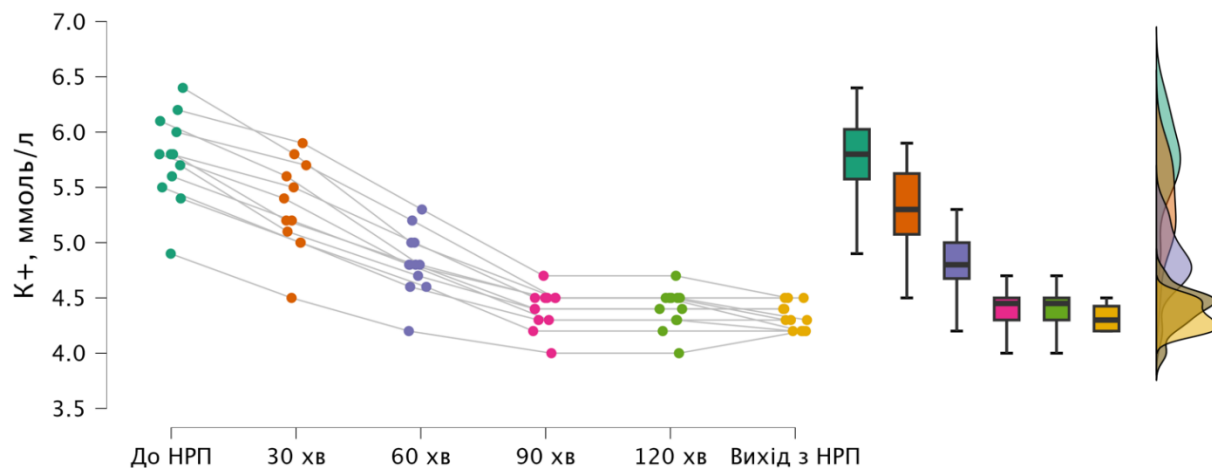


Рис. 5.18 Динаміка K^+ у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Також у можна відмітити достовірне зниження рівня глюкози у крові донорів під час НРП, зокрема до НРП рівень глюкози складав $7,45 \pm 4,27$ ммоль/л, тоді як після – $4,81 \pm 0,72$ ммоль/л (рис. 5.19).

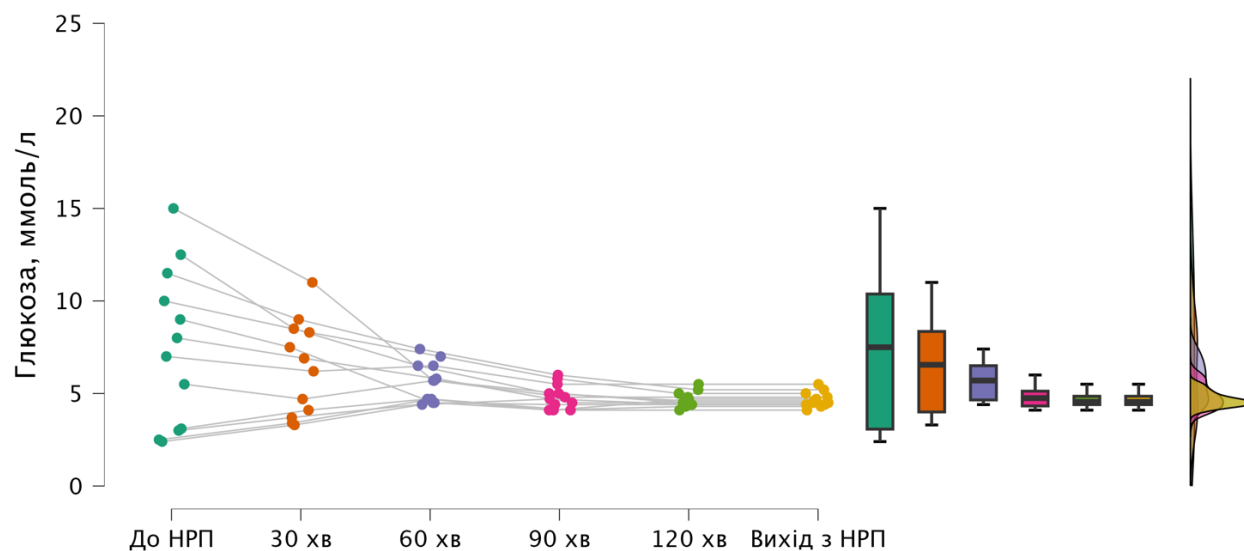


Рис. 5.19 Динаміка глюкози у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Більше того застосування НРП дозволило достовірно знизити вихідні рівні лактату з $10,4 \pm 2,91$ ммоль/л до $1,57 \pm 0,33$ ммоль/л ($p < 0.001$) (рис. 5.20).

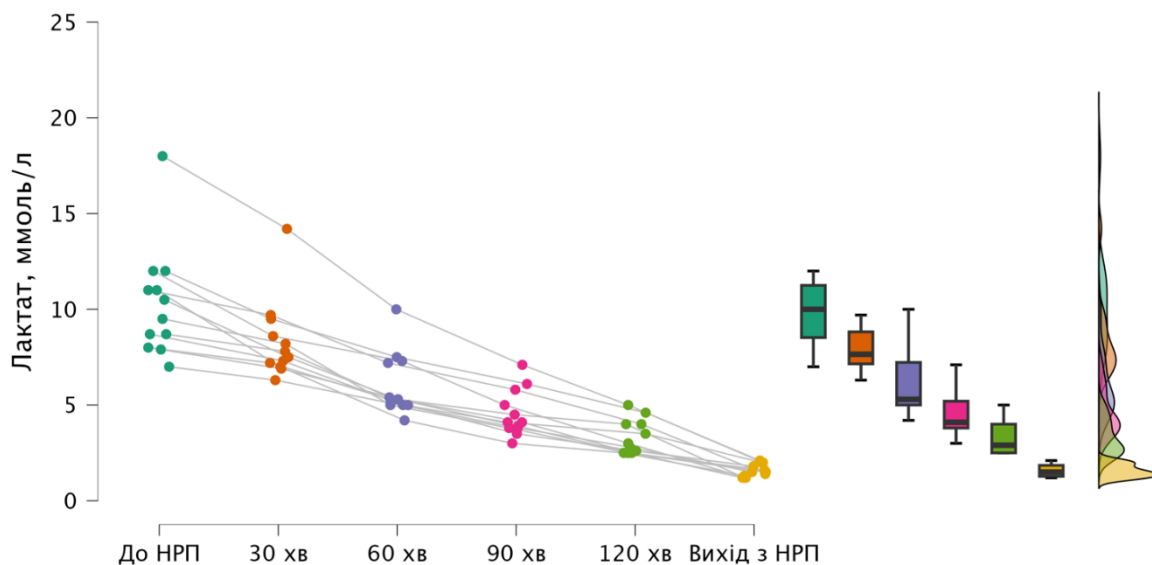


Рис. 5.20 Динаміка лактату у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Варто зазначити, що застосування НРП також супроводжувалося нормалізацією кривої дисоціації оксигемоглобіну, що супроводжувалося достовірним зниженням p_{50} під час НРП з $31,2 \pm 7,13$ мм рт.ст. до $26,0 \pm 6,41$ мм рт.ст. (рис. 5.21).

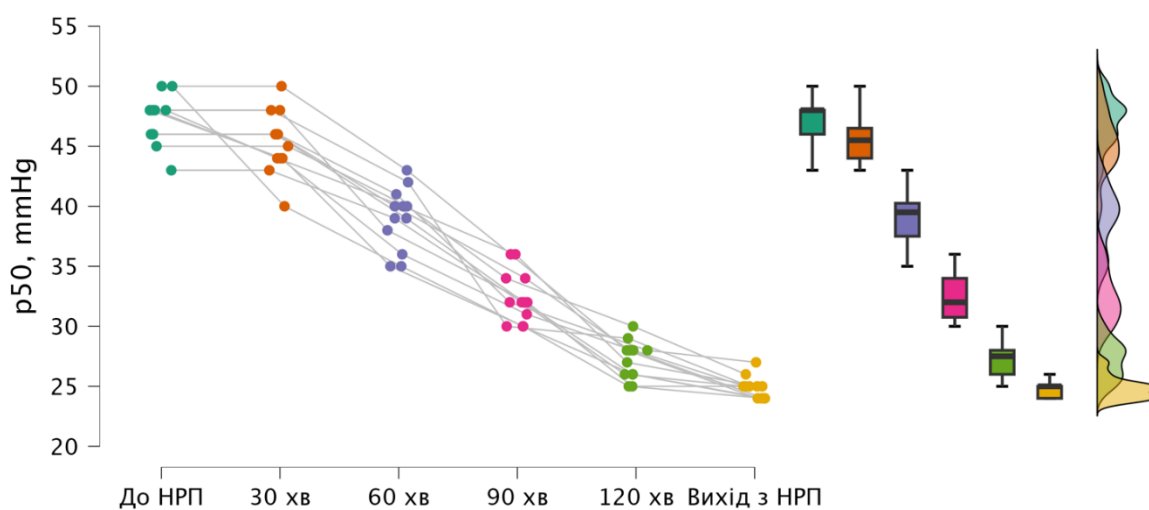


Рис. 5.21 Динаміка p_{50} у донорів під час нормотермічної регіонарної перфузії

Що стосується гемодинамічних показників, то застосування НРП дозволило істотно знизити на 34,4% частоту серцевих скорочень ($p=0,001$) та на 25,0% підвищити середній артеріальний тиск ($p=0,012$) до початку НРП в порівнянні з їх значеннями при виході з НРП (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Динаміка гемодинамічних показників до та після нормотермічної
регіонарної перфузії**

Показники	До НРП	Після НРП	p
ЧСС, уд./хв	122,5±7,17	80,4±6,27	0,001
Середній АТ, мм.рт.ст.	58,7±4,83	73,4±7,96	0,012
Норадреналін, кг/кг/хв	1,38±0,07	0,21±0,06	0,001

Примітки. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. ЧСС – частота серцевих скорочень; АТ – артеріальний тиск

У свою чергу, дане покращення гемодинаміки при виході з НРП супроводжувалося у 6,6 раз ($p=0.003$) статистично значущо нижчою потребою донорів у норадерналіні в порівнянні з потребою даного препарату до НРП (табл. 5.7).

5.5 Характеристика інтраопераційного та післяопераційного періоду

Тривалість холодової ішемії донорського органа складала $79,3 \pm 24,0$ хв (від 48 до 139 хв). Загалом для відлучення від апарату штучного кровообігу високі дози інотропних препаратів потребували 7 (58,3%) реципієнтів (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Характеристики інтраопераційного періоду

Показники	Реципієнти (n=12)
Тривалість холодової ішемії, хв	79,3±24,0
Тривалість штучного кровообігу, хв	162±70,7
Первинна дисфункція графту	2 (16,7%)
Потреба в інотропних препаратах інтраопераційно (високі дози), n (%)	
Норадреналін	7 (58,3%)
Добутамін	5 (41,7%)
Адреналін	4 (33,3%)
Симдакс	4 (33,3%)
Потреба в механічній підтримці кровообігу, n (%)	
ВАБК	2 (16,7%)
ЕКМО	2 (16,7%)

Примітки. Дані представлені у вигляді n (%) або $M \pm SD$. ВАБК – внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація,

Зважаючи на безрезультатність проведення ЕКМО було зупинене на 2 післяопераційну добу. У всіх пацієнтів, за винятком 2, що померли, спостерігалася тенденція до зростання ФВ ЛШ в госпітальному періоді ($p=0.651$) (рис. 5.22).

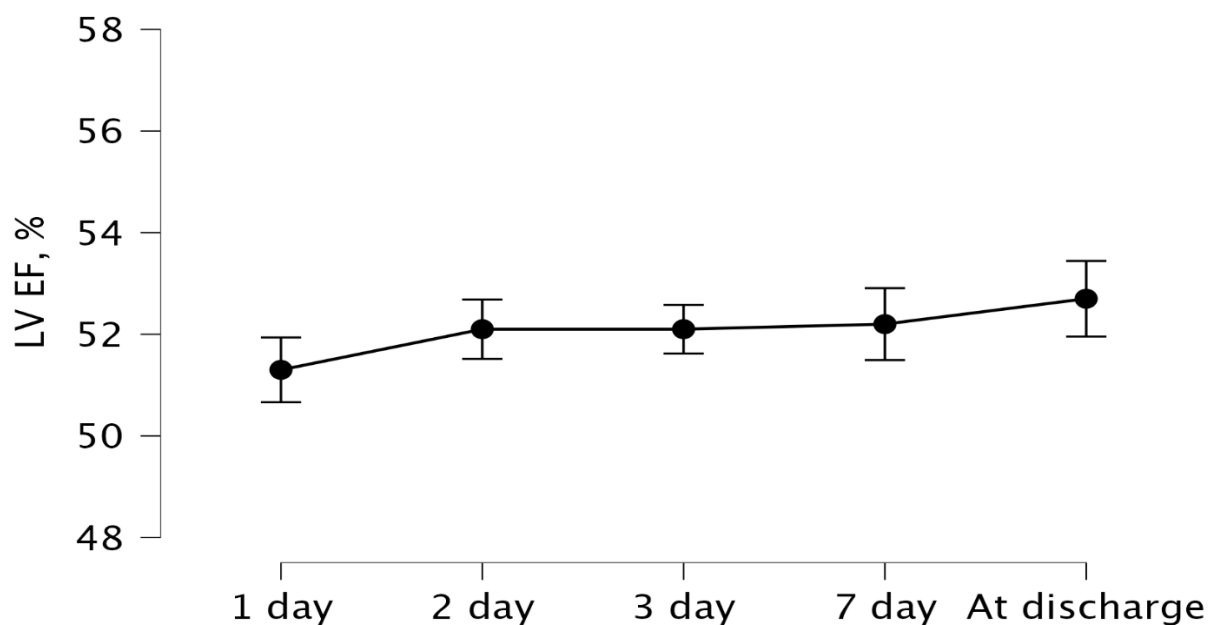


Рис. 5.22 Динаміка ФВ ЛШ у реципієнтів в госпітальному періоді після трансплантації

У 4 реципієнтів у зв'язку з високим центральним венозним тиском та олігоанурією у ранньому післяопераційному періоді було проведено CRRT. В той же час, ми спостерігали достовірне зниження середніх значень ЦВТ впродовж госпітального періоду ($F=0.53$, $p=0.005$) (рис. 5.23).

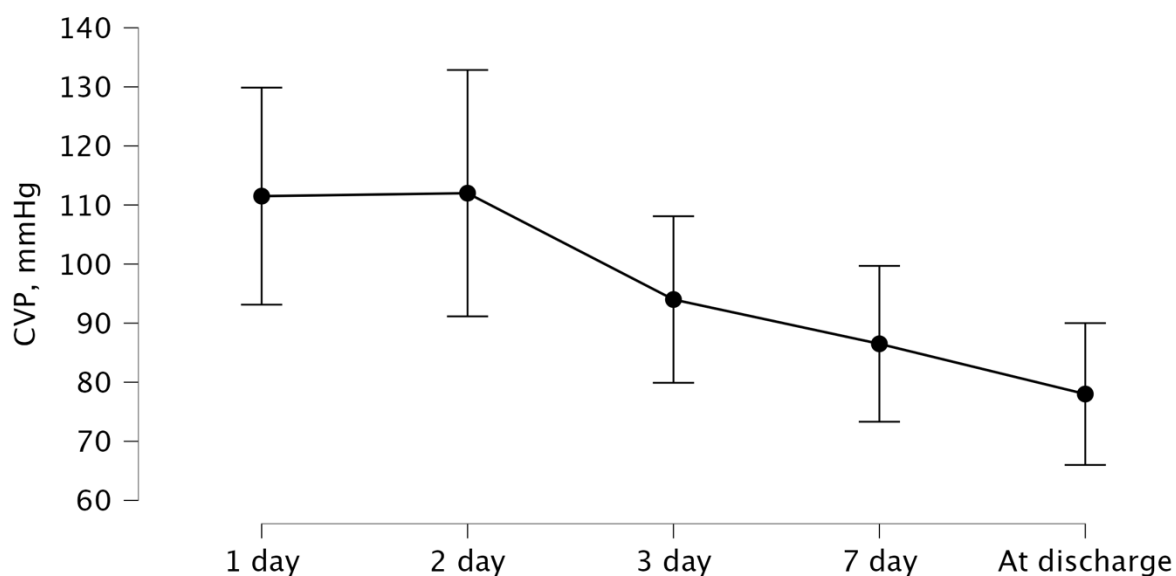


Рис. 5.23 Динаміка центрального венозного тиску у реципієнтів в госпітальному періоді після трансплантації

Однорічне виживання за Каплан-Маєр у даній когорті склало $74,1 \pm 12,9\%$ (95% ДІ 52,6-100%) (рис. 5.24).

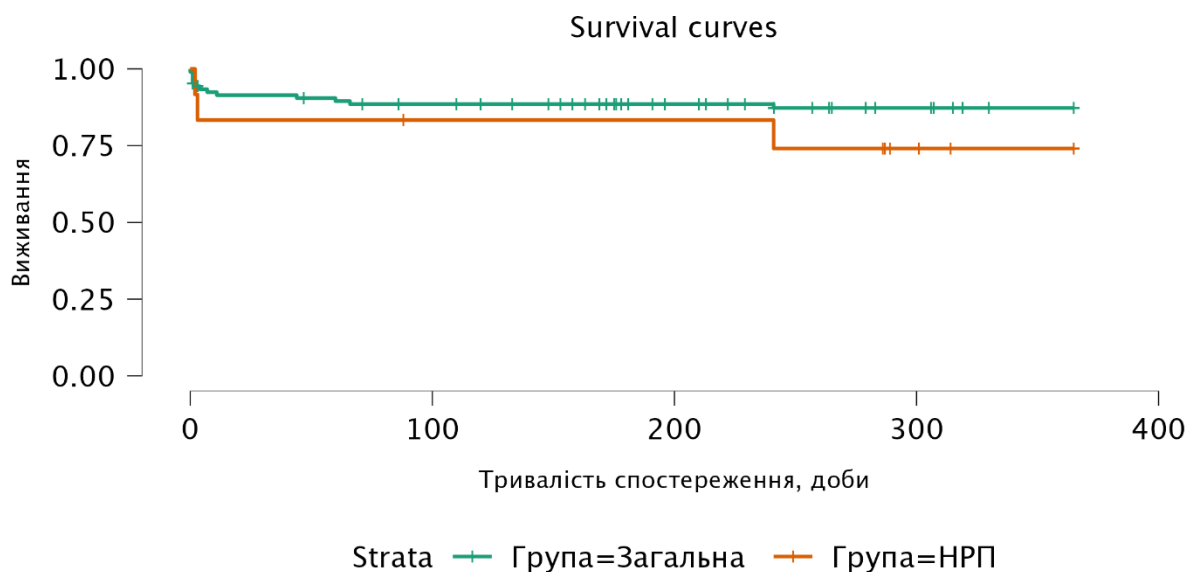


Рис. 5.24 Однорічне виживання реципієнтів після трансплантації серця: порівняння загальної когорти реципієнтів та реципієнтів, які отримали серце після нормотермічної регіонарної перфузії

Надалі проведення Log-rank тесту не виявило достовірної різниці у виживанні серед реципієнтів, у яких застосовувалися серця від донорів зі смертю мозку після НРП, в порівнянні з загальною когортою реципієнтів після трансплантації серця ($p=0,252$), у якій однорічне виживання за даними Каплан-Маєр складало $88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9-95,5%) (рис. 5.24).

Резюме. В даному розділі вивчалась ефективність застосування нормотермічної регіонарної перфузії з метою зниження потреби донорів у інотропних препаратах, нормалізації водно-електролітного та кислотно-основного стану. Показами до використання НРП у цих випадках була потреба донорів у норадреналіні понад 1 мкг/кг/год для підтримання артеріального тиску вище 50 мм рт. ст.

У даний аналіз були включені 12 донорів, у яких з метою прекодиціонування застосовувалася нормотермічна регіонарна перфузія. Згідно результатів, проведення НРП характеризувалося нормалізацією кислотно-основного стану, зокрема достовірним зростанням рН ($p < 0.001$), достовірним усуненням надлишку основ (сBASE) ($p < 0.001$) та підвищенням HCO_3^- ($p < 0.001$). Також спостерігалось достовірне зростання pO_2 ($p < 0.001$) та зниження pCO_2 ($p < 0.001$). Більше того, застосування НРП дозволило достовірно знизити вихідні рівні лактату з 10.4 ± 2.91 ммоль/л до 1.57 ± 0.33 ммоль/л ($p < 0.001$) та Калію ($p = 0.003$).

Проведення трансплантації серця від донорів зі смертю мозку, що вимагають дуже високих доз норадреналіну, за рахунок застосування нормотермічної регіонарної перфузії характеризувалося однорічним виживанням реципієнтів на рівні $88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9%-95,5%), що схоже з загальною когортою пацієнтів після трансплантації ($p = 0,252$).

Наше дослідження показало, що застосування нормотермічної ізольованої перфузії у донорів зі смертю мозку характеризувалося нормалізацією водно-електролітних та кислотно-основних порушень, зниженням потреби донорів у норадреналіні для підтримки середнього АТ вище 50 мм рт. ст.

Крім того, дана методика підготовки донора дозволяє підготувати не тільки одне донорське серце до експлантації, але й покращить роботу та відновить функції печінки та нирок, які в подальшому будуть успішно трансплантовані.

Результати даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Тодуров Б.М., Чайковська С.М., Ковтун Г.І., Montgomery R., Dellgren G. Трансплантація серця в Україні: досвід одного центру. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2024; 13 (6): 6-17.

2. Чайковська С.М., Тодуров Б.М., Ковтун Г.І., Судакевич С.М., Кузьміч І.М., Мельник М.Г., Таранов М.А., Шпачук А.О. Розширення критеріїв для відбору донорських сердець шляхом використання нормотермічної регіонарної перфузії у донорів зі смертю мозку. Eastern Ukrainian Medical Journal. Vol. 13 №1(2025).

3. Chaikovska S., Todurov B., Kovtun G., Maruniak S., Sudakevych S., Ali S. Merzah, Melnyk M. , Kuzmych I. The Use of Normothermic Regional Perfusion in Donors with Brain Death as a Method of Expanding the Pool of Donor Organs. Подано та прийнято до друку в журнал Perfusion (Q2).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Трансплантація серця є критично важливою процедурою для пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю, яка є останньою стадією серцево-судинних захворювань, коли інші методи лікування, зокрема медикаментозні та хірургічні, неефективні [199, 203]. Вона може суттєво продовжити життя пацієнта, покращити його якість і повернути до активного життя [204, 205].

Однак трансплантація серця є складною операцією, яка вимагає ретельного підбору донора та складного післяопераційного догляду, щоб знизити ризик відторгнення і забезпечити тривале виживання пацієнта [198, 200, 205, 206].

Наведений огляд літератури свідчить про те, що розширення пулу донорських органів є однією із ключових задач трансплантології в сьогоденні. Такою ж проблемою є вирішення питання максимального збереження донорського серця в умовах транспортування від донора до реципієнта у віддалені центри, де здійснюється трансплантація.

Згідно з реєстрацією Міжнародного товариства трансплантації серця та легень, рівень виживання знижується зі збільшенням часу ішемії донорського органу.

Використання методики транспортування реципієнта до донора характеризувалося тенденцією до скорочення тривалості холодової ішемії донорського серця, схожою тривалістю госпіталізації та рівнем госпітального та 12-місячного виживання.

Збереження донорських органів є фундаментальним компонентом трансплантації серця та забезпечує підтримку їх життєздатності [207]. Важливим моментом є холодова ішемія, яка починається з моменту перетиснення аорти донора та інфузії охолодженого кардіоплегічного розчину, що імітує внутрішньоклітинне середовище, щоб запобігти клітинному набряку/ацидозу (кардіоплегії), підтримувати надходження аденозинтрифосфату (АТФ) для

функціонування мембран [208–210], і завершується початком реперфузії у реципієнта (зняття зажиму з аорти у реципієнта). Використання кардіоплегічного розчину базується на трьох принципах: 1) гіпотермічна зупинка метаболізму; 2) забезпечення фізичного та біохімічного середовища, яке підтримує життєздатність структурних компонентів тканини під час гіпотермічної зупинки метаболізму; 3) мінімізація ефектів реперфузійного пошкодження.

При даній методиці важливим є «тривалість холодової ішемії» — часу між перетисканням серця донора та реперфузією серця уже в організмі реципієнта. Протягом цього інтервалу може виникати так зване «ішемічне пошкодження серця» через недостатню перфузію, при цьому тривалий час ішемії може призвести до незворотного пошкодження вилученого органу [211]. Так, час холодової ішемії більше 5 годин пов'язаний з вищою частотою дисфункції серцевого алотрансплантата та зниженням виживаності реципієнтів [212]. Тривала холодова ішемія та ішемічно-реперфузійне пошкодження (IRI) були визнані важливими причинами невдалого відновлення трансплантата після трансплантації.

Пошкодження трансплантата в даному випадку є наслідком активації ішемічно-реперфузійного пошкодження, включаючи клітинний набряк, внутрішньоклітинний ацидоз, позаклітинний набряк, перевантаження кальцієм і пошкодження ендотелію [213]. Загалом, більш низькі температури органів (від 0°C до 4°C) ефективніше підтримують високу енергію фосфатів [214–217]. Однак температури нижче 2°C значно підвищують ризик холодкових ушкоджень, оскільки деякі білки денатурують при температурі нижче 0°C. І навпаки, підвищена метаболічна потреба при температурах вище 12°C може призвести до незворотного теплового гіпоксичного ураження органу.

Поточний стандарт зберігання та консервації донорського серця полягає в холодному зберіганні органів у трьох послідовних поліетиленових пакетах, поміщених у ящик для льоду. Теоретично ідеальною температурою серця під час транспортування є 4–6 °C. Деякі з потенційних проблем, пов'язаних із цим

методом зберігання, включають: різноманітність використовуваних пакувальних матеріалів; біонесумісність матеріалу, який контактує з органом; пошкодження тканин внаслідок руху/вібрації; потенційне нерівномірне охолодження органа, тому ділянки, що зазнають нижчих температур, можуть потерпати від незворотного пошкодження клітин [218].

Були проведенні дослідження з випробовуванням пристроїв Paragonix Sherpa Pak™. Результати досліджень показали, що пристрій Paragonix Sherpa Pak™ здатний підтримувати дуже постійну температуру в діапазоні температур від 4°C до 8°C протягом дванадцяти годин [219].

У свою чергу, у нашому дослідженні (до моменту використання холодильного контейнера з програмованою температурою) тривалість холодової ішемії у обох групах не перевищувала 130 хв. Що стосується першої групи, то отримані результати тривалості холодової ішемії в першу чергу обумовлені відносною близькістю розташування місць забору донорського серця до нашого кардіохірургічного центру (до 90 хв на логістичні потреби).

В той же час, коротша тривалість холодової ішемії донорського серця у другій групі була обумовлена транспортуванням реципієнтів до місця забору донорського органу. При цьому команда з трансплантації разом з реципієнтом та хірургічним, анестезіологічним та перфузіологічним обладнанням після інформації про розподіл анатомічних матеріалів виїжджала до медичного закладу, де знаходився донор. Значна кількість виїзних трансплантацій серця, в першу чергу, обумовлена заборонаю використання авіації під час військового стану, внаслідок чого розрахунковий час на транспортування донорського серця автотранспортом перевищував 90 хв, що збільшувало ризик ускладнень пов'язаних з тривалим часом холодової ішемії.

З іншого боку, у нас відсутня можливість подовжити ішемічний час за рахунок використання машинної перфузії, що обумовлено нашими обмеженими ресурсами та дороговартісним обладнанням. Так, машинна перфузія донорського серця може виступати альтернативою використання холодової

ішемії та дозволяє збільшити період часу, за який потрібно провести трансплантацію з 4 годин до 12 годин [220]. Перевага машинної перфузії полягає у скороченні часу холодової ішемії при віддалених заборах або складних операціях реципієнта, наприклад експлантація механічної підтримки кровообігу. В даному випадку він складає більше 4–6 год, що підвищує ризик первинної дисфункції трансплантата, що призводить до 8% смертності в перші 30 днів і смертності після трансплантації через 5 і 15 років, відповідно [221–223]. Перфузія може задовольнити метаболічні потреби міокарда, таким чином мінімізуючи незворотне ішемічне пошкодження клітин і смерть. Кілька систем перфузії серця, які є або гіпотермічними МП (ГМП), або нормотермічними МП (НМП), успішно зберегли серця тварин та людини [224]. Найдовший зареєстрований успішний час збереження людського серця становив 16 годин з НМП. Гіпотермічна машинна перфузія забезпечує циркуляцію холодного консерваційного розчину через орган і є клінічно доведеним кращим методом збереження при трансплантації донорських органів порівняно зі статичним холодним зберіганням (СХЗ).

Техніка нормотермічної машинної перфузії, яка передбачає циркуляцію насиченого киснем розчину через ізольований орган для відновлення метаболічної функції, має явні переваги в порівнянні з методами СХЗ і ГМП. Нормотермічна машинна перфузія підтримує рівень аеробного метаболізму для мінімізації ішемічного пошкодження тканин, дозволяє контролювати функціонування органу і дає можливість для проведення терапевтичного втручання. Знижений рівень метаболізму під час гіпотермічна машинна перфузія обмежує здатність багатьох терапевтичних засобів активно засвоюватися та синтезуватися клітинами. Щоб збільшити використання органів, НМП став важливим допоміжним засобом у клінічній трансплантації серця, легень і печінки, особливо для органів, отриманих після смерті від кровообігу (DCD) і літніх маргінальних донорів [225].

Як показали роботи Ardehali A та співав. та Dhital KK та співав.,

нормотермічна машинна перфузія з використанням Transmedics Organ Care System дозволила розширити пул донорських сердець як за рахунок подовження часу ішемії, так і за рахунок використання маргінальних донорських сердець [226, 227].

Обмеженням нашого дослідження виступав його ретроспективний характер. Також дослідження містить невелику вибірку, що може впливати на можливість перенесення результатів на загальну сукупність.

Крім того, у 2018 році Верховна Рада України ухвалила Закон «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині». У 2019 році до Закону були внесені зміни, які сприяли урегулюванню процесу пересадки анатомічних матеріалів людині, що дало поштовх активному зростанню кількості трансплантацій донорських органів, в тому числі і серця. Так, уже в грудні 2019 року нашою командою з трансплантації серця було проведено першу за довгий час трансплантацію серця в Україні, що стало початком як нашої так і всеукраїнської трансплантаційної програми.

Понад 30% пацієнтів помирають в листі очікування на трансплантацію [228]. Було запропоновано ряд варіантів розширення пулу донорських органів, в тому числі нові методи захисту міокарда, вдосконалені системи розподілу органів та суспільну обізнаність щодо донорства органів.

На сьогодні, на листі очікування ДУ «Інститут серця МОЗ України» знаходиться понад 200 пацієнтів, що потребують трансплантації серця, однак кількість донорських органів не може задовільнити потребу. З огляду на це, ми розширили пул донорських органів за рахунок використання так званих «маргінальних донорських органів», що впроваджено в практику і в інших центрах трансплантації [201, 229, 230]. Водночас, чітких критеріїв щодо маргінальності донорів не встановлено [200, 229, 230].

Результати нашого дослідження показали, що, незважаючи на тяжкий вихідний стан реципієнтів, який проявлявся частішою потребою в інотропній підтримці та підвищеними рівнями NT-proBNP, а також вищим статусом у листі

очікування, ортотопічна трансплантація серця від маргінальних донорів у цій когорті пацієнтів забезпечила результати, співставні як у ранньому, так і у віддаленому періодах із результатами трансплантації стандартних донорських сердець.

Хоча використання сердець від маргінальних донорів при ортотопічній трансплантації серця дедалі частіше висвітлюється в науковій літературі, їх застосування залишається предметом дискусій [200, 229, 230].

Найбільшою проблемою залишається розробка й уніфікація чітких критеріїв для визначення маргінальності донорських сердець. У відсутності єдиних міжнародно визнаних стандартів, кожен центр трансплантації змушений встановлювати власні критерії, спираючись на накопичений клінічний досвід, доступність технологій та особливості популяції донорів у регіоні [201, 229, 230]. Це призводить до значної варіабельності в підходах до відбору донорських органів, що може впливати на результати трансплантації. Така невизначеність створює складнощі не лише в клінічній практиці, але й у порівнянні результатів між різними центрами, що ускладнює розробку універсальних рекомендацій. Для вирішення цієї проблеми необхідні масштабні багатоцентрові дослідження, які б дозволили розробити стандартизовані критерії оцінки маргінальних донорів, враховуючи ризики для реципієнтів та довгострокові результати трансплантації.

Завдяки накопиченню нашого досвіду та даних наша мультидисциплінарна команда з трансплантації серця дійшла до консенсусу щодо принципів відбору донорів: потреба у регіонарній нормотермічній перфузії, зростово-масова невідповідність (співвідношення маси донора до реципієнта менше 0,8), наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органа, подовжений час ішемії донорського органа більше 240 хв. та АВО-несумісність.

Маргінальні органи спочатку відхиляються стандартними списками реципієнтів через гіпертрофію лівого шлуночка, структурні аномалії клапанних та інших структур, високі потреби в інотропній підтримці та позитивні

серологічні дослідження гепатиту, але приймаються пацієнтами з ризиком неминучої смерті або особами з високим ризиком. Проте, кожен центр, де проводяться трансплантації, має власні критерії маргінальних донорів, які зосереджуються на їхніх особистих факторах ризику та не відповідають усім рекомендаціям Міжнародного товариства з трансплантації серця та легень (ISHLT) [231].

Згідно даних досліджень, вік є одним із найважливіших факторів при виборі донорів. Враховуючи дефіцит органів, прийнятний віковий діапазон для вилучення органів збільшився [232]. Згідно з Morgan та ін. [233], літній вік є незалежним фактором ризику 1-річної смертності, але верхня межа прийнятного вікового діапазону продовжує зростати з часом.

В той же час, у дослідженні Lee SY та співавтори (2023), критеріями маргінальності донора виступали: вік донора >55 років, фракція викиду лівого шлуночка <50%, час холодової ішемії >240 хвилин або значні структурні проблеми серця. Автори досліджували результати 73 пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця, з яких 43,8% отримали серце від маргінального донора. Цікаво, що не було різниці в первинній дисфункції трансплантата, 30-денній і 1-річній виживаності між пацієнтами, які отримали маргінальне серце, і тими, хто отримав стандартне серце. Дане дослідження цілком узгоджується з результатами нашої роботи [201].

Також про свій досвід трансплантації серця повідомлялося у дослідженні Bifulco та співав. Критеріями маргінальності виступали вік старше 60 років; зниження ФВ ЛШ (40–50%); гіпертрофія лівого шлуночка (товщина перегородки >14 мм за ехокардіографічною оцінкою); вогнищеве ураження коронарної артерії та значне захворювання клапанів серця. У період з 2012 по 2020 рік 238 пацієнтів перенесли трансплантацію серця, тоді як 64 (26,9%) з них отримали орган від маргінальних донорів. Дана когорта пацієнтів характеризувалася госпітальною летальністю на рівні 23% та 1-річною виживаністю – 70% (59,2–82,7) [234].

Також традиційно прийняте правило щодо співвідношення маси донора і реципієнта в трансплантації серця вимагає, щоб цей показник становив не менше 0,8 [200]. Однак у зв'язку з постійним дефіцитом донорських органів та зростаючою потребою в трансплантації, це правило дедалі частіше переглядається. Зокрема, у нашій роботі співвідношення між масою тіла донора та реципієнта складало від 0,5 до 0,8. Розширення критеріїв щодо вагової невідповідності донорських сердець з меншою масою активно обговорювалося в ряді попередніх досліджень, однак досі відсутній загальноприйнятий консенсус з цього питання [201, 203].

Схожі результати були отримані також Jayarajan SN та його колегами, які показали, що трансплантація серця у пацієнтів зі співвідношенням маси тіла донора до реципієнта менше 0,8 не асоціюється з підвищенням летальності [203]. Це стосується як трансплантацій від чоловіків-донорів до чоловіків-реципієнтів, так і від жінок-донорів до жінок-реципієнтів, а також від чоловіків-донорів до жінок-реципієнтів.

Раніше АВО-несумісність вважалася абсолютним протипоказанням до трансплантації серця у дорослих. Однак успіхи АВО-несумісної трансплантації серця у педіатричних пацієнтів та АВО-несумісної трансплантації органів черевної порожнини у дорослих сприяли розвитку клінічних досліджень щодо навмисної АВО-несумісної трансплантації серця у дорослих [253]. Зокрема, дослідження Bergenfeldt та співав. не виявило суттєвої різниці у частоті летальності або повторної трансплантації між пацієнтами, які отримали АВО-сумісне чи АВО-несумісне серце після 2005 року [254].

Також Galeone та співав. повідомили, що серед 412 пацієнтів із трансплантацією серця, реципієнти із маргінальними серцями мали вищу первинну дисфункцію трансплантата (38% проти 0,25%) і нижчу 1-річну виживаність (71,1% проти 79,5%), ніж у пацієнтів з стандартними серцями. У даній роботі критеріями маргінального донора виступали: вік >55 років,

інотропна підтримка високими дозами, ФВ ЛШ <45 %, гіпертрофія лівого шлуночка, прогнозоване співвідношення маси серця донора та реципієнта <0,86 і час ішемії >4 години [235].

У когортному дослідженні Blanche та ін. [236] порівнювали дві групи донорів з групами реципієнтів. Їх дослідження рекомендувало залучати донорів старше 50 років і не показало різниці в рівнях виживання двох груп. Відповідно до реєстру трансплантації серця UNOS, прогнозоване співвідношення маси серця донора та реципієнта, але не співвідношення ваги чи зросту, пов'язане з виживанням [237].

Інші дослідження показали, що донорство від літніх донорів (> 50 років) може бути проведено для старших (> 60 років) реципієнтів, щоб уникнути відходів органів і дати пацієнту шанс на виживання [238]. Аналіз, проведений Об'єднаною мережею обміну органами (UNOS), використовував аналіз балів схильності для оцінки післяопераційних результатів реципієнтів донорських сердець із фракцією викиду лівого шлуночка <40% (знижена), 40%–50% (помірно знижена) і $\geq 50\%$ (збережена), і результати показали еквівалентні шанси первинної неспроможності трансплантата та смерті через 1 рік у всіх трьох групах [239].

Як показали дослідження, немає істотної різниці в довгостроковому виживанні між реципієнтами залежно від маргінального чи не маргінального донора, що узгоджується з результатами нашого дослідження.

Слід відзначити, що з кожним роком у нашому центрі існує тенденція до підбору сердець від старших донорів, що може обумовлювати нашу криву навчання як центру трансплантації та свідчити про покращення наших навичок.

Дане одноцентрове дослідження ретроспективне, що обмежує узагальнення наших результатів. Стандартизованих протоколів щодо вибору маргінальних донорів не встановлено, вибір проводилась на основі нашого досвіду. Цифрові записи даних пацієнтів недоступні. Дані збиралися вручну з паперових записів; тому деякі дані можуть бути відсутні.

Ще одне наше дослідження показало, що застосування нормотермічної ізольованої перфузії у донорів зі смертю мозку характеризувалося нормалізацією водно-електролітних та кислотно-основних порушень, зниженням потреби донорів у норадреналіні для підтримки середнього АТ вище 50 мм рт. ст. та однорічним виживанням реципієнтів на рівні 75.0%.

Після встановлення критеріїв смерті мозку в 1968 році донори після смерті мозку (DBD) залишалися єдиним джерелом донорства серця протягом майже 36 років [240]. У 2018 році близько 20% донорських органів у Сполучених Штатах надійшло від донорів DCD. На сьогодні, трансплантація серця від маргінальних донорів зі смертю мозку та донорів з циркуляторною смертю дозволила істотно розширити пул донорських органів.

Noterdaeme та ін. у своєму дослідженні показали, що серця від донорів DCD, які відповідають критеріям, можуть збільшити кількість трансплантацій серця на 11% [209, 241]. Згідно з іншим дослідженням, серця DCD можуть збільшити пул трансплантації серця на 30% [242]. Ці дослідження показують, що донорство DCD може значно збільшити пул донорства серця.

Причому як зазначають Siddiqi та співав., у найбільшому на сьогодні одноцентровому порівнянні трансплантації серця від донорів зі смертю мозку та циркуляторною смертю ранні та віддалені результати серед реципієнтів DCD не поступаються результатам реципієнтів DBD [221]. Варто зазначити, що у цьому дослідженні більшість DCD сердець (83%) були відновлені за допомогою нормотермічної регіонарної перфузії. Проте, одним із занепокоєнь щодо функціональності трансплантата серця DCD є те, що серце піддається періоду теплої ішемії під час відміни життєзабезпечуючої терапії.

Загалом, безперервна перфузія теплою кров'ю під час нормотермічної регіонарної перфузії (НРП) сприяє зменшенню ушкоджень міокарда, накопиченню енергії та підтриманню гомеостазу, що забезпечує його відновлення [222, 223]. Іншими перевагами НРП є: візуальна оцінка серця та органів черевної порожнини; зменшення часу перебування органу в тепловій

ішемії; дозволяє оцінити життєздатність серця та інших органів у неішемічному стані (порівняно з прямим холодним зберіганням) перед вилученням [223].

З огляду на доведену ефективність застосування НРП у DCD донорів та гостру потребу у донорських органах в Україні нами було впроваджено проведення НРП у так званих «маргінальних донорів», критерієм маргінальності яких виступала потреба у дуже високих дозах норадреналіну (> 1 мкг/кг/хв) для підтримки середнього артеріального тиску вище 50 мм рт.ст.

Варто зазначити що, чимала частина трансплантологічної спільноти наразі виявляє обережність щодо прийняття донорів, які отримують катехоламінову підтримку, що було підтверджено опитуванням 47 центрів трансплантації серця в США, проведеним Kobashigawa та співав. За результатами дослідження, лише 4% респондентів погодилися б прийняти донорські серця, що підтримуються високими дозами інотропів, у той час як 47% респондентів прийняли б донорські серця з помірними дозами інотропів, 34% – із мінімальними дозами, а 15% – лише серця без будь-якої інотропної підтримки [243].

Як показало наше дослідження, застосування НРП дозволило суттєво скоротити потребу донорів зі смертю мозку у норадреналіні на фоні нормалізації водно-електролітних та кислотно-основних порушень. Надалі порівнюючи з літературними даними, 30-денна виживаність у реципієнтів у нашому дослідженні (83,3%) була зіставною з показниками у більших когортах трансплантації серця (89–93%) [244, 245].

Питання впливу рівнів норадреналіну у донора на виживаність реципієнтів після трансплантації серця залишається відкритим, оскільки детальний аналіз цього аспекту представлено лише в обмеженій кількості досліджень [246–249]. Зокрема, Murana та співавт. припускають, що норадреналін може бути пов'язаний із підвищеною госпітальною летальністю реципієнтів [247], проте ці дані не підтверджуються результатами когортних досліджень [250, 251].

Крім того, результати ретроспективного дослідження проведеного Angleitner та співавт. показують, що ретельно відібрані органи, які

підтримуються вищими дозами норадреналіну, можуть бути безпечно прийняті для трансплантації [252].

Більше того, у нещодавньому аналізі Oehler D та співав. встановили, що підтримка норадреналіном у донорів перед трансплантацією серця не була пов'язана зі значною різницею у виживаності реципієнтів [6]. В той же час, вищі дози норадреналіну ($>0,4$ мкг/кг/хв) у донорів корелювали з тривалішим періодом вентиляції, збільшенням тривалості перебування у відділеннях інтенсивної терапії та більшою потребою у використанні екстракорпоральної підтримки у реципієнтів після трансплантації серця. При цьому варто зазначити, що усіх наведених дослідженнях, у яких аналізувався вплив потреби донорів у високих дозах норадреналіну на виживання реципієнтів, за високі дози приймалося дозування $>0,4$ мкг/кг/хв, однак жодних досліджень щодо впливу на виживання реципієнтів після трансплантації серця від донорів з потребою у норадреналіні $>1,0$ мкг/кг/хв наразі не проводилося.

Результати нашого дослідження мають деякі обмеження. По перше, дослідження є ретроспективним та одноцентровим, що може обмежити наші висновки. Також кількість пацієнтів, включена у дослідження, відносно невелика, що може поставити під сумнів зовнішню валідність нашого дослідження. Крім того відсутня порівняльна група реципієнтів, яким проводили трансплантацію серця від донорів з потребою у норадреналіні > 1 мкг/кг/хв без НРП. Варто також зауважити, що донори перебували у різних госпіталях, і в Україні наразі відсутній уніфікований протокол щодо ведення донорів. Це може стати додатковим джерелом упередженості у нашому дослідженні.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі проведених клінічних досліджень вирішено актуальне науково-практичне завдання сучасної кардіохірургії та трансплантології—вивчення ефективності та доцільності використання маргінального донорського серця з метою розширення можливостей використання донорських органів для проведення ортотопічної трансплантації серця у пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності, які перебувають у листі очікування.

1. Досліджено, що через критичний дефіцит донорських органів, відсутність можливості у використанні приладів механічної підтримки кровообігу єдиним ефективним методом лікування реципієнтів із листа очікування є трансплантація серця. Результати даного дослідження показали, що незважаючи на тяжкий вихідний стан реципієнтів, високий статус у листі очікування, ортотопічна трансплантація серця від маргінальних донорів у цій когорті пацієнтів забезпечила результати, співставні як у ранньому, так і у віддаленому періодах із результатами трансплантації стандартних донорських сердець ($88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9-95,5%) та $86,7 \pm 5,7\%$ (95% ДІ 75,9-94,5%).)

2. Встановлено, що використання методики транспортування реципієнта до донора дозволяє не лише скоротити тривалість ішемії донорського серця, але й досягнути хороших безпосередніх результатів з високим коефіцієнтом виживаності (12-місячне виживання у групах дослідження складало $87,5 \pm 5,84\%$ проти $86,9 \pm 7,02\%$, і при цьому не спостерігалось достовірної різниці ($p=0,375$), що дозволяє ефективно застосовувати дану методику в умовах військового часу при забороні на використання авіації.

3. Проаналізовано, що проведення трансплантації серця від донорів зі смертю мозку, що вимагають дуже високих доз норадреналіну, за рахунок застосування нормотермічної регіонарної перфузії характеризувалося нормалізацією водно-електролітних та кислотно-основних порушень, зниженням потреби донорів у норадреналіні для підтримки середнього АТ вище

50 мм рт. ст. з однорічним виживанням реципієнтів на рівні $88,4 \pm 4,5\%$ (95% ДІ 81,9%-95,5%), що схоже з загальною когортою пацієнтів після трансплантації ($p=0,252$). Представлена методика НРП дозволяє підготувати не тільки донорське серце до експлантації, але й покращити роботу та відновити функції печінки та нирок, які в подальшому будуть успішно трансплантовані.

4. Удосконалено та розроблено методики консервації та транспортування донорського серця завдяки використанню холодового контейнера з програмованою температурою, що дає можливість подовжити час холодової ішемії донорського серця до 7 годин. Дана методика дозволила там виконувати експлантації з різних регіонів України.

5. Встановлено чіткі критерії маргінальності донорського серця. Це потреба у регіонарній нормотермічній перфузії, зростово-масова невідповідність пари «донор - реципієнт» (співвідношення маси донора до реципієнта менше 0,8), наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органа, подовжений час ішемії донорського серця більше 240 хв. та АВО-несумісність. Доведено, що показник госпітальної летальності у групі з маргінальними донорськими серцями не перевищував такий у групі з трансплантованими стандартними серцями (однорічне - $90,0 \pm 5,50$; 95% ДІ 79,9-100% проти $88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8%; $p=0,709$ та дворічне – $84,0 \pm 7,70$; 95% ДІ 70,1-100% проти $88,0 \pm 4,30$; 95% ДІ 80,1-96,8%; $p=0,709$ виживання).

Завдяки використанню маргінальних донорських сердець нам вдалося збільшити пул донорських органів на 40%. Спостереження триває.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Виконання ортотопічної трансплантації серця за бікавальною методикою є стандартною, загальноприйнятою у світі процедурою. Бікавальна техніка забезпечує краще збереження морфології та функції правого передсердя, ніж біатріальна техніка, із збереженням фізіологічного шляху передсердної стимуляції. Крім того, ця техніка проста та призводить до меншої кількості ускладнень.

2. Критеріями маргінальності донора є потреба у регіонарній нормотермічній перфузії донора, вік донора, зростово-масова невідповідність, наявність супутньої кардіохірургічної патології донорського органа, подовжений час ішемії донорського серця більше 240 хв., АВО-несумісність.

3. При наявності донора зі смертю мозку обов'язковим є його обстеження для оцінки якості донорського серця. Сюди належать: лабораторні методи: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, прокальцитонін, С – реактивний білок, рівень тропоніну, обстеження на наявність TORCH – інфекцій, гепатитів В, С, ВІЛ/СНІДу та інші. Інструментальні методи: ЕКГ, Ехо КГ – при наявності змін та вік донора більше 45 років – показане виконання коронарографії.

4. При наявності у донора зі смертю мозку за даними коронарографії – стенозуючого ураження коронарних артерій без ознак ішемії міокарда – показано виконання стентування коронарних артерій до експлантації донорського серця або при технічній неможливості – коронарне шунтування донорського серця після трансплантації.

5. При наявності у донора зі смертю мозку за даними Ехо КГ – помірного ступеню мітральної недостатності без ознак органічних та функціональних порушень у роботі серця – показано виконання пластики мітрального клапану опірним кільцем на етапі «back - table».

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, Arana VT, Williams KM, Shudo Y, Oyer PE, Woo YJ (2021) The Stanford experience of heart transplantation over five decades. *Eur Heart J* 42:4934–4943
2. Kim IC, Youn JC, Lee SE, Jung SH, Kim JJ (2020) Donor Heart Utilization in Korea. *International Journal of Heart Failure* 2:254–263
3. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA (2019) Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep* 16:150–156
4. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J (2024) Global epidemiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2024 21:10 21:717–734
5. Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, Suzuki K, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y (2008) Impending Epidemic Future Projection of Heart Failure in Japan to the Year 2055. *Circulation Journal* 72:489–491
6. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, et al (2024) HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* S1071-9164(24)00232-X
7. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI (2011) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant* 30:1078–1094
8. Cooper DKC (2017) Life's defining moment: Christiaan Barnard and the first human heart transplant. *J Heart Lung Transplant* 36:1273–1275
9. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town - PubMed. 1271–4
10. Transplantation of the heart in an infant and an adult - PubMed. 782–90

11. English ST (2017) The dark early years of heart transplantation: Some lessons learned. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 36:1279–1282
12. Hess ML, Hunt S (2017) Conquering the first hurdles in cardiac transplantation: In the footprints of giants. *J Heart Lung Transplant* 36:1276–1278
13. Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE (1973) Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 16:325–336
14. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al (1999) Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:939–951
15. Heusler K, Pletscher A (2001) The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly* 131:299–302
16. Eight-year results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants - PubMed. 500–9
17. Cyclosporine in heart and heart-lung transplantation - PubMed. 274–80, 282
18. Marasco SF, Kras A, Schulberg E, Vale M, Lee GA (2012) Impact of warm ischemia time on survival after heart transplantation. *Transplant Proc* 44:1385–1389
19. Kounatidis D, Brozou V, Anagnostopoulos D, Pantos C, Loubopoulos A, Mourouzis I (2023) Donor Heart Preservation: Current Knowledge and the New Era of Machine Perfusion. *Int J Mol Sci* 24:16693
20. Singh SSA, De S Das, Spadaccio C, Berry C, Al-Attar N (2017) An overview of different methods of myocardial protection currently employed peri-transplantation. *Vessel Plus* 2017;1:213-29 1:213–229
21. Demmy TL, Biddle JS, Bennett LE, Walls JT, Schmaltz RA, Curtis JJ (1997) Organ preservation solutions in heart transplantation--patterns of usage and related survival. *Transplantation* 63:262–269

22. Gebhard MM, Preusse CJ, Schnabel Ph. A, Bretschneider HJ (1984) Different effects of cardioplegic solution HTK during single or intermittent administration. *Thorac Cardiovasc Surg* 32:271–276
23. Ahmet I, Sawa Y, Nishimura M, Kitakaze M, Matsuda H (2000) Cardioprotective effect of diadenosine tetraphosphate (AP4A) preservation in hypothermic storage and its relation with mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Transplantation* 69:16–20
24. Ryugo M, Sawa Y, Ono M, Fukushima N, Aleshin AN, Mizuno S, Nakamura T, Matsuda H (2004) Myocardial protective effect of human recombinant hepatocyte growth factor for prolonged heart graft preservation in rats. *Transplantation* 78:1153–1158
25. Wahlberg JA, Southard JH, Belzer FO (1986) Development of a cold storage solution for pancreas preservation. *Cryobiology* 23:477–482
26. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R (2002) A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 21:1030–1039
27. Rajesh KG, Sasaguri S, Ryoko S, Maeda H (2003) Mitochondrial permeability transition-pore inhibition enhances functional recovery after long-time hypothermic heart preservation. *Transplantation* 76:1314–1320
28. Katare RG, Zhitian Z, Sodeoka M, Sasaguri S (2007) A novel bisindolylmaleimide derivative enhances functional recovery of heart after long-term hypothermic heart preservation. *Transplantation* 83:1588–1594
29. Kobayashi M, Tanoue Y, Eto M, Baba H, Kimura S, Oda S, Taniguchi K, Tominaga R (2008) A Rho-kinase inhibitor improves cardiac function after 24-hour heart preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:1586–1592
30. Zheng X, Lian D, Wong A, et al (2009) Novel small interfering RNA-containing solution protecting donor organs in heart transplantation. *Circulation* 120:1099–1107

31. Guan Q, Li S, Yip G, Gleave ME, Ngan CYC, Du C (2012) Decrease in donor heart injury by recombinant clusterin protein in cold preservation with University of Wisconsin solution. *Surgery* 151:364–371
32. Gao L, Hicks M, MacDonald PS (2005) Improved preservation of the rat heart with celsior solution supplemented with cariporide plus glyceryl trinitrate. *Am J Transplant* 5:1820–1826
33. Watson AJ, Gao L, Sun L, Tsun J, Jabbour A, Ru Qiu M, Jansz PC, Hicks M, MacDonald PS (2013) Enhanced preservation of the rat heart after prolonged hypothermic ischemia with erythropoietin-supplemented Celsior solution. *J Heart Lung Transplant* 32:633–640
34. Zhou HY, Zhang LN, Zheng MZ, Wang LL, Chen YY, Shen YL (2014) Improved myocardial function with supplement of levosimendan to Celsior solution. *J Cardiovasc Pharmacol* 64:256–265
35. Jabbour A, Gao L, Kwan J, et al (2011) A recombinant human neuregulin-1 peptide improves preservation of the rodent heart after prolonged hypothermic storage. *Transplantation* 91:961–967
36. K. Khush K, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J (2018) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 37:1155–1168
37. Colvin M, Smith JM, Skeans MA, Edwards LB, Uccellini K, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL (2017) OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* 17 Suppl 1:286–356
38. Eckman PM, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Gonzalez-Stawinski G V. (2010) Management of the sensitized adult heart transplant candidate. *Clin Transplant* 24:726–734

39. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte J V. (2007) Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg* 84:1556–1563
40. Wittwer T, Wahlers T (2008) Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 21:113–125
41. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al (2002) Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation* 106:836–841
42. Galeone A, Lebreton G, Coutance G, Demondion P, Schmidt M, Amour J, Varnous S, Leprince P (2020) A single-center long-term experience with marginal donor utilization for heart transplantation. *Clin Transplant* 34:e14057
43. Piperata A, Caraffa R, Bifulco O, Avesani M, Apostolo A, Gerosa G, Bottio T (2022) Marginal donors and organ shortness: concomitant surgical procedures during heart transplantation: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 23:167–175
44. Moayed Y, Fan CPS, Gulamhusein AF, Manlhiot C, Ross HJ, Teuteberg JJ, Khush KK (2018) Current Use of Hearts From Hepatitis C Viremic Donors. *Circ Heart Fail* 11:e005276
45. Kilic A, Hickey G, Mathier M, Sultan I, Gleason TG, Horn E, Keebler ME (2020) Outcomes of Adult Heart Transplantation Using Hepatitis C-Positive Donors. *J Am Heart Assoc* 9:e014495
46. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ (2015) Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg* 47:672–678
47. Sibona A, Khush KK, Oyoyo UE, Martens TP, Hasaniya NW, Razzouk AJ, Bailey LL, Rabkin DG (2019) Long-term transplant outcomes of donor hearts with left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157:1865–1875

48. Marelli D, Bresson J, Laks H, Kubak B, Fonarow G, Tsai FC, Tran J, Weston SR, Kobashigawa J (2002) Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am J Transplant* 2:443–447
49. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al (2002) Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation* 106:836–841
50. Patel SR, Madan S, Saeed O, et al (2018) Cardiac transplantation from non-viremic hepatitis C donors. *J Heart Lung Transplant* 37:1254–1260
51. Bari K, Luckett K, Kaiser T, et al (2018) Hepatitis C transmission from seropositive, nonviremic donors to non-hepatitis C liver transplant recipients. *Hepatology* 67:1673–1682
52. Lietz K, Miller LW (2009) Patient selection for left-ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol* 24:246–251
53. Wilson SR, Mudge GH, Stewart GC, Givertz MM (2009) Evaluation for a ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation* 119:2225–2232
54. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK (2009) INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 28:535–541
55. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, et al (2010) Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 29:S1-39
56. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, et al (2010) Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 55:1826–1834
57. Bakhtiyar SS, Sakowitz S, Ali K, Verma A, Cho NY, Chervu NL, Benharash P (2023) Expanding the heart donor pool: Can left ventricular assist devices substitute for marginal donor heart allografts? *Surgery (United States)* 173:1329–1334

58. Bakhtiyar SS, Godfrey EL, Ahmed S, et al (2020) Survival on the Heart Transplant Waiting List. *JAMA Cardiol* 5:1227–1235
59. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al (2001) Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 345:1435–1443
60. Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Goldstein DJ, Ashton RC, Gelijns AC, Rose EA, Levin HR (1997) Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. Are they an alternative to transplantation? *Circulation* 95:1844–1852
61. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D (1995) Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 91:2717–2720
62. Kilic A, Weiss ES, Allen JG, George TJ, Yuh DD, Shah AS, Conte J V. (2012) Should orthotopic heart transplantation using marginal donors be limited to higher volume centers? *Ann Thorac Surg* 94:695–702
63. Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al (2005) Left ventricular assist devices as destination therapy: A new look at survival. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 129:9–17
64. Ozeki T, Kwon MH, Gu J, et al (2007) Heart preservation using continuous ex vivo perfusion improves viability and functional recovery. *Circ J* 71:153–159
65. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al (2014) Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 33:327–340
66. Detry O, Le Dinh H, Noterdaeme T, De Roover A, Honoré P, Squifflet JP, Meurisse M (2012) Categories of donation after cardiocirculatory death. *Transplant Proc* 44:1189–1195
67. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI (2012) The Registry of the

International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant* 31:1052–1064

68. Bryner BS, Schroder JN, Milano CA (2021) Heart transplant advances: Ex vivo organ-preservation systems. *JTCVS Open* 8:123

69. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, Mancini DM, Naka Y (2010) Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation* 90:444–450

70. Stamp NL, Shah A, Vincent V, Wright B, Wood C, Pavey W, Cokis C, Chih S, Dembo L, Larbalestier R (2015) Successful Heart Transplant after Ten Hours Out-of-body Time using the TransMedics Organ Care System. *Heart Lung Circ* 24:611–613

71. Hassanein WH, Zellos L, Tyrrell TA, Healey NA, Crittenden MD, Birjiniuk V, Khuri SF, Rao V, Rajaii-Khorasani A (1998) Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:821–830

72. Michel SG, La Muraglia GM, Madariaga MLL, Titus JS, Selig MK, Farkash EA, Allan JS, Anderson LM, Madsen JC (2014) Preservation of donor hearts using hypothermic oxygenated perfusion. *Ann Transplant* 19:409–416

73. Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, Banayosy A El, Koerfer R, Tenderich G (2014) Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation. *Heart Surg Forum* 17:E141-5

74. Rojas S V., Avsar M, Ius F, et al (2022) Ex-Vivo Preservation with the Organ Care System in High Risk Heart Transplantation. *Life (Basel)* 12:247

75. Leprince P, Popov AF, Simon AR, Benk C, Siepe M (2016) Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. *Eur J Cardiothorac Surg* 49:1318–1320

76. Quader M, Toldo S, Chen Q, Hundley G, Kasirajan V (2020) Heart transplantation from donation after circulatory death donors: Present and future. *J Card Surg* 35:875–885

77. Farr M, Truby LK, Lindower J, et al (2020) Potential for donation after circulatory death heart transplantation in the United States: Retrospective analysis of a limited UNOS dataset. *American Journal of Transplantation* 20:525–529
78. Dhital KK, Connellan M, Chew HC, et al (2017) Rapid Retrieval and Ex Situ Portable Machine Perfusion Allows Successful Cardiac Transplantation with Donor Hearts from Controlled Donation After Circulatory Death. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36:S16
79. Gernhofer YK, Bui QM, Powell JJ, Perez PM, Jones J, Batchinsky AI, Glenn IC, Adler E, Kearns MJ, Pretorius V (2023) Heart transplantation from donation after circulatory death: Impact on waitlist time and transplant rate. *American Journal of Transplantation* 23:1241–1255
80. Urban M, Moody M, Lyden E, Kinen L, Castleberry AW, Siddique A, Lowes BD, Stoller DA, Lungren SW, Um JY (2023) Impact of donation after circulatory death heart transplantation on waitlist outcomes and transplantation activity. *Clin Transplant* 37:e14942
81. Dhital KK, Connellan M, Chew HC, et al (2017) Rapid Retrieval and Ex Situ Portable Machine Perfusion Allows Successful Cardiac Transplantation with Donor Hearts from Controlled Donation After Circulatory Death. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36:S16
82. Kwon JH, Ghannam AD, Shorbaji K, Welch B, Hashmi ZA, Tedford RJ, Kilic A (2022) Early Outcomes of Heart Transplantation Using Donation After Circulatory Death Donors in the United States. *Circ Heart Fail* 15:E009844
83. Madan S, Saeed O, Forest SJ, Goldstein DJ, Jorde UP, Patel SR (2022) Feasibility and Potential Impact of Heart Transplantation From Adult Donors After Circulatory Death. *J Am Coll Cardiol* 79:148–162
84. Chew HC, Iyer A, Connellan M, et al (2019) Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol* 73:1447–1459

85. Louca J, Öchsner M, Shah A, et al (2023) The international experience of in-situ recovery of the DCD heart: a multicentre retrospective observational study. *EClinicalMedicine* 58:101887
86. D'Alessandro DA, Wolfe SB, Osho AA, et al (2022) Hemodynamic and Clinical Performance of Hearts Donated After Circulatory Death. *J Am Coll Cardiol* 80:1314–1326
87. Joshi Y, Scheuer S, Chew H, et al (2023) Heart Transplantation from DCD Donors in Australia: Lessons Learned from the First 74 Cases. *Transplantation* 107:361–371
88. Hoffman JRH, McMaster WG, Rali AS, et al (2021) Early US experience with cardiac donation after circulatory death (DCD) using normothermic regional perfusion. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 40:1408–1418
89. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, et al (2023) Transplantation Outcomes with Donor Hearts after Circulatory Death. *New England Journal of Medicine* 388:2121–2131
90. Dhital K, Ludhani P, Scheuer S, Connellan M, Macdonald P (2020) DCD donations and outcomes of heart transplantation: the Australian experience. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 36:224–232
91. Messer S, Rushton S, Simmonds L, et al (2023) A national pilot of donation after circulatory death (DCD) heart transplantation within the United Kingdom. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 42:1120–1130
92. Colvin M, Smith JM, Ahn Y, Skeans MA, Messick E, Bradbrook K, Gauntt K, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL (2022) OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Heart. *American Journal of Transplantation* 22:350–437
93. Colvin MM, Smith JM, Ahn YS, Handarova DK, Martinez AC, Lindblad KA, Israni AK, Snyder JJ (2024) OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Heart. *American Journal of Transplantation* 24:S305–S393

94. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS (2014) Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 98:830–834
95. Long JW, Healy AH, Rasmusson BY, et al (2008) Improving outcomes with long-term “destination” therapy using left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:1353–1361
96. Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, Ewald GA, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Slaughter MS (2012) Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail* 5:241–248
97. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, et al (2018) Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* 111:436–539
98. Braunwald E (2013) Heart failure. *JACC Heart Fail* 1:1–20
99. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al (2015) Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 21:519–534
100. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, et al (2016) Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail* 4:808–815
101. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou V V., Butler J, Kalogeropoulos AP (2016) Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. *J Card Fail* 22:569–577
102. Bayes-Genis A, Muñoz-Guijosa C, Santiago-Vacas E, Montero S, García-García C, Codina P, Núñez J, Lupón J (2020) Destination Therapy with Left Ventricular Assist Devices in Non-transplant Centres: The Time is Right. *Eur Cardiol* 15:15:e19
103. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, et al (2018) 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 111:230–289

104. Bowen RES, Graetz TJ, Emmert DA, Avidan MS (2020) Statistics of heart failure and mechanical circulatory support in 2020. *Ann Transl Med* 8:827–827
105. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al (2013) Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail* 6:763–772
106. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al (2016) The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 35:1–23
107. Zugck C, Krüger C, Kell R, Körber S, Schellberg D, Kübler W, Haass M (2001) Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *Eur J Heart Fail* 3:577–585
108. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM (1997) Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 95:2660–2667
109. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM (2005) Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 95:734–741
110. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH (2011) Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* 30:1236–1243
111. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 18:891–975

112. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113:1807–1816

113. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al (2014) The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 64:304–318

114. Westphal JG, Rigopoulos AG, Bakogiannis C, et al (2017) The MOGE(S) classification for cardiomyopathies: current status and future outlook. *Heart Fail Rev* 22:743–752

115. Oakley CM (1980) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44:672

116. Richardson P, McKenna RW, Bristow M, et al (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93:841–842

117. Yoshioka D, Li B, Takayama H, et al (2017) Outcome of heart transplantation after bridge-to-transplant strategy using various mechanical circulatory support devices. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 25:918–924

118. Hess R (2014) [Securing transplantation medicine. Duties of the German Foundation for Organ Transplantation (DSO)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:403–407

119. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al (2006) Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 296:1867–1876

120. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al (2003) The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 348:1639–1646

121. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, et al (2014) 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35:2733–2779.

122. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al (2011) 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 124:e783-831.

123. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE (1995) Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 92:785–789.

124. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, Lee ET, Devereux RB (2004) Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *American Journal of Cardiology* 93:1510–1514.

125. Zou Y, Song L, Wang Z, et al (2004) Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: A population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *American Journal of Medicine* 116:14–18.

126. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al (2009) Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 54:220–228.

127. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, et al (2012) Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:441–447.

128. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ (2015) New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 65:1249–1254

129. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, et al (2017) Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J* 38:3434–3440.

130. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, Udelson JE, Cecchi F, Maron BJ (2005) Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 46:480–487.

131. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ (2005) Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 80:463–469

132. Richard P, Charron P, Carrier L, et al (2003) Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107:2227–2232.

133. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, Ackerman MJ (2004) Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44:602–610.

134. Veselka J, Anavekar NS, Charron P (2017) Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 389:1253–1267.

135. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, Ackerman MJ (2004) Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44:602–610.

136. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, Rayment I, Sellers JR, Fananapazir L, Epstein ND (1996) Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 13:63–69.

137. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, Watkins H, Vosberg HP, Thierfelder L, Schoen FJ, Seidman JG, Seidman CE (1997) Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a “hot spot” in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 29:635–640.

138. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al (2007) Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J* 28:1953–1961.

139. The cardiomyopathies, a review for the primary physician - PubMed. 285–92.

140. Salemi VMC, Leite JJ, Picard MH, Oliveira LM, Reis SF, Pena JLB, Mady C (2009) Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients. *Eur J Echocardiogr* 10:400–405.

141. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al (2015) Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet* 8:437–446.

142. Corrado D, Basso C, Judge DP (2017) Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res* 121:785–802.

143. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M (2021) Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci* 22:7722

144. Barasa A, Rosengren A, Sandström TZ, Ladfors L, Schaufelberger M (2017) Heart Failure in Late Pregnancy and Postpartum: Incidence and Long-Term Mortality in Sweden From 1997 to 2010. *J Card Fail* 23:370–378

145. Ersbøll AS, Johansen M, Damm P, Rasmussen S, Vejlstrup NG, Gustafsson F (2017) Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur J Heart Fail* 19:1712–1720

146. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al (2012) Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 485:333–338

147. Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, Stapleton DD, Zimmerman D, Smart FW (1997) Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *American Journal of Cardiology* 80:61–64

148. Aranda JM, Schofield RS, Pauly DF, Cleeton TS, Walker TC, Monroe VS, Leach D, Lopez LM, Hill JA (2003) Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: A prospective, randomized trial. *Am Heart J* 145:324–329.

149. Brozena SC, Twomey C, Goldberg LR, Desai SS, Drachman B, Kao A, Popjes E, Zimmer R, Jessup M (2004) A prospective study of continuous intravenous milrinone therapy for status IB patients awaiting heart transplant at home. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 23:1082–1086.

150. Ginwalla M, Tofovic DS (2018) Current Status of Inotropes in Heart Failure. *Heart Fail Clin* 14:601–616.

151. Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, Shishehbor MH, Hsich E, Starling RC (2009) Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail* 2:320–324.

152. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ, Tallaj JA, Pamboukian S V., Loyaga-Rendon RY, George JF, Acharya D (2015) Clinical Characteristics and Outcomes of Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail* 8:880–886.

153. Young Patient with Advanced Heart Failure No Longer a Candidate for Heart Transplantation after MitraClip® Procedure - PubMed. 234–236

154. Ikram H, Crozier IG (1990) Xamoterol in severe heart failure. *The Lancet* 336:517–518.

155. J L, H J, AC H, D LF, WJ R, J H-N, JM D, P S (1996) Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 76:223–231.

156. Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al (1997) Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 349:971–977.

157. J L, H J, AC H, D LF, WJ R, J H-N, JM D, P S (1996) Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 76:223–231.

158. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al (1991) Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325:1468–1475.

159. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R (1989) A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 320:677–683.

160. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, et al (2009) Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur Heart J* 30:3015–3026.

161. Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen EL, Tihai H, Rideout E, Halcrow S, Nogradi S, Townsend M, Taylor DW (1988) A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 61:371–375.

162. Lee DC-S, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH, Newell JB, Strauss HW, Haber E (1982) Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 306:699–705.

163. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK (1993) Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 22:955–962.

164. Schramm R, Morshuis M, Schoenbrodt M, Boergemann J, Hakim-Meibodi K, Hata M, Gummert JF (2019) Current perspectives on mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 55:I31–I37.

165. Kim MS, Lee JH, Kim EJ, et al (2017) Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure. *Korean Circ J* 47:555.

166. Potapov E V., Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al (2019) 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 56:230–270.

167. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, et al (2013) HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 32:675–683

168. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB (2013) Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 32:141–156

169. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM (2011) Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 57:1375–1382

170. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al (2007) Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 357:885–896

171. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al (2009) Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 54:312–321

172. Elhenawy AM, Algarni KD, Rodger M, MacIver J, Maganti M, Cusimano RJ, Yau TM, Delgado DH, Ross HJ, Rao V (2011) Mechanical circulatory support as a bridge to transplant candidacy. *J Card Surg* 26:542–547

173. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al (2011) Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 57:1890–1898

174. McCarthy PM, Whisenant B, Asgar AW, et al (2023) Percutaneous MitraClip Device or Surgical Mitral Valve Repair in Patients With Primary Mitral

Regurgitation Who Are Candidates for Surgery: Design and Rationale of the REPAIR MR Trial. *J Am Heart Assoc* 12:e027504

175. Godino C, Munafò A, Scotti A, et al (2020) MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant* 39:1353–1362

176. Doldi PM, Buech J, Orban M, Samson-Himmelstjerna P, Wilbert-Lampen U, Hagl C, Massberg S, Nabauer M, Hausleiter J, Braun D (2021) Transcatheter mitral valve repair may increase eligibility for heart transplant listing in patients with end-stage heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 338:72–78

177. Sankar NM, Ramani SS, Anantharaman R, Cherian KM (2018) MitraClip and mitral annuloplasty device as a bridge to transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 26:57–59

178. Munafò AR, Scotti A, Estévez-Loureiro R, et al (2023) 2-year outcomes of MitraClip as a bridge to heart transplantation: The international MitraBridge registry. *Int J Cardiol* 390:131139

179. Ferraro P, Biondi-Zoccai G, Giordano A (2016) Transcatheter mitral valve repair with mitraclip for significant mitral regurgitation long after heart transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 88:144–149

180. Malas J, Chen Q, Akhmerov A, et al (2022) Experience With SynCardia Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation in 100 Patients. *Ann Thorac Surg* 115:725

181. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ (2004) Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 351:859–867

182. Teuteberg JJ, Cleveland JC, Cowger J, et al (2020) The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann Thorac Surg* 109:649–660

183. Coyan GN, Huckaby L V., Diaz-Castrillon CE, Miguelino AM, Kilic A (2022) Trends and outcomes following total artificial heart as bridge to transplant from the UNOS database. *J Card Surg* 37:1215–1221.

184. Fukamachi K, Horvath DJ, Massiello AL, Fumoto H, Horai T, Rao S, Golding LAR (2010) An innovative, sensorless, pulsatile, continuous-flow total artificial heart: device design and initial in vitro study. *J Heart Lung Transplant* 29:13–20.

185. Karimov JH, Moazami N, Kobayashi M, et al (2015) First report of 90-day support of 2 calves with a continuous-flow total artificial heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 150:687-693.e1.

186. Kuroda T, Miyamoto T, Miyagi C, Polakowski AR, Flick CR, Kuban BD, Voros GB, Such K, Fukamachi K, Karimov JH (2022) Pulsatility hemodynamics during speed modulation of continuous-flow total artificial heart in a chronic in vivo model. *Artif Organs* 46:1555–1563.

187. Greatrex N, Kleinheyer M, Nestler F, Timms D, Adams P (2019) The maglev heart. *IEEE Spectr* 56:22–29.

188. Timms D, Fraser J, Hayne M, Dunning J, McNeil K, Percy M (2008) The BiVACOR rotary biventricular assist device: concept and in vitro investigation. *Artif Organs* 32:816–819.

189. Emmanuel S, Jansz P, McGiffin D, Kure C, Watson A, Connellan M, Granger E, Iyer A, Timms D, Hayward C (2022) Anatomical human fitting of the BiVACOR total artificial heart. *Artif Organs* 46:50–56.

190. Fresiello L, Najjar A, Brynedal Ignell N, Zieliński K, Rocchi M, Meyns B, Perkins IL (2022) Hemodynamic characterization of the Realheart® total artificial heart with a hybrid cardiovascular simulator. *Artif Organs* 46:1585–1596

191. Kelly NS, McCree D, Fresiello L, Brynedal Ignell N, Cookson AN, Najjar A, Perkins IL, Fraser KH (2022) Video-based valve motion combined with computational fluid dynamics gives stable and accurate simulations of blood flow in the Realheart total artificial heart. *Artif Organs* 46:57–70

192. Pieper IL, Sonntag SJ, Meyns B, Hadi H, Najar A (2020) Evaluation of the novel total artificial heart Realheart in a pilot human fitting study. *Artif Organs* 44:174–177
193. Noly PE, Moriguchi J, Shah KB, Anyanwu AC, Mahr C, Skipper E, Cossette M, Lamarche Y, Carrier M (2023) A bridge-to-bridge approach to heart transplantation using extracorporeal membrane oxygenation and total artificial heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 165:1138-1148.e1
194. Zijlstra LE, Constantinescu AA, Manintveld O, Birim O, Hesselink DA, Van Thiel R, Van Domburg R, Balk AHM, Caliskan K (2015) Improved long-term survival in Dutch heart transplant patients despite increasing donor age: the Rotterdam experience. *Transpl Int* 28:962–971
195. Hsich EM, Blackstone EH, Thuita L, McNamara DM, Rogers JG, Ishwaran H, Schold JD (2017) Sex Differences in Mortality Based on United Network for Organ Sharing Status While Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail* 10:e003635
196. Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SB, Conte J V., Shah AS (2008) Outcomes in bicaval versus biatrial techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant* 27:178–183
197. Todurov, B., Kovtun, G., Chaikovska, S., Shpachuk, A., Polishchuk, O., Sudakevych, S. Simultaneous heart and kidney transplantation: Our first experience *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2023(2(78). p. 38-43
198. Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, Arana VT, Williams KM, Shudo Y, Oyer PE, Woo YJ (2021) The Stanford experience of heart transplantation over five decades. *Eur Heart J* 42:4934–4943
199. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA (2019) Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep* 16:150–156
200. Kim IC, Youn JC, Lee SE, Jung SH, Kim JJ (2020) Donor Heart Utilization in Korea. *International journal of heart failure* 2:254–263

201. Lee SY, Kim SH, Ju MH, et al (2023) The Clinical Outcomes of Marginal Donor Hearts: A Single Center Experience. *Korean Circ J* 53:254–267
202. Kovtun G, Shpachuk A, Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B. Organization of transplantation assistance through transportation of the recipient to the regional explantation base for heart transplantation. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(2):390-397.
203. Hwang NC, Sivathasan C (2023) Review of Postoperative Care for Heart Transplant Recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 37:112–126
204. Mahmood F, Topol EJ (2022) Digitising heart transplant rejection. *Lancet* 400:17
205. Sathianathan S, Bhat G (2022) Heart Transplant Donor Selection Guidelines: Review and Recommendations. *Curr Cardiol Rep* 24:119–130
206. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA (2019) Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep* 16:150–156
207. Schmiady MO, Graf T, Ouda A, Aser R, Flammer AJ, Vogt PR, Wilhelm MJ (2021) An innovative cold storage system for donor heart transportation—lessons learned from the first experience in Switzerland. *J Thorac Dis* 13:6790
208. Petrov V, Pankiv M (2024) Application of three-dimensional digital technologies to display the structure of the heart. *Eastern Ukrainian Medical Journal* 12:1–10
209. Stepanova N, Driianska V, Rysyev A, Snisar L, Kolesnyk M (2024) Low high-density lipoprotein level associated with enhanced inflammatory response and one-year persistence of long COVID in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional cohort study. *Eastern Ukrainian Medical Journal* 12:1–10
210. Demikhov OI, Dehtyarova I, et al (2022) Management aspects of children's health: dysplastic-dependent pathology of the bronchopulmonary system and ecological heterogeneity of the environment. *Azerbaijan Medical Journal* 1:144–150

211. Burstein DS, Rossano JW (2021) Prolonged cold ischemic time and adult heart transplant outcomes: A Spanish perspective. *Int J Cardiol* 326:75–76
212. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, et al (2021) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 40:1060–1072
213. Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer RM (1999) Heart preservation for transplantation: principles and strategies. *Ann Thorac Surg* 68:1983–1987
214. Bernard M, Cartoux C, Caus T, Sciaky M, Cozzone PJ (1998) The influence of temperature on metabolic and cellular protection of the heart during long-term ischemia: a study using P-31 magnetic resonance spectroscopy and biochemical analyses. *Cryobiology* 37:309–317
215. Sukehiro S, Dyszkiewics W, Minten J, Wynants J, Van Belle H, Flameng W (1991) Catabolism of high energy phosphates during long-term cold storage of donor hearts: Effects of extra- and intracellular fluid-type cardioplegic solutions and calcium channel blockers. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 10:387–393
216. A comparison of UW cold storage solution and St. Thomas' solution II: a 31P NMR and functional study of isolated porcine hearts - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1756164/>. Accessed 20 Dec 2024
217. Keon WJ, Hendry PJ, Taichman GC, Mainwood GW (1988) Cardiac transplantation: the ideal myocardial temperature for graft transport. *Ann Thorac Surg* 46:337–341
218. Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, et al (2020) Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J Heart Lung Transplant* 39:501–517
219. Radakovic D, Karimli S, Penov K, Schade I, Hamouda K, Bening C, Leyh RG, Aleksic I (2020) First clinical experience with the novel cold storage SherpaPak™ system for donor heart transportation. *J Thorac Dis* 12:7227–7235

220. Pinnelas R, Kobashigawa JA (2022) Ex vivo Normothermic Perfusion in Heart Transplantation: A Review of the TransMedics® Organ Care System. *Future Cardiol* 18:5–15
221. Siddiqi HK, Trahanas J, Xu M, et al (2023) Outcomes of Heart Transplant Donation After Circulatory Death. *J Am Coll Cardiol* 82:1512–1520
222. Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al (2019) In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant* 19:1745–1758
223. Mehta V, Taylor M, Hasan J, Dimarakis I, Barnard J, Callan P, Shaw S, Venkateswaran R V. (2019) Establishing a heart transplant programme using donation after circulatory-determined death donors: a United Kingdom based single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 29:422–429
224. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK (2019) The donor heart and organ perfusion technology. *J Thorac Dis* 11:S938–S945
225. Hosgood SA, Nicholson ML (2024) Current Basic Research in Normothermic Machine Perfusion. *European Surgical Research* 65:137–145
226. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al (2015) Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): A prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 385:2577–2584
227. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al (2015) Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: A case series. *The Lancet* 385:2585–2591
228. Abouna GM (2008) Organ shortage crisis: problems and possible solutions. *Transplant Proc* 40:34–38
229. Wittwer T, Wahlers T (2008) Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int* 21:113–125
230. Park JJ (2023) To Take or Not to Take: The Dilemma With Marginal Donor Heart? *Korean Circ J* 53:268–270

231. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al (2010) The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 29:914–956
232. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, Shah AS, Soule B, Felker GM, Rogers JG, Lodge AJ, Milano CA (2006) Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation* 114:I27-32
233. Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al (2003) Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1624–1633
234. Galeone A, Lebreton G, Coutance G, Demondion P, Schmidt M, Amour J, Varnous S, Leprince P (2020) A single-center long-term experience with marginal donor utilization for heart transplantation. *Clin Transplant* 34:e14057
235. Laffel GL, Barnett AI, Finkelstein S, Kaye MP (1992) The Relation between Experience and Outcome in Heart Transplantation. *New England Journal of Medicine* 327:1220–1225
236. Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, Kearney B, Magliato KE, Czer LSC, Trento A (2002) Heart transplantation with donors fifty years of age and older. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 123:810–815
237. Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, Mitchell BD, Rajagopal K, Scharf S, Eberlein M (2014) Cardiac size and sex-matching in heart transplantation: size matters in matters of sex and the heart. *JACC Heart Fail* 2:73–83
238. Heart transplantation in iran; a comprehensive single-center review of 15-year performance - PubMed. 111–115
239. Khush KK (2018) Donor selection in the modern era. *Ann Cardiothorac Surg* 7:126–134
240. Macdonald P, Dhital K (2019) Heart transplantation from donation-after-circulatory-death (DCD) donors: Back to the future-Evolving trends in heart transplantation from DCD donors. *J Heart Lung Transplant* 38:599–600

241. Noterdaeme T, Detry O, Hans MF, Nellessen E, Ledoux D, Joris J, Meurisse M, Defraigne JO (2013) What is the potential increase in the heart graft pool by cardiac donation after circulatory death? *Transpl Int* 26:61–66

242. Messer S, Page A, Rushton S, Berman M, Tsui S, Catarino P, Large SR (2019) The potential of heart transplantation from donation after circulatory death donors within the United Kingdom. *J Heart Lung Transplant* 38:872–874

243. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al (2017) Report From the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 17:2559–2566

244. Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Schmack B, Darche FF, Thomas D, Bruckner T, Doesch AO, Katus HA, Ehlermann P (2020) Elevated pre-transplant pulmonary vascular resistance is associated with early post-transplant atrial fibrillation and mortality. *ESC Heart Fail* 7:176–187

245. Rizvi SSA, Luc JGY, Choi JH, Phan K, Escrivà EM, Patel S, Todd Massey H, Tchanchaleishvili V (2018) Outcomes and survival following heart retransplantation for cardiac allograft failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 7:12–18

246. Oehler D, Böttger C, Immohr MB, et al (2022) Donor Noradrenaline Support Is Not Associated with Decreased Survival in Heart Transplant Recipients. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/JCM11247271>

247. Murana G, Fiorentino M, Gliozzi G, Di Marco L, Potena L, Martin Suarez S, Pacini D, Loforte A (2020) Donor risk analysis and validation in heart transplants: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 31:860–867

248. Fiorelli AI, Branco JN, Dinkhuysen JJ, Oliveira Junior JL, Pereira T V., Dinardi LF, Santos MM, Dias RR, Pereira LA, Stolf NA (2012) Risk factor analysis of late survival after heart transplantation according to donor profile: a multi-institutional retrospective study of 512 transplants. *Transplant Proc* 44:2469–2472

249. Smits JM, De Pauw M, De Vries E, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, Zuckermann A (2012) Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant* 31:387–397

250. Benck U, Hoeger S, Brinkkoetter PT, et al (2011) Effects of donor pre-treatment with dopamine on survival after heart transplantation: a cohort study of heart transplant recipients nested in a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 58:1768–1777

251. Kutschmann M, Fischer-Fröhlich CL, Schmidtmann I, Bungard S, Zeissig SR, Polster F, Kirste G, Frühauf NR (2014) The joint impact of donor and recipient parameters on the outcome of heart transplantation in Germany after graft allocation. *Transpl Int* 27:152–161.

252. Angleitner P, Kaider A, Gökler J, Moayedifar R, Osorio-Jaramillo E, Zuckermann A, Laufer G, Aliabadi-Zuckermann A (2018) High-dose catecholamine donor support and outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 37:596–603.

253. Beeman A, Muthialu N. ABO-incompatible heart transplantation in children-a systematic review of current practice. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;36(Suppl 2):190-193. doi: 10.1007/s12055-020-00971-8.

254. Bergenfeldt H, Andersson B, Bućin D, Stehlik J, Edwards L, Rådegran G, Nilsson J. Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Jul;34(7):892-8. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.008.