

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Денисюк Катерина Валеріївна

УДК: 616.127-002-008.64-06-08-039.72:615.382.012.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**Застосування екстракорпоральної гемокорекції в програмі інтенсивної
терапії у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ К. В. Денисюк

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Лоскутов Олег Анатолійович**, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Денисюк К.В. Застосування екстракорпоральної гемокорекції в програмі інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - Медицина (22 - Охорона здоров'я). – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Серцева недостатність (СН), що безперервно прогресує, з вираженими клінічними симптомами, поганою чутливістю до терапії, частими епізодами декомпенсації та високою смертністю, залишається основною епідеміологічною та медичною проблемою для системи охорони здоров'я.

З урахуванням зазначеного, метою даного дослідження було підвищення ефективності терапії та зменшення відсотку ускладнень під час лікування пацієнтів з тяжкою стадією СН, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), шляхом вибору оптимальної тактики терапії.

В дисертації наведено результати дослідження, ґрунтованого на аналізі результатів застосування різних напрямків лікування пацієнтів з тяжкою СН, та проведено порівняльний аналіз отриманих результатів.

Було відібрано 120 пацієнтів, проте, через невідповідність критеріям дослідження 11 з них виключили на першому етапі. До дослідження увійшли 109 пацієнтів (в середньому $40,2 \pm 12,02$ років; чоловіків – 95 (87,16%), жінок – 14 (12,84%), що проходили стаціонарне лікування в ДУ «Інститут серця МОЗ України» з 2015 по 2020 рр.

Проведення дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації та інших міжнародних і національних документів, що стосуються біоетичних принципів проведення науково-медичних досліджень. Протокол дослідження був схвалений та затверджений Комітетами з етики ДУ «Інститут серця МОЗ України» та НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Пацієнти давали письмову та усну згоду на участь у дослідженні.

Застосовані у дослідженні методи клінічного обстеження та статистичної обробки даних були загальноприйнятими для даної категорії пацієнтів та стандартизованими, що дало змогу одержувати відтворювані дані з високим ступенем надійності.

На першому етапі з дослідження було виключено пацієнтів, що не відповідали обраним діагностичним критеріям.

На другому етапі дослідження всі 109 пацієнтів були розподілені на 3 групи відповідно до основного методу лікування, що застосовувався. Пацієнти всіх груп дослідження отримували медикаментозне лікування, що включало прийом інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II, β -блокаторів, антагоністів альдостерону, салуретиків, інших симптоматичних медикаментозних препаратів.

До групи 1 (n=28) увійшли пацієнти, що отримували виключно медикаментозну терапію. Пацієнтам групи 2 (n=22) крім того було виконано хірургічні втручання з метою корекції СН – парціальна резекція лівого шлуночка (ЛШ) з пластикою. Пацієнтам групи 3 (n=59) медикаментозну терапію було доповнено курсом гемосорбції з 3 процедур на апараті Terumo Advanced Perfusion System 1 з використанням гранульованого делігандінізуючого гемосорбенту.

За результатами стаціонарного лікування було проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних даних по групах.

Аналіз динаміки змін клінічних симптомів показав, що у пацієнтів всіх груп дослідження було отримано схожі результати. В групах 1 (n=28) та 3 (n=59) задишки у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні не було ($p < 0,001$), в групі 2 (n=22) зустрічаємість даного симптому зменшилась на 59,12%

($p=0,0003$). Виражені периферичні набряки у пацієнтів груп 1 ($n=28$) і 2 ($n=22$) не відмічались ($p<0,001$), в групі 3 ($n=59$) даний симптом фіксували на 54,3% рідше ($p<0,001$). Крім того, частота зустрічаємості таких ознак перевантаження рідиною, як асцит та гідроторакс, в групі 1 ($n=28$) зменшились на 46,43% ($p=0,0003$) та на 42,87% ($p=0,0016$), в групі 3 ($n=59$) - на 30,6% ($p=0,0001$) та на 37,26% ($p<0,001$) відповідно, що свідчить про виражений позитивний клінічний ефект від отриманого лікування. В групі 2 достовірних змін даних симптомів не було виявлено.

Аналіз та порівняння тахіаритмічних та кардіалгічних проявів захворювання не показав достовірних змін серед пацієнтів групи 1 ($n=28$), однак в групі 2 ($n=22$) реєстрація тахікардії зменшилась на 50,04% ($p=0,002$), а в групі 3 ($n=59$) – на 67,7% ($p<0,001$). Крім того, в групі 3 ($n=59$) зменшилась зустрічаємість і проявів інших аритмій на 34% ($p=0,0002$), кардіалгія пацієнтів групи не турбувала ($p=0,0008$), ознак і тенденцій до розвитку набряку легень не було ($p=0,0194$).

За результатами аналізу динаміки зміни лабораторних показників в групі 2 зафіксовано підйом рівня лейкоцитів на $17,04\pm 0,1\%$ ($p=0,025$), що пов'язано з проведенням оперативного втручання. В групі 3 рівень NT-proBNP знизився на $63,54\pm 10,46\%$ ($p<0,001$), що є свідченням вираженого позитивного терапевтичного ефекту. В групах 1 і 2 достовірних змін рівня NT-proBNP не виявлено.

Аналіз динаміки змін ехокардіографічних параметрів показав зростання фракція викиду (ФВ) ЛШ в усіх досліджуваних групах. В групі 1 ФВ ЛШ збільшилась на $20,45\pm 0,14\%$ ($p<0,001$), в групі 2 – на $25\pm 0,3\%$ ($p=0,0002$), а найбільш вираженим результатом отримано в групі 3 – приріст склав $34,17\pm 0,11\%$ ($p<0,001$). Крім того, в групі 3 відмічено зменшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ на $11,25\pm 0,76\%$ ($p=0,048$), що свідчить про процес зворотного ремоделювання ЛШ. Серед пацієнтів всіх груп в меншій мірі реєстрували виражені недостатність мітрального клапана (НМК) та недостатність трикуспідального клапана (НТК). Так, в групі 1 кількість випадків НМК знизилась на 46,43% ($p=0,0005$), НТК - на 53,57% ($p=0,007$). В групі 2 результат був менш

вираженим – кількість випадків вираженої НМК зменшилась на 31,77% ($p=0,049$), а НТК – на 36,4% ($p=0,018$). Найбільш вираженим був результат серед пацієнтів групи 3, що дорівнювало зменшенню реєстрації вираженої НМК на 59,32% ($p<0,001$) та НТК - 45,74% ($p<0,001$).

Крім того, через 12 місяців віддаленого спостереження в групі 3 відмічено подальше зниження рівня NT-proBNP ще на $22,81\pm 3,7\%$ ($p=0,038$) та приріст ФВ ЛШ на $18\pm 3,61\%$ ($p=0,04$) від даних, отриманих після завершення стаціонарного лікування. Також зафіксовано зниження показників КДО ЛШ та кінцево-сistolічного об'єму (КСО) ЛШ на $6,01\pm 0,13\%$ ($p=0,028$) та на $10,7\pm 2,15\%$ ($p=0,003$) відповідно в період до 3 місяців спостереження з подальшим поступовим їх зростанням. НМК за 12 місяців спостереження зареєстровано ще на 13,33% випадків менше ($p=0,026$), а достовірних змін НТК не було.

Проведення порівняльного аналізу груп показало, що на момент закінчення стаціонарного лікування зменшення вираженої задишки серед пацієнтів групи 1 ($n=28$) було на 12,31% більше, ніж в групі 2 ($n=22$) ($p<0,05$) та на 7,03% більше, ніж в групі 3 ($n=59$) ($p<0,05$), що головним чином пов'язано із застосуванням діуретичної терапії в перші дні після госпіталізації.

Аналіз та порівняння симптомів порушення серцевого ритму показав, що прояви тахікардії у пацієнтів групи 3 ($n=59$) реєстрували на 46,25% рідше, ніж в групі 1 ($n=28$) ($p<0,05$), та 17,66% рідше, ніж в групі 2 ($n=22$). Також за результатами лікування в групі 3 ($n=59$) аритмії реєструвалися на 13% рідше, ніж в групі 1 ($n=28$) ($p<0,05$), та на 25% рідше, ніж в групі 2 ($n=22$) ($p<0,05$). Дані зміни підтверджують значення аутоантитіл та циркулюючих імунних комплексів в розвитку порушень серцевого ритму та роль застосування сорбційних методик для їх вилучення.

Що стосується порівняння динаміки зміни біомаркерів СН, то зниження рівня NT-proBNP було більш вираженим серед пацієнтів групи 3: на 46,04% ($p<0,05$) більшим, ніж в групі 1, та на 14,77% більшим, ніж в групі 2 ($p<0,05$), що корелювало з більш вираженим покращенням клінічного стану у пацієнтів групи 3 в цілому.

Також було встановлено, що приріст ФВ ЛШ в групі 3 був на 13,72% вищим, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 9,17% вищим, ніж в групі 2. Крім того, реєстрація вираженої НМК та НТК в більшій мірі зменшилась серед пацієнтів групи 3 ($n=59$), що було на 28,07% та на 29,81% більше, ніж в групі 1 ($n=28$) ($p < 0,05$), та на 42,73% і на 47,98% більше, ніж в групі 2 ($n=22$) ($p < 0,05$).

Також серед пацієнтів групи 3 ($n=59$) було зафіксовано на 21,7% менше ранніх ускладнень, ніж серед пацієнтів групи 1 ($n=28$) ($p < 0,05$), та на 32,99% менше, ніж в групі 2 ($n=22$) ($p < 0,05$); віддалених ускладнень в групі 3 ($n=59$) було на 7,14% менше, ніж в групі 1 ($n=28$) ($p < 0,05$), та на 4,55% менше, ніж в групі 2 ($n=22$) ($p < 0,05$). Однорічна летальність серед пацієнтів групи 3 була нижчою на 3,57% ($p < 0,05$) та на 9,1% ($p < 0,05$), ніж в групах 1 та 2 відповідно.

Таким чином, проведений аналіз ефективності досліджуваних методик лікування підтверджує виражену ефективність застосування гемосорбції з гранульованим делігандинізуючим гемосорбентом на фоні медикаментозної терапії, порівняно з виключно консервативним медикаментозним лікуванням. Крім того, застосування гемосорбції може бути альтернативою у пацієнтів з протипоказами до хірургічного лікування СН або в якості підтримуючої терапії на період очікування LVAD чи трансплантації серця.

Проведене дослідження дозволило розробити і впровадити в клінічну практику найбільш оптимальний протокол застосування гемосорбції у пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП, що дозволяє знизити кількість ускладнень на 21,7% - при виключно медикаментозному лікуванні, та на 32,99% ускладнень, що виникають внаслідок хірургічного ремоделювання ЛШ, а також підвищити ефективність лікування пацієнтів та якість їх життя. Крім того, застосування гемосорбції (ГС) у пацієнтів з СН, спричиненою ДКМП, дозволяє знизити летальність в термін до 1 року на 9,1%, порівняно з пацієнтами, яким було виконано хірургічне ремоделювання ЛШ.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, міокардит, серцева недостатність, гемосорбція, екстракорпоральна гемокорекція.

ANNOTATION

Denysiuk K.V. The use of extracorporeal hemocorrection in the intensive care program in patients with severe heart failure. - Qualification of scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for the degree of doctor of philosophy, Specialty 222 - Medicine (22 - Health Care) - Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation work was performed at the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

Continuously progressive heart failure (HF) with severe clinical symptoms, poor sensitivity to therapy, frequent episodes of decompensation, and high mortality remains a major epidemiological and medical problem for the healthcare system.

Given the above, this study aimed to improve the effectiveness of therapy and reduce the percentage of complications during the treatment of patients with severe HF caused by dilated cardiomyopathy (DCM) by choosing the optimal therapy tactics.

The thesis presents the results of a study based on the analysis of the results of the use of different areas of treatment of patients with severe HF, and a comparative analysis of the results obtained.

The study included 109 patients (mean age 40.2 ± 12.02 years; men 87.16%, women 12.84%) who underwent inpatient treatment at the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" from 2015 to 2020.

The study was conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki and other international and national documents concerning bioethical principles of scientific and medical research. The study protocol was approved by the Ethics Committees of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" and the Shupyk National Healthcare Institution of Ukraine. Patients gave written and oral consent to participate in the study.

The methods of clinical examination and statistical data processing used in the study were generally accepted for this category of patients and standardized, which made it possible to obtain reproducible data with a high degree of reliability.

In the first stage, we chose 120 patients for this study. 11 patients who did not meet the selected diagnostic criteria were excluded from the study.

In the second stage of the study, all 109 patients were divided into 3 groups according to the main treatment method used. Patients in all study groups received medical treatment, which included ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers, β -blockers, aldosterone antagonists, saluretics, and other symptomatic medications.

Group 1 (n=28) included patients who received only medical therapy. Patients in group 2 (n=22) also underwent surgical interventions to correct HF - partial left ventricular (LV) resection with plastic surgery. In patients of group 3 (n=59), drug therapy was supplemented with a course of haemosorption consisting of 3 procedures on the Terumo Advanced Perfusion System 1 using a granular deligandising haemosorbent.

Based on the results of inpatient treatment, a comparative analysis of clinical, laboratory, and instrumental data by group was performed.

Analysis of the dynamics of changes in clinical symptoms showed that patients in all study groups had similar results. In groups 1 and 3, there was no dyspnoea at rest and with minimal physical activity ($p<0.001$), in group 2, the prevalence of this symptom decreased by 59.12% ($p=0.0003$). There were no severe peripheral edema in patients of groups 1 and 2 ($p<0.001$), in group 3 the prevalence of this symptom decreased by 54.3% ($p<0.001$).

In addition, the prevalence of such signs of fluid overload as ascites and hydrothorax in group 1 decreased by 46.43% ($p=0.0003$) and 42.87% ($p=0.0016$), in group 3 - by 30.6% ($p=0.0001$) and 37.26% ($p<0.001$), respectively, indicating a pronounced positive clinical effect of the treatment. No significant changes in these symptoms were found in group 2.

The analysis and comparison of tachyarrhythmia and cardiac manifestations of the disease showed no significant changes among patients in group 1, but in group 2 the

prevalence of tachycardia decreased by 50.04% ($p=0.002$), and in group 3 - by 67.7% ($p<0.001$). In addition, in group 3, the prevalence of other arrhythmias decreased by 34% ($p=0.0002$), cardialgia did not bother the patients of the group ($p=0.0008$), and there were no signs and tendencies to develop pulmonary edema ($p=0.0194$).

According to the results of the analysis of the dynamics of changes in laboratory parameters in group 2, an increase in leukocyte levels by $17.04\pm 0.1\%$ ($p=0.025$) was recorded, which is associated with surgical intervention. In group 3, the level of NT-proBNP decreased by $63.54\pm 10.46\%$ ($p<0.001$), which is evidence of a pronounced positive therapeutic effect. In groups 1 and 2, no significant changes in NT-proBNP levels were detected.

The analysis of the dynamics of changes in echocardiographic parameters showed an increase in LV ejection fraction (EF) in all study groups. In group 1, LV EF increased by $20.45\pm 0.14\%$ ($p<0.001$), in group 2 - by $25\pm 0.3\%$ ($p=0.0002$), and the most pronounced result was obtained in group 3 - the increase was $34.17\pm 0.11\%$ ($p<0.001$). In addition, in group 3, there was a decrease in LV EF by $11.25\pm 0.76\%$ ($p=0.048$), indicating a process of reverse LV remodeling.

The prevalence of severe mitral regurgitation (MR) and tricuspid regurgitation (TR) decreased among patients of all groups. Thus, in group 1, the prevalence of MR decreased by 46.43% ($p=0.0005$), and TR - by 53.57% ($p=0.007$). In group 2, the result was less pronounced - the prevalence of severe MR decreased by 31.77% ($p=0.049$), and TR - by 36.4% ($p=0.018$). The most pronounced result was among patients in group 3, which was equal to a decrease in the prevalence of severe MR by 59.32% ($p<0.001$) and TR by 45.74% ($p<0.001$).

In addition, after 12 months of long-term follow-up in group 3, a further decrease in NT-proBNP levels by $22.81\pm 3.7\%$ ($p=0.038$) and an increase in LVEF by $18\pm 3.61\%$ ($p=0.04$) was noted from the data obtained after completion of inpatient treatment. There was also a decrease in LV end-diastolic volume (EDV) and LV end-systolic volume (ESV) by $6.01\pm 0.13\%$ ($p=0.028$) and $10.7\pm 2.15\%$ ($p=0.003$), respectively, in the period up to 3 months of follow-up with their subsequent gradual increase. The

prevalence of MR decreased by another 13.33% ($p=0.026$) over 12 months of follow-up, and there were no significant changes in the TR.

A comparative analysis of the groups showed that at the end of inpatient treatment, the prevalence of severe dyspnoea among patients in group 1 was 12.31% higher than in group 2 ($p<0.05$) and 7.03% higher than in group 3 ($p<0.05$), which was mainly due to the use of diuretic therapy in the first days after hospitalization.

The analysis and comparison of symptoms of cardiac arrhythmia showed that tachycardia in patients in group 3 was recorded 46.25% less frequently than in group 1 ($p<0.05$) and 17.66% less frequently than in group 2. Also, according to the results of treatment in group 3, arrhythmias were recorded 13% less frequently than in group 1 ($p<0.05$), and 25% less frequently than in group 2 ($p<0.05$). These changes confirm the importance of autoantibodies and circulating immune complexes in the development of cardiac arrhythmias and the role of sorption techniques in their removal.

In terms of comparing the dynamics of changes in HF biomarkers, the decrease in NT-proBNP levels was more pronounced in patients in group 3: 46.04% ($p<0.05$) higher than in group 1 and 14.77% higher than in group 2 ($p<0.05$), which correlated with a more pronounced improvement in the clinical condition in patients in group 3 as a whole.

It was also found that the increase in LVEF in group 3 was 13.72% higher than in group 1 ($p<0.05$) and 9.17% higher than in group 2. In addition, the prevalence of severe MR and TR decreased to a greater extent among patients in group 3, which was 28.07% and 29.81% higher than in group 1 ($p<0.05$), and 42.73% and 47.98% higher than in group 2 ($p<0.05$).

Also, among patients in group 3, there were 21.7% fewer early complications than among patients in group 1 ($p<0.05$), and 32.99% fewer than in group 2 ($p<0.05$); long-term complications in group 3 were 7.14% fewer than in group 1 ($p<0.05$), and 4.55% fewer than in group 2 ($p<0.05$). One-year mortality among patients in group 3 was 3.57% ($p<0.05$) and 9.1% ($p<0.05$) lower than in groups 1 and 2, respectively.

Thus, the analysis of the effectiveness of the studied treatment methods confirms the pronounced effectiveness of the use of hemosorption with granular deligandising

hemosorbent against the background of drug therapy, compared with exclusively conservative drug treatment. In addition, the use of hemosorption may be an alternative in patients with contraindications to surgical treatment of HF or as maintenance therapy during the waiting period for LVAD or heart transplantation.

The study allowed us to develop and implement into clinical practice the most optimal protocol for the use of hemosorption in patients with severe HF caused by DCM, which reduces the number of complications by 21.7% with medical treatment alone and by 32.99% of complications arising from surgical LV remodelling, as well as improves the effectiveness of patient treatment and quality of life. In addition, the use of hemosorption (HS) in patients with HF caused by DCM can reduce mortality within 1 year by 9.1% compared with patients who underwent surgical LV remodelling.

Key words: dilated cardiomyopathy, myocarditis, heart failure, hemosorption, extracorporeal hemocorrection.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Оцінювання ефективності застосування гемосорбції на основі імуносорбенту під час комплексної консервативної терапії пацієнтів з термінальною серцевою недостатністю. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022; 1 (30): 43-48. [https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30\(01\)/DL012-4348](https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30(01)/DL012-4348). *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).*
2. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. «Міст» до трансплантації серця: гемосорбція, ремоделювання шлуночка чи LVAD? PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2022; 3:7–14. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(100\).2022.267761](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(100).2022.267761). *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).*
3. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Ковтун ГІ. Застосування гемосорбції в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією і тяжкою стадією серцевої недостатності як альтернатива хірургічному ремоделюванню лівого шлуночка. Emergency Medicine (Ukraine). 2023; 19 (3): 60–66. [https://doi.org/10.22141/22\[-0586.19.3.2023.1577](https://doi.org/10.22141/22[-0586.19.3.2023.1577). *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).*
4. Денисюк КВ. Оптимізація консервативного лікування пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, шляхом застосування гемосорбції. Emergency Medicine (Ukraine). 2023; 19(8):37–44. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Терапія термінальної стадії серцевої недостатності. Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів України; 21-23 жовтня 2021 р.; Київ, 2021:81-82. *(Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз проблеми, участь у написанні тез).*
2. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Терапія термінальної стадії серцевої недостатності. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю Тріщинські читання: молодіж. анестезіол. конф.; 2021 Жовт 20-22; Київ. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*
3. Denysiuk K, Druzhyna O, Loskutov O. 09AP01-07. Extracorporeal therapy of end-stage heart failure. Eur J Anaesthesiol. 2022 Jun; 39 (e-Suppl 60, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2022; 2022 Jun 4-6; Milan, Italy): 184. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*
4. Denysiuk K, Loskutov O, Druzhyna O. Hemosorption in complex therapy of arrhythmias in patients with heart failure against a background of dilated cardiomyopathy. Abstracts 22nd European Conference on Perfusion Education and Training; 2022 Oct 8; Milan, Italy: 33-4. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*
5. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Роль екстракорпоральних методів детоксикації в інтенсивній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю. (П'ятнадцятий Британо-український симпозиум «Анестезіологія та інтенсивна терапія – сьогодення і перспективи розвитку»; 2023 Трав 19-21; Київ, Україна). *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

6. Denysiuk K, Loskutov O, Druzhyna O. The use of hemosorption in conservative therapy in patients with severe heart failure against a background of dilated cardiomyopathy. Euro anesthesiology and critical care congress; 2023 Sept 25-26; Paris, France. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 31	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, СПРИЧИНЕНОЇ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ДІАГНОСТИКА ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ (огляд літератури).....	31
1.1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез дилатаційної кардіоміопатії та особливості розвитку серцевої недостатності.....	31
1.2 Сучасна проблематика клінічного перебігу та діагностики тяжкої серцевої недостатності, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії	36
1.3 Сучасна проблематика та застосування різних видів лікування у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю на фоні дилатаційної кардіоміопатії	42
1.3.1 Актуальні рекомендації щодо медикаментозної корекції серцевої недостатності	42
1.3.2 Застосування екстракорпоральних методів гемокорекції в комплексній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю та дилатаційною кардіоміопатією.....	47
1.3.3 Особливості хірургічних методів лікування у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією.....	50
РОЗДІЛ 2	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Дизайн дослідження.....	55
2.2 Загальна характеристика застосованих методів дослідження та оцінки функціонального стану серця й системної гемодинаміки	65

	16
2.2.1 Електрокардіографія.....	66
2.2.2 Ехокардіографія	66
2.2.3 Оцінка біомаркерів серцевої недостатності та запалення	67
2.3 Ендоміокардіальна біопсія міокарда.....	69
2.4 Оцінка якості життя.....	69
2.5 Методика проведення гемосорбції	70
2.6 Консервативна медикаментозна терапія	71
2.7 Хірургічне лікування	72
2.8 Статистична обробка результатів дослідження	73
РОЗДІЛ 3	
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОНСЕРВАТИВНОЇ МЕДИКАМЕНТЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	
75	
3.1 Вплив застосування консервативної медикаментозної терапії на клінічний стан пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією.....	75
3.2 Динаміка зміни рівня біомаркерів в крові пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою ДКМП, на фоні застосування медикаментозної терапії	76
3.3 Вплив консервативної медикаментозної терапії на скоротливу функцію серця у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією.....	79
РОЗДІЛ 4	
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, СПРИЧИНЕНОЮ ДКМП, У ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ХІРУРГІЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	
84	

4.1 Вплив хірургічного ремоделювання лівого шлуночка на клінічний стан пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією.....	84
4.2 Динаміка зміни рівня біомаркерів в крові пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, яким виконали хірургічне ремоделювання лівого шлуночка	86
4.3 Вплив застосування хірургічного ремоделювання лівого шлуночка на скоротливу функцію серця у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією.....	87

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, СПРИЧИНЕНОЮ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГЕМОСОРБЦІЇ НА ФОНІ КОНСЕРВАТИВНОЇ МЕДИКАМЕНТЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	94
5.1 Особливості клінічної симптоматики у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, після застосування курсу гемосорбції.....	94
5.2 Вплив застосування курсу гемосорбції у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, на динаміку рівня біомаркерів в крові.....	96
5.3 Вплив застосування курсу гемосорбції у пацієнтів з серцевою недостатністю на скоротливу функцію серця.....	99
5.4 Динаміка зміни біомаркерів та параметрів трансторакальної Echo - КГ у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, яким застосовували гемосорбцію на фоні медикаментозної терапії у віддаленому періоді.....	104

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ЗА МЕТОДИКАМИ ЛІКУВАННЯ 111

6.1 Порівняльна характеристика змін клінічної симптоматики серцевої недостатності за результатами різних методів лікування 111

6.2 Порівняльна оцінка змін рівнів біомаркерів серцевої недостатності та параметрів Ехо - КГ при дилатаційній кардіоміопатії за результатами різних методів лікування..... 114

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 122

ВИСНОВКИ 132

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 134

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 135

ДОДАТКИ..... 153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АМР – антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

ГП - гемоперфузія

ГС - гемосорбція

ГСГД – гемосорбент гранульований делігандинізуючий

ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія

ЕКГ - електрокардіографія

ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕМБ – ендоміокардіальна біопсія

Ехо – КГ - ехокардіографія

ІС - імуносорбція

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КМП - кардіоміопатія

КСО – кінцево-систолічний об'єм

ЛШ – лівий шлуночок

МРТ- магнітно-резонансна терапія

НМК – недостатність мітрального клапана

НТК – недостатність трикуспідального клапана

НУП – натрійуретичний пептид

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РСС – раптова серцева смерть

РТ – ресинхронізуюча терапія

СІ – серцевий індекс

СН – серцева недостатність

ТС – трансплантація серця

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФП – фібриляція передсердь

ЦД – цукровий діабет

ARNI – інгібітори ангіотензинових рецепторів та неприлізину

BNP – натрій-уретичний пептид В-типу

IL-6 – інтерлейкін - 6

LVAD – пристрій механічної підтримки лівого шлуночка

NT-proBNP - N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону

NYHA – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація

SGLT2i – натрій-глюкозний котранспортер типу 2

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Серцева недостатність (СН) – це хронічний і прогресуючий клінічний синдром, спричинений структурними або функціональними аномаліями серця, що демонструє знижену або збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [1]. СН – це не єдиний патологічний діагноз, а клінічний синдром, що складається з основних симптомів (наприклад, задишка, набряки в області гомілковостопних суглобів, втома), які можуть супроводжуватись іншими ознаками (наприклад, підвищення венозного тиску в яремних венах, легеневі хрипи, периферичні набряки). Це обумовлено структурними та/або функціональними аномаліями серця, що призводить до підвищення внутрішньосерцевого тиску та/або недостатнього серцевого викиду в спокої та/або під час фізичних навантажень [50].

СН є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я в Європі та в усьому світі, що призводить до великих економічних витрат, частих госпіталізацій і високої смертності [2, 3].

Загальна розповсюдженість СН коливається від 1,5% до 4% у розвинених країнах та останніми роками зростає через процеси старіння населення [4, 5]. Поточна кількість випадків СН у всьому світі оцінюється в 64,34 мільйона випадків [6]. В США кількість пацієнтів з СН дорівнює 6,2 мільйона дорослих і, за прогнозами, зросте до 2030 року до понад 8 мільйонів [7, 8, 9].

В Україні хронічна СН реєструється у 2% населення, проте, у осіб старших 65 років - у 10% [10].

За даними Rosano (2022) та співав., майже всі пацієнти з СН також мають кілька супутніх захворювань (цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна хвороба нирок, хронічне обструктивне захворювання легень, дефіцит заліза тощо), що ускладнює їх лікування та негативно впливає на прогноз [2]. П'ятирічна виживаність пацієнтів дорівнює 56,7%, а серед причин летальних наслідків більше 50% становить серцево-судинна патологія [5].

За даними дослідження ARIC Community Surveillance, середня частота госпіталізованих з приводу СН з віком ≥ 55 років становила 11,6 на 1000 осіб на рік; а частота повторних госпіталізацій з СН - 6,6 на 1000 осіб на рік. Серед госпіталізованих 53% пацієнтів мали СН зі зниженою ФВ ЛШ [8]. Середня тривалість перебування в лікарні становила 18 днів, а рівень внутрішньолікарняної смертності дорівнював 7,7% [3].

Гостра декомпенсація є поганою прогностичною ознакою, тому що однорічна виживаність при гострій СН становить від 55% до 65%, порівняно з 80%-90% при хронічній СН [5]. Крім того, протягом першого року після епізоду гострої декомпенсації, близько 26% пацієнтів були повторно госпіталізовані з приводу СН [2].

Поточний світовий економічний тягар СН оцінюється в 346,17 мільярдів доларів США, а за прогнозами до 2030 року він буде складати близько 400 мільярдів доларів [6].

За результатами багатоцентрового дослідження Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), було виявлено, що якість життя пацієнтів з СН була значно погіршена, незалежно від того, була у пацієнта знижена чи збережена ФВ [2].

Таким чином, пацієнти з СН, що безперервно прогресує, з вираженими клінічними симптомами, поганою чутливістю до терапії, частими епізодами декомпенсації та високою смертністю, залишаються основною медичною проблемою, епідеміологічним, клінічним і фінансовим викликом для лікарів та держави [4, 7].

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) є третьою за частотою причиною СН та найпоширенішим показанням до трансплантації серця (ТС) [11, 12].

ДКМП характеризується систолічною дисфункцією ЛШ і збільшенням ЛШ за відсутності інших патологічних станів та перевантаження, таких як АГ, захворювання клапанів або ішемічна хвороба серця. Ехокардіографічними ознаками фенотипу ДКМП є кінцево-діастолічний діаметр ЛШ більше 2

стандартних відхилень від прогнозованого значення та фракційне скорочення ЛШ < 25 % або ФВ ЛШ < 45 % [11].

У загальній популяції ДКМП реєструють у 1 на 2500 населення, а щорічна захворюваність в середньому складає 7 випадків на 100 тисяч населення на рік [13]. Однак ці дані можуть бути низькими через недостатнє діагностування даної патології, особливо за наявності безсимптомної дисфункції ЛШ [8].

Міокардит, підтверджений біопсією, як причина розвитку ДКМП, асоціюється з поганим прогнозом принаймні у 30% пацієнтів і є однією з найпоширеніших причин раптової серцевої смерті (РСС) в молодших вікових групах [14].

Отже, наведені дані щодо епідеміології ДКМП свідчать про актуальність і важливість проведення подальших досліджень стосовно діагностики та лікування зазначеної патології.

Медикаментозна терапія ДКМП рівнозначна лікуванню СН та включає препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, секрецію натрійуретичного пептиду (НУП), та ремоделювання міокарда: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інгібітори ангіотензинових рецепторів та неприлізину (ARNI), β-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (AMP), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера (SGLT2i) [15].

Однак, незважаючи на постійне удосконалення та розвиток медикаментозної терапії, вона дозволяє лише незначно поліпшити прогноз даного захворювання. Середня тривалість захворювання від постановки діагнозу до летального наслідку дорівнює 3,2 роки для жінок та 1,7 років для чоловіків [16].

Трансплантація залишається «золотим стандартом» лікування даних пацієнтів з подальшим помітними покращеннями функціонального статусу, якості та тривалості життя, порівняно з медикаментозною терапією. Однорічна виживаність після ТС зараз становить >90% з медіаною виживаності 12,2 років, однак відбір пацієнтів залишається критичним компонентом досягнення задовільних результатів після трансплантації [7]. Але існує дисонанс між

статичною кількістю донорів і постійним зростанням чисельності потенційних реципієнтів, що призводить до збільшення летальності серед пацієнтів з ДКМП [17].

Імплантація пристрою механічної підтримки ЛШ (LVAD), як «моста» до ТС, має високий показник однорічної виживаності пацієнтів, що становить близько 88%. Виживаність пацієнтів з імплантацією LVAD, як цільовим методом лікування, дорівнює 80% [8]. Також не варто нівелювати значення інших хірургічних втручань, спрямованих на корекцію клапанного апарату серця і ремоделювання ЛШ [18].

Проте зазначені методи теж мають свої недоліки у вигляді вузьких показань до застосування, великої кількості ранніх післяопераційних та відтермінованих ускладнень (інфекційні ускладнення, ішемічно-геморагічні ураження головного мозку, гостре пошкодження нирок і т.д.) [19].

Разом з тим, було доведено провідну роль прозапальних цитокінів в розвитку фенотипу ДКМП, особливо інфекційного чи аутоімунного генезу [20]. За результатами ряду досліджень, пацієнти, що отримували консервативну терапію в комплексі з екстракорпоральними методами гемокорекції (гемоперфузія (ГП), гемосорбція (ГС), імуносорбція (ІС), плазмаферез), відзначали зменшення вираженості клінічних симптомів захворювання, покращення якості життя, збільшення ФВ ЛШ та покращення інших лабораторних та інструментальних показників [21].

Проте даних щодо клінічної ефективності та безпечності застосування екстракорпоральних методик гемокорекції у пацієнтів з СН, що виникла внаслідок ДКМП, недостатньо. Тому для впровадження цих методів до протоколів лікування необхідно провести подальші дослідження [22].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Роботу виконано у відповідності до основних напрямків науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України кафедри анестезіології та інтенсивної терапії:

«Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U1017, терміни виконання 2019 – 2023 рр.). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження

Мета даного дослідження полягала в підвищенні ефективності терапії та зменшенні відсотку ускладнень під час лікування пацієнтів з тяжкою стадією СН, що обумовлена ДКМП, шляхом вибору оптимальної тактики терапії.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Проаналізувати сучасні підходи до лікування пацієнтів із тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП, визначити можливі ускладнення різних напрямків лікування.
2. Дослідити клінічну та лабораторну ефективність консервативної медикаментозної терапії у пацієнтів із тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП.
3. Визначити ефективність хірургічних методів лікування, зокрема парціальної резекції ЛШ, у пацієнтів із тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП, шляхом аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних даних.
4. Визначити клінічну та лабораторну ефективність лікування пацієнтів із тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП, що здійснюється з використанням екстракорпоральної гемокорекції, зокрема ГП (ГС).
5. Провести порівняльний аналіз досліджуваних варіантів терапії у пацієнтів із тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП.
6. Розробити та впровадити в клінічну практику удосконалений протокол терапії пацієнтів із тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП.

Об'єкт дослідження: тяжка стадія СН, що виникла у пацієнтів із ДКМП.

Предмет дослідження: варіабельність лабораторних показників та зміна морфологічних і функціональних параметрів серця у пацієнтів із тяжкою СН та ДКМП на фоні лікування.

Методи дослідження:

- для оцінки загального клінічного та соматичного стану пацієнтів використовували наступні методи: анамнез життя, анамнез захворювання, фізикальні та антропометричні дослідження, огляд, а також клініко-лабораторні та інструментальні дослідження;
- оцінка функціонального стану серця та системної гемодинаміки здійснювалась наступними методами: пульсоксиметрія, електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), неінвазивний метод вимірювання артеріального тиску (АТ), вентрикулокоронарографія, ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ);
- для оцінки біохімічних лабораторних показників визначали: рівень N-кінцевого поліпептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лейкоцитити, С-реактивний протеїн;
- статистичні методи використовувалися для визначення достовірності дослідження та узагальнення його результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні було вивчено, узагальнено та систематизовано проблематику лікування пацієнтів з тяжкою стадією СН, що виникла у пацієнтів із ДКМП.

У дисертації вперше проведено порівняльний аналіз ефективності застосування принципово різних напрямків лікування пацієнтів з тяжкою СН на фоні ДКМП: консервативної медикаментозної терапії, хірургічних методів ремоделювання ЛШ та ГС.

У результаті проведеного дослідження було систематизовано інформацію щодо можливих напрямків лікування пацієнтів з тяжкою СН та ДКМП та запропоновано алгоритм для покращення якості лікування та життя пацієнтів, що отримують медикаментозну терапію та очікують на хірургічну корекцію СН.

Вперше в Україні було досліджено ефективність використання гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту (ГСГД) для проведення ГП у пацієнтів дослідження.

Вперше в Україні проведено аналіз віддалених результатів застосування ГС на фоні медикаментозної терапії у період спостереження 12 місяців та отримано нові дані щодо цього напрямку терапії.

Вперше впроваджено в клінічну практику найбільш оптимальний, науково обґрунтований протокол застосування ГС з метою екстракорпоральної гемокорекції у пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП.

Практичне значення отриманих результатів

Проведене дослідження дозволило розробити ефективну методику аналізу стану пацієнтів з тяжкою СН на фоні ДКМП та запропонувати диференційований підхід щодо напрямків та можливостей їх лікування, в тому числі із застосуванням ГС. Це дозволяє підвищити ефективність стаціонарного лікування, знизити рівень ускладнень та летальності після його завершення.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику протокол застосування курсу ГС із використанням ГСГД у пацієнтів з тяжкою СН, резистентних до стандартної медикаментозної терапії.

Досліджено і обґрунтовано необхідність амбулаторного контролю та проведення сеансів ГС пацієнтам після закінчення етапу стаціонарного лікування, що дозволяє знизити ризик повторних госпіталізацій, звернень за невідкладною медичною допомогою, а отже зменшити навантаження на систему охорони здоров'я та економічні втрати, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю пацієнта.

Проведене дослідження дозволило розробити ефективну методику застосування гемосорбції з використанням ГСГД у пацієнтів з тяжкою СН,

обумовленою ДКМП. Використання розроблених рекомендацій і впровадження запропонованих методик дозволило покращити клінічний стан пацієнтів мінімум на один функціональний клас за NYHA, а, отже, і якість їх життя, покращилась скоротлива функція серця (приріст ФВ ЛШ склав 12,23%, поширеність вираженої недостатності мітрального клапана (НМК) зменшилась на 73%, недостатності трикуспідального клапана (НТК) – на 47,6%), зменшилась кількість віддалених ускладнень на 4,55% (у порівнянні з хірургічними методами) /7,14% (у порівнянні з виключно медикаментозною терапією), летальність до 1 року - на 3,57% (порівняно з медикаментозним лікуванням) /9,1% (у порівнянні з хірургічними методами ремоделювання ЛШ).

Результати проведеного дослідження впроваджено в роботу відділень реанімації та інтенсивної терапії лікувальних закладів охорони здоров'я міста Києва (див. дод. В). Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Вибір напрямку наукового дослідження, розробка дизайну та програми, обговорення результатів проведено з науковим керівником – д.мед.н., професором Лоскутовим О.А.

Отримані дані - підсумок самостійної роботи дисертанта. Самостійно проведено вивчення сучасної закордонної та вітчизняної наукової літератури з приводу тематики, розроблено методику та дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження.

Дисертантом було особисто проведено ретроспективний аналіз медичної документації 109 пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП, та розроблено спеціальну програму спостережень.

Клінічні обстеження пацієнтів, розподіл на групи, лабораторно-інструментальні методи дослідження проводились за участі дисертанта. Автором

особисто систематизовано отримані результати, проаналізовано статистично-математичні дані за допомогою комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень. Аналіз даних та узагальнення результатів клінічних та лабораторно - інструментальних методів дослідження, формулювання основних положень дисертації і формування висновків виконані автором особисто. Дисертантом особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, а також, опубліковані наукові праці, підготовлена дисертаційна робота до захисту.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить більша частина виконаної роботи (дизайн дослідження, фактичний матеріал дослідження). Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій. Співавторами наукових праць є науковий керівник – д.мед.н., проф. Лоскутов О.А. та співавтори, з якими проведені дослідження – д.мед.н., доц. Дружина О.М., к.мед.н. Ковтун Г.І.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації були представлені та обговорені на науково - практичних конференціях та конгресах з міжнародною участю: VIII Національний конгрес анестезіологів України (м. Київ, 21-23 жовтня 2021р.), «Молодіжна анестезіологічна конференція» (МАК-6) «Тріщинські читання» (м. Київ, 20-22 жовтня 2021 р.), Euroanaesthesia - 2022, The European Anaesthesiology Congress (Milan, Italy, 04-06 June 2022), 22nd European Conference on Perfusion Education and Training (Milan, Italy, 08 October 2022), П'ятнадцятий Британо-Український симпозіум - 15 «Анестезіологія та інтенсивна терапія – сьогодення і перспективи розвитку» (м. Київ, 19-21 травня 2023 р.), а також Euroanesthesiology and critical care congress (Paris, France, 25-26 September 2023).

Публікації за темою дисертації

Було опубліковано за темою дисертації 7 наукових праць, з них: 3 статті в науково-метричній базі даних SCOPUS, 1 стаття у фаховому виданні, затвердженому МОН України, 3 роботи опубліковано в наукових збірниках, матеріалах і тезах національних та міжнародних з'їздів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 157 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 135 посилань на 18 сторінках, з них кирилицею 6 джерел, 3 додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями і 25 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, СПРИЧИНЕНОЇ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ДІАГНОСТИКА ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

(огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез дилатаційної кардіоміопатії та особливості розвитку серцевої недостатності

Кардіоміопатії (КМП), як першопричина СН, становлять 21,4% усіх випадків, поступаючись лише гіпертонічній хворобі [23].

ДКМП, найчастіша причина розвитку саме тяжкої СН, складає 60% всіх КМП [24]. Це відносно рідкісне захворювання, що реєструється у 1 на 250 осіб, але вимагає складних рішень з точки зору клінічного лікування, діагностики та визначення показів до ТС, що підкреслює роль точної прогностичної стратифікації захворювання [25].

ДКМП – це загальний термін, який описує кінцевий результат різних патологічних процесів та взаємодії генів та середовища. Детальна етіологічна характеристика вперше діагностованої ДКМП має вирішальне значення для покращення результатів лікування пацієнтів [26].

Група первинних ДКМП є гетерогенною і включає спадкові, інфекційні, аутоімунні форми захворювання, а також ті, що викликані впливом токсичних речовин, стресом або іншими факторами [27].

Спадкова форма ДКМП проявляється як наслідок мутацій у гетерогенній групі генів, які регулюють такі клітинні процеси, як електролітний гомеостаз, функції мітохондрій, цілісність саркомера, цитоскелета і ядра, транскрипцію та епігенетичну модифікацію [28]. Також стало відомо, що багато «набутих» причин

ДКМП можуть мати прихований спадковий варіант, тобто за наявності генетичної мутації такі стани, як вагітність, надмірне вживання алкоголю, хіміотерапія, можуть діяти як модифікатори захворювання, а не як основна причина ДКМП [29].

За даними досліджень Blyszczuk та співав., а також Weintraub та співав., у 20% випадків після перебігу міокардиту розвивається ДКМП [30, 31]. Інфекційні агенти, що спричиняють розвиток міокардиту з подальшим прогресуванням захворювання до ДКМП та СН, включають віруси, бактерії, найпростіші та гриби [14, 31]. За даними дослідження Ninaad Lasrado та співавт., домінуючою етіологічною причиною ДКМП у пацієнтів з Німеччини був парвовірус В19, тоді як у пацієнтів з Японії було виявлено вірус гепатиту С; у 43% ЕМБ педіатричних пацієнтів було виявлено вірус герпесу людини генотипу 6 [32].

До вірусів, які опосередковано викликають міокардит шляхом активації імунної системи, належать вірус імунодефіциту людини, віруси грипу А та В, а також коронавірус Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) та коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV, SARS-CoV-2), які мають тропізм до АПФ – II і потенційно здатні до прямого ураження серця [31]. У численних звітах описано клінічну підозру на міокардит у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19), в тому числі з фульмінантними формами [33].

Серед бактерій та найпростіших, частими збудниками захворювання є *Borrelia burgdorferi* (хвороба Лайма) та *Trypanosoma cruzi* (хвороба Шагаса) [14].

Роль імунітету в розвитку ДКМП підтверджується наявністю аутоантитіл проти серцевих антигенів, включаючи міозин, тропонін і вегетативні серцеві рецептори (зокрема, β 1-адренорецептор) [29]. В основі розвитку аутоімунних процесів в міокарді лежить запальна відповідь, а аутоімунний міокардит може розглядатись як самостійне захворювання (гігантоклітинний міокардит) чи як наслідок тяжкого системного аутоімунного захворювання (системний червоний вовчак, синдром Шегрена) [14].

Розуміння складності імунної відповіді є ключовим моментом в стратифікації захворювання та вибору методу лікування, спрямованого на механізм патогенезу ДКМП [29].

Набуті форми ДКМП можуть бути викликані великою кількістю ліків та токсинів, найпоширенішими серед яких є надмірне споживання етанолу (до 32% всіх випадків), кокаїн, хлорохін, клозапін, оланзапін, антрацикліни [11]. Перелік можливих етіологічних причин постійно збільшується. Наприклад, нещодавно виявили, що інгібітори контрольних точок, новий клас імунно-онкологічної терапії, можуть викликати міокардит [34]. Деякі ліки або токсини можуть спричинити гостру дисфункцію ЛШ, тоді як вплив антрациклінів проявиться через декілька років після початку лікування [11].

Перипарціальна КМП – форма ДКМП, яка виникає у вагітних жінок в період з третього триместру вагітності до 6 місяців після пологів без інших видимих причин [27]. Загальноприйнятою гіпотезою щодо причин розвитку цієї патології є поєднання гемодинамічного та метаболічного стресу, що призводить до пошкодження міокарда [35].

Прогноз пацієнтів з ДКМП змінився за останні 40 років. Відмічається зменшення частоти тяжких серцево-судинних подій, зокрема, фатальних аритмій, проте більшої уваги стали заслуговувати несерцеві причини летальності. В підвищенні ефективності лікування важливу роль відіграє точна діагностика етіології захворювання [36]. Важливо виключити всі можливі вторинні причини, перш ніж встановлювати діагноз ідеопатичної ДКМП, оскільки деякі причини можуть бути оборотними [11].

Характерною патофізіологічною ознакою ДКМП є систолічна дисфункція, в основі якої лежить декілька патогенетичних механізмів [25]. В першу чергу, дисфункція міокарда спричинена спадковими дефектами скоротливого апарату кардіоміоцитів [28]. Крім того, пошкодження може бути викликане прямою цитотоксичністю вірусів чи інших патогенів [34]. Міокардит неінфекційної етіології може розвиватися як ізольоване захворювання серця або бути пов'язаним із широким спектром аутоімунних захворювань [30].

У фізіологічних умовах міокард містить небагато імунних клітин, проте, як тільки відбувається аутоімунна сенсibiliзація, велика кількість різних імунних клітин мігрує в серцевий інтерстиціальний простір, з подальшим вивільненням цитокінів та інших запальних молекул, що в свою чергу призводить до цитолізу, додаткового залучення запальних клітин та ремоделювання міокарда [34]. Крім цього, гемодинамічне перевантаження міокарда, надмірна нейрогуморальна стимуляція призводять до ДКМП. Відзначається аномальний обмін кальцію в міоцитах та дефіцит енергії [28]. Згідно з даними Cavusoglu та співав. видалення аутоантитіл шляхом застосування ІС у пацієнтів з ДКМП сприяє покращенню функціонування гемодинаміки [37].

Окрім цього, перебіг ДКМП супроводжується ремоделюванням шлуночків – змінами в архітектурі шлуночків серця у вигляді збільшення об'єму та зміненої конфігурації камер, викликаних на гістологічному рівні комбінацією патологічної гіпертрофії міоцитів, їх апоптозу, проліферації міофібробластів та інтерстиціального фіброзу [25].

Природний перебіг СН при ДКМП може мати наступні напрямки: повне структурне та функціональне відновлення; ремісія симптомів СН та покращення систолічної функції ЛШ; прогресування ДКМП до тяжкої СН, ТС чи смерті [38]. Навіть за умови тимчасового покращення функції ЛШ, залишається ймовірність подальшого зниження систолічної функції серця, незважаючи на безперервне лікування. Ця проблема підкреслює ключову роль не лише точної і повної початкової діагностичної оцінки, але й безперервної терапії та індивідуального тривалого спостереження для ідентифікації перших ознак декомпенсації захворювання [39].

Клінічний перебіг СН при ДКМП складний і часто тяжкий, але дотримуючись рекомендацій щодо діагностики та лікування даних пацієнтів, можна досягти значного функціонального відновлення та зворотного ремоделювання ЛШ [38]. У частини пацієнтів існує доклінічна фаза захворювання без ознак порушень роботи серця [25].

Погіршення стану пацієнтів пов'язане з розвитком недостатності атріовентрикулярних клапанів та аритмій, що загрожують життю. На думку Shah та співав., вторинна недостатність атріовентрикулярних клапанів обмежує ефективність медикаментозних методів лікування, погіршує функціональний стан пацієнтів і є негативним прогностичним фактором [40]. Згідно дослідження Merlo та ін. помірна або важка функціональна мітральна регургітація на момент встановлення діагнозу, або стійка регургітація, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування чи ресинхронізуючу терапію (РТ), пов'язані з гіршими прогностичними результатами [39]. Wang та співав. зазначають, що вторинна НТК помірного та важкого ступеня асоціюється з підвищеним ризиком смертності, незалежно від тиску в легеневій артерії та наявності дисфункції правого шлуночка [40, 41].

За результатами дослідження Faggiano та співав. від 11 до 60% пацієнтів, яким вчасно не призначено антикоагулянти, утворюються тромби в ЛШ, з частотою тромбоемболічних ускладнень в подальшому 11-20% [42, 43].

Порівняно з пацієнтами з СН, спричиненою іншими патологічними станами, пацієнти з ДКМП зазвичай молодші на 5-10 років на момент встановлення діагнозу та рідше мають виражену супутню патологію, таку як АГ, ЦД, фібриляція передсердь (ФП) чи гостре порушення мозкового кровообігу) [44]. Згідно зданими Buckley та співав., наявність у пацієнта з ДКМП супутньої ФП асоціюється з вищим ризиком повторної госпіталізації, декомпенсації СН та випадків порушень церебрального кровотоку [45].

Корекція оборотних причин, таких як КМП, що виникла внаслідок тахікардії, алкогольної інтоксикації, впливу хіміотерапії тощо, або орієнтація на конкретну патофізіологічну причину може призвести до суттєвого покращення клінічного стану та зворотного ремоделювання ЛШ, тобто покращення його систолічної функції [44].

Загалом ДКМП – це складне прогресуюче захворювання серця, що важко піддається лікуванню, і у більшості пацієнтів прогресує до СН [46]. Ризик розвитку СН зі зниженою ФВ ЛШ у віці >45 років становить від 20% до 46%, а

погіршення стану протягом 18 місяців після встановлення даного діагнозу виникає у 17% пацієнтів. Частота повторної госпіталізації в 30-денний термін становить 56% з тенденцією до збільшення, що головним чином пов'язано зі збільшенням визначення біомаркерів СН та частішою реєстрацією зниженої ФВ ЛШ [47].

Летальність від СН, як основної причини смерті, за останнє десятиліття збільшилась на 48,6% [47]. Щорічна летальність при ідіопатичній КМП за різними даними складає 5-45%, і може бути нижчою, якщо етіологічна причина ДКМП встановлена [48, 121]. Найвищі показники летальності від КМП та міокардиту на 2020 рік зареєстровано в країнах Східної Європи [47].

Отже, аналіз літературних даних щодо етіології ДКМП, а також патофізіології розвитку СН, показав значну варіативність причин, що можуть спричинити дане захворювання, а також зміни функціонування серцево-судинної системи та ремоделювання шлуночків.

Сучасні наукові дані свідчать на користь важливості врахування етіологічних факторів розвитку ДКМП щодо вибору методу лікування, а статистичні показники поширеності, летальності і госпіталізації з приводу СН та ДКМП підкреслюють актуальність подальшого вивчення даної патології.

1.2 Сучасна проблематика клінічного перебігу та діагностики тяжкої серцевої недостатності, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії

Незважаючи на останні досягнення, ДКМП все ще залишається захворюванням з неприйнятною захворюваністю та летальністю, що пов'язано зі складною патофізіологією ДКМП в тому числі [49].

У більшості пацієнтів провідними є симптоми, спричинені надлишковим накопиченням рідини (задишка, ортопноє, периферичні набряки, біль та дискомфорт у животі через асцит), та пов'язані зі зниженням серцевого викиду (швидка втомлюваність, загальна слабкість) [25, 46]. Більш важкі випадки можуть супроводжуватись тромбоемболічними ускладненнями, порушеннями

провідності, аритміями або РСС. Результати фізикального обстеження здебільшого є типовими для застійної СН: аускультативно різнокаліберні вологі хрипи над легневими полями, «ритм галопу», систолічні шуми регургітації при аускультативній серця [46].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), для оцінки стану пацієнтів, госпіталізованих з підозрою на СН, рекомендовано дотримуватись наступного діагностичного алгоритму: реєстрація ЕКГ, визначення концентрації натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) або NT-proBNP у плазмі крові, проведення трансторакальної Ехо-КГ, рентгенографії органів грудної клітки, інших загальноклінічних лабораторних обстежень (загальний аналіз крові, визначення рівня сечовини, креатиніну, гормонів щитовидної залози) [50].

Важливим доповненням для оцінки клінічного стану пацієнтів з СН, що постійно прогресує, є тести з виконанням фізичних вправ та навантажень [7]. На думку Nassif (2021) та співав. зниження толерантності до фізичних навантажень є незалежним передвісником погіршення якості життя, повторних госпіталізацій, здатності до самообслуговування та вищої летальності [51].

Кардіореспіраторний тест із фізичним навантаженням є важливим для стратифікації ризику та визначення показів для корекції лікування. Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з трансплантації серця та легенів (ISHLT), у пацієнтів з піковим VO_2 менше 2мл/кг/хв (або менше 14 мл/кг/хв, якщо є непереносимість β -блокаторів) або якщо результат тесту менше 50% прогнозованого значення, їх слід розглядати як кандидатів на ТС [7].

Для оцінки функціонального стану пацієнтів з прогресуючою СН та кількома супутніми захворюваннями, які не можуть виконати тести з фізичним навантаженням, використовують тест з 6-хвилинною ходьбою [7, 52]. Відстань, пройдена за 6 хвилин, корелює з піком VO_2 та його впливом на виживаність пацієнтів [7]. За результатами дослідження Giannitsi (2019) та співав., даний тест рекомендовано використовувати до та після лікування для оцінки його ефективності [52].

Найпоширенішими патологічними ЕКГ - ознаками ДКМП є наступні: неспецифічне подовження та фрагментація QRS, блокада ніжки пучка Гіса, інверсія зубця Т, ознаки гіпертрофії ЛШ та порушення атріовентрикулярної провідності у відносно молодого пацієнта [53].

Визначення біомаркерів має важливе значення для стратифікації ризику та розвитку нових терапевтичних стратегій. За даними Anghel (2021) та співав. рівень С-реактивного протеїну у пацієнтів з СН має важливу прогностичну роль, не залежно від етіології. Даний маркер є незалежним предиктором смертності від усіх причин у пацієнтів з ДКМП [49].

Відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної асоціації (АНА) та ESC, BNP та NT-proBNP вважаються надійними біомаркерами для діагностики СН, оцінки ефективності лікування пацієнтів та прогнозу захворювання [54, 55]. З часів перших досліджень біомаркерів при СН в 1950-х роках, саме BNP та NT-proBNP наближаються до ідеальних характеристик і розглядаються як еталонний стандарт, за яким слід оцінювати інші біомаркери [55].

Обидва пептиди є однаково точними маркерами СН, хоча NT-proBNP має довший період напіввиведення [56] та не підвищується у відповідь на лікування сакубітрил / валсартаном, на відміну від BNP [55]. За даними Zhipeng Cao (2019) та ін. вихідні показники НУП прямо корелюють з кінцево-діастолічним розміром і КДО ЛШ та мають зворотню кореляцію з ФВ ЛШ у пацієнтів з ДКМП [54], а результатами дослідження Daubert (2019) та співав., ступінь зворотного ремоделювання ЛШ пропорційний ступеню зниження рівня NT-proBNP [57].

Рекомендовано визначати рівень BNP та NT-proBNP на момент госпіталізації пацієнта та перед випискою, при чому NT-proBNP є сильнішим предиктором несприятливих подій та летальності в подальшому [55, 56, 57].

Згідно з дослідженням Li (2021) та співав. рівень NT-proBNP є цінним прогностичним маркером летальності від усіх причин у пацієнтів з ДКМП, а його рівень >150 пг/мл є маркером можливого розвитку аритмій [49].

Експоненціальне зростання технологій Echo – КГ за останні роки не лише призвело до підвищення діагностичної точності ДКМП, але і підкреслило

проблематику визначення характеристик ДКМП. Незважаючи на те, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) залишається «золотим стандартом» в діагностиці ДКМП, після інтеграції нових досягнень Ехо – КГ в клінічну практику, даний метод наблизиться до МРТ з точки зору діагностичної точності [58].

Загалом, Ехо - КГ є основним методом візуалізації діастолічної функції ЛШ та застосовується в динаміці для повторної оцінки стану пацієнта, оптимізації фармакологічного лікування та підтвердження показів до інвазивних методів лікування [25, 59]. Головними її перевагами є доступність, неінвазивність, портативність, миттєвий результат та безпечність для пацієнта [60].

Оцінка ФВ ЛШ на Ехо - КГ здійснюється за допомогою модифікованого методу Сімпсона, тоді як більш сучасна тривимірна Ехо - КГ надає інформацію, яку можна порівняти з даними МРТ серця [60, 61]. В дослідженні Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy (PROSPECT) тривимірну Ехо - КГ використали для визначення індексу систолічної диссинхронії, що дозволило оцінити всі сегменти ЛШ одночасно, а отриманий результат було описано як високопрогностичний для відповіді на РТ у пацієнтів з аритміями [25].

Ехокардіографічними ознаками ДКМП є дилатація ЛШ і систолічна дисфункція з порушенням глобальної скоротливості та нормальною товщиною стінки ЛШ, а також діастолічна дисфункція ЛШ з підвищенням тиску наповнення ЛШ. Webb (2018) та ін. виділяють також такі ознаками, як диссинхронія ЛШ, дисфункція правого шлуночка, дилатація передсердь, функціональна недостатність атріовентрикулярних клапанів та вторинна легенева гіпертензія [25, 62].

В дослідженні Chazal (2018) та співав. зазначають, що для виявлення діастолічної дисфункції ЛШ частіше за все використовують комбінацію наступних ехокардіографічних маркерів: швидкість кровотоку через мітральний клапан (септальна <7 см/с або латеральна <10 см/с), співвідношення пікової швидкості трансмітрального потоку під час раннього діастолічного наповнення ЛШ до пікової швидкості руху мітрального кільця (E/e') (>14), індекс об'єму лівого передсердя (34 мл/м²), пікова швидкість трикуспідальної регургітації ($>2,8$

м/с) [63]. А відповідно до даних Kim (2023) та ін.. високий тиск у легеневій артерії пов'язаний із значним збільшенням летальності, госпіталізації та ймовірності ТС [60].

Геометричним параметром Ехо – КГ, який відображає процес ремоделювання ЛШ, є індекс ремоделювання. Даний параметр визначається як кубічний корінь КДО ЛШ, поділений на середню товщину стінки ЛШ на базальному зрізі короткої парастернальної осі. В своєму дослідженні Goh (2021) та співав. показали, що індекс ремоделювання ЛШ має додаткове значення в оцінці ремоделювання шлуночків, порівняно з іншими параметрами у пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією [64].

Однак, не дивлячись на всі переваги трансторакальної Ехо - КГ, вона забезпечує лише непрямую оцінку наповнення ЛШ та не має можливості оцінки міокарда [62]. Тому саме МРТ з контрастним посиленням гадолінієм є «золотим стандартом» у кількісному визначенні ФВ ЛШ, а також має першочергове значення для виявлення етіології дисфункції ЛШ [25, 62]. Згідно з даними Nassif (2021), Nabeta (2017) та ін., за допомогою цього інструментального методу діагностики можна виявити пошкодження міокарда, набряк, фіброзні зміни тканини та охарактеризувати міокард при міокардиті, амілоїдозі, саркоїдозі, хворобі Шагаса, аритмогенній КМП тощо [50, 65]. Проте можливість використання МРТ в діагностиці не настільки доступна і миттєва, як трансторакальної Ехо - КГ, та має ряд протипоказів зі сторони пацієнта (клаустрофобія, наявність деяких імплантів, тяжке порушення функції нирок, тяжка анафілактична реакція на контраст в минулому) [62].

Що ж стосується комп'ютерної ангиографічної томографії, то вона широко застосовується на етапі постановки діагнозу ДКМП, а саме на етапі виключення коронарогенного ішемічного генезу КМП [60], що визначається як наявність більше 50% стенозу однієї коронарної артерії або інфаркт міокарда в минулому [65].

ЕМБ вважається еталонним стандартом для діагностики міокардиту, запальної етіології ДКМП та формування стратегії лікування на її основі [66, 67].

Однак, Ammirati (2020) та ін. зазначають, що дана інвазивна процедура передбачає певні ризики: тяжкі ускладнення були зареєстровані у 1-2% пацієнтів у експертних центрах та у 8,9% пацієнтів у центрах з низьким об'ємом проведення ЕМБ [67]. До таких ускладнень відносять: пошкодження судин, пневмоторакс, аритмії та порушення провідності серця, пошкодження клапанів, перфорацію шлуночків, тампонаду серця, тромбоемболію [25].

ЕМБ повинна виконуватись на ранніх стадіях захворювання з забором декількох зразків тканини для оптимізації діагностичної точності [67, 68]. Проведення ЕМБ з наступним застосуванням полімеразно-ланцюгової реакції дозволяє ідентифікувати збудників міокардиту вірусної природи [66, 68]. Визначення клітинного складу запальних вогнищ впливає на прогноз ДКМП та має вирішальне значення при виборі оптимального методу лікування [66].

До пацієнтів із вперше діагностованою ДКМП важливо застосовувати комплексний інтегрований підхід для досягнення ранньої прогностичної стратифікації [25].

Такі прогностичні фактори, як жіноча стать, відсутність застосування дигоксину в лікуванні, вища вихідна ФВ ЛШ та менший кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ідентифіковані як предиктори функціонального відновлення ЛШ, та пов'язані зі зниженням показника летальності на 50% при 10-річному спостереженні [38, 44]. Відповідно до даних рекомендацій ESC (2021) нижчий вихідний рівень ФВ ЛШ, вищий клас NYHA та повторна госпіталізація з приводу СН, а також літній вік (>60 років) і чоловіча стать, асоціюються з поганими наслідками СН при ДКМП. Крім того, ФП, вищий індекс маси тіла, підвищення глікованого гемоглобіну, а також низька розрахункова швидкість клубочкової фільтрації є сильними прогностичними факторами госпіталізації пацієнтів з приводу СН [50].

Пацієнти з ДКМП часто потребують повторних госпіталізацій, а близько дві третини пацієнтів із нещодавно встановленим діагнозом мали мінімум одну госпіталізацію з приводу СН за попередні 6 місяців [44].

У реєстрі Get With The Guide – Heart Failure (GWTG – HF) (2023) кількість пацієнтів, яких виписали зі стаціонару до хоспісу з 2005 по 2014 рік зросла з 2% до 4,9% з летальністю в 30% протягом року [47].

Таким чином, аналіз літератури щодо проблематики особливостей та тяжкості клінічного стану пацієнтів, діагностики захворювання, показав важливість ранньої, точної і максимально детальної діагностики ДКМП у пацієнтів з проявами СН чи без них з метою своєчасного призначення відповідного лікування.

1.3 Сучасна проблематика та застосування різних видів лікування у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю на фоні дилатаційної кардіоміопатії

1.3.1 Актуальні рекомендації щодо медикаментозної корекції серцевої недостатності

Лікування ДКМП рівнозначне терапії СН, яка включає як нефармакологічні (зменшення споживання солі та води, помірні фізичні навантаження), так і фармакологічні підходи [69, 70]. Ці підходи спрямовані на зменшення симптомів СН та покращення функції серця і починаються зі стандартного протоколу медикаментозного лікування [66].

У роботах Seferovic (2019) та співав. підкреслюється, що за останні два десятиліття спостерігається постійне зниження кількості госпіталізацій, летальності і ризику раптової смерті на фоні застосування сучасної медикаментозної терапії [44]. Проте Schultheiss (2019) та співав. зазначають, що за неефективності стандартного лікування, необхідно виконати ЕМБ та прийняти рішення щодо призначення протівірусної, імуносупресивної терапії та методів екстракорпорального очищення крові [66].

Згідно з даними Uriel (2018) та співав. основними патогенетичними напрямками медикаментозної терапії є: зменшення переднавантаження (призначення діуретиків) та постнавантаження (вазодилататори), покращення

скоротливості шлуночків (терапія β-блокаторами), зменшення тиску та об'єму ЛШ (інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)) [71].

Відповідно до останніх рекомендацій АНА (2022), для зниження ризику госпіталізації та летальності від СН, пацієнтам має бути обов'язково призначено інгібітори РААС (інгібітори АПФ / блокатори рецепторів ангіотензину II) або ARNI, β-блокатори, AMP та SGLT2i [72, 73, 74, 129].

Інгібітори РААС зменшують напругу стінок передсердя та розвиток фіброзу, сприяючи прогресивному зворотному ремоделюванню ЛШ при ДКМП, а також покращують гомеостаз глюкози [73].

У дослідженні PARADIGM-HF сакубітрил / валсартан показав кращі результати порівняно з еналаприлом щодо частоти звернень за невідкладною допомогою, госпіталізацій та летальності від серцево-судинних захворювань [75, 76, 130]. Spoladore (2023) та співав. зазначають, що порівняно з РААС, сакубітрил / валсартан забезпечує додаткові позитивні ефекти, оскільки інгібує неприлізин та ендопептидазу, яка розщеплює НУП [73]. Проте за даними Mohebi (2022) та ін. немає переконливих доказів щодо ефективності даного препарату у пацієнтів з артеріальною гіпотензією, не досягаючи високих доз [77].

Відповідно до рекомендацій ESC (2021), призначення β – блокаторів сприяє зниженню смертності і захворюваності у пацієнтів з СН та зниженою ФВ ЛШ в комбінації з інгібіторами АПФ і діуретиками, а також покращує клінічний перебіг захворювання [50]. До позитивних ефектів від застосування β-блокаторів також відносять: зниження периферичного ліполізу, зміна енергетичного балансу міокарда з підвищенням використання вуглеводів, покращення чутливості до інсуліну. Зниження ж ЧСС є лише індикатором функціональної відповіді на дану групу препаратів [73].

Однак, разом з тим існує ряд коморбідних станів, при яких призначення β-блокаторів в високих дозах погіршує перебіг супутнього захворювання (бронхіальна астма тяжкого ступеня, набряк легень, захворювання периферичних артерій, еректильна дисфункція). Крім того, за даними Paolillo (2021) та співав.,

існують суперечливі дані щодо застосування β -блокаторів у пацієнтів з СН та ФП щодо зниження летальності та частоти госпіталізації [78].

Згідно з даними Tomasoni (2023) та співав., ряд рандомізованих контрольованих досліджень показали, що інгібітори SGLT2 зменшують частоту розвитку негативних подій при СН однаково швидко, як при їх амбулаторному призначенні, так і в стаціонарі, що є вагомим аргументом для їх застосування [79]. Крім того, отримано значні відмінності в результатах лікування пацієнтів з СН та супутніми захворюваннями (ЦД 2 типу, хронічна хвороба нирок із застосуванням плацебо та SGLT2, що свідчать на користь призначення останніх [80].

Таким чином, пацієнтам з СН та зниженою ФВ ЛШ рекомендуються дапагліфлозин або емпагліфлозин на додаток до основної медикаментозної терапії. Натрійуретичні властивості інгібіторів SGLT2 можуть запропонувати додаткові переваги у зменшенні застійних явищ і можуть дозволити зменшити потребу в петлевих діуретиках [50].

АМР ефективні в лікуванні резистентної гіпертензії і в зниженні ризику захворюваності та летальності пацієнтів із СН. За даними огляду Spoladore (2023) та співав. в дослідженнях було підтверджено, що спіронолактон може спричиняти зміну рівня глюкози в крові, тоді як еплеренон не впливає на гомеостаз глюкози [73]. Однак є обмеження щодо застосування пацієнтам із порушенням функції нирок і пацієнтам із концентрацією калію в сироватці крові $>5,0$ ммоль/л [50].

Згідно з результатами дослідження VICTORIA (Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) (2021), яке включало пацієнтів з ФВ ЛШ $<45\%$, класом II-IV за NYHA та підвищеним рівнем НУП, додаткове раннє призначення верцигуату до основних напрямків терапії дозволяє зменшити ризик раптових госпіталізацій в стані декомпенсації захворювання [38]. Однак Armstrong (2020) та співав. в своєму дослідженні зазначають, що призначення верцигуату корелює з більшою кількістю побічних ефектів та ускладнень, в тому числі артеріальна гіпотензія і синкопе [81].

Разом з тим, за результатами дослідження ADVOR (2022), призначення верцигуату в комбінації з фуросемідом не сприяє зниженню летальності. Разом з

тим, результати даного дослідження показали, що внутрішньовенне застосування ацетазоламіду у пацієнтів з декомпенсованою СН та вираженими клінічними ознаками перевантаження об'ємом (гідроторакс, асцит) є ефективним, однак потрібні додаткові дослідження щодо визначення безпеки їх застосування [80]. Крім того, комбінація різних діуретиків корелює зі збільшенням їх побічних ефектів [50, 125].

Призначення івабрадину сприяє зниженню летальності від серцево-судинних захворювань та госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ФВ ЛШ $\leq 35\%$, з синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 70 ударів на хвилину. Однак, згідно з результатами дослідження SHIFT (2010) зазначені позитивні ефекти не перевершили результати від застосування β – блокаторів [82]. Івабрадин уповільнює ЧСС шляхом пригнічення If-каналу в синусовому вузлі, тому ефективний лише у пацієнтів із синусовим ритмом [50]. Крім того, івабардин може викликати тимчасове погіршення зору і протипоказаний при брадикардії, прогресуючій атріовентрикулярній блокаді та тяжкому порушенні функції печінки [82].

Застосування карбоксимальтози заліза (III) рекомендовано згідно з керівництвом щодо лікування пацієнтів з СН та дефіцитом заліза з метою зменшення ризику повторної госпіталізації з приводу СН, зменшення вираженості симптомів захворювання та покращення якості життя [79, 80].

Інотропна терапія є основою покращення гемодинаміки при декомпенсованій СН, хоча звичне призначення інотропів не рекомендоване і є корисним лише в окремих випадках з гострою дисфункцією внутрішніх органів, лише як тимчасове рішення перед застосуванням інших методів лікування [7, 126].

Згідно з рекомендаціями ESC (2021), вплив дигоксину на пацієнтів з СН та зниженою ФВ ЛШ і ФП не досліджувався в рандомізованих клінічних дослідженнях, проте у пацієнтів із симптоматичною СН і ФП дигоксин може бути корисним для лікування, коли інші терапевтичні варіанти неможливі [50].

Пацієнтам з СН та значно зниженою ФВ ЛШ, які мають очікувану тривалість життя більше 1 року, на фоні оптимального медикаментозного лікування показане застосування РТ [66, 69]. Прогресування СН на фоні ДКМП призводить до зниження скоротливої функції серця внаслідок асинхронного скорочення шлуночків [69]. За результатами ряду досліджень застосування РТ сприяє покращенню функції шлуночків та клінічного стану пацієнтів, зниженню частоти госпіталізацій та летальності [50, 66, 69]. Наразі РТ показана пацієнтам з СН (клас II-III за NYHA) та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, блокадою лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), тривалістю QRS ≥ 130 мс, не залежно від етіології СН [38, 66, 69].

Однак лише третина випадків ДКМП, госпіталізованих з показаннями до РТ, відповідають даним критеріям через 6 місяців після початку оптимального медичного лікування, а отже, рекомендований період очікування імплантації присторою складає від 3 до 9 місяців для оцінки доцільності РТ [39].

У пацієнтів з міокардитами небезпечні брадиаритмії та тахіаритмії можуть виникнути на будь-якій стадії захворювання, що може призвести до РСС [31]. Проте, якщо захворювання викликане потенційно оборотними причинами, можливе істотне зворотне ремоделювання ЛШ, а пацієнти можуть уникнути постійної імплантації водіїв ритму [38]. Це, в свою чергу, знижує ризик РСС навіть у віддаленому періоді [38, 71]. Ефект від РТ в такому випадку слід оцінювати після зникнення симптомів захворювання, зазвичай через 3-6 міс після початку гострої фази [31].

Незважаючи на десятиліття вичерпних досліджень і спроб застосування стовбурових клітин для лікування кардіологічних захворювань, Steinhoff та співав. заявили, що дана концепція ще далека від широкого клінічного застосування [83].

Tschore (2021) та співав. розглядають внутрішньовенне введення невеликих розчинних молекул, які націлені на нейтралізацію аутоантитіл до $\beta 1$ -адренорецепторів, як альтернативу ІА, проте дана методика знаходиться на етапі розробки [31].

Через високий ризик рецидиву, консервативне медикаментозне лікування СН на фоні ДКМП має бути постійним, навіть у пацієнтів з відновленням функції ЛШ [44]. Завдяки сучасному медикаментозному лікуванню СН рівень летальності при ДКМП знизився, вдається досягати тривалих періодів клінічної стабільності. Однак різке погіршення функції ЛШ та декомпенсація СН може бути спричинене як прогресуванням ДКМП, так і розвитком нових супутніх патологій, що свідчить про необхідність систематичного спостереження за пацієнтами [39].

Лікування пацієнтів з СН є досить дорого вартісним, оскільки витрати на нього в країнах Європи, Північної та Південної Америки складають від 1 до 3 % всіх витрати на охорону здоров'я з очікуваним їх збільшенням вдвічі в термін до 20230 року [84].

За даними Chioncel (2019) та співпав., внутрішньолікарняна летальність серед пацієнтів, що отримували медикаментозну терапію становить 5,3%, а летальність від усіх причин до 1 року після госпіталізації – 22,2% [85].

Часті повторні тривалі госпіталізації, висока летальність та виражена декомпенсація СН на фоні супутньої патології свідчать про необхідність вивчення додаткових методів терапії.

1.3.2 Застосування екстракорпоральних методів гемокорекції в комплексній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю та дилатаційною кардіоміопатією

За результатами ряду невеликих відкритих досліджень, на які посилаються у своїх роботах Schultheiss (2019), Tschope (2021), Seferovic (2019) та ін., було виявлено, що видалення циркулюючих аутоантитіл шляхом неспецифічної екстракорпоральної адсорбції покращує скоротливу функцію серця, зменшує запалення міокарда [31, 66, 86] та, на даний момент, оцінюється як потенційне успішне лікування у окремих пацієнтів з ДКМП [44].

Концепція очищення крові заснована на неспецифічному маніпулюванні рівнями певних медіаторів у плазмі [87]. Ronco (2022) та співав. зазначають, що

видалення небажаних розчинених в плазмі речовин шляхом прямої адсорбції має довгу історію, однак технологія розробки сорбентів тривалий час мала проблеми з біосумісністю і це стримувало розвиток і клінічне застосування ГП [88].

ГП (ГС) – це спосіб очищення крові, при якому видалення розчинених речовин досягається шляхом зв'язування молекул з адсорбуючими матеріалами в екстракорпоральному контурі [87, 122].

Розробка та вивчення сорбентів тривають багато років, від неорганічних алюмосилікатів та деревного вугілля до сучасних синтетичних пористих полімерів [88]. Сорбенти можуть бути виготовлені формі кульок, гранул, волокон, сфер, розмірами від 50 мкм до 1,2 см, та характеризуються високим співвідношенням площі поверхні до маси, від 300 до 1200 м²/г, що підвищує здатність до адсорбції [87, 88]. Ricci (2022) та співав. зазначають, що конструкція кожного картриджа сорбенту повинна враховувати такі аспекти, як вартість полімеру, ступінь очищення, максимальна біосумісність, мінімізація побічних ефектів [87].

Техніка ІС базується на використанні екстракорпоральної перфузії плазми чи цільної крові для вибіркового видалення патогенних токсинів на основі взаємодії антиген-антитіло. Відповідно до принципу зв'язування лігандів та аутоантитіл, можна виділити основні категорії сорбентів: неселективні, напівселективні та високоселективні (таб.1) [89].

Таблиця 1.1

Класифікація імуносорбентів

Категорія	Тип ліганда	Назва сорбента
неселективні	сульфат декстрину триптофан і фенілаланін дивініловий полістерол	Selesorb Immusorba TR-350 CytoSorb
напівселективні	стафілококовий протеїн А Ig G	Immunosorba, Prosorba Therasorb
високоселективні	C1q дволанцюгова ДНК	Miro DNA280

Для забезпечення проведення ГП (ГС, ІС), гепаринізований екстракорпоральний контур під'єднують до вено-венозного судинного доступу та підключають до насосу з сигналізатором тиску для постійної циркуляції крові через блок сорбенту (картридж) зі швидкістю 100-200 мл/хв. Крім цього, ГП може бути застосована в поєднанні з діалізом, плазмофільтрацією чи екстракорпоральною мембранною оксигенацією (ЕКМО) [88].

Tschore (2021) та ін. зазначають, що ІА асоціюється зі зменшенням запальних змін міокарда та клінічним покращенням у пацієнтів [31]. Невеликі відкриті контрольовані дослідження показали, що видалення циркулюючих антитіл у пацієнтів з ДКМП шляхом ІА з подальшим заміщенням Іg G призводить до покращення серцевої функції, полегшення симптомів і підвищення толерантності до фізичних навантажень [22, 86]. Крім того, за даними Bian (2021) та співав., ІА сприяє процесам ремоделювання ЛШ [22].

За результатами дослідження Yuksel Cavusoglu та співав. у пацієнтів з ДКМП та рефрактерною СН, застосування ІА значно покращує тест з 6-хвилинною ходьбою, збільшує ФВ ЛШ, а рівні NT-proBNP залишаються низькими протягом 6 місяців спостереження [37].

Немає єдиної думки щодо ідеального протоколу терапії ІА: і однократний курс, і повторні з інтервалом в місяць показали однаково терапевтичну ефективність [90]. Щодо віддалених результатів, то J. Muller та співав. все ще спостерігали покращення функції ЛШ через три роки після застосування ІА, а Felix S.B. та співав. продемонстрували клінічне та функціональне покращення після чотирьох років перебігу захворювання [91].

Отже, на даний момент сорбційні методики все ще є експериментальним варіантом лікування, оскільки результати щодо їх ефективності суперечливі. Наразі проводиться плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження для вивчення ефектів впливу на функцію ЛШ у пацієнтів з ДКМП або запальною КМП [30, 66, 86]. Результати досліджень щодо ефективності та безпеки застосування екстракорпоральних сорбційних методик в лікуванні пацієнтів з СН, спричиненою ДКМП, дозволять відповісти на ці проблемні питання.

1.3.3 Особливості хірургічних методів лікування у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Schultheiss (2019) та співав. зазначають, що у пацієнтів з термінальною стадією СН медикаментозна терапія та лікування додатковими методами не завжди достатні для підтримки адекватної серцевої функції, тому може бути застосовано хірургічне втручання [66].

Незважаючи на постійний дефіцит донорських органів, ортотопічна ТС залишається «золотим стандартом» корекції термінальної стадії СН у молодих пацієнтів [69]. ДКМП є основним показанням до ТС та становить 64% і 51% від усіх трансплантацій у молодих людей (18-39 років) та пацієнтів середнього віку (40-59 років) відповідно. За даними Seferovic (2019) та ін., після ТС пацієнти мають сприятливий прогноз з середнім виживанням 12 років [44].

Truby (2020) та співав. наголошують, що хоча виживаність після ТС залишається високою, такі проблеми, як ішемія, імунологічна реакція на трансплантований орган, системні інфекції та інші супутні захворювання, обмежують її потенціал. Первинна дисфункція трансплантата – це гостра неспроможність алотрансплантата підтримувати кровообіг без відторгнення або іншої ідентифікованої причини, що сприяє ранній смертності після ТС [7].

За даними Lamrejo (2021) та ін. методом вибору для лікування в таких ситуаціях, а також у пацієнтів з кардіогенним шоком та фульмінантним міокардитом, є ЕКМО [31, 92]. ЕКМО забезпечує повну серцево-легеневу підтримку: венозна кров дронується з правих відділів серця, оксигенується і повертається в артеріальне русло [7, 123]. За рахунок функціонування ЕКМО відбувається відновлення перфузії внутрішніх органів.

Однак, разом з тим збільшується постнавантаження на ЛШ, що може призвести до набряку легень з погіршенням оксигенації, ризику утворення тромбу в ЛШ, зниження темпів відновлення міокарда [7, 31].

Існують різні пристрої для механічної підтримки кровообігу, які є ефективними як для тимчасової гемодинамічної стабілізації і служать «мостом»

до ТС, так і для безстрокового використання [31, 66]. Petar Seferovic та співав. повідомляють, що близько 40% пацієнтів з ДКМП отримують механічну підтримку кровообігу пристроями з приводу прогресуючої СН [44]. Наприклад, внутрішньоаортальні балонні насоси (ІАВР), черезшкірні вентрикулярні допоміжні пристрої TandemHeart і ProtekDuo, мікроаксіальні катетери Impella – відрізняються за принципом дії та впливом на постнавантаження ЛШ, а в повсякденній клінічній практиці вибір пристрою зазвичай залежить від його доступності в лікувальному центрі та від того, чи скомпроментований правий чи ЛШ, чи обидва одночасно [7, 31].

За даними Tschore (2021) ін., результати функціонування допоміжних пристроїв ЛШ у пацієнтів з СН свідчать про те, що механічне розвантаження серця призводить до його зворотного ре моделювання. Однак, необхідні подальші клінічні випробування цих допоміжних систем [31].

Uriel (2018) та співав. зазначають, що найбільш виражене зворотне ремоделювання серця було зареєстровано з пристроєм механічної підтримки кровообігу типу LVAD, який забезпечує пряме розвантаження серця, одночасно відновлюючи системну перфузію [71]. Згідно з даними досліджень LVAD, частина пацієнтів досягає часткового або повного відновлення функції ЛШ, оскільки чутливість β -рецепторів, метаболізм колагену та структура цитоскелету покращуються при механічному розвантаженні серця [7, 131]. Симптоми СН після імплантації LVAD протягом 3 місяців зменшуються до I-II ФК за NYHA у 80% пацієнтів, відмічається значне покращення результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою та показників якості життя [93]. За даними Nir Uriel та співав. 36% пацієнтів дослідження досягли стійкої ремісії СН після експлантації пристрою LVAD [71].

Проте, Gustafsson (2017) та співав. підкреслюють, що високою залишається частота ускладнень, пов'язаних з імплантацією LVAD: поширеність інфекцій трансмісії коливається від 20% до 60% пацієнтів; тромбування насоса є наступною за поширеністю причиною смертності та експлантації пристрою [93].

Isomura (2017) та співав. у своїй роботі зазначають, що в пошуках хірургічної альтернативи для лікування термінальної СН, було запропоновано декілька варіантів оперативних втручань шляхом реконструкції передньо-перегородкової стінки ЛШ чи часткової вентрикулектомії (операція Батіста) [94]. Певний час виконання операції Батіста вважали альтернативою ТС у випадку неможливості її проведення чи імплантації LVAD: 30-денна летальність становила 22%, дворічна виживаність - 55%, а близько 90% пацієнтів, що вижили, мали I-II клас за NYHA після операції. В Японії хірургам вдалось покращити результати даної методики шляхом ретельного відбору пацієнтів, застосуванням інтраопераційної Echo - КГ для визначення зони резекції м'язу, та хірургічній корекції папілярних м'язів при супутній функціональній НМК.

Однак, у 2000-х роках Клівлендська група хірургів продемонструвала несприятливі результати дослідження пластики ЛШ за Батістою, після чого значно знизилась частота її застосування [83, 94, 95]. Netzer (2021) та співав. у своїй роботі підкреслюють, що результати будь-якого хірургічного підходу для лікування прогресуючої СН значною мірою залежать від життєздатності міокарда [83].

Додаткові хірургічні підходи лікування СН також включають корекцію недостатності атріовентрикулярних клапанів [66, 124]. Грунтуючись на позитивному досвіді хірургічної корекції МК у випадках функціональної мітральної регургітації середнього та важкого ступеня, який свідчить про зворотне ремоделювання ЛШ та покращення функції серця, була розроблена черезшкірна методика втручання з використанням пристрою MitraClip [86].

В дослідженні COAPT (2018) було відмічено помітно нижчі показники частоти госпіталізації та летальності від усіх причин протягом 2 років спостереження у пацієнтів, яким виконали дану процедуру, порівняно з пацієнтами, які отримували виключно медикаментозну терапію. Однак, за результатами дослідження MITRA-FR (2018) ризики госпіталізації та летальності не відрізнялись при застосуванні черезшкірної корекції НМК та при застосуванні виключно медикаментозної терапії [86].

Крім того, за результатами дослідження Schnitzler (2021) та співав., частота ускладнень, пов'язаних з імплантацією пристрою, залишається досить високою: у 3-7% пацієнтів розвиваються тяжкі церебро-васкулярні події, в тому числі ФР та утворення тромбів, а внутрішньогоспітальна летальність складає близько 1% [96].

Таким чином, застосування різних хірургічних методик корекції та лікування СН має чіткі покази та супроводжується розвитком тяжких післяопераційних ускладнень, що погіршують перебіг СН та перебіг реабілітаційного періоду.

За даними Adhyapak (2021) та співав., п'ятирічна летальність серед пацієнтів з тяжкою СН, яким було виконано хірургічні втручання з метою ремоделювання ЛШ, становить 22,1%, що пов'язано з післяопераційними ускладненнями та подальшою декомпенсацією основного захворювання [97].

Висновки до розділу 1

Підводячи підсумок огляду літератури щодо лікування пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП, можемо зробити наступні висновки:

- не дивлячись на постійний розвиток і вдосконалення протоколів медикаментозного лікування, якість життя та виживаність пацієнтів з тяжкою СН та зниженою ФВ ЛШ залишаються низькими;

- часті повторні госпіталізації та звернення за невідкладною допомогою свідчать про недосконалість та недостатню ефективність лікування на амбулаторному етапі;

- аналіз результатів досліджень із застосуванням хірургічних методів лікування СН, зокрема ТС та встановлення механічних пристроїв підтримки ЛШ, показали високі результати щодо виживаності та якості життя пацієнтів після операції. Разом з тим, існуюча проблема дефіциту донорських органів та відсутність широкого доступу до встановлення систем типу LVAD, свідчить про необхідність пошуку альтернативних методів лікування на період очікування ТС чи LVAD;

- застосування хірургічних методів ремоделювання та пластики ЛШ із інтраопераційним використанням Ехо - КГ, показали свою ефективність у пацієнтів, у яких встановлення систем LVAD чи проведення ТС неможливе. Проте з огляду на кількість та характер периопераційних ускладнень, а також тяжкість реабілітаційного періоду, необхідним є пошук та дослідження методів лікування з більш безпечним профілем застосування;

- аналіз сучасної літератури, присвячений застосуванню методів екстракорпоральної гемокорекції та, зокрема, сорбційних методик у пацієнтів з ДКМП, свідчить про їх ефективність, але достатня доказова база відсутня. Тобто необхідні подальші широкомасштабні дослідження для визначення оптимальних протоколів застосування цих методів, що і стало одним із завдань проведеного дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

З метою вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 109 пацієнтів з СН, спричиненою ДКМП, що проходили стаціонарне лікування з 2015 по 2020 рр. Дослідження проведено на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» в період з 2020 по 2024 рр.

Всі хворі були обстежені із використанням клінічних, інструментальних та лабораторних методів, включаючи наступні обстеження: визначення рівня NT-proBNP в крові, ЕКГ, трансторакальну Echo - КГ, коронарографію. Діагноз було встановлено на основі аналізу даних анамнезу захворювання, клінічних ознак та результатів лабораторно - інструментальних методів дослідження.

Було організовано контрольоване когортне ретроспективне дослідження, яке представлено в дизайні дослідження (рис. 2.1).

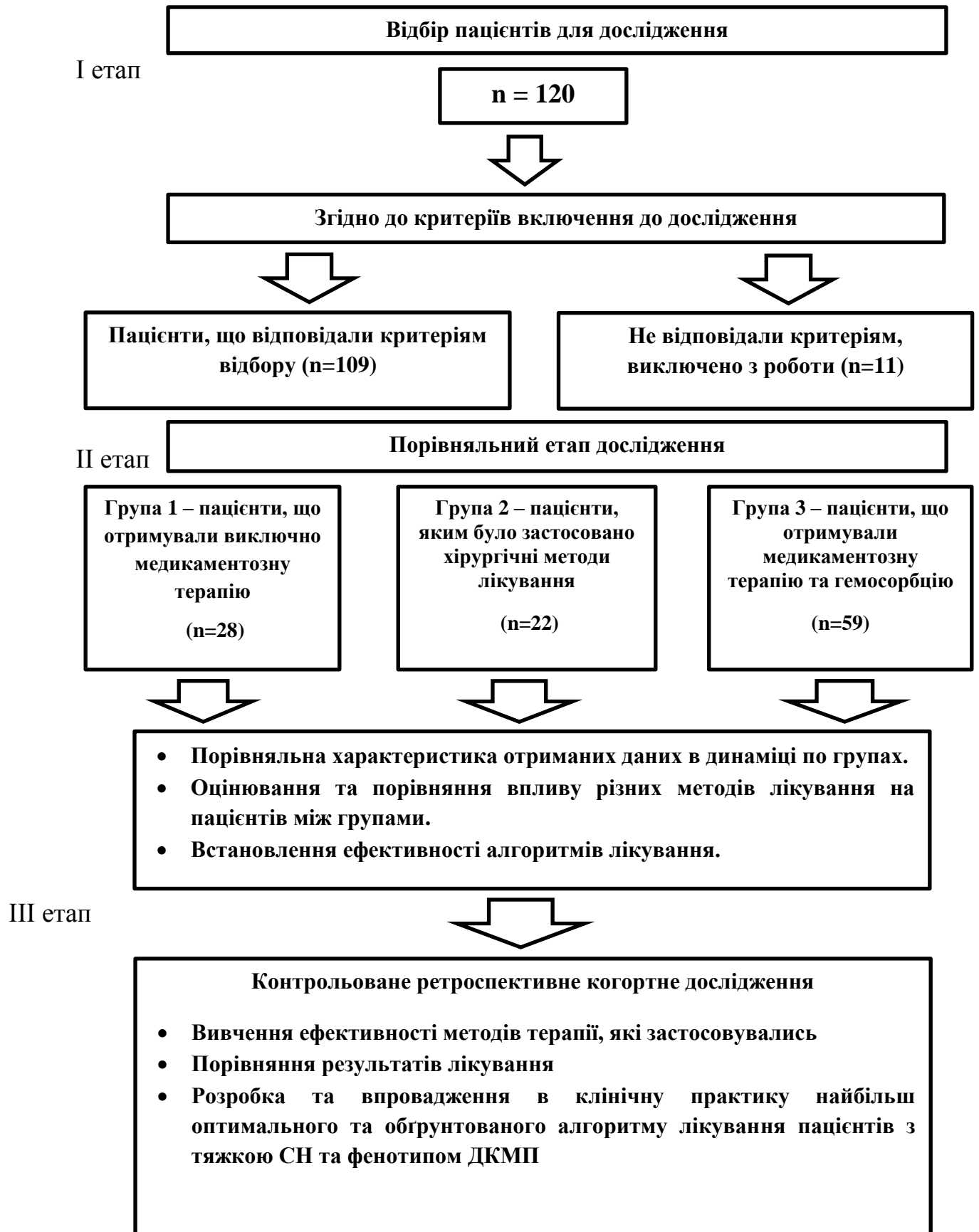


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

На кожному етапі розраховувалися статистичні показники вибірки, зокрема середнє значення показника та середнє квадратичне відхилення («сигма»).

На I етапі дослідження було проведено відбір пацієнтів в групи дослідження. Всього було залучено 120 пацієнтів. 11 пацієнтів виключили з подальшого дослідження у зв'язку з невідповідністю обраним діагностичним критеріям.

Критеріям включення відповідали пацієнти, які отримали стаціонарне лікування з приводу тяжкої СН, спричиненої ДКМП (ФВ ЛШ < 30%, III-IV за NYHA, віднесені до стадії С та D за Міжнародною/Універсальною класифікацією) (рис. 2.1).

Критерії виключення з дослідження представлено далі:

- коронарогенна патологія міокарда,
- вроджені вади серця;
- інші кардіоміопатії, крім ДКМП;
- ниркова або печінкова недостатність;
- мають протипокази до проведення ГС;
- мають протипокази до проведення планових ремоделюючих оперативних втручань на серці.

У дослідженні прийняли участь 109 пацієнтів, що дали письмову та усну інформовану згоду на проведення дослідження та лікування за рекомендованими схемами. Протокол дослідження був схвалений Комітетом з етики ДУ «Інститут серця МОЗ України».

Комітетами з етики ДУ «Інститут серця МОЗ України» та НУОЗ України імені П.Л. Шупика було затверджено протокол обстеження всіх пацієнтів. Пацієнти давали письмову та усну згоду на участь у дослідженні. Проведені дослідження відповідають основним біоетичним нормам Конвенції Ради Європи з прав людини (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень (2000, 2008) [98, 99, 100].

Відповідно до мети та завдань пацієнти, що увійшли до дослідження, були розподілені на декілька груп.

На II етапі було виконано порівняння та статистичний аналіз даних груп пацієнтів дослідження. На III етапі було проведено контрольоване ретроспективне когортне дослідження з визначенням ефективності лікування та порівнянням результатів груп.

Вік пацієнтів коливався від 19 до 69 років (в середньому $40,2 \pm 12,02$ років). Середня вага пацієнтів складала $85,13 \pm 20,42$ кг (від 50 до 152 кг). Чоловіків - 95 (87,16 %), жінок - 14 (12,84 %).

Клінічне обстеження, анамнез пацієнтів при поступленні до лікувального закладу свідчили, що кожен пацієнт неодноразово перебував на лікуванні у терапевтичних відділеннях, однак медикаментозна терапія не давала стійкого позитивного результату, що значно погіршувало якість життя та вимагало повторних госпіталізацій.

Всіх пацієнтів дослідження (N=109) було розподілено на 3 групи, в залежності від алгоритму лікування, який застосовували. До групи 1 (n=28) увійшли пацієнти, що отримували виключно медикаментозну терапію. До групи 2 (n=22) увійшли пацієнти, яким на фоні медикаментозної терапії було застосовано хірургічні методи корекції СН, зокрема парціальну резекцію ЛШ. До групи 3 (n=59) увійшли пацієнти, яким в комплексі з медикаментозною терапією було проведено курс ГС.

Клінічна характеристика хворих представлена у наступній таблиці (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів (N=109)

Показники	Групи		
	I гр. (n=28) МТ**	II гр. (n=22) МТХМ***	III гр. (n=59) МТГС****
Вік, років (M±m)	38,36±0,3	44,55±0,3*	41,34±1,29
Зріст, м (M±m)	1,75±0,24	1,79±0,27	1,77±0,01
Маса тіла, кг (M±m)	90,79±0,25	83,95±0,3	84,36±2,99
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±m)	29,38±0,24	26,05±0,26	26,75±0,88
Чоловіки, абс., %	24 (85,71%)	18 (81,82%)	53 (90%)
Жінки, абс., %	4 (14,29%)	4 (18,18%)	6 (10%)
Тривалість захворювання, міс (M±m)	25,79±0,33*	19,91±0,65*	17,63±1,61
Стан на момент госпіталізації, абс., %:			
- тяжкий	24 (85,71%)	18 (81,82%)	51 (86,4%)
- вкрай тяжкий	4 (14,29%)	4 (18,18%)	8 (13,6%)
Клас за NYHA, абс., %			
- III	22 (78,57%)	17 (77,27%)	48 (81,36%)
- IV	6 (21,43%)	5 (22,73%)	11 (18,64%)
Стадія серцевої недостатності за Міжнародною/Універсальною класифікацією, абс., %			
- C	18 (64,29%)	14 (63,64%)	40 (67,8%)
- D	10 (35,71%)	8 (36,36%)	19 (32,2%)

Примітки:

- * – виявлено статистично достовірну відмінність між групами (p<0,05);
- **– МТ - виключно медикаментозна терапія;

3. *** – МТХМ - медикаментозна терапія та хірургічні методи лікування;
4. ****– МТГС - медикаментозна терапія в комплексі з курсом гемосорбції.

Серед етіологічних причин розвитку захворювання – спадкові (група 1 – 10,7%, група 2 – 4,55% група, 3 – 8,5% випадків) та запальні (група 1 – 21,43%, група 2 – 18,18% випадків, група 3 – 20,32%). У всіх інших випадках ДКМП визначено як ідіопатичну.

Так, відповідно до результатів оцінки якості життя пацієнтів, яка здійснювалась за даними запитальника Мінесотського університету, опублікованого J. Sohn і співав. [101], 64,22% пацієнтів дослідження оцінили якість свого життя як низьку (29 ± 8 балів), інші 35,78% пацієнтів – як середню (53 ± 6 балів).

Крім того, в черзі на ТС перебували 55,96% пацієнтів дослідження, а у 74,31% було оформлено інвалідність із суттєвим зниженням працездатності.

Супутню соматичну патологію, яка обтяжувала перебіг основного захворювання, мали 63 пацієнти (57,8%) (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Супутня патологія обстежених пацієнтів (N=109)

Нозологія	Групи		
	I гр. (n=28) МТ*	II гр. (n=22) МТХМ**	III гр. (n=59) МТГС***
Цукровий діабет II типу, абс., %	4 (14,29%)	7 (31,81%)	10 (17%)
Гіпертонічна хвороба, абс., %	5 (17,86%)	6 (27,27%)	13 (22,03%)
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, абс., %	-	2 (9,09%)	4 (6,8%)
Пневмонія (протягом останніх 6 міс), абс., %	8 (28,57%)	3 (13,64%)	7 (11,9%)
Захворювання щитовидної залози, абс., %	3 (10,71%)	3 (13,64%)	7 (11,9%)

Продовж. табл. 2.2

Ожиріння аліментарно-конституційного генезу, абс., %	8 (28,57%)	5 (22,73%)	13 (22,03%)
--	------------	------------	-------------

Примітки:

1. * – МТ - виключно медикаментозна терапія;
2. ** – МТХМ - медикаментозна терапія та хірургічні методи лікування;
3. *** – МТГС - медикаментозна терапія в комплексі з курсом гемосорбції.

До госпіталізації у відділення, всі пацієнти багаторазово перебували на лікуванні в терапевтичних стаціонарах, можливості медикаментозного лікування були практично вичерпані.

При госпіталізації в клініку пацієнти скаржились на задишку при мінімальному фізичному навантаженні і в спокої у 75 (68,81%) випадках, тахікардію – 95 (87,16%), периферичні набряки – 59 (54,13%). Менш вираженими були скарги на біль в області серця, який носив характер неінтенсивної кардіалгії, (у 24 (22,02%) випадках), перебої в роботі серця відмічали 57 (52,29%) пацієнтів.

Декомпенсація кровообігу характеризувалась розвитком таких ускладнень, як гідроторакс (у 48 (44,04%) пацієнтів, асцит – у 39 (35,78%) та набряк легень – у 14 (12,84%) пацієнтів. Інотропну підтримку ($6,16 \pm 0,82$ мкг/(кг×хв) добутаміну) отримували 34 (31,19%) пацієнти.

Поширеність провідних клінічних симптомів по групам представлена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Провідні клінічні симптоми у обстежених пацієнтів (N=109)

Клінічні симптоми	Групи		
	I гр. (n=28) МТ*	II гр. (n=22) МТХМ**	III гр. (n=59) МТГС***
Задишка у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, абс., %	20 (71,43%)	17 (77,27%)	38 (64,4%)

Продовж. табл. 2.3

Виражені периферичні набряки, абс., %	15 (53,57%)	11 (50%)	33 (56%)
Тахікардія, абс., %	18 (64,29%)	19 (86,36%)	58 (98,3%)
Аритмії, абс., %	19 (67,86%)	12 (54,55%)	30 (51%)
Кардіалгія, абс., %	5 (17,86%)	7 (31,81%)	12 (20,34%)
Асцит, абс., %	14 (50%)	5 (22,73%)	20 (34%)
Гідроторакс, абс., %	15 (53,57%)	7 (31,81%)	26 (44,06%)
Набряк легень, абс., %	4 (14,29%)	3 (13,64%)	7 (12%)

Примітки:

- * – МТ - виключно медикаментозна терапія;
- ** – МТХМ - медикаментозна терапія та хірургічні методи лікування;
- *** – МТГС - медикаментозна терапія в комплексі з курсом гемосорбції.

Пацієнтам дослідження на момент госпіталізації та в динаміці під час стаціонарного лікування визначали рівень NT-proBNP та маркерів запалення (лейкоцитів, ІЛ-6, С-реактивного протеїну) (таб.2.4).

Таблиця 2.4

**Рівні лабораторних біомаркерів серцевої недостатності та запалення
(N=109)**

Лабораторний біомаркер	Групи		
	І гр. (n=28) МТ*	ІІ гр. (n=22) МТХМ**	ІІІ гр. (n=59) МТГС***
NT-proBNP*, пг/мл	5168,43±0,22	2650,95±0,26	3713,75±594,55
лейкоцити, Л/г	9,33±0,23	9,93±0,59	9,63±0,35
інтерлейкін-6, пг/мл	16,36±0,51	20,74±1,74	13,94±7,63
С-реактивний протеїн, мг/л	19,81±0,43	18,79±0,29	20,00±4,05

Примітки:

- *NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону,
- ** – МТ - виключно медикаментозна терапія;

3. *** – МТХМ - медикаментозна терапія та хірургічні методи лікування;
4. ****– МТГС - медикаментозна терапія в комплексі з курсом гемосорбції.

В групі 1 (n=28) вихідні значення NT-proBNP коливались від 375,7 до 23759 пг/мл ($5168,43 \pm 0,22$ пг/мл), в групі 2 (n=22) - від 295,9 пг/мл до 21086 пг/мл ($2650,95 \pm 0,26$ пг/мл), в групі 3 (n=59) – від 106,1 до 22442 пг/мл ($3713,75 \pm 654,33$ пг/мл).

Під час ЕКГ дослідження серед пацієнтів груп дослідження зареєстровано наступні ознаки порушення ритму та провідності (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Електрокардіографічні дані пацієнтів дослідження (N=109)

ЕКГ – ознаки	I гр. (n=28) MT**	II гр. (n=22) MTXM***	III гр. (n=59) MTGS****
Синусовий ритм	19 (67,86%)	15 (68,18%)	40 (67,8%)
Синусова тахікардія	12 (42,86%)	9 (40,91%)	24 (40,8%)
Миготлива аритмія	6 (21,43%)	4 (18,18%)	12 (20,34%)
Тріпотіння передсердь	1 (3,57%)	1 (4,55%)	2 (3,4%)
Одиночні шлуночкові екстрасистоли	4 (14,29%)	2 (9,09%)	9 (15,25%)
Неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса	6 (21,43%)	5 (22,73%)	17 (28,81%)
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса	1 (3,57%)	1 (4,55%)	1 (1,7%)
AB* – блокада I ступеня	1 (3,57%)	2 (9,09%)	4 (6,8%)
Ознаки перевантаження лівого шлуночка	12 (42,86%)	9 (40,91%)	23 (39%)

Примітки:

1. *AB – атріо-вентрикулярна,
2. ** – MT - виключно медикаментозна терапія;
3. *** - МТХМ - медикаментозна терапія та хірургічні методи лікування;
4. **** – МТГС - медикаментозна терапія в комплексі з курсом гемосорбції.

В переважній більшості пацієнтів дослідження реєстрували синусову тахікардію (41,28%), неповну блокаду ЛНПГ (25,69%) та ознаки перевантаження ЛШ (40,37%) (N=109).

На рентгенограмі органів грудної клітини у 100 % пацієнтів дослідження визначалося збільшення розмірів серця за рахунок лівих відділів серця або тотальне. Кардіо-торакальний індекс при цьому варіював від 0,52 до 0,74 (в середньому $0,66 \pm 0,06$) (N=109).

Вихідні дані трансторакальної Ехо - КГ пацієнтів представлено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Вихідні ехокардіографічні параметри обстежених пацієнтів (N=109)

Параметри	I гр. (n=28) MT**	II гр. (n=22) MTXM***	III гр. (n=59) MTGC****
Фракція викиду лівого шлуночка, %	18,75±0,21*	21,14±0,24	21,1±0,57
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл	270,68±0,37	294,00±0,35	263,83±7,84
Кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, мл	216,14±0,46	223,14±0,34	201,66±6,13
Ударний об'єм, мл	54,54±0,38	70,86±0,24*	62,17±2,77
Серцевий індекс, л/хв/м ²	2,58±0,19	3,44±0,44*	2,91±0,15
Недостатність мітрального клапана 3+/4+, випадків	15 (53,57%)*	12 (54,55%)	47 (79,66%)*
Недостатність трикуспідального клапана 3+/4+, випадків	17 (60,71%)	10 (45,45%)	32 (54,24%)

Примітки:

1. * – виявлено статистично достовірну відмінність між групами ($p > 0,05$);
2. ** – MT - виключно медикаментозна терапія;
3. *** – MTXM - медикаментозна терапія та хірургічні методи лікування;

4. **** – МТГС - медикаментозна терапія в комплексі з курсом гемосорбції;
5. 3+/4+ - ступінь клапанної регургітації.

Приведені вище дані свідчать, що у всіх пацієнтів при надходженні в стаціонар, відмічалось значне зниження скоротливої функції ЛШ, що відповідно до міжнародних класифікацій визначено, як СН зі зниженою ФВ ЛШ (HFrEF), а також виражена НМК та НТК. Під вираженою розуміли ступінь клапанної регургітації від 3+ до 4+.

Крім того, даним пацієнтам було проведено додаткові дослідження з метою уточнення основного діагнозу: 26 (24,04%) пацієнтам - МРТ серця та 58 (53%) пацієнтам – коронарографію/коронаровентиколографію, в т.ч. 20 (18,35%) пацієнтам - з ЕМБ. Це дозволило виключити можливий факт ішемічного ураження міокарда та підтвердити дилатаційний фенотип КМП.

Слід зазначити, що пацієнти всіх груп дослідження отримували медикаментозне лікування. Терапія включала прийом інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II, β-блокаторів, антагоністів альдостерону, салуретиків, інших симптоматичних медикаментозних препаратів.

Пацієнтам групи 2 (n=22) було виконано хірургічні втручання з метою корекції СН – парціальна резекція ЛШ з пластикою.

Пацієнтам групи 3 (n=59) вказану консервативну терапію було доповнено курсом ГС з 3 процедур на апараті Terumo Advanced Perfusion System 1 з використанням ГСГД.

Всі клінічні спостереження та лікувально-діагностичні засоби, які застосовувались під час наукового дослідження, були регламентовані та затверджені в ДУ «Інститут серця МОЗ України» та є загальноприйнятими в клінічній практиці лікування пацієнтів з СН.

2.2 Загальна характеристика застосованих методів дослідження та оцінки функціонального стану серця й системної гемодинаміки

Для визначення функціонального стану серця та гемодинаміки в цілому застосовувалися наступні методи їх оцінки:

- оцінка метаболічних та морфо-функціональних змін міокарда (ЕКГ),
- моніторування частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ);
- оцінка ФВ ЛШ, ударного об'єму (УО), КДО ЛШ, КСО ЛШ, серцевого індексу (СІ) під час Ехо - КГ серця;
- визначення лабораторних маркерів тяжкості СН (NT-proBNP) та маркерів запалення (рівень лейкоцитів, ІЛ-6, С-реактивного протеїну).

2.2.1 Електрокардіографія

Реєстрація ЕКГ проводилася шляхом вимірювання біоелектричних потенціалів серця електрокардіографом Heart Screen 80 G-L (Innomed, Угорщина) в 12 стандартних відведеннях. Оцінювали правильність серцевого ритму, наявність аритмічних проявів, як маркера морфологічних та метаболічних змін міокарда, та ознак перевантаження ЛШ. Оцінювання ЕКГ-динаміки проводилося кожні 48 годин.

Також пацієнти групи 3 у ранньому післяопераційному періоді під постійним моніторингом системи «IntelliVue MP50» (Phillips, Німеччина) протягом 2-х діб. Пацієнтам груп 1 та 2 вимірювання АТ здійснювалось рутинно вимірювачем АТ.

2.2.2 Ехокардіографія

Реєстрацію трансторакальної ЕхоКГ здійснювали стандартною методикою в положенні пацієнта лежачи на спині та лівому боці зі стандартних доступів: парастернальних, апікального, субкостального.

Для виконання трансторакальної Ехо - КГ використовували апарати «Arlio XG SSA-770A» («Toshiba», Японія) з фазованими датчиками з частотою випромінювання 2,5 – 5,0 МГц. Усі датчики мали режими імпульсної

безперервної доплер-Ехо-КГ, кольорового доплерівського картування, а також сполучені режими одномірної й двомірної Ехо-КГ.

Даний діагностичний метод дозволяє визначити анатомічні особливості та оцінити функцію серця, магістральних судин, визначати товщину стінок камер та розміри порожнин серця, розрахувати показники скоротливості міокарда, оцінити систолічну й діастолічну функції, оцінити стан клапанів серця і ступінь атріовентрикулярної недостатності.

Ехо - КГ проводили на момент госпіталізації для оцінки вихідних показників, а далі в динаміці під час стаціонарного лікування для оцінки ефективності лікування, на 4 добу на момент його завершення.

2.2.3 Оцінка біомаркерів серцевої недостатності та запалення

BNP є серцевим гормоном та високоспецифічним біомаркером СН. Його рівні зростають пропорційно тяжкості СН, а також швидко збільшуються чи зменшуються у відповідь на зміни патофізіологічного стану пацієнта [103]. Тому визначення рівнів BNP та NT-proBNP в динаміці рекомендовано застосовувати для оцінки ефективності лікування та для прогнозування ризику повторних госпіталізацій і летальності [104].

В роботі ми використовували інтерпретацію значень NT-proBNP, відповідно до рекомендацій Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів, які представлено в табл.2.7.

Таблиця 2.7

Інтерпретація рівнів натрійуретичного пептиду для діагностики серцевої недостатності

	NT-proBNP*, пг/мл	BNP**, пг/мл
I. Гострий стан, декомпенсація, пацієнти з вираженою задишкою		
Серцева недостатність малоімовірна	<300	<100
«Сіра зона»	300-450	100-400
Серцева недостатність ймовірна	>450	>400

II. Пацієнти з невираженою симптоматикою		
Серцева недостатність малоїмовірна	<125	<35
«Сіра зона»	125-600	35-150
Серцева недостатність ймовірна	>600	>150

Примітки:

1. * - NT-proBNP - N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону;
2. ** - BNP- натрійуретичний пептид.

Крім цього, рівень NT-proBNP має сильну кореляцію з віком пацієнта, тому при декомпенсації або гострій СН для пацієнтів 50-75 років пороговим рівнем діагностики СН є 900 пг/мл, для пацієнтів віком >75 років – 1800 пг/мл [104].

Разом з тим, даний маркер може бути стійко підвищеним при хронічній СН і не вказувати на гостру СН чи різку декомпенсацію захворювання. В такому разі допомагає знання індивідуальної цільової концентрації пацієнта, так звана «суха концентрація»: про загострення свідчить її збільшення на 100% або більше [104].

За рекомендаціями ESC та АНА для діагностики СН можна застосовувати визначення як NT-proBNP, так і BNP. В даній роботі визначали рівень NT-proBNP, оскільки на його рівень не впливає застосування сакубітріл / валсартану для лікування пацієнтів.

Згідно з вихідними даними, 20,18% пацієнтів даного дослідження мали ДКМП запальної етіології.

Крім того, існує велика кількість літературних даних, що свідчать на користь патогенетичного значення запальних реакцій в розвитку СН зі зниженою ФВ ЛШ [105]. Тому в роботі визначалися рівні С-реактивного протеїну, як неспецифічного біомаркера запалення, а також прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини та ІЛ-6, які підвищуються при тяжкій СН та можуть передбачати її прогноз [106]. В нормі рівень ІЛ-6 до 4 пг/мл, С-реактивного протеїну 0-5 мг/л [107].

Дослідження рівня NT-proBNP та IL-6 здійснювали на імунохімічному аналізаторі CodaS e 411 (Roche Diagnostics, Німеччина), С-реактивного протеїну – на автоматичному біохімічному аналізаторі AU 480 (Beckman Coulter, США). Вимірювання здійснювали в день госпіталізації пацієнта, на 4 добу перебування в стаціонарі та на момент його завершення.

2.3 Ендоміокардіальна біопсія міокарда

З метою підтвердження діагнозу, під час виконання коронарорентрикулографії, пацієнтам здійснювали ЕМБ. Матеріал біоптатів міокарда обробляли за загальноприйнятою гістологічною методикою: фіксували в 10% розчині формаліну, заливали в парафін-целлоїдин та готували зрізи на мікротомі, які далі фарбували еозином та гематоксиліном.

Під час дослідження зрізів було виявлено дистрофічні зміни кардіоміоцитів, ознаки запалення, набряк інтерстицію, вогнища некрозу, лізису, фіброзу міокарда.

2.4 Оцінка якості життя

Для рутинної оцінки якості життя пацієнтів з СН застосовують спеціальні опитувальники. Мінесотський опитувальник якості життя з СН (MLHFQ) є одним з найбільш поширених опитувальників та надає загальну оцінку, а також фізичного та емоційного самопочуття окремо (таб.2.8) [108].

Таблиця 2.8

Опитувальник університету Мінесоти (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ))

Чи впливала серцева недостатність на Ваше життя протягом останнього місяця через:						
	Ні	Не дуже			Дуже	
1. Набряки гомілок чи стоп	0	1	2	3	4	5
2. Необхідність сісти чи лягти для відпочинку протягом дня	0	1	2	3	4	5
3. Тяжкість підйому сходами	0	1	2	3	4	5
4. Тяжкість виконувати домашню роботу	0	1	2	3	4	5
5. Тяжкість з поїздками за межі дому	0	1	2	3	4	5

6. Порушення нічного сну	0	1	2	3	4	5
7. Труднощі у взаємовідносинах або справах з членами родини, друзями	0	1	2	3	4	5
8. Виникли складнощі в самостійному фінансовому забезпеченні	0	1	2	3	4	5
9. Стало складно займатись хоббі чи спортом	0	1	2	3	4	5
10. Виникли проблеми в сексуальній активності	0	1	2	3	4	5
11. Обмеження в їжі, яку Ви любите	0	1	2	3	4	5
12. Відчуття нестачі повітря	0	1	2	3	4	5

Даний опитувальник використовували у пацієнтів в першу добу госпіталізації до стаціонару. Варіанти відповідей представлялися в балах: 1–21 бал – якість життя дуже низька; 22–42 бали – низька; 43–63 бали – середня; 64–84 бали – добре; 85–105 балів – якість життя відмінна.

2.5 Методика проведення гемосорбції

Спираючись на вірусно-імунологічну теорію патогенезу ДКМП та ряд наукових робіт [31, 66, 86], пацієнтам з групи 1 на фоні медикаментозної терапії було проведено курс з 3 сеансів ГП (ГС) з інтервалом між процедурами в 48 годин.

Процедуру здійснювали на апараті Terumo Advanced Perfusion System 1 (США). Застосовували ГСГД – синтетичний вуглецевий гемосорбент третього покоління, що характеризується високою спорідненістю до білок-зв'язаних речовин та токсинів, імуноглобулінів та прозапальних цитокінів. Об'єм одноразової сорбційної колонки складає 200 мл, об'ємна щільність сорбенту 0,18-0,22 г/см², а розмір гранул 0,15-0,25 мм. Вміст робочої фракції даного сорбенту не <90% від загальної маси, запиленість не >5%, а обсяг сорбційних пор по бензолу не менше 1,2 см³ на 1 г. ГСГД стерильний, апірогенний, нетоксичний. Внаслідок первісного контакту з гранулами сорбенту, можливим є зниження числа тромбоцитів до 10%, приріст вільного гемоглобіну не більше 10%.

Для проведення процедури встановлювали периферичний венозний судинний доступ, до якого приєднували одноразовий екстракорпоральний контур, заповнений гепаринізованим розчином 0,9% натрію хлориду. Гепаринізація крові здійснювалась в дозі $218,23 \pm 3,14$ МО/кг.

Час процедури залежав від швидкості кровотоку в екстракорпоральному контурі та об'єму циркулюючої крові (ОЦК) пацієнта. Тривалість процедури в середньому складала $130 \pm 9,4$ хв, швидкість кровотоку $44,36 \pm 7,3$ мл/хв.

ОЦК визначався за формулою G. Verlot:

- для жінок - $0,3561 \cdot (\text{зріст, м})^3 + 0,03308 \cdot \text{маса тіла, кг} + 0,1833$,
- для чоловіків - $0,3669 \cdot (\text{зріст, м})^3 + 0,03219 \cdot \text{маса тіла, кг} + 0,6041$.

Процедуру вважали успішною, якщо принаймні один ОЦК пацієнта проконтактував з сорбентом.

Під час сеансу ГС, пацієнтам здійснювали неінвазивний моніторинг АТ, ЧСС, пульсоксиметрії за допомогою системи моніторингу пацієнта «IntelliVue MP50 Phillips», Німеччина.

У віддаленому періоді дослідження, що тривав 12 місяців, проводили спостереження за частиною ($n=31$) групи пацієнтів, яким виконували ГС на фоні консервативної медикаментозної терапії. Пацієнтам здійснювали контроль параметрів Ехо - КГ та проводили сеанс ГС через 3, 6 та 12 міс після завершення госпіталізації.

2.6 Консервативна медикаментозна терапія

Базова консервативна медикаментозна терапія пацієнтів з СН зі зниженою нейрогуморальною регуляцією та зворотному ремоделюванню шлуночків, володіють антипроліферативними та антиоксидантними властивостями. Всі пацієнти дослідження базово отримували:

- інгібітори АПФ (каптоприл в початковій дозі 6,25 мг 3 рази на добу з подальшим підвищенням до цільової дози 50 мг 3 рази на добу);
- або інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил / валсартан в дозуванні від 49/51 мг 2 рази добу до 97/103 мг 2 рази на добу;

- та В-блокатори (карведілол з дозуванням 3,125 мг 2 рази на добу на початку лікування з поступовим підвищенням до 25 мг 2 рази добу);
- та антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів (спіронолактон 25-50 мг 1 раз на добу або еплеренон 25-50 мг 1 раз на добу).

З огляду на наявність тахіаритмій, які з високою частотою представлені в усіх групах дослідження, було призначено івабардин від 5 до 7,5 мг 2 рази на добу (модулятор синоатріального вузла, який селективно інгібує іонний If-струм).

Для усунення клінічних ознак затримки рідини в організмі, застосовували терапію петлевими чи тіазидовими діуретиками перорально в мінімальній терапевтичній дозі (фуросемід 40 мг, або трифас 10 мг, або гідрохлортіазид 50 мг). Відповідно до цього, під лабораторним контролем вмісту калію в крові було призначено калію хлорид в дозуванні 750-1500 мг.

Профілактику тромботичних та тромбоемболічних ускладнень здійснювали шляхом призначення пероральних антикоагулянтів (ривароксабан 10-20 мг або дабігатран 110-150 мг).

Також пацієнти з шлуночковими аритміями отримували 200 мг аміодарону.

Пацієнтам з тяжкою систолічною дисфункцією, вираженою гіпотензією та зниженим серцевим викидом, було призначено внутрішньовенну інотропну підтримку інотропними засобами (в групі 1 - 25 (42,37%) пацієнтам добутаміну в дозуванні $5,84 \pm 1,15$ мкг/кг/хв, в групі 2 – 12 (42,86%) пацієнтам добутаміну в дозуванні $5,68 \pm 1,08$ мкг/кг/хв, в групі 3 – 12 (54,55%) пацієнтам добутаміну в дозуванні $6,75 \pm 1,18$ мкг/кг/хв).

2.7 Хірургічне лікування

Хірургічну реконструкцію ЛШ здійснювали з метою зменшення об'єму порожнини ЛШ та відновлення еліпсоїдної форми. Інтраопераційно проводили оцінку ступеня розходження папілярних м'язів та виразності міокардіального фіброзу, а також враховували розміри порожнини ЛШ.

Виконували сегментарну резекцію латеральної стінки ЛШ з корекцією НМК та лінійною пластикою ЛШ. Зона резекції була обмежена міжшлуночковою

гілкою лівої коронарної артерії з однієї сторони та папілярними м'язами з іншої, і більш точно визначалась інтраопераційно.

Корекцію НМК виконували за наявності відповідних показань. При виявленні широкого розходження основи папілярних м'язів, виконували сегментарну резекцію ЛШ з їх внутрішнім зведенням. У пацієнтів з об'ємним перевантаженням порожнин серця було виконано протезування МК.

Передбачалось, що дана методика дозволить поліпшити внутрішньосерцеву гемодинаміку, насосну функцію серця та системний кровообіг.

Оперативні втручання проводили під анестезією в умовах штучного кровообігу при помірній гіпотермії ($T=+32^{\circ}\text{C}$).

Етапи оперативного втручання:

- серединна стернотомія, розсічення перикарда, гепаринізація та підключення апарату штучного кровообігу (АШК);
- досягнення гіпотермії, штучна фібриляція серця;
- розсічення ЛШ в передньо-латеральній ділянці, 2-3 см від передньої міжшлуночкової артерії, визначення площі резекції;
- оцінка міжпапілярного простору: при розходженні >3 см – зведення папілярних м'язів П-подібними швами;
- протезування МК за показами;
- зшивання країв міокарда між собою П-подібними швами та дублюючим обвивним швом після резекції;
- герметизація порожнин серця, комплекс заходів, спрямованих на профілактику повітряної емболії, дефібриляція;
- стабілізація гемодинаміки, досягнення нормотермії;
- зупинка АШК, деканюлізація магістральних судин, нейтралізація гепарину;
- пластика груднини, пошарове ушивання м'яких тканин рани, дренажування порожнин.

В ранньому післяопераційному періоді лікування пацієнтів здійснювалось у відділенні інтенсивної терапії.

2.8 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 (ліц. №01631-551-3027986-27852) та Statistica 10.0 (ліц. №AGFR205F354521EA-5).

Частоту ознак, які досліджували, вказували у відсотках, та розраховували середню похибку відсотка (Sp). Числові дані подавали як середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (SD).

Для визначення достовірності статистичних показників (p) застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, а також t -критерій Стьюдента для кількісних та критерій χ^2 Пірсона з поправкою Єтса – для якісних даних. Статистично значущими вважали відмінності при рівні $p < 0,05$. Принцип статистичної незалежності двох номінальних ознак використовувався для оцінки однорідності вибірок за номінальними ознаками.

Висновки до розділу 2

Приведені дані свідчать про відсутність значних відмінностей між групами, а набраний матеріал дозволяє провести достовірний аналіз.

Методи клінічного обстеження, що були застосовані під час виконання дослідження, були стандартизованими та загальноприйнятими для даних груп пацієнтів, а отже відтворювані дані мають високий ступінь надійності.

Визначені показники є «золотим» стандартом діагностики тяжкості стану пацієнтів з СН, а обрані методи сприяли вирішенню завдань дослідження. Групи дослідження були статистично і клінічно співставними для проведення коректної статистичної обробки даних.

Набір методів, який обрали для проведення дослідження, є загальновизнаним у світовій медичній практиці.

Застосування методів наукового дослідження, дозволило отримати репрезентативні результати. Дані результати є основою науково обґрунтованого підходу для вирішення завдань, визначених в роботі.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОНСЕРВАТИВНОЇ МЕДИКАМЕНТЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Метою даного розділу було порівняння клінічних показників, що характеризують стан системи гемодинаміки пацієнтів, зокрема скоротливу функцію ЛШ, тенденцію розвитку симптоматики СН, протягом стаціонарного періоду лікування із застосуванням консервативної медикаментозної терапії (n=28) (див. розд.2, п. 2.5).

3.1 Вплив застосування консервативної медикаментозної терапії на клінічний стан пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

За результатами лікування пацієнтів групи із застосуванням медикаментозної терапії (див. розділ 2, п. 2.5) спостерігали загальну позитивну динаміку зміни вираженості клінічних симптомів СН.

Після курсу стаціонарного медикаментозного лікування задишка в спокої та при мінімальних фізичних навантаженнях не турбувала пацієнтів групи ($p < 0,001$), у 96,43% пацієнтів групи вона з'являлась при помірних фізичних навантаженнях.

Виражених периферичних набряків у пацієнтів групи не було ($p < 0,001$), у 7,14% пацієнтів спостерігались їх помірні прояви.

Також позитивна динаміка лікування стосувалась і таких тяжких клінічних проявів перевантаження рідиною, як асцит та гідроторакс, які було підтверджено у 1 (3,57%) ($p = 0,0003$) та 3 (10,7%) ($p = 0,0016$) пацієнтів відповідно.

У 12 (42,85%) пацієнтів по закінченню стаціонарного лікування зафіксували синусову тахікардію, у 13 (46,43%) пацієнтів – інші прояви аритмії, проте достовірної різниці зниження цих показників не мало (таб.3.1).

Таблиця 3.1

Вплив застосування виключно медикаментозної терапії на клінічні прояви у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією (N=28)

Клінічні симптоми	На момент госпіталізації	Закінчення стаціонарного лікування	p ¹
Задишка у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, абс., %	20 (71,43%)	0	<0,001
Виражені периферичні набряки, абс., %	15 (53,57%)	0	<0,001
Тахікардія, абс., %	18 (64,3%)	12 (42,85%)	0,18
Аритмії, абс., %	19 (67,86%)	13 (46,43%)	0,17
Кардіалгія, абс., %	5 (17,86%)	3 (10,7%)	0,7
Асцит, абс., %	14 (50%)	1 (3,57%)	0,0003
Гідроторакс, абс., %	15 (53,57%)	3 (10,7%)	0,0016
Набряк легень, абс., %	4 (14,3%)	0	0,12

Примітки:

1. - p – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці стаціонарного лікування.

Таким чином, фіксація таких клінічних симптомів, як задишка в спокої та при мінімальних фізичних навантаженнях, а також виражені периферичні набряки, зменшилась на 70,43% та 53,57% відповідно ($p < 0,001$). В свою чергу це свідчить про підвищення функціонального класу по NYHA на один ступінь. Зменшення тахікардії дорівнювало 21,45%, аритмій – 21,43%, а кардіалгій – 7,16%, проявів набряку легень – 14,3%, на момент закінчення стаціонарного лікування ($p > 0,05$). Поширеність асциту та гідротораксу серед пацієнтів даної групи зменшилась відповідно на 46,43% та на 42,87% ($p < 0,05$) (таб.3.1).

3.2 Динаміка зміни рівня біомаркерів в крові пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою ДКМП, на фоні застосування медикаментозної терапії

У пацієнтів групи реєстрували високий рівень NT-proBNP на початку лікування, а також підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 та неспецифічних маркерів запалення – лейкоцитів, С-реактивного протеїну (таб.3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка зміни рівня біомаркерів на фоні застосування медикаментозної терапії у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією (N=28)

Показник	На момент госпіталізації	На 4 добу стаціонарного лікування	Закінчення стаціонарного лікування	p ₁	p ₂	p ₃
NT-proBNP*, пг/мл	5168,43±949,83	4177,41±749,6	4264,42±753,67	0,41	0,94	0,5
ІЛ-6**, пг/мл	16,36±3,87	17,59±2,07	11,16±1,11	0,83	0,014	0,39
Лейкоцити, Г/л	9,33±0,85	9,45±1,01	8,34±0,66	0,92	0,46	0,43
С-реактивний протеїн, мг/л	19,81±5,48	33,54±8,94	25,34±6,02	0,19	0,11	0,32

Примітки:

1. p₁ – порівняння результатів на момент госпіталізації та на 4 добу стаціонарного лікування;
2. p₂ – порівняння результатів на 4 добу стаціонарного лікування та наприкінці його;
3. p₃ – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці його;
4. * - NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону;
5. ** - ІЛ-6 – інтерлейкін – 6.

В групі пацієнтів, що отримували виключно консервативну медикаментозну терапію, на 4 добу перебування в стаціонарі визначали зниження рівня NT-proBNP на 19,17±3,87% та на 17,5±3,8% на момент його завершення. Статистичної достовірності зміни даного біомаркера СН не мали (рис. 3.1)

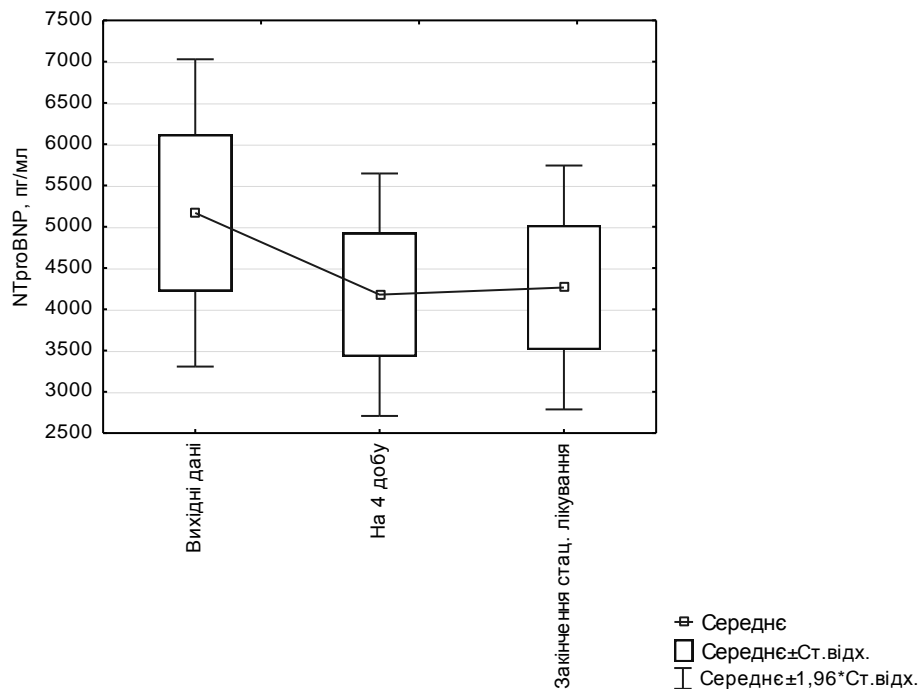


Рис. 3.1 Вплив застосування медикаментозної терапії на рівень NT-proBNP у пацієнтів з серцевою недостатністю, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії

Примітки: NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону

Що стосується змін прозапальних цитокінів на фоні консервативної медикаментозної терапії, то рівень IL-6 на 4 добу лікування підвищився на $7 \pm 1,8\%$ ($p=0,83$), а в подальшому до закінчення стаціонарного лікування достовірно знизився на $31,8 \pm 2,76\%$ ($p=0,014$) (таб.3.2).

Також спостерігали підвищення рівнів неспецифічних маркерів запалення – лейкоцитів та С-реактивного протеїну на $1,27 \pm 0,16\%$ ($p=0,92$) та на $40,94 \pm 3,46\%$ ($p=0,19$) відповідно на 4 добу перебування у стаціонарі. На момент закінчення лікування рівень лейкоцитів знизився на $10,61 \pm 0,19\%$ ($p=0,43$), а рівень С-реактивного протеїну залишався підвищеним на $21,82 \pm 0,54\%$ ($p=0,32$) від вихідного рівня (таб.3.2). Проте зазначені зміни прозапальних цитокінів та неспецифічних маркерів запалення не були статистично достовірними.

3.3 Вплив консервативної медикаментозної терапії на скоротливу функцію серця у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Контроль параметрів Ехо - КГ в процесі лікування пацієнтів був важливим діагностичним інструментом для аналізу ефективності медикаментозної терапії пацієнтів дослідження.

Відмічено загальну тенденцію покращення скоротливої функції серця, а саме підвищення ФВ ЛШ, його ремоделювання та зменшення проявів недостатності атріовентрикулярних клапанів (таб.3.3).

Таблиця 3.3

Динаміка зміни параметрів трансторакальної Ехо - КГ в групі пацієнтів із застосуванням консервативної медикаментозної терапії (N=28)

Показник	На момент госпіталізації	На 4 добу стаціонарного лікування	Закінчення стаціонарного лікування	p ₁	p ₂	p ₃
ФВ ЛШ, %	18,75±0,83	21,46±0,94	23,57±0,97	0,034	0,12	<0,001
КДО ЛШ, мл	270,68±11,38	262,18±10,16	256,22±9,32	0,57	0,68	0,37
КСО ЛШ, мл	216,14±8,89	207,68±8,72	200,11±8,92	0,49	0,56	0,23
УО, мл	54,54±4,02	54,5±4,01	56,11±4,68	0,99	0,79	0,8
НМК 3+/4+, абс., %	15 (53,57%)	10 (35,71%)	2 (7,14%)	0,28	0,02	0,0005
НТК 3+/4+, абс., %	17 (60,71%)	7 (25%)	2 (7,14%)	0,015	0,04	0,007

Примітки:

1. p₁ – порівняння результатів на момент госпіталізації та на 4 добу стаціонарного лікування;
2. p₂ - порівняння результатів на 4 добу стаціонарного лікування та наприкінці його;
3. p₃ – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці його;

4. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;
5. КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка;
6. КСО ЛШ – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка;
7. УО – ударний об’єм;
8. СІ – серцевий індекс;
9. НМК – недостатність мітрального клапана;
10. НТК – недостатність трикуспідального клапана;
11. 3+/4+ - ступінь клапанної регургітації.

На 4 добу стаціонарного лікування спостерігали достовірне збільшення ФВ ЛШ на $12,63 \pm 0,11\%$ ($p=0,034$) та подальше її зростання до закінчення етапу стаціонарного лікування. Загальний приріст ФВ ЛШ за період стаціонарного лікування достовірно склав $20,45 \pm 0,14\%$ ($p < 0,001$) (таб.3.3, рис.3.2).

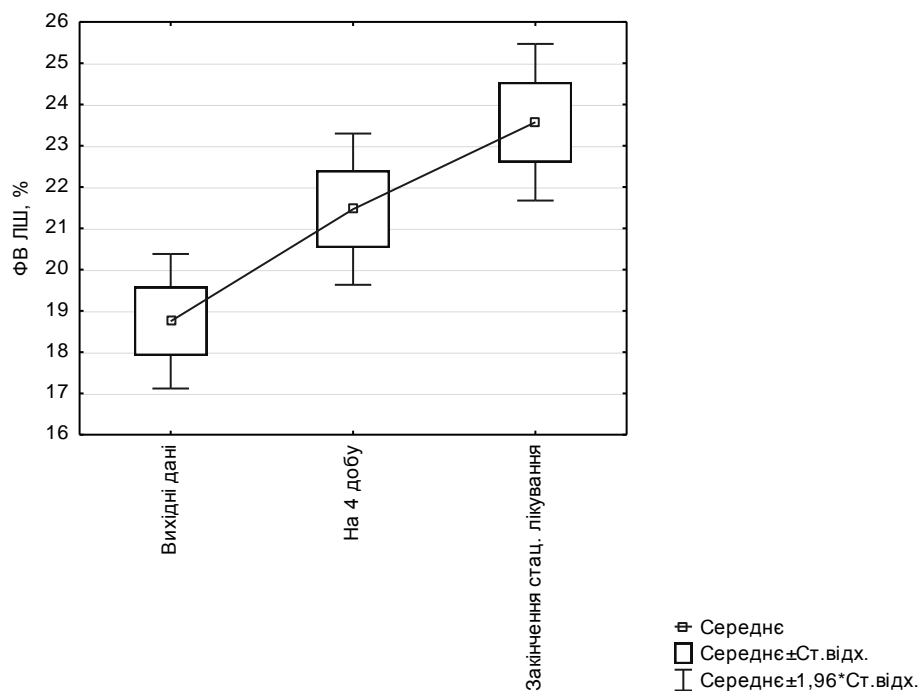


Рис. 3.2 Вплив застосування медикаментозної терапії на фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

Відмічено зниження КДО ЛШ на $3,14 \pm 1,22\%$ ($p=0,57$) на 4 добу лікування та на $5,34 \pm 2,06\%$ ($p=0,37$) після його завершення, а також зниження КСО ЛШ на $3,91 \pm 0,17\%$ ($p=0,49$) та на $7,42 \pm 0,03\%$ ($p=0,23$) в зазначені періоди відповідно. Проте дані зміни були статистично недостовірними (таб.3.3, рис.3.3).

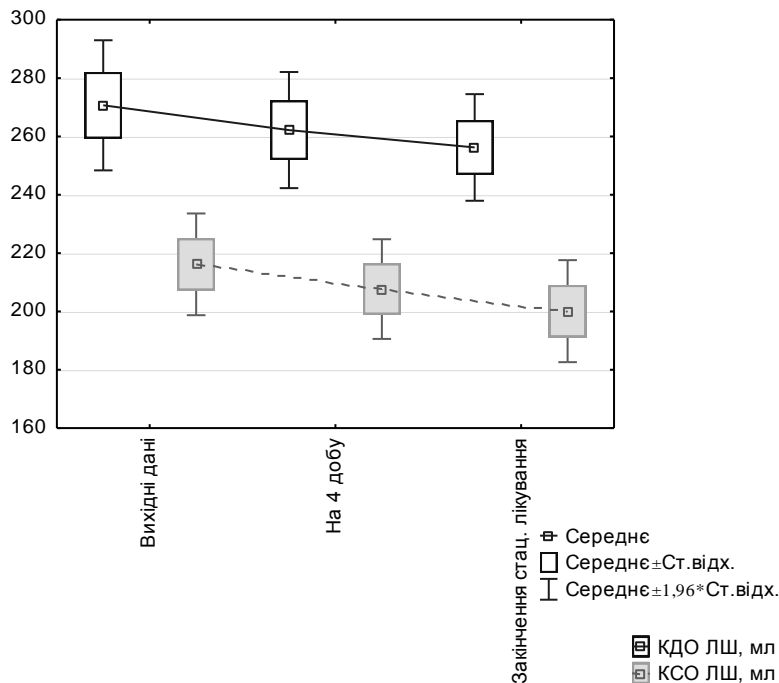


Рис. 3.3 Вплив застосування медикаментозної терапії на кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією та серцевою недостатністю

Примітки: КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка

Також зареєстровано достовірне зменшення вираженості недостатності атріовентрикулярних клапанів. Так, НМК +++-++++ на 4 добу лікування зафіксовано у 10 (35,71%) пацієнтів (на 17,86% менше) ($p=0,28$). На момент закінчення лікування виражену НМК зареєстровано у 2 (7,14%) пацієнтів, достовірно менше на 46,43% ($p=0,0005$) (таб.3.3, рис.3.4).

НТК зареєстровано у 7 (25%) пацієнтів групи на 4 добу лікування (на 35,71% менше ($p=0,015$)). Після етапу стаціонарного лікування виражену НТК зафіксовано у 2 (7,14%) пацієнтів (менше на 53,57% ($p=0,007$)) (таб.3.3, рис.3.4).



Рис. 3.4 Вплив застосування медикаментозної терапії на вираженість недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів з серцевою недостатністю, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії

*Примітка:** – порівняно з вихідними значеннями.

Всього серед пацієнтів групи 1 зареєстровано 7 (25,1%) випадків ускладнень: у 4 (14,3%) – гостра серцева недостатність, та по 1 (3,6%) випадку розвитку шлуночкової тахікардії, повної АВ – блокади та гострого порушення мозкового кровообігу. Летальність в період до 1 року дорівнює 3,57%.

Висновки до 3 розділу

На основі проведеного аналізу клінічних результатів групи із застосуванням виключно медикаментозної терапії, який було представлено в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

- після завершення стаціонарного лікування задишки у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, а також виражених периферичних набряків у пацієнтів групи консервативного медикаментозного лікування не було ($p < 0,001$);

- кількість таких симптомів перевантаження рідиною, як асцит та гідроторакс зменшились на 46,43% ($p=0,0003$) та на 42,87% ($p=0,0016$) відповідно;
- отримано незначне зменшення аритмічних та інших кардіологічних симптомів: аритмії - на 21,43% ($p=0,17$), тахікардії – на 21,45% ($p=0,18$), кардіалгії на 7,16% ($p=0,7$);
- відмічено невиражене поступове зниження рівня NT-proBNP через 4 доби на $19,17\pm 3,87\%$ ($p=0,41$) з наступним незначним підвищенням на $2,04\pm 0,54\%$ ($p=0,94$) під кінець стаціонарного лікування, що загалом дорівнювало зниженню на $17,5\pm 3,8\%$ за його результатами ($p=0,5$);
- рівні показників запалення ІЛ-6, лейкоцитів та С-реактивного протеїну мали тенденцію до незначного підвищення на 4 добу стаціонарного лікування, після чого відбулось їх поступове зниження, проте без нормалізації ($p=0,39$; $p=0,43$; $p=0,32$);
- за результатами стаціонарного лікування відмічено поступове зростання ФВ ЛШ на $12,63\pm 0,11\%$ ($p=0,034$) на 4 добу госпіталізації з загальним приростом на $20,45\pm 0,14\%$ ($p<0,001$);
- показники КДО та КСО ЛШ мали тенденцію до поступового незначного їх зниження під час стаціонарного лікування ($p=0,37$; $p=0,23$) без значимих змін УО ($p=0,8$);
- поширеність НМК знизилась на 46,43% ($p=0,0005$) та поширеність НТК знизилась на 53,57% ($p=0,007$) в групі пацієнтів консервативного лікування за час лікування у стаціонарі;
- ускладнення було зафіксовано у 25,1% випадків, а летальність в період до 1 року склала 3,57%.

Результати досліджень розділу 3 наведено в таких публікаціях:

1. Денисюк КВ. Оптимізація консервативного лікування пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, шляхом застосування гемосорбції. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2023; 19(8):37–44. *(Здобувач розробив дизайн дослідження та самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, СПРИЧИНЕНОЮ ДКМП, У ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ХІРУРГІЧНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Метою даного розділу було порівняння клінічних показників, що характеризують стан системи гемодинаміки пацієнтів, зокрема скоротливу функцію ЛШ, клінічні симптоми захворювання, протягом стаціонарного лікування, корекцію СН у яких здійснювали шляхом застосування хірургічних методів ремоделювання ЛШ (n=22) (див. розд.2, п.2.6).

Крім цього, було досліджено зміни рівнів біомаркерів запалення та СН – NT-proBNP, IL-6, С-реактивного протеїну на фоні пластики ЛШ.

4.1 Вплив хірургічного ремоделювання лівого шлуночка на клінічний стан пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Після завершення етапу стаціонарного лікування пацієнтів, у яких було застосовано хірургічні методи корекції ДКМП, відмічено зменшення вираженості симптомів СН (таб.4.1).

Таблиця 4.1

Вплив застосування хірургічного ремоделювання лівого шлуночка на клінічні прояви у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією (N=22)

Клінічні симптоми	На момент госпіталізації	Закінчення стаціонарного лікування	p
Задишка у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, абс., %	17 (77,3%)	4 (18,18%)	0,0003
Виражені периферичні набряки, абс., %	11 (50%)	0	0,0005

Продовж. табл. 4.1

Такікардія, абс., %	19 (86,4%)	8 (36,36%)	0,002
Аритмії, абс., %	12 (54,5%)	10 (45,5%)	0,763
Кардіалгія, абс., %	7 (31,81%)	3 (13,64%)	0,28
Асцит, абс., %	5 (22,73%)	2 (9,1%)	0,4
Гідроторакс, абс., %	7 (31,81%)	2 (9,1%)	0,13
Набряк легень, абс., %	3 (13,64%)	0	0,23

Примітки:

1. - р – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці стаціонарного лікування.

Задишка в спокої та при мінімальних фізичних навантаженнях на момент закінчення стаціонарного лікування турбувала 4 (18,18%) пацієнтів ($p=0,0003$). Виражених периферичних набряків у пацієнтів групи не було ($p=0,0005$). Такікардія турбувала 8 (36,36%) пацієнтів ($p=0,002$) (таб.4.1, рис.4.1).

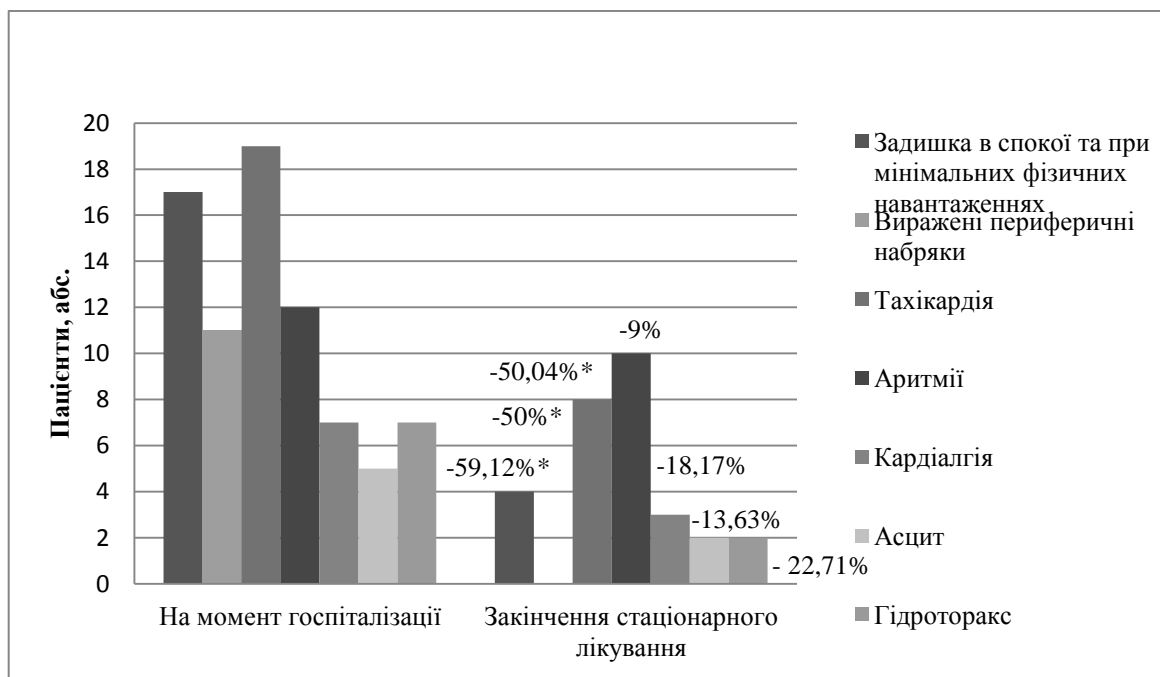


Рис. 4.1 Вплив застосування методів хірургічної корекції на вираженість клінічних симптомів у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Примітка: * $p<0,05$ – порівняно з вихідними значеннями

Прояви аритмії, кардіалгії фіксувались у 10 (45,5%) та 3 (13,64%) пацієнтів відповідно, проте ці зміни не були статистично достовірними ($p=0,763$; $p=0,28$). Асцит та гідроторакс зареєстровано у 2 (9,1%) пацієнтів ($p=0,4$; $p=0,13$) (таб.4.1, рис.4.1).

Таким чином, такі клінічні симптоми, як задишка в спокої та при мінімальних фізичних навантаженням, та виражені периферичні набряки, реєструвались на 59,12% менше та на 50% менше відповідно ($p<0,05$). За результатами стаціонарного лікування, тахікардію реєстрували у на 50,04% випадків, аритмій – на 9%, кардіалгії – на 18,17%, асциту та гідротораксу відповідно на 13,63% та на 22,71% ($p>0,05$). Тобто можна відмітити підвищення функціонального класу по NYHA від III-IV до II. (таб.4.1, рис.4.1).

4.2 Динаміка зміни рівня біомаркерів в крові пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, яким виконали хірургічне ремоделювання лівого шлуночка

На момент закінчення стаціонарного лікування рівні NT-proBNP та прозапальних цитокінів ІЛ-6 знизились (таб. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка зміни рівня біомаркерів у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, яким виконали ремоделювання лівого шлуночка (N=22)

Показник	На момент госпіталізації	Закінчення стаціонарного лікування	p
NT-proBNP*, пг/мл	2650,95±973,65	1358,15±231,94	0,2
ІЛ-6**, пг/мл	20,74±12,49	4,87±1,19	0,51
Лейкоцити, Г/л	9,93±0,57	11,97±0,67	0,025
С-реактивний протеїн, мг/л	18,79±6,71	17,22±8,13	0,9

Примітки:

1. - p – порівняння результатів на момент госпіталізації та на 4 добу стаціонарного лікування;
2. * - NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону;

3. ** - IL-6 – інтерлейкін – 6.

Рівень IL-6 знизився на $76,51 \pm 9,04\%$ ($p=0,51$) (таб.4.2), а показник NT-proBNP - на $48,77 \pm 4,87\%$ ($p=0,2$) (таб.4.2, рис.4.2), проте ці зміни не були статистично достовірними.

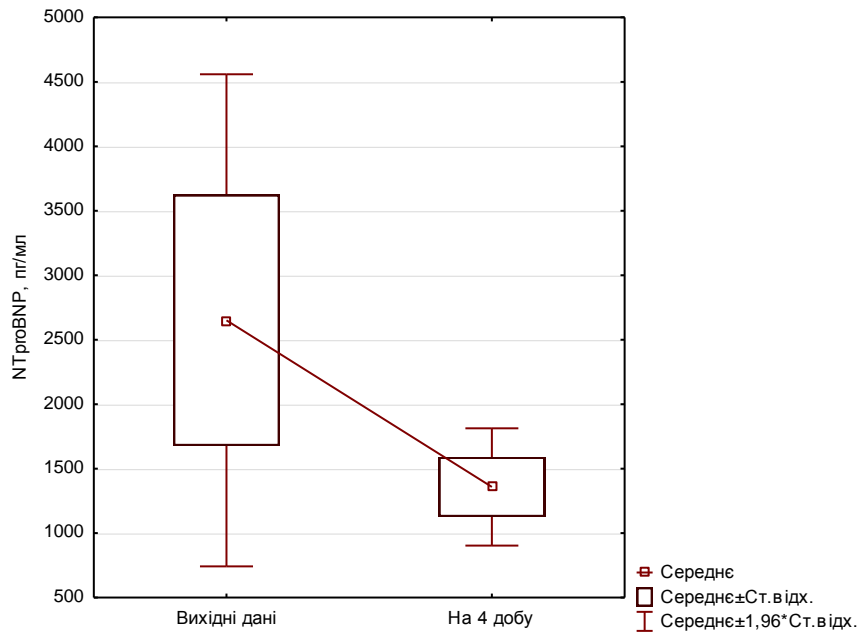


Рис. 4.2 Вплив застосування хірургічної корекції на рівень NT-proBNP у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Примітки: NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону

За результатами стаціонарного лікування не відмічено змін рівня С-реактивного протеїну та визначено достовірне збільшення показника лейкоцитів на $17,04 \pm 0,1\%$ ($p=0,025$), що пов'язано з проведеним оперативним втручанням (таб.4.2).

4.3 Вплив застосування хірургічного ремоделювання лівого шлуночка на скоротливу функцію серця у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Контроль параметрів Ехо - КГ здійснювали для оцінки функціональної здатності серця після операції, а також після завершення лікування, та відзначали покращення скоротливої функції серця, зменшення параметрів ЛШ та вираженості регургітації на атріовентрикулярних клапанах (таб.4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка зміни параметрів трансторакальної Ехо - КГ в групі пацієнтів із застосуванням хірургічного ремоделювання лівого шлуночка (N=22)

Показник	На момент госпіталізації	На 4 добу стаціонарного лікування	Закінчення стаціонарного лікування	p ₁	p ₂	p ₃
ФВ ЛШ, %	21,14±1,06	25,5±1,3	28,18±1,4	0,012	0,167	0,0002
КДО ЛШ, мл	294±23,11	273,5±20,82	259,68±21,9	0,51	0,65	0,28
КСО ЛШ, мл	223,14±19,85	206,59±18,98	193,18±19,71	0,55	0,63	0,29
УО, мл	70,86±6,78	66,91±5,9	66,5±4,19	0,66	0,95	0,58
НМК, 3+/4+, абс., %	12 (54,5%)	7 (31,81%)	5 (22,73%)	0,22	0,73	0,049
НТК 3+/4+, абс., %	10 (45,5%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	0,017	0,6	0,018

Примітки:

1. p₁ – порівняння результатів на момент госпіталізації та на 4 добу стаціонарного лікування;
2. p₂ - порівняння результатів на 4 добу стаціонарного лікування та наприкінці його;
3. p₃ – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці його;
4. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;
5. КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;
6. КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка;
7. УО – ударний об'єм;
8. СІ – серцевий індекс;

9. НМК – недостатність мітрального клапана;
10. НТК – недостатність трикуспідального клапана;
11. 3+/4+ - ступінь клапанної регургітації.

Показник ФВ ЛШ достовірно зріс на $17,1\pm 0,3\%$ ($p=0,012$) на 4 добу стаціонарного лікування, що відповідало ранньому післяопераційному періоду. На етапі завершення стаціонарного лікування ФВ ЛШ достовірно збільшилась на $25\pm 0,3\%$, порівняно з вихідними даними ($p=0,0002$) (таб.4.3, рис.4.3).

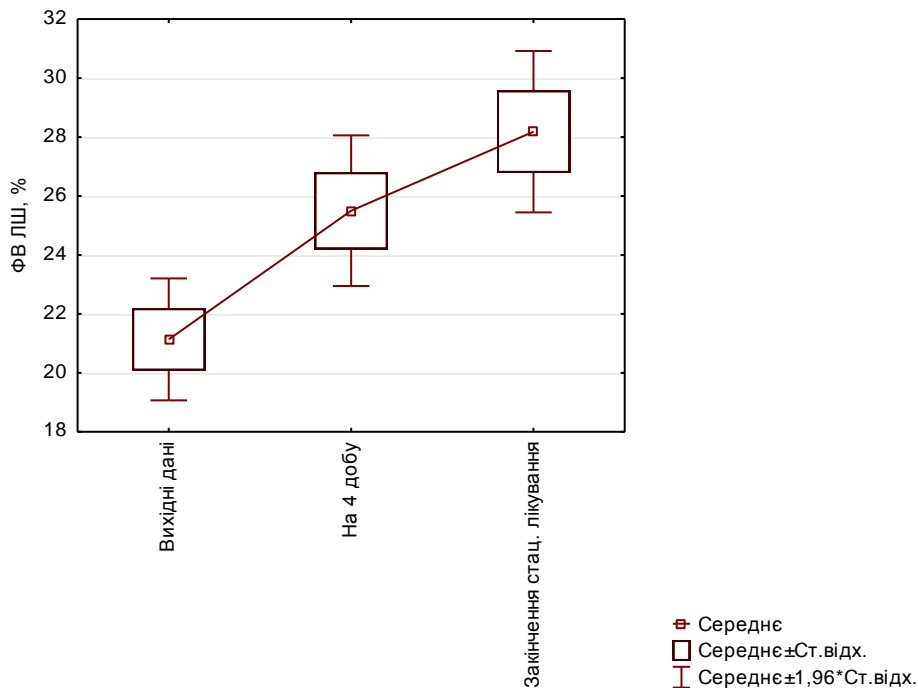


Рис. 4.3 Вплив застосування методів хірургічної корекції дилатаційної кардіоміопатії на фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою ДКМП

Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

Показники КДО ЛШ та КСО ЛШ зменшились на $7\pm 2,29\%$ ($p=0,51$) та на $7,42\pm 0,87\%$ ($p=0,55$) на 4 добу лікування, а на момент закінчення стаціонарного лікування – на $11,67\pm 1,21\%$ ($p=0,28$) та на $13,43\pm 0,2\%$ ($p=0,29$) відповідно. Однак, статистично достовірного значення ці зміни не мали (таб.4.3, рис.4.4).

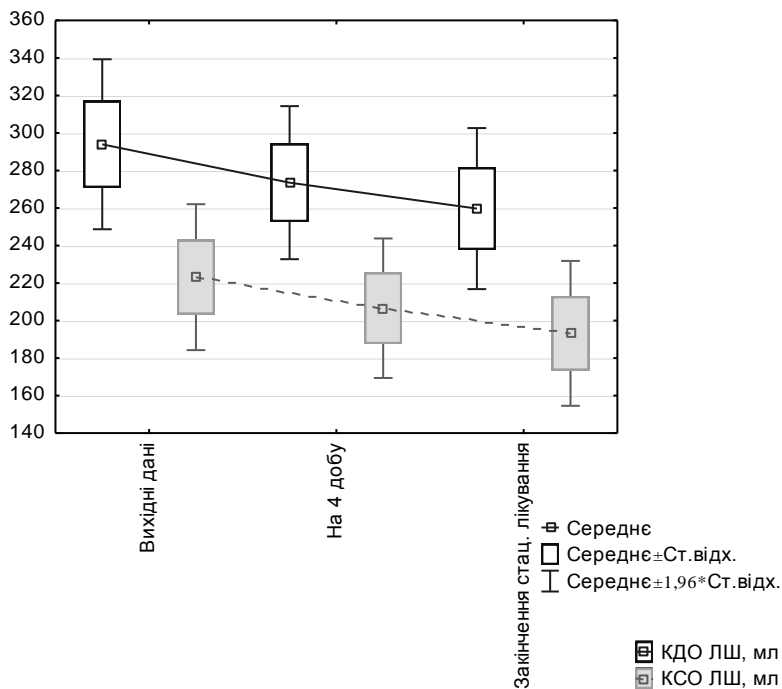


Рис. 4.4 Вплив застосування хірургічних методів лікування на кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією та серцевою недостатністю

Примітки: КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка

Також в групі пацієнтів із застосуванням хірургічних методів ремоделювання, було зареєстровано достовірне зменшення вираженості недостатності атріовентрикулярних клапанів. Так, на момент закінчення стаціонарного лікування виражену НМК було зареєстровано у 5 (22,73%) пацієнтів ($p=0,049$), а НТК – у 2 (9,1%) пацієнтів ($p=0,018$) (таб.4.3, рис.4.5).

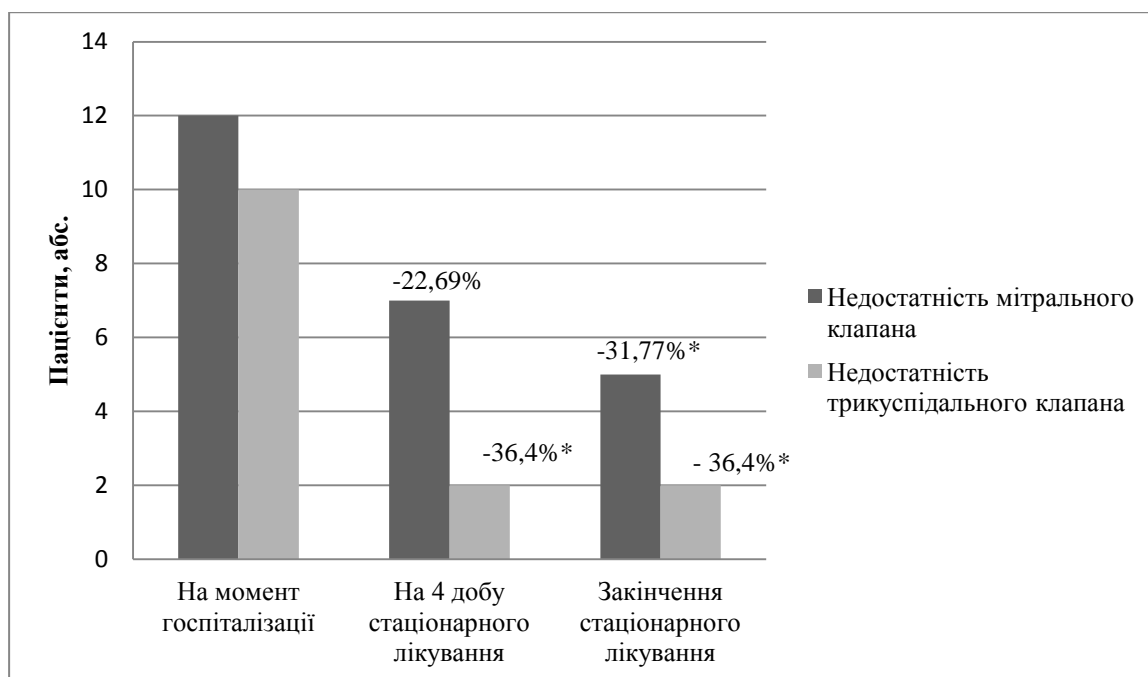


Рис. 4.5 Вплив застосування хірургічного ремоделювання лівого шлуночка на вираженість недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Примітка: * $p < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями

Таким чином, на 4 добу стаціонарного лікування отримано зменшення реєстрації вираженої НМК на 22,69% ($p > 0,05$), а вираженої НТК – на 36,4% ($p < 0,05$). На момент закінчення стаціонарного лікування, кількість випадків вираженої НМК зменшилась на 31,77%, а НТК – на 36,4% в цілому ($p < 0,05$) (таб.4.3, рис.4.5).

Всього серед пацієнтів групи 2 зареєстровано 8 (36,39%) випадків ускладнень: у 3 (13,64%) – гостра серцева недостатність, у 2 (9,1%) пацієнтів – інфекційні ускладнення в післяопераційному періоді, та по 1 (3,6%) випадку розвитку шлуночкової тахіаритмії, повної АВ – блокади та гострого порушення мозкового кровообігу. Летальність в період до 1 року дорівнює 9,1%.

Висновки до 4 розділу

На основі проведеного аналізу клінічних результатів групи із застосуванням методів хірургічного ремоделювання, який було представлено в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

- після проведеного хірургічного ремоделювання та завершення післяопераційного періоду, зустрічаємість задишки у пацієнтів даної групи дослідження зменшилась на 59,12% ($p=0,0003$), виражених периферичних набряків не було ($p=0,0005$);

- кількість випадків тахікардії зменшилась на 50,04% ($p=0,002$), інших аритмій - на 9% ($p=0,763$), а кардіалгія турбувала на 18,17% ($p=0,28$) менше пацієнтів;

- відмічено незначне зменшення проявів асцити (на 13,63% ($p=0,4$)) та гідротораксу (на 22,71% ($p=0,13$)) після завершення стаціонарного лікування;

- відмічено суттєве зниження NT-proBNP на $48,77\pm 4,87\%$ ($p=0,2$) та IL-6 на $76,51\pm 9,04\%$ ($p=0,51$) на етапі закінчення стаціонарного лікування;

- зафіксовано незначний підйом рівня лейкоцитів за результатами лікування на $17,04\pm 0,1\%$ ($p=0,025$), а також мінімальне зниження рівня С-реактивного протеїну ($p=0,9$);

- відмічено поступове зростання ФВ ЛШ протягом всього часу лікування в стаціонарі: на $17,1\pm 0,3\%$ ($p=0,012$) на 4 добу та на $25\pm 0,3\%$ ($p=0,0002$) в цілому;

- зменшення параметрів КДО ЛШ та КСО ЛШ було незначним і складало $11,67\pm 1,21\%$ ($p=0,28$) та $13,43\pm 0,2\%$ ($p=0,29$) відповідно;

- кількість випадків вираженої НМК серед пацієнтів групи зменшилась на 31,77% ($p=0,049$), а НТК – на 36,4% ($p=0,018$);

- ускладнення раннього та пізнього післяопераційного періоду зареєстровано в 36,39% випадках, а летальність в термін до 1 року склала 9,1%.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. «Міст» до трансплантації серця: гемосорбція, ремоделювання шлуночка чи LVAD? PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2022; 3:7–14. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(100\).2022.267761](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(100).2022.267761). *(Здобувач розробив дизайн дослідження та самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці).*

2. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Ковтун ГІ. Застосування гемосорбції в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією і тяжкою стадією серцевої недостатності як альтернатива хірургічному ремоделюванню лівого шлуночка. Emergency Medicine (Ukraine). 2023; 19 (3): 60–66. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.3.2023.1577>. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження та самостійно проводив дослідження).*

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, СПРИЧИНЕНОЮ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ, ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГЕМОСОРБЦІЇ НА ФОНІ КОНСЕРВАТИВНОЇ МЕДИКАМЕНТЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Метою даного розділу було порівняння клінічних показників, що характеризують стан системи гемодинаміки пацієнтів, зокрема скоротливу функцію ЛШ, тенденцію розвитку симптоматики СН, протягом стаціонарного лікування та у віддаленому періоді, лікування яких здійснювалось шляхом застосування екстракорпоральної гемокорекції на фоні медикаментозної терапії (n=59) (див. розд.2).

Крім цього, було досліджено вплив застосування ГС на рівні біомаркерів запалення та СН – NT-proBNP, IL-6, С-реактивного протеїну.

5.1 Особливості клінічної симптоматики у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, після застосування курсу гемосорбції

Відповідно до результатів дослідження, у групі пацієнтів із застосуванням сорбційних методик на фоні медикаментозної терапії (див. розділ 2, п.п. 2.4) спостерігали достовірне покращення клінічного стану та зменшення вираженості клінічних симптомів ($p < 0,05$) (таб. 5.1).

Таблиця 5.1

Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на клінічні прояви у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією (N=59)

Клінічні симптоми	На момент госпіталізації	Закінчення стаціонарного лікування	p*
Задишка у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, абс., %	38 (64,4%)	0	<0,001
Виражені периферичні набряки, абс., %	33 (56%)	1 (1,7%)	<0,001
Тахікардія, абс., %	58 (98,3%)	18 (30,6%)	<0,001
Аритмії, абс., %	30 (51%)	10 (17%)	0,0002
Кардіалгія, абс., %	12 (20,34%)	0	0,0008
Асцит, абс., %	20 (34%)	2 (3,4%)	0,0001
Гідроторакс, абс., %	26 (44,06%)	4 (6,8%)	<0,001
Набряк легень, абс., %	7 (12%)	0	0,0194

Примітки: p* – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці стаціонарного лікування

Після закінчення стаціонарного лікування 40 (67,8%) пацієнтів турбувала задишка при звичних фізичних навантаженнях, скарг на задишку в спокої та при мінімальних фізичних навантаженнях не було (p<0,001) (таб.5.1). Помірні периферичні набряки зберігались у 4 (6,78%) пацієнтів, а виражені – у 1 (1,7%) пацієнта (p<0,001) (таб.5.1). Окрім того, прояви асциту та гідротораксу визначались у 2 (3,4%) та у 4 (6,8%) пацієнтів відповідно (p=0,0001; p<0,001). Це свідчить про виражене зменшення ознак перевантаження рідиною на фоні застосування сорбційних методик екстракорпоральної гемокорекції на фоні медикаментозної терапії та підвищення функціонального класу по NYHA мінімум на один ступінь (таб.5.1, рис.5.1).

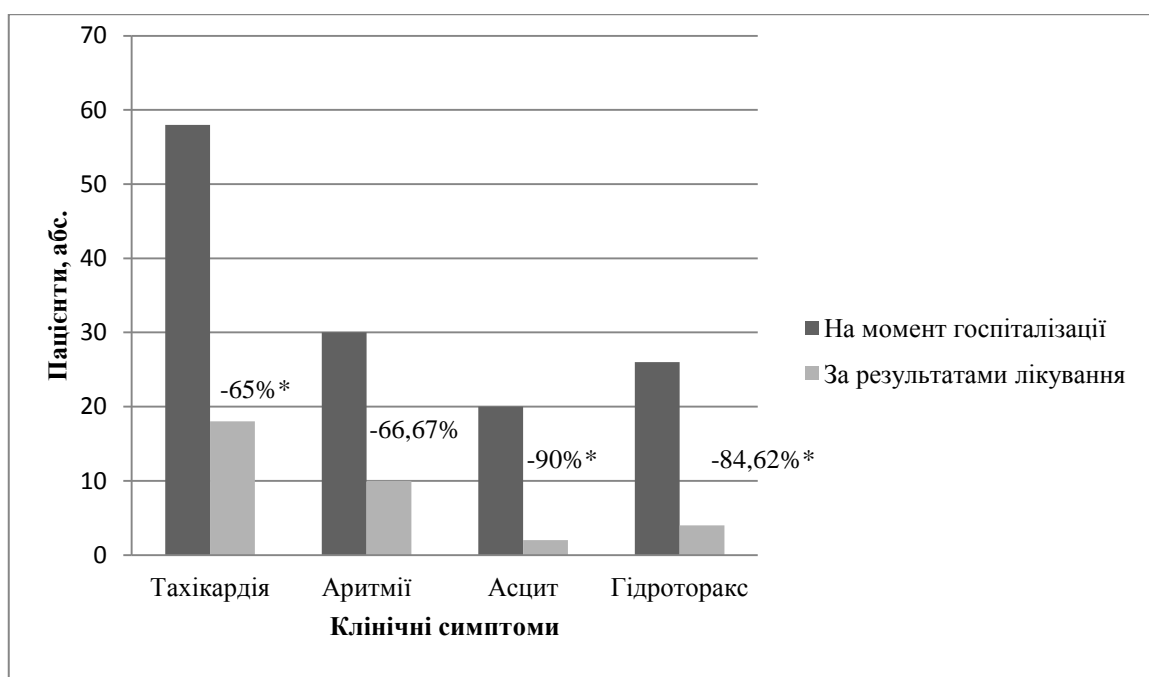


Рис. 5.1 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на клінічні прояви у пацієнтів з серцевою недостатністю, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії

Примітка: * – $p < 0,001$

На ЕКГ за результатами лікування аритмічні зміни (окрім синусової тахікардії) було зареєстровано у 10 (17%) пацієнтів ($p = 0,0002$), а тахікардія в межах 90-110 уд/хв зберігалась у 18 (30,6%) пацієнтів ($p < 0,001$) (таб.5.1, рис.5.1).

Кардіалгію, ознаки набряку легень не було зареєстровано у пацієнтів даної групи дослідження наприкінці стаціонарного лікування ($p = 0,0008$; $p = 0,0194$) (таб.5.1).

За результатами лікування в групі пацієнтів із застосуванням ГС кількість випадків тахікардії зменшилась на 65% ($p < 0,001$), а аритмічних порушень в цілому - на 66,67%. Кількість випадків асциту та гідротораксу зменшилась на 90% та на 84,62% відповідно ($p < 0,001$) (таб.5.1, рис.5.1).

5.2 Вплив застосування курсу гемосорбції у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, на динаміку рівня біомаркерів в крові

Для оцінки ефективності лікування пацієнтів важливим є визначення рівнів NT-proBNP в динаміці під час та після завершення його стаціонарного етапу.

Крім того, визначення рівня лейкоцитів, С-реактивного протеїну та ІЛ-6 дозволяють оцінити вплив застосування ГС на запальну реакцію організму та роль прозапальних цитокінів в розвитку СН на фоні ДКМП (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка зміни рівня біомаркерів при застосуванні гемосорбції та медикаментозної терапії (N=59)

Показник	На момент госпіталізації	На 4 добу стаціонарного лікування	Закінчення стаціонарного лікування	p ₁	p ₂	p ₃
NT-proBNP*, пг/мл	3713,75±607, 12	1821,83±284,2 2	1353,93±218,6 3	0,006	0,2	<0,001
ІЛ-6**, пг/мл	13,94±4,95	12,45±3,69	9,71±3,46	0,84	0,65	0,69
Лейкоцити, Г/л	9,63±0,37	10,72±0,45	11,78±0,46	0,063	0,104	0,0003
С-реактивний протеїн, мг/л	20±5,3	23,09±8,22	10,34±3,32	0,76	0,28	0,45

Примітки:

1. p₁ – порівняння результатів на момент госпіталізації та на 4 добу стаціонарного лікування;
2. p₂ - порівняння результатів на 4 добу стаціонарного лікування та наприкінці його;
3. p₃ – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці його;
4. * - NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону;
5. ** - ІЛ-6 – інтерлейкін – 6.

Рівень NT-proBNP достовірно знизився на 4 добу лікування, тобто вже після 2 сеансів ГС, на 50,94±8,7% (p=0,006) та в цілому на 63,54±10,46% від вихідних значень за період стаціонарного лікування (p<0,001) (таб.5.2, рис.5.2). Динаміка

зміни рівня NT-proBNP свідчить про виражений терапевтичний ефект від застосування даного протоколу лікування.

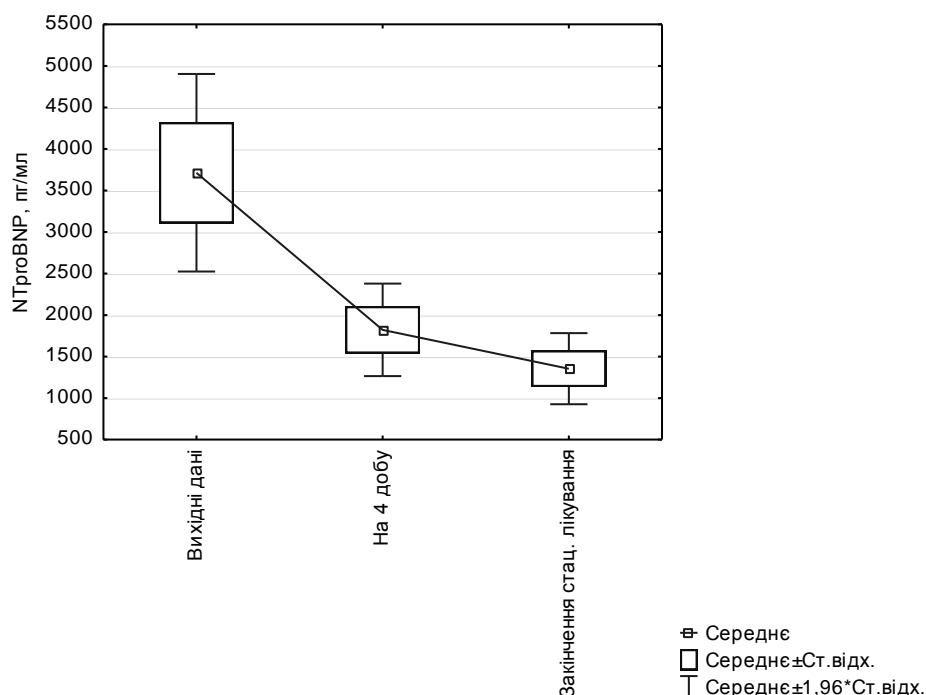


Рис. 5.2 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на рівень NT-proBNP у пацієнтів з серцевою недостатністю, внаслідок дилатаційної кардіоміопатії

Примітки: NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону

Рівень ІЛ-6 знизився на $30,34 \pm 1,49\%$ за період стаціонарного лікування, проте так і не повернувся до норми ($p=0,69$) (таб.5.2). Рівень неспецифічного маркера запалення С-реактивного протеїну збільшився на 4 добу лікування на $15,5 \pm 2,92\%$ ($p=0,76$), що можна пояснити реакцією організму на інвазивну методику екстракорпоральної гемо корекції. Крім того, ці зміни можуть свідчити на користь прогресування запальної реакції у пацієнтів на початку стаціонарного лікування, та наступний її регрес з досягненням його ефективності. На етапі завершення лікування рівень С-реактивного протеїну зменшився на $48,3 \pm 1,98\%$ від вихідних значень (таб.5.2).

Проте дослідження рівнів ІЛ-6 та С-реактивного протеїну не були достовірними.

В період стаціонарного лікування рівень лейкоцитів збільшився на $22,33 \pm 0,09\%$ від вихідних значень ($p=0,0003$), що може свідчити про неспецифічну запальну реакцію на гемосорбент (таб.5.2, рис.5.3).

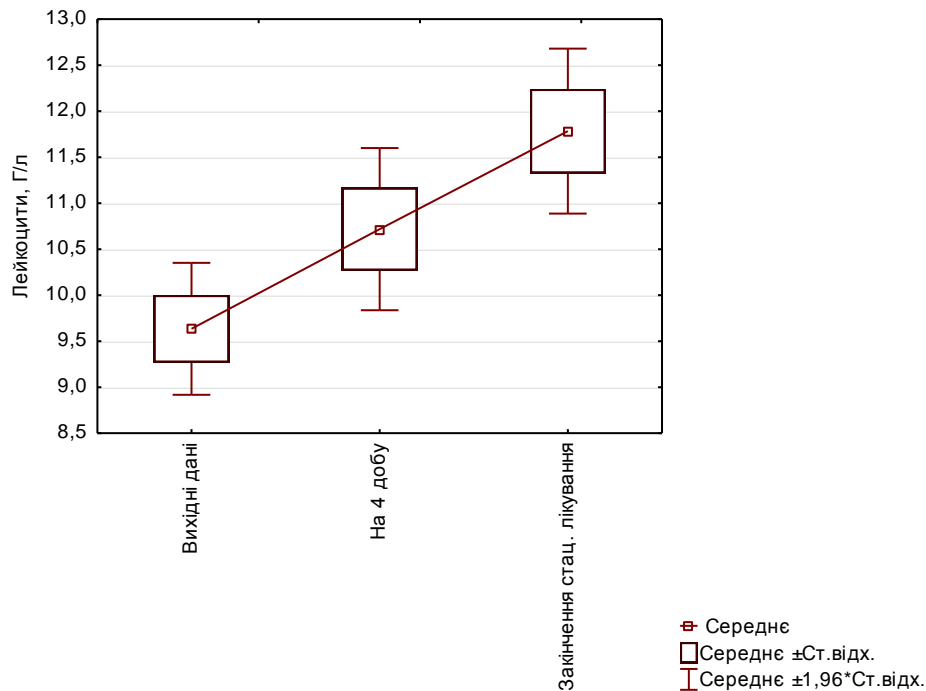


Рис. 5.3 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на рівень лейкоцитів у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

5.3 Вплив застосування курсу гемосорбції у пацієнтів з серцевою недостатністю на скоротливу функцію серця

В цілому аналіз даних Ехо - КГ групи пацієнтів із застосуванням ГС та медикаментозної терапії показав достовірне зростання ФВ ЛШ, зменшення КДО ЛШ та зменшення вираженості регургітації на атріовентрикулярних клапанах (таб.5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка зміни параметрів трансторакальної Ехо - КГ при застосуванні гемосорбції та медикаментозної терапії (N=59)

Показник	На момент госпіталізації	На 4 добу стаціонарного лікування	Закінчення стаціонарного лікування	p ₁	p ₂	p ₃
ФВ ЛШ, %	21,1±0,61	25,86±0,68	28,31±0,72	<0,001	0,015	<0,001
КДО ЛШ, мл	263,83±11,01	244,68±10,26	234,15±10,25	0,205	0,469	0,048
КСО ЛШ, мл	201,66±9,55	186,05±8,92	177,8 ±9,07	0,234	0,517	0,072
УО, мл	62,17±3,93	58,63±3	56,36±2,64	0,47	0,57	0,22
НМК, 3+/4+	47 (79,66%)	14 (23,73%)	12 (20,34%)	<0,001	0,82	<0,001
НТК, 3+/4+	32 (54,24%)	5 (8,5%)	5 (8,5%)	<0,001	0,74	<0,001

Примітки:

1. p₁ – порівняння результатів на момент госпіталізації та на 4 добу стаціонарного лікування;
2. p₂ - порівняння результатів на 4 добу стаціонарного лікування та наприкінці його;
3. p₃ – порівняння результатів на момент госпіталізації та наприкінці його;
4. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;
5. КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;
6. КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка;
7. УО – ударний об'єм;
8. СІ – серцевий індекс;
9. НМК – недостатність мітрального клапана;
10. НТК – недостатність трикуспідального клапана;
11. 3+/4+ - ступінь клапанної регургітації.

Показник ФВ ЛШ достовірно збільшився на 22,56±0,07% після 2 сеансів ГС на 4 добу стаціонарного лікування (p<0,001) та на 34,17±0,11% за весь період

стаціонарного лікування від вихідних значень ($p < 0,001$), що свідчить про покращення насосної функції серця (таб.5.3, рис.5.4).

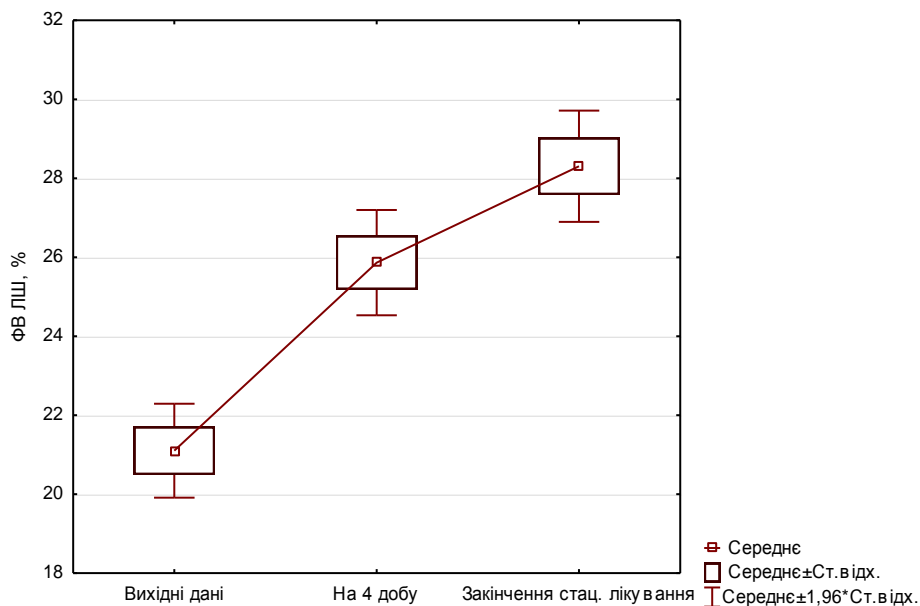


Рис. 5.4 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

КДО ЛШ зменшився на $7,26 \pm 0,75\%$ на 4 добу від початку стаціонарного лікування та достовірно зменшення на $11,25 \pm 0,76\%$ від вихідних значень по його закінченню після курсу ГС та медикаментозної терапії ($p = 0,048$) (таб.5.3, рис.5.5).

КСО ЛШ зменшився на $7,74 \pm 0,63\%$ і на $11,83 \pm 0,48\%$ на зазначених вище етапах лікування відповідно, проте достовірного значення ці зміни не мали ($p = 0,072$) (таб.5.3, рис.5.5). Зазначені зміни свідчать про початок зворотного ремоделювання ЛШ.

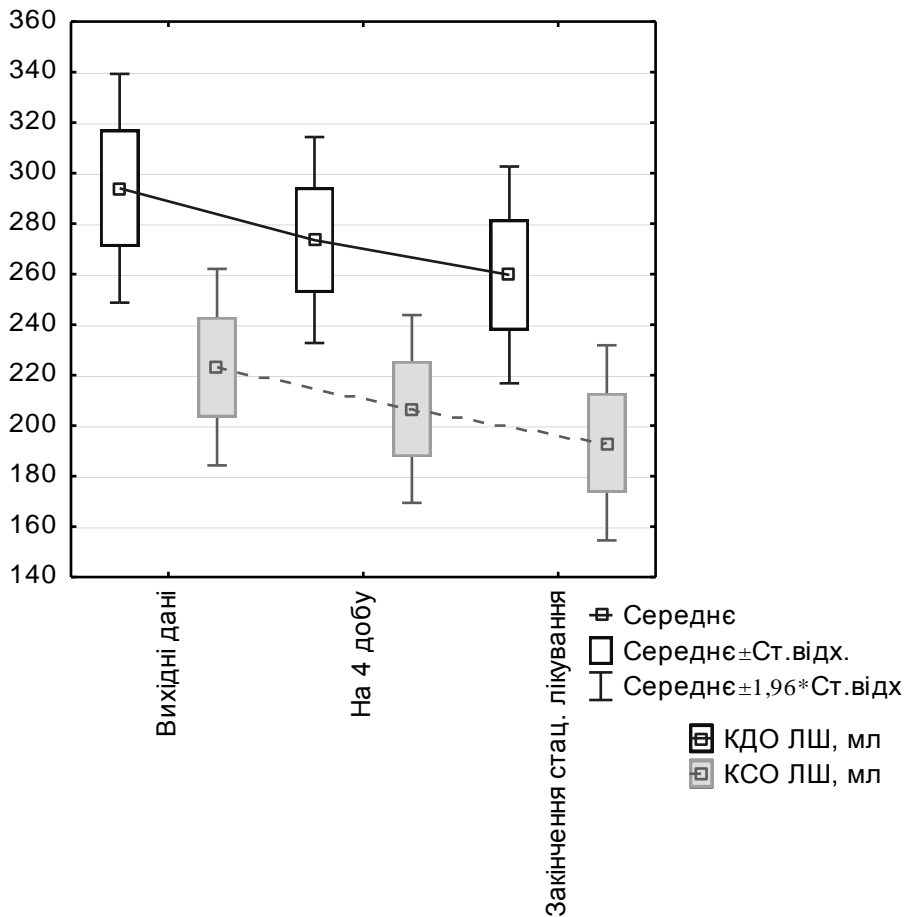


Рис. 5.5 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка у пацієнтів з серцевою недостатністю, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії

Примітка: КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка.

За результатами аналізу показників Ехо - КГ після завершення лікування, вираженість регургітації на атріовентрикулярних клапанах в групі пацієнтів із застосуванням ГС значно зменшилась ($p < 0,01$) (таб.5.3, рис.5.6).

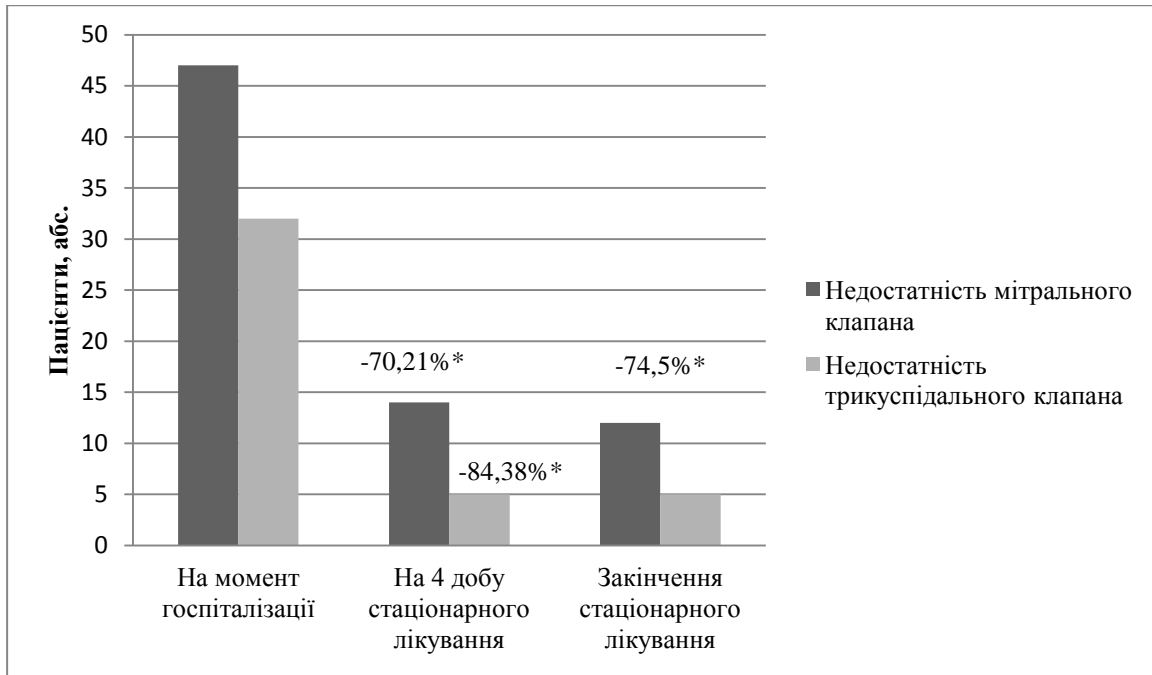


Рис. 5.6 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на вираженість недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією

*Примітка:** – порівняно з вихідними значеннями.

Так, виражену регургітацію від ++ до ++++ на МК на 4 добу лікування після 2 сеансів ГС та після курсу стаціонарного лікування було зафіксовано у 12 (20,34%) пацієнтів, а виражену регургітацію на ТК – у 5 (8,5%) пацієнтів (таб.5.3, рис.5.6).

Таким чином, кількість випадків вираженої НМК на 4 добу лікування зменшилась на 70,21%, а вираженої НТК – зменшилась на 84,38%. На момент закінчення стаціонарного лікування кількість випадків вираженої НТК в даній групі пацієнтів залишилась попередньою, а вираженої НМК - зменшилась на 74,5% в цілому ($p < 0,01$) (таб.5.3, рис.5.6).

Всього серед пацієнтів групи 3 зареєстровано 2 (3,4%) випадки ускладненьді розвитку гострої серцевої недостатності. Летальних випадків не зафіксовано.

5.4 Динаміка зміни біомаркерів та параметрів трансторакальної Ехо - КГ у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, яким застосовували гемосорбцію на фоні медикаментозної терапії у віддаленому періоді

У віддаленому періоді дослідження, що тривав 12 місяців, проводили спостереження за частиною (n=31) групи пацієнтів, яким виконували ГС на фоні консервативної медикаментозної терапії. Пацієнтам здійснювали контроль параметрів Ехо - КГ та проводили сеанс ГС через 3, 6 та 12 міс після завершення госпіталізації. Крім того, порівняли рівні NT-proBNP після стаціонарного лікування та через 12 міс амбулаторного медикаментозного лікування та сеансів ГС (таб.5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка зміни NT-proBNP та параметрів трансторакальної Ехо - КГ при застосуванні гемосорбції та медикаментозної терапії у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією у віддаленому періоді (N=31)

Показник	Закінчення стаціонарного лікування	через 3 міс	через 6 міс	через 12 міс	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
NT-proBNP*, пг/мл	1170,5±667,55	-	-	903,4±422,56	-	-	-	0,038
ФВ ЛШ, %	27,33±5,26	30,47±6,31	31,73±8,95	33,33±8,87	0,67	0,97	0,94	0,04
КДО ЛШ, мл	225,27±26,86	211,73±26,99	236,09±34,4	235,36±34,35	0,028	0,94	0,99	0,25
КСО ЛШ, мл	174,26±23,25	155,6±21,1	174,6±38,96	171,54±34,95	0,003	0,96	0,99	0,06
НМК 3+/4+, абс., %	3 (20%)	1 (6,67%)	2 (13,3%)	1 (6,67%)	0,013	0,99	0,99	0,026
НТК 3+/4+, абс., %	2 (13,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1 (6,67%)	0,84	0,95	0,99	0,53

Примітки:

1. p_1 – порівняння результатів на момент закінчення госпіталізації та через 3 м;
2. p_2 - порівняння результатів через 3 та через 6 міс після закінчення госпіталізації;
3. p_3 – порівняння результатів через 6 та через 12 міс після закінчення госпіталізації;
4. p_4 – порівняння результатів на момент закінчення госпіталізації та через 12;
5. * - NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону;
6. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;
7. КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка;
8. КСО ЛШ – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка;
9. НМК – недостатність мітрального клапана;
10. НТК – недостатність трикуспідального клапана;
11. 3+/4+ - ступень клапанної регургітації.

Через 12 міс після закінчення стаціонарного лікування визначений рівень NT-proBNP достовірно знизився на $22,81 \pm 3,7\%$ від вихідного рівня на момент закінчення стаціонарного лікування ($p=0,038$) (таб.5.4, рис.5.7).

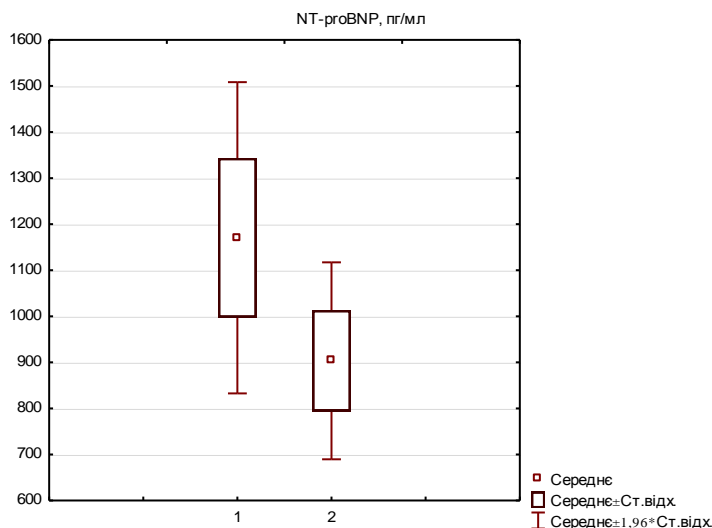


Рис. 5.7 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на рівень NT-proBNP у пацієнтів з серцевою недостатністю, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії, у віддаленому періоді спостереження

Примітки: NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону

Через 3 місяці після закінчення стаціонарного лікування відмічено зростання ФВ ЛШ на $10,3 \pm 1,05\%$, через 6 місяців – на $3,97 \pm 2,64\%$ від значень, отриманих на попередньому етапі, на $4,8 \pm 0,1\%$ від 6 до 12 місяців, проте достовірним було лише підвищення ФВ ЛШ через 12 міс в порівнянні з вихідними даними на момент закінчення стаціонарного лікування – на $18 \pm 3,61\%$ ($p=0,04$) (таб.5.4, рис.5.8).

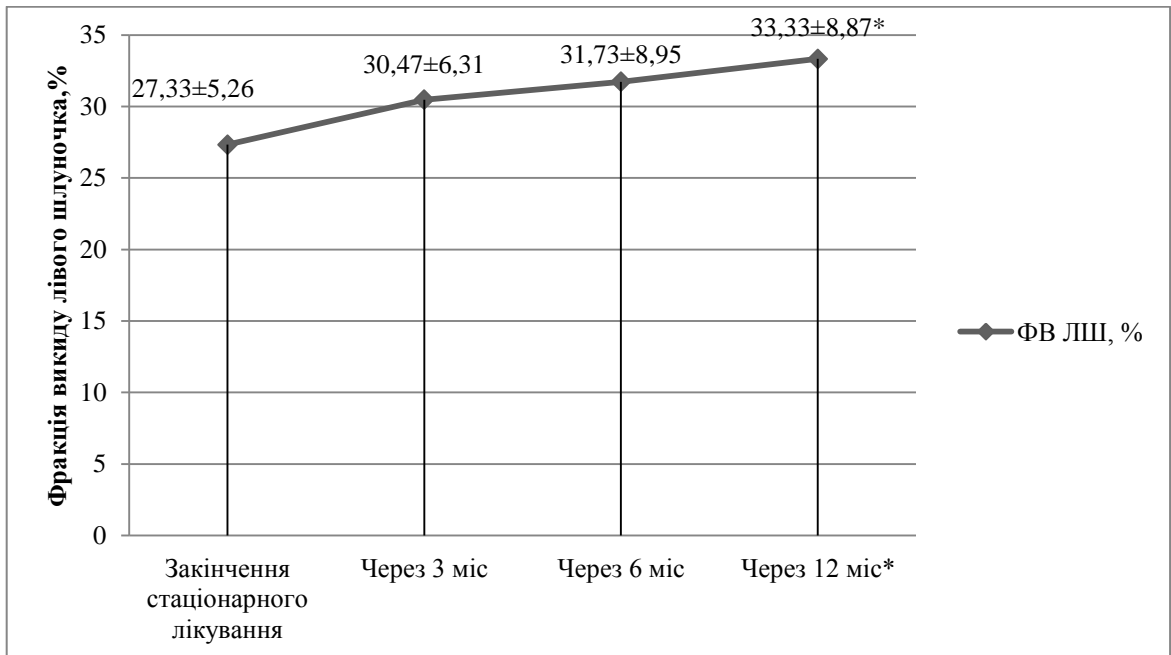


Рис. 5.8 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на ФВ ЛШ у пацієнтів з серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, у віддаленому періоді спостереження

Примітка: * $p=0,04$ – порівняно з вихідними значеннями.

Зміни КДО та КСО ЛШ не продемонстрували достовірного зменшення у віддаленому періоді спостереження. Крім того, зафіксовано підвищення КДО ЛШ через 6 міс на $4,6 \pm 1,31\%$ в порівнянні з вихідними значеннями ($p=0,99$) з його подальшою стабілізацією на цьому ж рівні ($p=0,99$). Також зафіксовано підвищення КСО ЛШ через 6 міс після закінчення стаціонарного лікування на $10,88 \pm 4,01\%$ ($p=0,96$). Через 12 міс спостереження показник КСО ЛШ не продемонстрував змін від вихідних значень ($p=0,99$) (таб.5.4, рис.5.9).

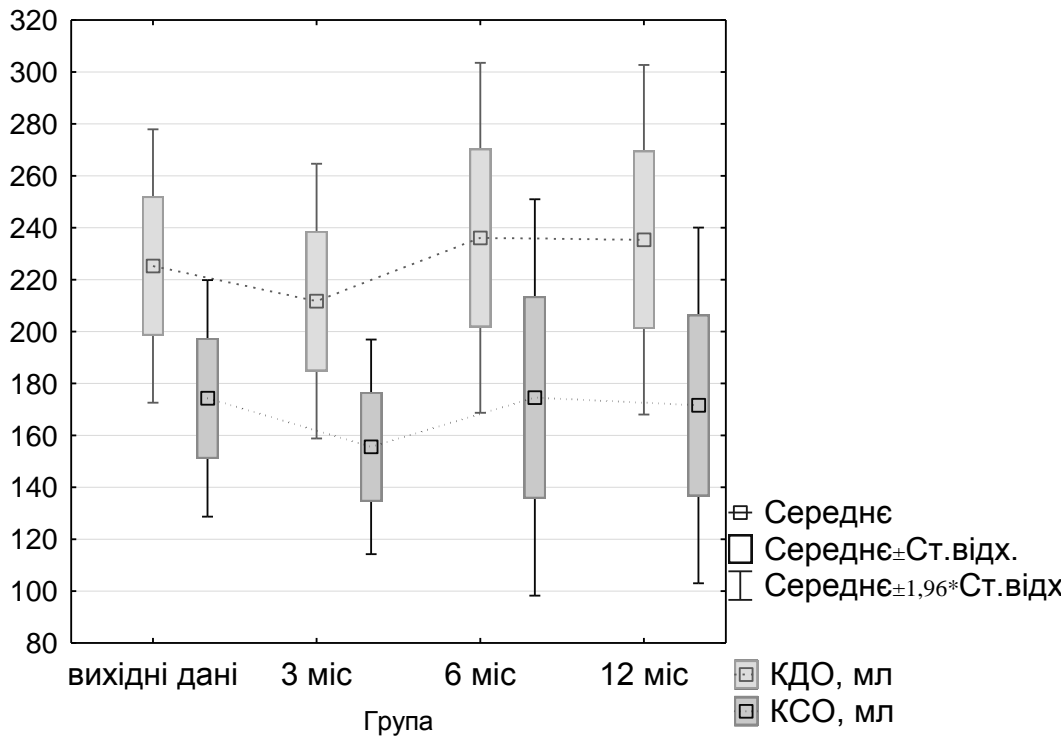


Рис. 5.9 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка у пацієнтів у віддаленому періоді спостереження

Примітка: КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;
КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка.

НМК було зафіксовано у 1 (6,67%) пацієнта групи через 3 міс, у 2 (13,3%) – через 6 міс та у 1 (6,67%) пацієнта через 12 міс, що було рівним зниженню кількості випадків вираженої НМК по групі в цілому на 6,67% за 12 місяців ($p < 0,05$). Також було зареєстровано зменшення кількості випадків НТК в групі пацієнтів у відділеному періоді спостереження. НТК було зареєстровано у 2 (13,3%) пацієнтів через 3 та 6 міс та у 1 (6,67%) пацієнта через 12 міс спостереження, а зменшення кількості випадків вираженої НТК через 12 місяців склало 6,67%. Проте достовірного значення ці зміни не мали (таб.5.4, рис.5.10).

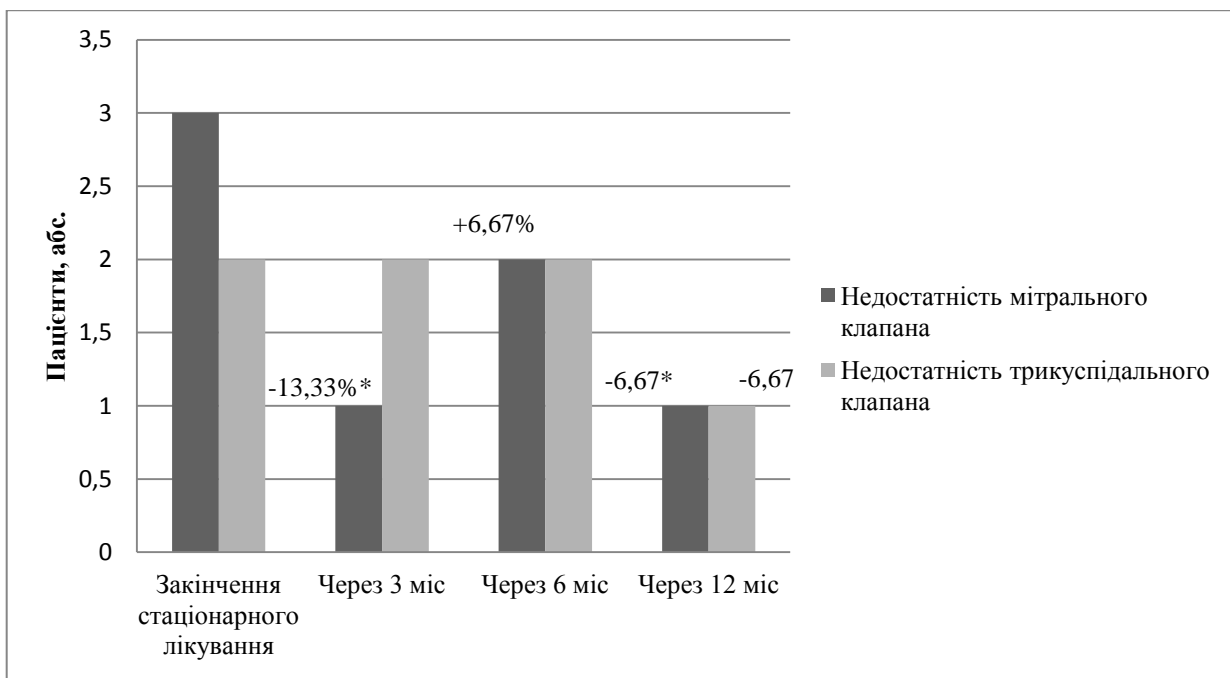


Рис. 5.10 Вплив застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на прояви недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів з серцевою недостатністю, що виникла внаслідок дилатаційної кардіоміопатії, у віддаленому періоді спостереження

Висновки до 5 розділу

На основі проведеного аналізу клінічних результатів групи із застосуванням ГС та медикаментозної терапії, який було представлено в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

- на момент закінчення стаціонарного лікування скарг на задишку у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні у пацієнтів групи не було ($p < 0,001$), а кількість випадків виражених периферичних набряків зменшилась на 54,3% ($p < 0,001$);

- суттєво зменшилась кількість випадків аритмії - на 34% ($p = 0,0002$), та тахікардії зокрема – на 67,7% ($p < 0,001$) за результатами стаціонарного лікування;

- кардіалгія не турбувала пацієнтів групи на момент виписки зі стаціонару ($p = 0,0008$), ознак і тенденцій до розвитку набряку легень не було ($p = 0,0194$);

- кількість випадків асцити зменшилась на 30,6% ($p=0,0001$), гідротораксу – на 37,26% ($p<0,001$), що свідчить про виражений позитивний клінічний ефект від отриманого лікування;

- рівень NT-proBNP значно знизився вже на 4 добу перебування пацієнтів в стаціонарі (після 2 сеансів ГС) - на $50,94\pm 8,7\%$ ($p=0,0006$) та до закінчення стаціонарного лікування ще на $25,68\pm 2,3\%$ ($p=0,2$), що в цілому склало виражене зниження даного біомаркера на $63,54\pm 10,46\%$ за весь період стаціонарного лікування ($p<0,001$);

- рівень прозапального цитокіна ІЛ-6 мав тенденцію до незначного поступового зниження, що на етапі завершення стаціонарного лікування склало $30,34\pm 1,49\%$ ($p=0,69$), проте нормалізації даного показника не було;

- рівень лейкоцитів мав тенденцію до поступового незначного зростання, що за період стаціонарного лікування склало $22,33\pm 0,09\%$ ($p=0,0003$);

- рівень С-реактивного протеїну дещо підвищився на 4 добу стаціонарного лікування – на $15,5\pm 2,92\%$ ($p=0,76$), а потім поступово знизився на $48,3\pm 1,98\%$ ($p=0,45$) від вихідних значень за час перебування пацієнтів в стаціонарі, однак так і залишився вищим від норми на момент його завершення;

- спостерігалось суттєве достовірне зростання ФВ ЛШ після 2 сеансів ГС на $22,56\pm 0,07\%$ ($p<0,001$), та ще на $8,65\pm 0,04\%$ ($p=0,015$) після курсу всього ГС, що в цілому склало приріст на $34,17\pm 0,11\%$ ($p<0,001$) за весь період стаціонарного лікування;

- зменшення КДО ЛШ та КСО ЛШ було незначним та поступовим і загалом склало $11,25\pm 0,76\%$ ($p=0,048$) та $11,83\pm 0,48\%$ ($p=0,072$) після курсу ГС;

- кількість випадків вираженої НМК та НТК зменшилась на 4 добу стаціонарного лікування на $55,93\%$ ($p<0,001$) і на $45,74\%$ ($p<0,001$) відповідно, а НМК, зокрема, ще на $3,39\%$ ($p=0,82$) після завершення курсу ГС, що загалом склало $59,32\%$ ($p<0,001$) для НМК та $45,74\%$ ($p<0,001$) для НТК;

- через 12 міс після закінчення стаціонарного лікування рівень NT-proBNP знизився ще на $22,81\pm 3,7\%$ на фоні медикаментозної терапії з амбулаторними сеансами ГС ($p=0,038$);

- ФВ ЛШ поступово зростає на $10,3 \pm 1,05\%$ ($p=0,67$) за 3 міс після закінчення стаціонарного лікування, та ще на $3,97 \pm 2,64\%$ ($p=0,97$) та на $4,8 \pm 0,1\%$ ($p=0,94$) через 6 та через 12 міс спостереження, що в цілому дорівнювало приросту в $18 \pm 3,61\%$ ($p=0,04$);

- протягом 12 місяців після стаціонарного лікування, спостерігали незначну тенденцію до зниження показників КДО ЛШ та КСО ЛШ до 3 місяців спостереження на $6,01 \pm 0,13\%$ ($p=0,028$) та на $10,7 \pm 2,15\%$ ($p=0,003$) відповідно, а потім незначне поступове зростання від 6 до 12 місяців на $4,6 \pm 1,31\%$ ($p=0,99$) та на $10,88 \pm 4,01\%$ ($p=0,99$) без змін цих показників в подальшому ($p=0,25$; $p=0,06$);

- кількість випадків НМК загалом за 12 місяців спостереження знизилась на $13,33\%$ ($p=0,026$), а кількість випадків НТК за даний період знизилась незначно ($p=0,53$);

- ускладнення зареєстровано у $3,4\%$ випадків, летальності в термін до 1 року не було зафіксовано.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Оцінювання ефективності застосування гемосорбції на основі імуносорбенту під час комплексної консервативної терапії пацієнтів з термінальною серцевою недостатністю. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022; 1 (30): 43-48. [https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30\(01\)/DL012-4348](https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30(01)/DL012-4348). (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження та самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ЗА МЕТОДИКАМИ ЛІКУВАННЯ

З метою оцінки ефективності досліджуваних методик лікування, в даному розділі було проаналізовано зміни вираженості клінічних симптомів СН в групах дослідження, а також біомаркерів захворювання та параметрів Ехо - КГ.

До першої групи увійшли пацієнти, що отримували виключно медикаментозне лікування (28 пацієнтів). Пацієнтам другої групи виконали хірургічне ремоделювання ЛШ (22 пацієнти). В третій групі (59 пацієнтів) було проведено курс гемосорбції на фоні медикаментозної терапії. (див. розд.2).

6.1 Порівняльна характеристика змін клінічної симптоматики серцевої недостатності за результатами різних методів лікування

За результатами всіх досліджуваних видів лікування, які отримали пацієнти дослідження, відмічено покращення клінічного стану. Результати порівняння їх ефективності щодо вираженості клінічної симптоматики СН наведено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Зміни клінічних симптомів серцевої недостатності при застосування різних методів лікування у відсотках від вихідного рівня (N=109)

Клінічні симптоми	Група 1 (n=28)	Група 2 (n=22)	Група 3 (n=59)
Задишка у спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, %	-71,43*	-59,12* ^v	-64,4* [^]

Виражені периферичні набряки, %	-53,57*	-50*	-54,3*
Тахікардія, %	-21,45 [#]	-50,04*	-67,7* [#]
Аритмії, %	-21,43 [#]	-9	-34* [^]
Кардіалгія, %	-7,16 [#]	-18,17	-20,34* [^]
Асцит, %	-46,43*	-13,63	-30,6*
Гідроторакс, %	-42,87*	-22,71	-37,26*
Набряк легень, %	-14,3	-13,64	-12*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ в порівнянні з попереднім значенням;
2. ^v – $p < 0,05$ в порівнянні між 1 та 2 групами дослідження;
3. [^] – $p < 0,05$ в порівнянні між 2 та 3 групами дослідження;
4. [#] – $p < 0,05$ в порівнянні між 1 та 3 групами дослідження.

За результатами дослідження, у пацієнтів всіх груп спостерігали достовірне зменшення кількості випадків і вираженості таких симптомів, як задишка в спокої та периферичні набряки ($p < 0,05$), проте більш ефективнішим було застосування ГС та медикаментозного лікування та виключно медикаментозного лікування, порівняно з хірургічними методами ремоделювання ($p < 0,05$).

Кількість випадків вираженої задишки серед пацієнтів групи 2 зменшилась на 59,12%, групи 3 – на 64,4% ($p < 0,05$). Серед пацієнтів групи 1 зустрічаємість даного симптому зменшилась на 71,43% ($p < 0,05$), що на 12,31% більше, ніж в групі 2 ($p < 0,05$), та на 7,03% більше, ніж в групі 3.

Кількість випадків виражених периферичних набряків в групі 1 зменшилась на 53,57% ($p < 0,05$), в групі 2 – на 50% ($p < 0,05$), а в групі 3 – на 54,3% ($p < 0,05$), що на 0,73% більше, ніж в групі 1, та на 4,3% більше, ніж в групі 2.

Також відмічено достовірно вираженіший позитивний вплив від комплексного застосування гемосорбції та медикаментозної терапії на прояви

аритмії, тахікардії, кардіалгії, порівняно з виключно медикаментозним та хірургічним методами лікування ($p < 0,05$).

Тахікардію у пацієнтів групи 1 реєстрували на 21,45% менше випадків, в групі 2 – на 50,04% ($p < 0,05$), а серед пацієнтів групи 3 – на 67,7% ($p < 0,05$), що на 46,25% більше, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 17,66% більше, ніж в групі 2.

За результатами лікування аритмічні прояви реєстрували на 34% рідше у пацієнтів групи 3 ($p < 0,05$), в пацієнтів групи 1 – на 21%, групи 2 – 9%, що відповідно на 13% ($p < 0,05$) та на 25% ($p < 0,05$) менше, ніж в групі 3.

Кардіалгія турбувала на 20,34% ($p < 0,05$) менше пацієнтів групи 3, а також на 7,16% пацієнтів групи 1 та на 18,17% пацієнтів групи 2. Даний показник в групі 3 був на 13,18% вищим, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 2,17% вищим ($p < 0,05$), ніж в групі 2.

Прояви асцити та гідротораксу достовірно зменшились в першій та третій групах, однак достовірної різниці між методами лікування, що застосовували, не було ($p > 0,05$).

Кількість випадків асцити серед пацієнтів групи 1 зменшилась на 46,43% ($p < 0,05$), групи 2 – на 13,63%, а групи 3 – на 30,6% ($p < 0,05$). Даний показник в групі 1 виявився на 32,8% вищим, ніж в групі 2, та на 15,83% вищим, ніж в групі 3.

Кількість випадків гідротораксу серед пацієнтів групи 1 зменшилась на 42,87% ($p < 0,05$), групи 2 – на 22,71%, а групи 3 – на 37,26% ($p < 0,05$). В групі 1 даний показник був на 20,16% вищим, ніж в групі 2, та на 5,61% вищим, ніж в групі 3. Порівняння зазначених даних представлено на рис.6.1.

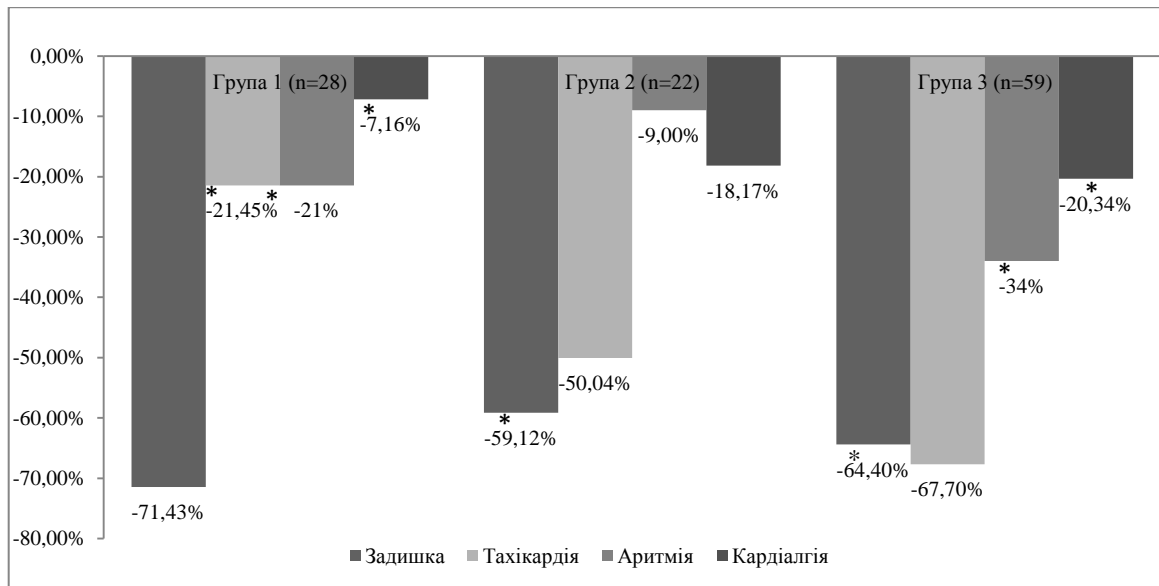


Рис. 6.1 Порівняння впливу різних методів лікування на клінічну симптоматику серцевої недостатності, % від вихідних даних

Примітка: * – $p < 0,05$ – між групами дослідження.

6.2 Порівняльна оцінка змін рівнів біомаркерів серцевої недостатності та параметрів Echo - КГ при дилатаційній кардіоміопатії за результатами різних методів лікування

За результатами досліджуваних методів лікування відмічено зниження рівнів NT-proBNP, зростання ФВ ЛШ, зменшення КДО ЛШ та КСО ЛШ, а також зменшення вираженості та кількості випадків НМК та НТК. Результати порівняння їх ефективності шляхом порівняння вказаних показників наведено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Зміни рівня NT-proBNP та параметрів Echo – КГ при застосуванні різних методів лікування у відсотках від вихідного рівня (N=109)

Параметри	Група 1 (n=28)	Група 2 (n=22)	Група 3 (n=59)
NT-proBNP**, %	-17,5 [#]	-48,77 ^v	-63,54*
Фракція викиду лівого шлуночка, %	+20,45 ^{*#}	+25 ^v	+34,17*

Продовж. табл. 6.2

Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, %	-5,34	-11,67	-11,25*
Кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, %	-7,42	-13,43	-11,83
Недостатність мітрального клапана, %	-46,43*	-31,77*	-74,5*
Недостатність трикуспідального клапана, %	-53,57*	-36,4*	-84,38*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ в порівнянні з попереднім значенням;
2. ** - NT-proBNP – N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону;
3. [∨] – $p < 0,05$ в порівнянні між 1 та 2 групами дослідження;
4. [^] – $p < 0,05$ в порівнянні між 2 та 3 групами дослідження;
5. [#] – $p < 0,05$ в порівнянні між 1 та 3 групами дослідження.

У пацієнтів, що отримали комплексне консервативне медикаментозне лікування із застосуванням ГС, та в групі з хірургічними методами ремоделювання ЛШ, відмічено достовірно більш виражене зниження NT-proBNP в порівнянні з групою, що отримувала виключно медикаментозну терапію ($p < 0,05$). У пацієнтів групи 1 рівень NT-proBNP знизився на 17,5%, в групі 2 - на 48,77%, в групі 3 - на 63,54% ($p < 0,05$). Зниження рівня даного біомаркера було більш вираженим в групі 3, порівняно з групою 1 на 46,04% ($p < 0,05$), та на 14,77%, порівняно з групою 2 (рис. 6.2).

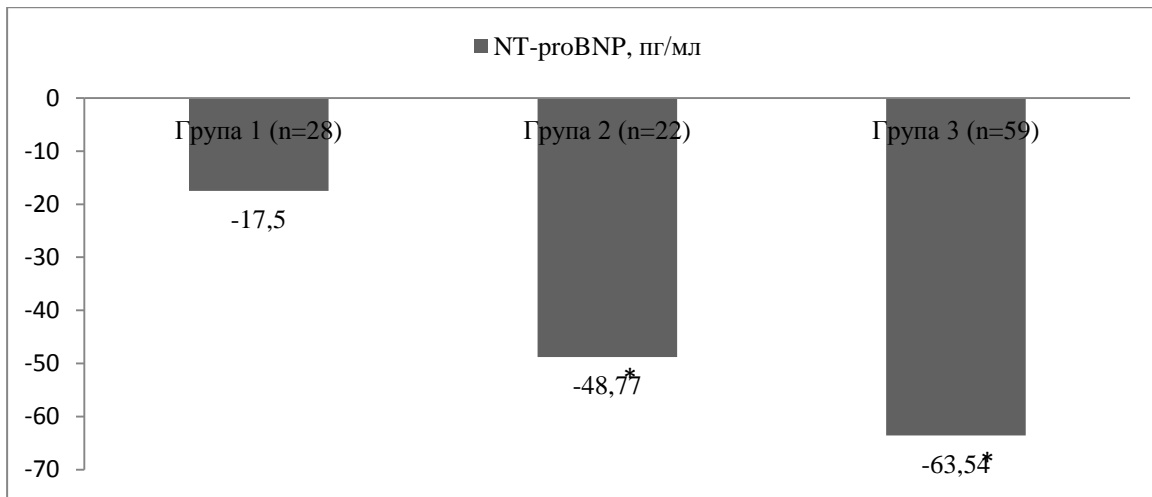


Рис. 6.2 Порівняння впливу різних методів лікування на рівень NT-proBNP, % від вихідних даних

Примітка: * – $p < 0,05$ – між групами дослідження

За результатами лікування зареєстровано достовірне зростання ФВ ЛШ в усіх групах дослідження. В третій групі приріст ФВ ЛШ був достовірно більшим, ніж в двох інших групах ($p > 0,05$), а в групі із застосуванням методів хірургічного ремоделювання ЛШ достовірно більшим, ніж в групі з виключно медикаментозним лікуванням ($p < 0,05$). Так, в групі 1 приріст ФВ ЛШ склав 20,45% ($p < 0,05$), в групі 2 – 25% та 34,17% ($p < 0,05$) в групі 3. Відповідно, даний показник в групі 3 був на 13,72% ($p < 0,05$) вищим, ніж в групі 1, та на 9,17% вищим, ніж в групі 2 (рис.6.3).

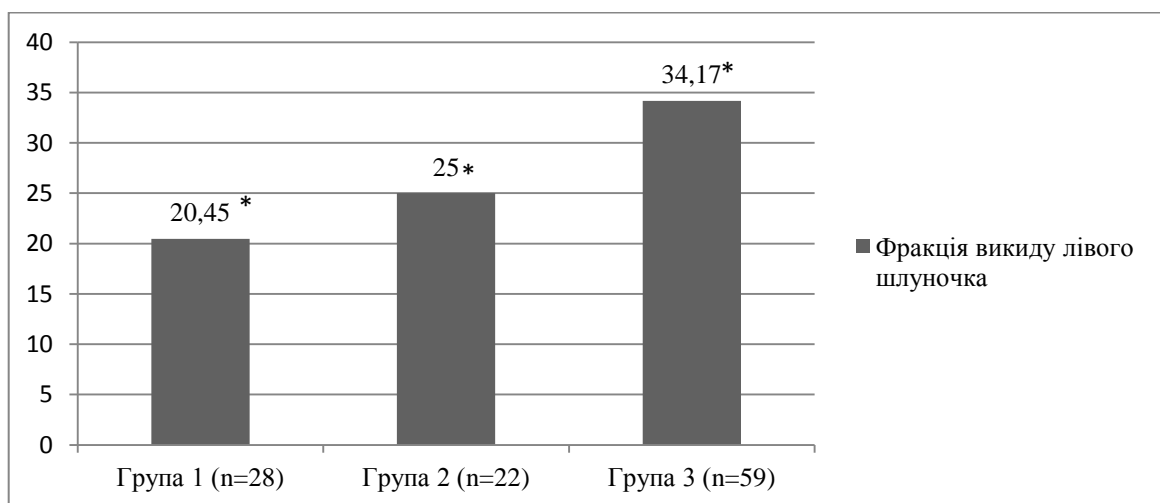


Рис. 6.3 Порівняння впливу різних методів лікування на приріст фракції викиду лівого шлуночка, % від вихідних даних

Примітка: * – $p < 0,05$ – між групами дослідження.

Показники зворотного патологічного ремоделювання ЛШ – КДО ЛШ та КСО ЛШ зменшились за результатами застосування всіх методів лікування, однак достовірної різниці між методами лікування не було ($p>0,05$) (рис.6.4).

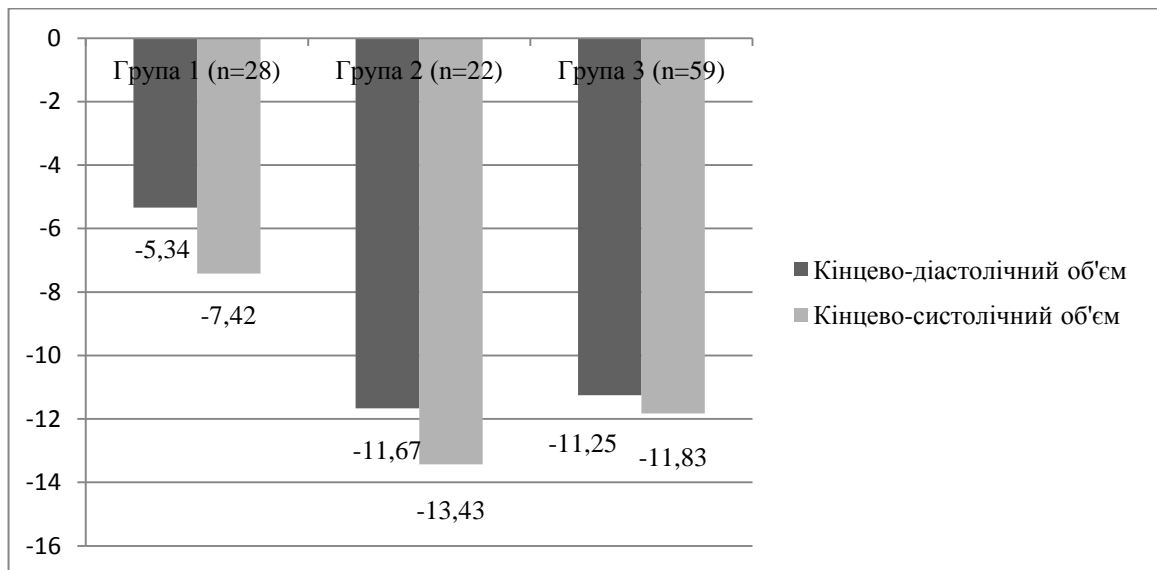


Рис. 6.4 Порівняння впливу різних методів лікування на зменшення кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка, % від вихідних даних

В групі 2 КДО ЛШ зменшився на 11,67%, що на 6,33% більше, ніж в групі 1, та на 0,42% більше, ніж в групі 3.

КСО ЛШ в групі 2 зменшився на 13,43%, в групі 1 - на 7,42% та на 11,83% в групі 3. Так, зміна показника була більшою в групі 2 на 6,01%, ніж в групі 1, та на 1,6%, ніж в групі 3.

За результатами лікування в усіх групах дослідження достовірно зменшилась вираженість та кількість випадків НМК та НТК ($p<0,05$), при чому в у пацієнтів групи 3 медикаментозним лікуванням в комплексі з курсом ГС визначено достовірно кращий результат, ніж в групі виключно медикаментозної терапії чи хірургічного ремоделювання ЛШ (рис.6.5).

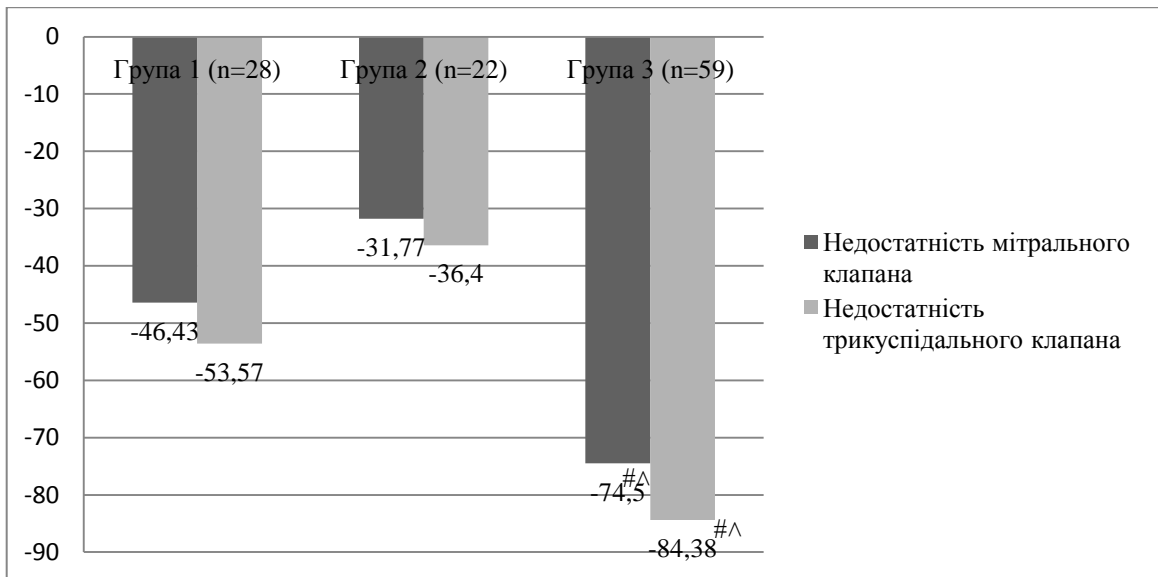


Рис. 6.5 Порівняння впливу різних методів лікування на зменшення вираженості і кількості випадків недостатності атріовентрикулярних клапанів, % від вихідних даних

Примітки:

1. [#] – $p < 0,05$ в порівнянні між 1 та 3 групами дослідження;
2. [^] – $p < 0,05$ в порівнянні між 2 та 3 групами дослідження.

Так, кількість випадків вираженої НМК в групі 1 зменшилась на 46,43% ($p < 0,05$), в групі 2 – на 31,77% ($p < 0,05$), а серед пацієнтів групи 3 – на 74,5% ($p < 0,05$), що на 28,07% і на 42,73% більше, ніж в групах 1 і 2 відповідно.

Кількість випадків вираженої НТК в групі 1 зменшилась на 54,57% ($p < 0,05$), в групі 2 – на 36,4% ($p < 0,05$), а серед пацієнтів групи 3 – на 84,38% ($p < 0,05$), що на 29,81% і на 47,98% більше, ніж в групах 1 і 2 відповідно.

Тривалість госпіталізації до стаціонару пацієнтів всіх груп дослідження відрізнялась незначно, достовірних відмінностей її тривалості не визначено. Пацієнтами групи 1 в стаціонарі було проведено $9,54 \pm 0,21$ ліжко-дні, пацієнтами груп 2 і 3 - по $9,23 \pm 0,61$ та $10,03 \pm 0,69$ ліжко-днів відповідно ($p > 0,05$).

В результаті проведеного дослідження було встановлено наступну кількість ускладнень, що виникли в період перебування у стаціонарі: в групі 2 – у 8 (36,39%) пацієнтів, що були пов'язані з виконанням оперативних втручань, в

групі 1 – у 7 (25,1%) пацієнтів через кардіальні причини. Значно нижчим був відсоток ускладнень в групі 3 – у 2 (3,4%) пацієнтів (таб.6.3).

Таблиця 6.3

Летальність та характеристика ускладнень, які виникли у пацієнтів дослідження (N=109)

Ускладнення	Група 1 (n=28)	Група 2 (n=22)	Група 3 (n=59)
Всього по групі:	7 (25,1%)*	8 (36,39%)*	2 (3,4%)
Гостра серцева недостатність	4 (14,3%)*	3 (13,64%)*	2 (3,4%)
Шлуночкова тахіаритмія	1 (3,6%)	1(4,55%)	-
Гостре порушення мозкового кровообігу	1 (3,6%)	1 (4,55%)	-
Повна АВ**- блокада	1 (3,6%)	1 (4,55%)	-
Інфекційні ускладнення	-	2 (9,1%)	-
Повторна госпіталізація в термін до 1 року	2 (7,14%)	1 (4,55%)	-
Летальність в термін до 1 року	1 (3,6%)	2 (9,1%)	-

Примітки:

1. *– $p < 0,05$ в порівнянні з попереднім значенням;
2. ** - АВ – атріовентрикулярна.

Таким чином, загальна кількість ускладнень серед пацієнтів групи 3 була на 21,7% нижчою, ніж у групі 1, та на 32,99% нижчою, ніж в групі 2. Кількість ускладнень у віддаленому періоді у пацієнтів групи 3 була на 7,14% нижчою, ніж в групі 1, та на 4,55% нижчою, ніж в групі 2, а летальність нижчою відповідно на 3,57% та на 9,1%.

Висновки до 6 розділу

На основі проведеного порівняльного аналізу клінічних результатів груп дослідження, який було представлено в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

- на момент закінчення стаціонарного лікування зменшення кількості випадків вираженої задишки серед пацієнтів групи 1 було на 12,31% більше, ніж в групі 2 ($p < 0,05$) та на 7,03% більше, ніж в групі 3 ($p < 0,05$);

- кількість випадків виражених периферичних набряків серед пацієнтів групи 3 була на 0,73% більше, ніж в групі 1 ($p > 0,05$), та на 4,3% більше, ніж в групі 2 ($p > 0,05$);

- прояви тахікардії у пацієнтів групи 3 реєстрували на 46,25% рідше, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та 17,66% рідше, ніж в групі 2 ($p > 0,05$);

- за результатами лікування в групі 3 аритмії реєструвалися на 13% рідше, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 25% рідше, ніж в групі 2 ($p < 0,05$);

- кардіалгічні прояви пацієнтів групи 3 турбували на 13,18% рідше, ніж пацієнтів групи 1 ($p > 0,05$), та на 2,17% рідше, ніж пацієнтів групи 2 ($p > 0,05$);

- зменшення кількості випадків асцити в групі 1 було на 32,8% більшим, ніж в групі 2 ($p > 0,05$), та на 15,83% вищим, ніж в групі 3 ($p > 0,05$);

- зменшення кількості випадків гідротораксу серед пацієнтів групи 1 було на 20,16% вищим, ніж в групі 2 ($p > 0,05$), та на 5,61% вищим, ніж в групі 3 ($p > 0,05$);

- зниження рівня NT-proBNP було більш вираженим серед пацієнтів групи 3 – на 46,04% ($p < 0,05$) більшим, ніж в групі 1, та на 14,77% більшим, ніж в групі 2 ($p < 0,05$);

- приріст ФВ ЛШ в групі 3 був на 13,72% вищим, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 9,17% вищим, ніж в групі 2 ($p > 0,05$);

- зменшення КДО ЛШ та КСО ЛШ було більш вираженим в групі 2 та відповідно на 6,33% і 7,42% більше, ніж в групі 1 ($p > 0,05$), та на 0,42% і 1,6% більше, ніж в групі 3, проте достовірного значення дані зміни не мали;

- кількість випадків вираженої НМК та НТК в більшій мірі зменшилась серед пацієнтів групи 3, що було на 28,07% та на 29,81% більше, ніж в групі 1 ($p > 0,05$), та на 42,73% і на 47,98% більше, ніж в групі 2 ($p > 0,05$);

- серед пацієнтів групи 3 було зафіксовано на 21,7% менше ускладнень під час лікування в стаціонарі, ніж серед пацієнтів групи 1, та на 32,99% менше, ніж в групі 2; віддалених ускладнень в групі 3 було на 7,14% менше, ніж в групі 1, та на 4,55% менше, ніж в групі 2 ($p < 0,05$);

- однорічна летальність серед пацієнтів групи 3 була нижчою на 3,57% та на 9,1%, ніж в групах 1 та 2 відповідно ($p < 0,05$).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на постійний розвиток фармакотерапії, а також вдосконалення протоколів медикаментозного лікування, воно дозволяє лише незначно поліпшити прогноз пацієнта з СН, спричиненою ДКМП. Так, середня тривалість захворювання становить від 1,7 до 3,2 років з моменту постановки діагнозу до летального наслідку [16].

СН протягом десятиліть залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я в світі та призводить до частих госпіталізацій, значних економічних витрат і високої смертності [2, 3, 127, 132].

Поширеність хронічної СН серед населення України в середньому сягає 2%, а серед населення старшого 65 віку сягає 10% [10, 133]. Це корелює з високими показниками непрацездатності та інвалідизації. Крім того, важливо враховувати, що більшість пацієнтів з СН мають декілька супутніх захворювань, що ускладнюють перебіг основної патології та негативно впливають на прогноз [2].

Таким чином, пацієнти з тяжкою СН, поганою чутливістю до медикаментозної терапії, епізодами декомпенсації, високою летальністю є важливою медичною проблемою, а також клінічним, епідеміологічним та фінансовим викликом для медичної сфери та держави загалом [4, 7, 128, 134].

ДКМП – це складна для діагностики та лікування патологія, що являється третьою за поширеністю причиною СН та найпоширенішим показом до ТС [11, 12].

Трансплантація серця є оптимальним методом лікування пацієнтів з СН, оскільки забезпечує виживаність >90% в перший рік [7]. Однак існує виражений дефіцит кількості донорів на фоні постійно зростаючої популяції потенційних реципієнтів [17].

В пошуках хірургічної альтернативи для лікування тяжкої СН, ряд дослідників, зокрема Isomura (2017) та співав., в своїх роботах описують варіанти оперативних втручань шляхом часткової вентрикулектомії чи реконструкції

передньо-перегородкової стінки ЛШ [94]. Проте ряд досліджень, проведених в США в 2000 –х роках, продемонстрували несприятливі результати для даних оперативних втручань з подальшим зниженням частоти їх застосування [83, 94, 95].

За результатами досліджень Dogan та співав. (2018), застосування методів екстракорпоральної гемокорекції є ефективним у пацієнтів з СН, спричиненої ДКМП, особливо аутоімунного чи інфекційного генезу [20], однак даних щодо клінічної ефективності та безпечності їх застосування все ще недостатньо [21].

Враховуючи все вищенаведене, в ході виконання роботи проводилося порівняння ефективності різних методик лікування пацієнтів з СН, обумовленої ДКМП, в результаті чого було визначено оптимальну тактику для підвищення ефективності терапії, а також зменшення відсотку ускладнень.

Представлена робота виконана на підставі аналізу результатів обстеження та лікування 109 пацієнтів, що отримували стаціонарне лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» з приводу СН, спричиненою ДКМП.

Всіх пацієнтів було обстежено з використанням клінічних, лабораторних та інструментальних методів, включно з визначенням рівня NT-proBNP в плазмі, ЕКГ, Ехо – КГ, КВГ. Діагноз було встановлено на основі аналізу клініко-анамнестичних даних та результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 та Statistica 10.0. Для визначення достовірності статистичних показників (p) застосовувався дисперсійний аналіз ANOVA, а також t-критерій Стьюдента для кількісних та критерій χ^2 Пірсона з поправкою Єтса – для якісних даних. Статистично значущими вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

На першому етапі дослідження всі пацієнти дослідження були розділені на 3 групи відповідно до методу лікування, який застосовували.

Пацієнти групи 1 (n=28) отримували консервативну медикаментозну терапію, що базово складалась з наступних груп препаратів: інгібітори АПФ (каптоприл в

початковій дозі 6,25 мг 3 рази на добу з подальшим підвищенням до цільової дози 50 мг 3 рази на добу) або інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину (сакубітрил / валсартан в дозуванні від 49/51 мг 2 рази добу до 97/103 мг 2 рази на добу; β-блокатори (карведілол з дозуванням 3,125 мг 2 рази на добу на початку лікування з поступовим підвищенням до 25 мг 2 рази добу); антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів (спіронолактон 25-50 мг 1 раз на добу або еплеренон 25-50 мг 1 раз на добу).

За наявності тахіаритмії, що слабо реагувала на β-блокатори, пацієнти отримували івабардин від 5 до 7,5 мг 2 рази на добу. Для декогнестії призначали діуретики в мінімальній терапевтичній дозі (фуросемід 40 мг, або трифас 10 мг, або гідрохлортіазид 50 мг).

Профілактику тромботичних та тромбоемболічних ускладнень здійснювали шляхом призначення пероральних (ривароксабан 10-20 мг або дабігатран 110-150 мг) або непрямих (варфарин 2,5-5 мг) антикоагулянтів. Крім того, за показами пацієнти отримували аміодарон 200-400 мг та при вираженій артеріальній гіпотензії та зниженому серцевому викиді - добутамін 3,5-8 мкг/кг/хв у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії.

Пацієнти групи 2 (n=22) отримували консервативне медикаментозне лікування, аналогічне з пацієнтами групи 1, на етапі планування та підготовки до оперативного втручання.

В період стаціонарного лікування пацієнтам групи 2 (n=22) було проведено хірургічне лікування СН, спричиненої ДКМП, що передбачало хірургічну реконструкцію ЛШ з метою зменшення його об'єму та відновлення еліпсоїдної форми, а також корекцію недостатності атріовентрикулярних клапанів.

Оперативні втручання здійснювались під мультимодальною анестезією в умовах штучного кровообігу при помірній гіпотермії. Лікування пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді здійснювалось у відділенні інтенсивної терапії.

Пацієнтам групи 3 (n=59) на фоні консервативної медичної терапії, аналогічній тій, що отримували пацієнти групи 1 (n=28), було проведено курс ГП, що складався з 3 сеансів з інтервалами між процедурами в 48 годин.

Процедуру екстракорпоральної гемокорекції здійснювали на апараті Terumo Advanced Perfusion System 1 (США) та застосовували ГСГД – синтетичний вуглецевий гемосорбент третього покоління – з об'ємом сорбційної колонки 200 мл, об'ємною щільністю сорбенту 0,18-0,22 г/см², розміром гранул 0,15-0,25 мм.

Методи клінічного обстеження, а також статистичної обробки даних, що було застосовано у дослідженні, є загальноприйнятими для даних пацієнтів і стандартизованими, що дало змогу одержати дані з високим ступенем надійності.

На другому етапі дослідження, представленому в розділах 3-5, було проведено оцінку та порівняння впливу різних методів лікування в динаміці по групах, шляхом аналізу клініко-лабораторних та інструментальних даних, а також ускладнень та летальності.

Клінічні результати лікування пацієнтів групи 1, зокрема суттєве зменшення ознак перевантаження рідиною (задишка в спокої та виражені периферичні набряки регресували до 100%, гідроторакс на 46,43%, асцит на 42,87%) відповідають результатам дослідження CLOROTIC (2022) щодо безпечності та ефективності застосування комбінації фуросеміду та гідрохлортіазиду [109].

Крім того, згідно з консенсусною заявою Асоціації серцевої недостатності ESC (2023), після зменшення симптомів перевантаження рідиною, клінічна відповідь на інші групи медикаментозних засобів є більш вираженою [79]. Так, після декогнестії ФВ ЛШ серед пацієнтів групи 1 зросла з 18,75±0,83% до 23,57±0,97%, що відповідає даним дослідження PROVE-HF (2021) щодо впливу застосування сакубітріл/валсартану у пацієнтів з тяжкою СН (приріст ФВ ЛШ з 32% до >35%) [110].

Разом з тим, у дослідженні PIONEER-HF (2019), підтверджено більш виражений вплив застосування сакубітріл/валсартану на зниження рівня NT-proBNP, порівняно з еналаприлом (-46,7% проти 25,3%) [111]. В нашому

дослідженні зниження рівня зазначеного біомаркера СН було не значним ($17,5 \pm 3,8\%$) і статистичного значення не мало, що пов'язано із застосуванням в лікуванні пацієнтів не лише сакубітрин/валсартану, а і інгібіторів АПФ (до 35% пацієнтів).

Відповідно до результатів дослідження Nuzzi (2022) та співав., призначення інгібіторів РААС сприяє зменшенню напруги стінки передсердя та розвитку фіброзних змін, таким чином сприяючи прогресивному зворотному ремоделюванню ЛШ при ДКМП [112]. В нашому дослідженні свідченням цьому є достовірне зменшення вираженості та поширеності функціональної недостатності атріовентрикулярних клапанів (на 46,43% для мітрального та на 53,57% для трикуспідального). Однак, разом з тим, такі показники ремоделювання ЛШ, як КДО ЛШ та КСО ЛШ, достовірних змін не мали.

За результатами лікування пацієнтів групи 2 із застосуванням хірургічних методів ремоделювання ЛШ, відповідно до зазначених змін вираженості клінічної симптоматики СН, функціональний клас пацієнтів за NYHA виріс від III-IV до I-II класів, що відповідає результатам інших клінічних досліджень [83, 94, 113, 135]. Так, за даними Isomura (2017) та співав., ряд досліджень, в яких пацієнтам з СН було виконано хірургічне ремоделювання ЛШ за різними методиками, демонструють суттєве покращення функціонального стану до I-II класу за NYHA (до 80,6% пацієнтів). Однак, разом з тим, однорічна летальність в цих дослідженнях в середньому складає 13% [94], що більше від результатів однорічної летальності за нашим дослідженням (9,1%).

Також у пацієнтів групи 2 після проведеного оперативного втручання відмічено зменшення діастолічної дисфункції та статистично достовірне зростання ФВ ЛШ на $25 \pm 0,3\%$. Крім того, після хірургічного ремоделювання ЛШ, відмічено незначне зменшення КДО ЛШ (на $11,67 \pm 1,21\%$) та КСО ЛШ (на $13,43 \pm 0,2\%$), проте достовірного значення ці зміни не мали. В своєму дослідженні Ковтун Г.І. (2012) проводить порівняння різних хірургічних методик ремоделювання ЛШ і демонструє достовірне збільшення ФВ ЛШ в середньому на 39,6% та зменшення КДО ЛШ на 22,4% від вихідних значень. Проте в термін

спостереження до 24 місяців відбувається регрес даних показників і вони не мають достовірних відмінностей від вихідних значень [113, 120].

Також варто зазначити зменшення вираженості і зустрічаємості функціональної НМК на 31,77% та НТК на 36,4% серед пацієнтів групи 2, що відповідає результатам ряду інших досліджень та відіграє важливу роль в покращенні функціонального стану пацієнтів [66, 86, 114]. Хірургічна корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів є обов'язковим етапом хірургічного ремоделюючого втручання при СН [113].

За результатами лікування пацієнтів групи 3 із застосуванням ГС на фоні медикаментозної терапії, отримано регрес клінічної симптоматики СН та покращення скоротливої функції серця, що відповідає результатам інших досліджень. Зокрема, за період стаціонарного лікування у 71,43% пацієнтів групи функціональний клас за NYHA виріс мінімум на один ступінь, а приріст ФВ ЛШ склав 34,17%. Рівень NT-proBNP з $3713,75 \pm 607,12$ достовірно зменшився до $1353,93 \pm 218,63$ пг/мл (на 63,54%).

Ohlow M.-A. (2017) та співав. в своєму дослідженні із застосуванням ГС з імуносорбентом відмічають поліпшення якості життя пацієнтів, підвищення функціонального класу по NYHA, а також збільшення ФВ ЛШ з 30% до 38% (на 26,67%), а також зниження рівня BNP з 892 до 523 пг/мл (на 41,37%) [21].

К. Weinmann та ін., в дослідженні із застосуванням неселективних сорбентів та внутрішньовенним введенням імуноглобулінів, повідомляють про ефективність даної методики, оскільки ними було отримано збільшення ФВ ЛШ з 28% до 42% (на 50%), зниження рівня NT-proBNP з 789,6 до 281,2 пг/мл (на 64,4%) [115]. Ці результати є дещо вищими, ніж в нашому дослідженні, однак варто звернути увагу на нижче вихідне значення ФВ ЛШ та значно вищий рівень НУП серед пацієнтів групи 3.

В дослідженні Tsutomu Y. (2016) для ІС використовували триптофанові сорбційні колонки без внутрішньовенного введення імуноглобулінів. Курс лікування передбачав 5 сеансів протягом 2 тижнів з повторенням через 3 міс. Дослідники не отримали значного покращення клінічних результатів:

функціональний клас по NYHA на 1 ступінь збільшився у 52% пацієнтів, ФВ ЛШ зросла від $23,1 \pm 6,3\%$ до $25,6 \pm 5,7\%$, рівень BNP мав лише тенденцію до зниження.

Однак, в своїй роботі дослідники акцентують увагу на ролі сорбції в захисті міокарда від прозапальних цитокінів і аутоантитіл [116, 117]. Це є поясненням патогенетичної ролі застосування ГС у пацієнтів з СН, спричиненою ДКМП. Адже за рахунок видалення аутоантитіл, циркулюючих імунних комплексів серед пацієнтів групи 3 нашого дослідження вдалося достовірно зменшити прояви аритмії на 34%, тахікардії – на 67,7%.

Також у пацієнтів групи 3 за період лікування та спостереження відбулось зворотне ремоделювання ЛШ, про що свідчить достовірне зменшення КДО ЛШ на $11,25 \pm 0,76\%$, а також зменшення вираженості та поширеності функціональної НМК на 59,32% та НТК на 45,74%. В мета-аналізі Vian (2021) та співав., відмічають зменшення кінцево-діастолічного діаметра ЛШ, як ознаку зворотного ремоделювання ЛШ, та свідчення ефективності застосування ІС [22].

Протягом 12 місяців після завершення стаціонарного лікування ми спостерігали подальше поступове зростання ФВ ЛШ з загальним приростом на 58%, а також зниження рівня NT-proBNP на 75,7% за весь період дослідження. Дані результати є кращими, порівняно з результатами дослідження Yuksel Cavusoglu (2023), в якому для проведення сорбції використовували триптофанові сорбційні колонки. Так, дослідниками було відмічено збільшення ФВ ЛШ з $23,27 \pm 5,09\%$ до $34,5 \pm 7,71\%$ (на 48,26%), а рівень NT-proBNP знизився на 68% за період спостереження 6 місяців. Показник повторної госпіталізації та однорічної летальності в даному дослідженні склав 2,63% [37, 118]. За 12 місяців спостереження в групі 3 нашого дослідження повторних госпіталізацій та летальності не зареєстровано, що перш за все було пов'язано з організацією амбулаторного нагляду за пацієнтами та проведенням сеансів ГС за показаннями.

Серед пацієнтів дослідження Ohlow (2017) відмічено значну кількість ускладнень (17,2%), пов'язаних з проведенням ГС. 5,4% ускладнень виникли внаслідок внутрішньовенного введення імуноглобулінів, інші 11,8% - запальні реакції в місцях пункції судин та пневмоторакс, внаслідок пункції та катетеризації

центральної вен [21]. Серед пацієнтів групи 3 нашого дослідження зазначених ускладнень не було. У 3,4% пацієнтів групи під час проведення ГС зафіксовано артеріальну гіпотензію, яку було відразу скориговано призначенням внутрішньовенної інфузії кристалоїдів та добутаміну, що корелює з аналогічними даними дослідження Tsutomu, Xiaoxin та ін. [116, 119].

Під час порівняльної характеристики груп дослідження було отримано наступні результати:

- на момент закінчення стаціонарного лікування зменшення кількості випадків вираженої задишки серед пацієнтів групи 1 було на 12,31% більше, ніж в групі 2 ($p < 0,05$) та на 7,03% більше, ніж в групі 3 ($p < 0,05$);

- кількість пацієнтів з вираженими периферичними набряками серед пацієнтів групи 3 була на 0,73% більше, ніж в групі 1, та на 4,3% більше, ніж в групі 2;

- зменшення кількості випадків асцитів в групі 1 було на 32,8% більшим, ніж в групі 2, та на 15,83% вищим, ніж в групі 3;

- зменшення кількості випадків гідротораксу серед пацієнтів групи 1 було на 20,16% вищим, ніж в групі 2, та на 5,61% вищим, ніж в групі 3;

Таким чином, зменшення проявів перевантаження рідиною та симптомів декомпенсації було більш вираженим в групі із застосуванням виключно медикаментозного лікування, що головним чином пов'язано з особливою увагою до діуретичної терапії в перші дні після госпіталізації.

- прояви тахікардії у пацієнтів групи 3 реєстрували на 46,25% рідше, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 17,66% рідше, ніж в групі 2;

- за результатами лікування в групі 3 аритмії реєструвалися на 13% рідше, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 25% рідше, ніж в групі 2 ($p < 0,05$);

- кардіалгічні прояви пацієнтів групи 3 турбували на 13,18% рідше, ніж пацієнтів групи 1, та на 2,17% рідше, ніж пацієнтів групи 2.

Тобто дані зміни підтверджують роль аутоантитіл та циркулюючих імунних комплексів в розвитку порушень серцевого ритму та кардіалгії, не пов'язаної з ішемічними змінами.

- зниження рівня NT-proBNP було більш вираженим серед пацієнтів групи 3 – на 46,04% ($p < 0,05$) більшим, ніж в групі 1, та на 14,77% більшим, ніж в групі 2 ($p < 0,05$);

- приріст ФВ ЛШ в групі 3 був на 13,72% вищим, ніж в групі 1 ($p < 0,05$), та на 9,17% вищим, ніж в групі 2;

- кількість випадків вираженої НМК та НТК в більшій мірі зменшилась серед пацієнтів групи 3, що було на 28,07% та на 29,81% більше, ніж в групі 1, та на 42,73% і на 47,98% більше, ніж в групі 2;

Зазначені зміни підтверджують виражену ефективність застосування ГС з ГСГД на фоні медикаментозної терапії, порівняно з виключно консервативним медикаментозним лікуванням. Крім того, застосування ГС може бути альтернативою у пацієнтів з протипоказами до хірургічного лікування СН або в якості підтримуючої терапії на період очікування LVAD чи ТС.

- зменшення КДО ЛШ та КСО ЛШ було більш вираженим в групі 2 та відповідно на 6,33% і 7,42% більше, ніж в групі 1, та на 0,42% і 1,6% більше, ніж в групі 3, проте достовірного значення дані зміни не мали;

- серед пацієнтів групи 3 було зафіксовано на 21,7% менше ускладнень за період перебування в стаціонарі, ніж серед пацієнтів групи 1, та на 32,99% менше, ніж в групі 2; віддалених ускладнень в групі 3 було на 7,14% менше, ніж в групі 1, та на 4,55% менше, ніж в групі 2;

- однорічна летальність серед пацієнтів групи 3 була нижчою на 3,57% та на 9,1%, ніж в групах 1 та 2 відповідно.

Таким чином, застосування ГС у пацієнтів з СН, спричиненою ДКМП, дозволяє знизити кількість ускладнень та летальність в термін до 1 року.

В сучасних наукових джерелах інформації щодо переваг застосування ГС в комплексі з медикаментозною терапією СН над виключно медикаментозним

лікуванням чи хірургічним ремоделюванням ЛШ, в плані ефективності даної методики та зменшенні відсотка ускладнень та летальності, недостатньо. Крім того, досі немає розроблених методик застосування або недостатньо рекомендацій. Більшість результатів досліджень в інших країнах стосуються ІС із застосуванням імуносорбентів [21, 22, 115, 120].

В даному дослідженні вперше було проведено порівняльний аналіз ефективності застосування принципово різних напрямків лікування пацієнтів з тяжкою СН на фоні ДКМП: консервативної медикаментозної терапії, хірургічних методів ремоделювання ЛШ та ГС. Та, таким чином, вперше в Україні було досліджено ефективність використання ГСГД для проведення ГС і впроваджено в клінічну практику найбільш оптимальний протокол застосування ГС у пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП.

Впровадження в клінічну практику розробленого в ході дослідницької роботи методу застосування ГС із ГСГД для лікування пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП, дозволило знизити кількість ускладнень на 21,7% при виключно медикаментозному лікуванні, та на 32,99% ускладнень, що виникають внаслідок хірургічного ремоделювання ЛШ; підвищити ефективність лікування пацієнтів та якість їх життя.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування результатів науково-дослідницької роботи та практичні рекомендації щодо вирішення важливої соціальної та клінічної проблеми – підвищення ефективності терапії та зменшення відсотку ускладнень, шляхом вибору оптимальної тактики терапії пацієнтів з тяжкою СН, спричиненою ДКМП.

1. Не дивлячись на постійний розвиток і вдосконалення консервативних та хірургічних методів лікування пацієнтів з тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП, аналіз результатів їх застосування свідчить про високий ризик виникнення ускладнень (від 3,4% - при застосуванні ГС і комплексі з медикаментозною терапією, до 36,39% - при застосуванні хірургічних методів ремоделювання ЛШ).
2. Застосування консервативної медикаментозної терапії характеризувалося вираженим зменшенням проявів симптомів перевантаження рідиною ($p < 0,001$), збільшенням ФВ ЛШ на $20,45 \pm 0,14\%$ ($p < 0,001$), зменшенням кількості випадків вираженої НМК на 46,43% ($p < 0,001$) та НТК на 53,57% ($p < 0,05$). Однак достовірних змін аритмічних та кардіалгічних проявів СН, змін рівнів біомаркерів (NT-proBNP, IL-6, С - реактивного протеїну), ехокардіографічних показників ремоделювання ЛШ (КДО ЛШ, КСО ЛШ) не виявлено ($p > 0,05$).
3. Застосування хірургічного ремоделювання ЛШ у пацієнтів з тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП, призводить до зменшення вираженості задишки, периферичних набряків ($p < 0,001$), тахікардії ($p < 0,05$), однак достовірних змін аритмічних та кардіологічних проявів СН, асцити та гідротораксу не було виявлено ($p > 0,05$). Крім того, у пацієнтів групи 2 відмічено зростання ФВ ЛШ на $25 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$) та зменшення кількості випадків вираженої НМК на 31,77% та НТК на 36,4% ($p < 0,05$). Достовірних змін рівнів біомаркерів СН (NT-proBNP, IL-6, С - реактивного протеїну), КДО ЛШ, КСО ЛШ не було.

4. Застосування ГС з використанням ГСГД в комплексі з консервативною медикаментозною терапією призвело до вираженого зменшення клінічних проявів СН ($p < 0,05$), зниження рівня NT-proBNP на $63,54 \pm 10,46\%$ ($p < 0,001$), покращення скоротливої функції серця за рахунок збільшення ФВ ЛШ на $34,17 \pm 0,11\%$ ($p < 0,001$), зменшення КДО ЛШ на $11,25 \pm 0,76\%$ ($p < 0,05$), зменшення проявів функціональної недостатності атріовентрикулярних клапанів (зменшення НМК на $59,32\%$ та НТК $45,74\%$ ($p < 0,001$)). Достовірних змін рівнів ІЛ-6, С – реактивного протеїна, а також КСО ЛШ не було. Крім того, протягом 12 місяців спостереження відмічено подальше поступове зниження рівня NT-proBNP на $22,81 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), підвищення ФВ ЛШ на $18 \pm 3,61\%$ ($p < 0,05$), зменшення кількості випадків вираженої НМК на $13,33\%$ ($p < 0,05$). Максимальне зниження КДО ЛШ та КСО ЛШ зафіксовано через 3 міс після госпіталізації – на $6,01 \pm 0,13\%$ та на $10,7 \pm 2,15\%$ відповідно ($p < 0,05$).
5. Проведення порівняльного аналізу методів лікування СН показало, що застосування ГС в комплексі з медикаментозною терапією характеризується більш вираженим покращенням клінічного стану пацієнтів, достовірно більшим зниженням рівня NT-proBNP на $14,77\% - 46,04\%$ ($p < 0,05$), підвищенням ФВ ЛШ на $9,17\% - 13,72\%$ ($p < 0,05$), зменшенням кількості випадків вираженої НМК на $28,07\% - 42,73\%$, НТК на $29,81\% - 47,98\%$ ($p < 0,05$).
6. Впровадження в клінічну практику удосконаленого протоколу терапії пацієнтів з тяжкою стадією СН, спричиненою ДКМП, із застосуванням ГС з використанням ГСГД в комплексі з медикаментозною терапією, дозволило знизити кількість ранніх ускладнень, пов'язаних з оперативними втручаннями, на $32,99\%$ та на $21,7\%$ у пацієнтів з виключно медикаментозним лікуванням, а летальність - на $3,57\%$ та на $9,1\%$ відповідно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих результатів досліджень можна запропонувати наступні практичні рекомендації щодо застосування ГС у пацієнтів з СН, спричиненою ДКМП:

1. Рекомендовано продовжувати медикаментозне лікування в повному об'ємі протягом всього терміну лікування в стаціонарі та після його завершення.
 2. Курс ГС складає мінімум 3 процедури з інтервалом в 48 годин.
 3. Методика проведення процедури гемосорбції:
 - заповнення екстракорпорального контуру здійснюється гепаринізованим розчином 0,9% натрію хлориду в дозі $218,23 \pm 3,14$ МО/кг,
 - забезпечення венозного судинного доступу;
 - використовувати гранульований делігандинізуючий гемосорбент з об'ємом сорбційної колонки 200 мл (об'ємна щільність сорбенту 0,18-0,22 г/см², розмір гранул 0,15-0,25 мм, об'єм сорбційних пор по бензолу не <1,2 см³ на 1 г);
 - процедура вважається успішною, якщо мінімум один об'єм ОЦК пацієнта проконтактує з сорбентом.
- ОЦК рекомендовано визначати за формулою G. Verlot:
- для жінок - $0,3561 \cdot (\text{зріст, м})^3 + 0,03308 \cdot \text{маса тіла, кг} + 0,1833$,
- для чоловіків - $0,3669 \cdot (\text{зріст, м})^3 + 0,03219 \cdot \text{маса тіла, кг} + 0,6041$.
- Під час процедури здійснювати моніторинг АТ, ЧСС, SpO₂.
4. Здійснювати контроль рівня біомаркерів, зокрема NT-proBNP, та параметрів Echo - КГ в динаміці під час стаціонарного лікування.
 5. Після завершення етапу стаціонарного лікування, рекомендовано здійснювати моніторинг за клінічним станом пацієнтів, а також контроль рівня NT-proBNP та параметрів Echo – КГ амбулаторно в термін 3, 6, 12 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Mar5;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.
2. Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail*. 2022;9:2767–78. doi:10.1002/ehf2.14076.
3. Tomomi I, Hidetaka K, Shouji M. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale Japanese registry of acute decompensated heart failure (JROADHF). *Circul J*. 2021;85(9):1438-50 doi:10.1253/circj.CJ-20-0947.
4. Stretti L, Zippo D, Coats AJS, Anker MS, von Haehling S, Metra M, Tomasoni D. A year in heart failure: an update of recent findings. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4370-93. doi: 10.1002/ehf2.13760.
5. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25. doi: 10.1002/ejhf.1594.
6. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5:15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
7. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC: Heart Fail*. 2020;8(7):523-536. doi:10.1016/j.jchf.2020.01.014.
8. Virani SS, Alvaro A. Heart disease and stroke statistics 2021: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(8)23:e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
9. Fontes DJ, Massera D. The path to better understanding heart failure epidemiology. *J of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):369-371. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.025.

10. Почепцова ОГ, Кузнецов ІВ, Бязрова ВВ. Діагностика та фармакологічне лікування хронічної серцевої недостатності відповідно до рекомендацій ESC 2021. ІІ [інтернет]. 27, Жовтень 2021 [цит. за 04, Лютий 2024];8(254):44-52. доступний у: <http://lu-journal.com.ua/article/view/245844>.
11. Orphanou N, Paratheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev.* 2022Jul;27(4):1173-1191. doi: 10.1007/s10741-021-10139-0.
12. Zeng C, Duan F, Hu J, Luo B, Huang B, Lou X, Sun X, Li H, Zhang X, Yin S, Tan H. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Redox Biol.* 2020Jul;34:101523. doi: 10.1016/j.redox.2020.101523.
13. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021Jul19;22(14):7722. doi: 10.3390/ijms22147722.
14. Suresh A, Martens P, Tang WHW. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2022Oct;19(5):346-355. doi: 10.1007/s11897-022-00569-8.
15. Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K, Berrino L, Nicoletti GF, Capuano A, Rossi F. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacol Res.* 2022Jan;175:106035. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106035.
16. Brown PF, Miller C, Di Marco A, Schmitt M. Towards cardiac MRI based risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2019 Feb;105(4):270-275. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313767.
17. Nguyen VQ. Dilated cardiomyopathy. *Drugs & Diseases : Cardiology* Updated: 2021Mar02. <https://emedicine.medscape.com/article/152696-overview>.
18. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017Jul22;390(10092):400-414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.
19. Мазуренко О, Надзякевич П, Лоскутов О, Згржебловська Л. Аналіз нехірургічних ускладнень у пацієнтів з імплантованими допоміжними

пристроями лівого шлуночка. ЕМ [Інтернет]. 2019 червня 29 [цитовано 2 лютого 2024];(4.99):88-94. doi:10.22141/2224-0586.4.99.2019.173939.

20. Dogan G, Hanke J, Puntigam J, Haverich A, Schmitto JD. Hemoadsorption in cardiac shock with bi ventricular failure and giant-cell myocarditis: A case report. *Int J Artif Organs*. 2018Aug;41(8):474-479. doi: 10.1177/0391398818777362.

21. Ohlow MA, Brunelli M, Schreiber M, Lauer B. Therapeutic effect of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol*. 2017 Feb;69(2):409-416. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.014.

22. Bian RT, Wang ZT, Li WY. Immunoabsorption treatment for dilated cardiomyopathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021Jul2;100(26):e26475. doi:10.1097/MD.00000000000026475.

23. Fundikira LS, Chillo P, Mutagaywa R, Kamuhabwa A, Kwesigabo G, Asselbergs FW, van Laake LW. Risk factors and prevalence of dilated cardiomyopathy in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *Glob Heart*. 2022Oct21;17(1):76. doi: 10.5334/gh.1166.

24. Денисюк К, Лоскутов О, Дружина О, Ковтун Г. Використання гемосорбції у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією та тяжкою серцевою недостатністю як альтернатива хірургічному ремоделюванню лівого шлуночка. ЕМ [Інтернет]. 2023 25 червня [цитовано 2024 лютого 3]; 19 (3): 169-75. Доступно з: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1577>.

25. De Paris V, Biondi F, Stolfo D, Merlo M, Sinagra G. Pathophysiology. 2019 May 18. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. *Dilated cardiomyopathy: from genetics to clinical management* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3. doi: 10.1007/978-3-030-13864-6_3.

26. Sinagra G, Elliott MP, Merlo M. Dilated cardiomyopathy: so many cardiomyopathies! *Eur Heart J*. 2020Oct.14;41(39):3784–3786. doi:10.1093/eurheartj/ehz908.

27. Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart*. 2019 Oct;105(20):1543-1551. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313476.

28. Giri P, Mukhopadhyay A, Gupta M, Mohapatra B. Dilated cardiomyopathy: a new insight into the rare but common cause of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Mar;27(2):431-454. doi: 10.1007/s10741-021-10125-6.
29. Harding D, Chong MHA, Lahoti N, Bigogno CM, Prema R, Mohiddin SA, Marelli-Berg F. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Intern Med.* 2023 Jan;293(1):23-47. doi: 10.1111/joim.13556.
30. Błyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Cardiovasc. Med.* 2019;6:64. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
31. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hübner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Mar;18(3):169-193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.
32. Lasrado N, Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev Med Virol.* 2020;e2131. doi:10.1002/rmv.213114.
33. Sozzi FB, Gherbesi E, Faggiano A, Gnan E, Maruccio A, Schiavone M, Iacuzio L, Carugo S. Viral myocarditis: classification, diagnosis, and clinical implications. *Cardiovasc Med.* 2022 Jun 20;9:908663. doi: 10.3389/fcvm.2022.908663.
34. Bruestle K, Hackner K, Kreye G, Heidecker B. Autoimmunity in acute myocarditis: how immunopathogenesis steers new directions for diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Mar 20;22(5):28. doi: 10.1007/s11886-020-01278-1.
35. Grosser M, Lin H, Wu M, Zhang Y, Tipper S, Venter D, Lu J, Dos Remedios CG. A bibliometric review of peripartum cardiomyopathy compared to other cardiomyopathies using artificial intelligence and machine learning. *Biophys Rev.* 2022 Feb 9;14(1):381-401. doi: 10.1007/s12551-022-00933-x.
36. Merlo M, Cannatà A, Pio Loco C, Stolfo D, Barbati G, Artico J, Gentile P, De Paris V, Ramani F, Zecchin M, Gigli M, Pinamonti B, Korcova R, Di Lenarda A, Giacca M, Mestroni L, Camici PG, Sinagra G. Contemporary survival trends and

aetiological characterization in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1111-1121. doi: 10.1002/ejhf.1914.

37. Cavusoglu Y, Tahmazov S, Murat S, Akay OM. Immunoabsorption therapy in refractory heart failure patients with dilated cardiomyopathy: a potential therapeutic option. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023 Jan 9;69(1):90-96. doi: 10.1590/1806-9282.20220784.

38. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, Bayes-Genis A. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023 Jun;25(6):776-791. doi: 10.1002/ejhf.2874.

39. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb;20(2):228-239. doi: 10.1002/ejhf.1103.

40. Shah N, Shah S, Sato K, Downey S. Prognostic impact of functional mitral regurgitation in patients with nonischemic cardiomyopathy: association of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling. *JACC,* 2019 Mar. 12;73(9):1456. doi:10.1016/s0735-1097(19)32062-5.

41. Marlieke F, Edgard A, van der Bijl P, Marsan NA. Prognostic implications of staging right heart failure in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *JACC: Heart Failure.* 2020 Aug.8;8(8):627–36. doi:10.1016/j.jchf.2020.02.008.

42. Liang Y, Li W, Zeng R, Sun J, Wan K, Xu Y, Cao Y, Zhang Q, Han Y, Chen Y. Left ventricular spherical index is an independent predictor for clinical outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019Aug;12(8Pt1):1578-1580. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.003.

43. Faggiano A, Avallone C, Gentile D, Provenzale G, Toriello F, Merlo M, Sinagra G, Carugo S. Echocardiographic advances in dilated cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2021 Nov 25;10(23):5518. doi: 10.3390/jcm10235518.

44. Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS. Heart failure in dilated non-*ischaemic* cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl.* 2019 Dec;21(Suppl M):M40-M43. doi: 10.1093/eurheartj/suz212.
45. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with cardiomyopathy: prevalence and clinical outcomes from real-world data. *J Am Heart Assoc.* 2021Dec7;10(23):e021970. doi: 10.1161/JAHA.121.021970.
46. Mahmaljy H, Yelamanchili VS, Singhal M. Dilated cardiomyopathy. [Updated 2023 Apr 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2024Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441911/>
47. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI. American Heart Association Council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
48. Aizawa Y, Tanimoto Y, Hirata Y. Incidence, clinical characteristics, and long-term outcome of the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Keio J Med.* 2019Dec25;68(4):87-94. doi: 10.2302/kjm.2018-0004-OA.
49. Anghel L, Sascău R, Zota IM, Stătescu C. Well-known and novel serum biomarkers for risk stratification of patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2021May26;22(11):5688. doi: 10.3390/ijms22115688.
50. McDonagh T, Metra M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC/ European Heart Journal. 2021Sept.21;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
51. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):1954-1960. doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.

52. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019Jan-Dec;13:1753944719870084. doi: 10.1177/1753944719870084.
53. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, De Angelis G, Papadakis M, Olivotto I, Rapezzi C, Carr-White G, Sharma S, Mestroni L, Sinagra G. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1097-1107. doi:10.1002/ejhf.1815.
54. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci.* 2019Apr12;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820.
55. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Mar;27(2):625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.
56. Nyawo TA, Dlodla PV, Mazibuko-Mbeje SE, Mthembu SXH, Nyambuya TM, Nkambule BB, Sadie-Van Gijsen H, Strijdom H, Pheiffer C. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022Mar;27(2):665-675. doi: 10.1007/s10741-021-10160-3.
57. Daubert MA, Adams K, Yow E. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2019Feb;7(2):158-168. doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.014.
58. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail.* 2020Nov;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.

59. Sherif F. Left ventricular diastolic function understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020Jan;13(1):228–44. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
60. Kim SR, Park SM. Role of cardiac imaging in management of heart failure. *Korean J Intern Med*. 2023 Sep;38(5):607-619. doi: 10.3904/kjim.2023.262.
61. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018Aug7;72(6):591–601. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.042.
62. Webb J, Fovargue L, Tøndel K, Porter B, Sieniewicz B, Gould J, Rinaldi CA, Ismail T, Chiribiri A, Carr-White G. The emerging role of cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with HFpEF. *Curr Heart Fail Rep*. 2018Feb;15(1):1-9. doi: 10.1007/s11897-018-0372-1.
63. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, Abbate A. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018Oct16;72(16):1955-1971. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.072.
64. Yuanwei Xu, Jiayi Lin, Yaodan Liang, Ke Wan, Weihao Li, Jie Wang, Yanjie Zhu, David Mui, Lili Wang, Yuancheng Li, Wei Cheng, Jiayu Sun, Qing Zhang, Yuchi Han, Yucheng Chen. Prognostic value of left ventricular remodelling index in idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021Oct.;22(10):1197–1207. doi:10.1093/ehjci/jeaa144.
65. Takeru N, Inomata T, Fujita T, Koitabashi T, Inoue Y, Ako J. Temporal change of myocardial tissue character is associated with left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy: A cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiology*. 2017Aug.;70(2):85-191. doi:10.1016/j.jjcc.2016.10.017.
66. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, Liu PP, Matsumori A, Mazzanti A, McMurray J, Priori SG. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019May9;5(1):32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.

67. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail*. 2020Nov;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
68. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: etiology and clinical management. *Herz*. 2020May;45(3):221-229. doi: 10.1007/s00059-020-04900-8.
69. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med*. 2019Oct;286(4):362-372. doi: 10.1111/joim.12944.
70. Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz*. 2020 May;45(3):212-220. doi: 10.1007/s00059-020-04903-5.
71. Uriel N, Sayer G, Annamalai S, Kapur NK, Burkhoff D. Mechanical unloading in heart failure. *JACC* 2018Jul31;72(5):569–80. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.038.
72. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines/ *Circulation*. 2022May3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
73. Spoladore R, Pinto G, Daus F, Pezzini S, Kolios D, Fragasso G. Metabolic approaches for the treatment of dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jul 5;10(7):287. doi: 10.3390/jcdd10070287.
74. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure

Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333.

75. Packer M, Butler J, Zannad F. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021 Oct 19;144(16):1284-1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.

76. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B. Trial committees and investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.

77. Mohebi R, Liu Y, Piña IL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Ward JH, Solomon SD, Januzzi JL Jr. Dose-response to sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct 18;80(16):1529-1541. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.737.

78. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone Filardi P. The use of β -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med*. 2021 Jun;88:9-14. doi: 10.1016/j.ejim.2021.03.035.

79. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2020 Jun;6(6):1105-1127. doi:10.1002/ehf2.12555.

80. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC/ European Heart Journal, 2023 Oct 1;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.

81. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.

82. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA*. 2020Aug4;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262.
83. Hetzer R, Javier MFD, Wagner F, Loebe M, Javier Delmo EM. Organ-saving surgical alternatives to treatment of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021Feb;11(1):213-225. doi: 10.21037/cdt-20-285.
84. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 8;1(1):CD002752. doi: 10.1002/14651858.CD002752.pub4.
85. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1338-1352. doi: 10.1002/ejhf.1492.
86. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:553-576. doi: 10.1002/ejhf.1461.
87. Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2022 Oct;48(10):1397-1408. doi: 10.1007/s00134-022-06810-1.
88. Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care*. 2022 May 12;26(1):135. doi: 10.1186/s13054-022-04009-w.
89. Yu Y, Ou L. The development of immunosorbents for the treatment of systemic lupus erythematosus via hemoperfusion. *Front Med (Lausanne)*. 2023Jan4;9:1035150. doi: 10.3389/fmed.2022.1035150.
90. Crisci G, Bobbio E, Gentile P, Bromage DI, Bollano E, Ferone E, Israr MZ, Heaney LM, Polte CL, Cannatà A, Salzano A. Biomarkers in acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an updated review of the literature. *J Clin Med*. 2023Nov21;12(23):7214. doi: 10.3390/jcm12237214.
91. Weinmann K, Werner J, Koenig W, Rottbauer W, Walcher D, Keßler M. Add-on immunoabsorption shortly-after optimal medical treatment further significantly and persistently improves cardiac function and symptoms in recent-onset heart failure-a

single center experience. *Biomolecules*. 2018Nov2;8(4):133. doi: 10.3390/biom8040133.

92. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clinical Medicine* Sep2021;21(5):e505-e510. doi: 10.7861/clinmed.2021-0121.

93. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19: 595-602. doi:10.1002/ejhf.779.

94. Isomura T, Fukada Y, Miyazaki T, Yoshida M, Morisaki A, Endo M. Posterior ventricular restoration treatment for heart failure: a review, past, present and future aspects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017Mar;65(3):137-143. doi: 10.1007/s11748-017-0750-8.

95. Nakamura K, Uchida T, Hamasaki A, Sadahiro M. Batista procedure with the aid of intraoperative epicardial echocardiography. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020Apr1;35(2):225-228. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0298.

96. Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, von Bardeleben RS. Complications following MitraClip implantation. *Curr Cardiol Rep*. 2021Aug13;23(9):131. doi: 10.1007/s11886-021-01553-9.

97. Adhyapak SM, Parachuri VR, Thomas T, Varghese K. Left ventricular function and survival in ischemic cardiomyopathy: Implications for surgical ventricular restoration. *JTCVS Open*. 2021Mar4;7:211-218. doi: 10.1016/j.xjon.2021.03.001.

98. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження [Електронний ресурс]: Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Режим доступу: / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text (дата звернення: 11.09.2022). Назва з екрану.

99. Загальна декларація про біоетику та права людини [Електронний ресурс]. Режим доступу: / https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml (дата звернення: 07.09.2022). Назва з екрану.

100. Конвенція Ради Європи з прав людини та біомедицини [Електронний ресурс]. Режим доступу: / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text (дата звернення: 07.09.2022). Назва з екрану
101. Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Feb 17;14:23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7.
102. Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice. *Journal of Cardiology*. 2021;78:269–274. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.05.003.
103. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021;227:107863. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
104. Mueller C, McDonald K, de Boer RA. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494.
105. Paraskevaidis I, Farmakis D, Papingiotis G, Tsougos E. Inflammation and heart failure: searching for the enemy-reaching the entelechy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jan 4;10(1):19. doi: 10.3390/jcdd10010019.
106. Toyoda S, Haruyama A, Inami S. Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2020;75:140–147. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.07.011.
107. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21: 965-973. doi: 10.1002/ejhf.1482.
108. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J, Plante B, Meagher S, Novelli A, Habel N, Krishnan AM, Silverman DN, LeWinter MM, Lustgarten DL, Meyer M. Effect of personalized accelerated pacing on quality of life, physical activity, and atrial fibrillation in patients with preclinical and overt heart failure with preserved ejection

fraction: the myPACE randomized clinical trial. *JAMA cardiology*, 2023;8(3):213–221. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5320.

109. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J. CLOROTIC trial investigators, combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*, 2023Feb1;44(5):411–421. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689.

110. Bauersachs J, de Boer RA, Lindenfeld J, Bozkurt B. The year in cardiovascular medicine 2021: heart failure and cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2022 Feb 3;43(5):367-376. doi: 10.1093/eurheartj/ehab887.

111. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019Feb7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.

112. Nuzzi V, Raafs A, Manca P, Henkens MTHM, Gregorio C, Boscutti A, Verdonschot J, Hazebroek M, Knackstedt C, Merlo M, Stolfo D, Sinagra G, Heymans SRB. Left atrial reverse remodeling in dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023Feb;36(2):154-162. doi: 10.1016/j.echo.2022.10.017.

113. Ковтун Г. Хірургічне ремоделювання лівого шлуночка при термінальній стадії недостатності у хворих, що знаходяться на листі очікування [дисертація]. Київ: НАМН України. Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова; 2013.

114. Kamperidis V, van Wijngaarden SE, van Rosendael PJ, Kong WKF, Regeer MV, van der Kley F, Sianos G, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Mitral valve repair for secondary mitral regurgitation in non-ischaemic dilated cardiomyopathy is associated with left ventricular reverse remodelling and increase of forward flow. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018Feb1;19(2):208-215. doi: 10.1093/ehjci/jex011.

115. Weinmann K, Werner J, Koenig W, Rottbauer W, Walcher D, Keßler M. Use of cardiac biomarkers for monitoring improvement of left ventricular function by immunoadsorption treatment in dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*. 2019Oct25;9(11):654. doi: 10.3390/biom9110654.

116. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, Wakabayashi Y, Monkawa T, Kitakaze M, Izumi T, Tomoike H. Immunoabsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column-A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety. *J Clin Apher.* 2016Dec;31(6):535-544. doi: 10.1002/jca.21446.
117. Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, Nakazawa R, Taruoka A, Yumita Y, Takefuji A, Yasuda R, Toya T, Ikegami Y, Masaki N, Ido Y, Adachi T. β 1 adrenergic receptor autoantibodies and IgG subclasses: current status and unsolved issues. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023Sep10;10(9):390. doi: 10.3390/jcdd10090390.
118. Kondo T, Sawamura A, Okumura T, Kano N, Morimoto R, Watanabe N, Hiraiwa H, Kuwayama T, Sugiura Y, Haga T, Yamaguchi S, Fukaya K, Yokoi T, Fujimoto K, Mutsuga M, Yoshizumi T, Matsuda N, Usui A, Murohara T. Promising method for management of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A case of severe heart failure successfully stabilized by "high-flow/vasodilation method". *J Cardiol Cases.* 2018Jun14;18(2):81-84. doi: 10.1016/j.jccase.2018.05.002.
119. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets. *Front Physiol.* 2021Oct11;12:746494. doi: 10.3389/fphys.2021.746494.
120. Hála P, Kittnar O. Hemodynamic adaptation of heart failure to percutaneous venoarterial extracorporeal circulatory supports. *Physiol Res.* 2020Nov16;69(5):739-757. doi: 10.33549/physiolres.934332.
121. Lacko S, Mlček M, Hála P, Popková M, Janák D, Hrachovina M, Kudlička J, Hrachovina V, Ošťádal P, Kittnar O. Severe acute heart failure – experimental model with very low mortality. *Physiol Res.* 2018Aug16;67(4):555-562. doi:10.33549/physiolres.933774.
122. Kazory A, Costanzo MR. Extracorporeal Isolated Ultrafiltration for Management of Congestion in Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Sep;25(5):434-442. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.007.

123. Castro DM, Morris I, Teijeiro-Paradis R, Fan E. Monitoring during extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2022 Jun 1;28(3):348-359. doi: 10.1097/MCC.0000000000000939.

124. Adamo M, Pagnesi M, Popolo Rubbio A, Branca L, Grasso C, Denti P, Giordano A, Tusa M, De Marco F, Lupi L, Bartorelli AL, Godino C, Citro R, De Felice F, Mongiardo A, Monteforte I, Villa E, Giannini C, Testa L, Curello S, Tarantini G, Tamburino C, Bedogni F, Metra M. Predictors of optimal procedural result after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in secondary mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022 Jun 15;99(5):1626-35. doi:10.1002/ccd.30062.

125. Kobayashi M, Voors AA, Ouwerkerk W, Duarte K, Girerd N, Rossignol P, Metra M, Lang CC, Ng LL, Filippatos G, Dickstein K, Veldhuisen DJ, Zannad F, Ferreira JP. Perceived risk profile and treatment optimization in heart failure: an analysis from BIOlogy Study to Tailored Treatment in chronic heart failure. *Clin Cardiol*. 2021;44(6):780-8. doi:10.1002/clc.23576.

126. Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Rovai S, Correale M, Paolillo S, Pasquali M, Magri D, Vitale G, Fusini L, Mapelli M, Vignati C, Lagioia R, Raimondo R, Sinagra G, Boggio F, Cangiano L, Gallo G, Magini A, Contini M, Palermo P, Apostolo A, Pezzuto B, Bonomi A, Scardovi AB, Filardi PP, Limongelli G, Metra M, Scrutinio D, Emdin M, Piccioli L, Lombardi C, Cattadori G, Parati G, Caravita S, Re F, Cicoira M, Frigerio M, Clemenza F, Bussotti M, Battaia E, Guazzi M, Bandera F, Badagliacca R, Di Lenarda A, Pacileo G, Passino C, Sciomer S, Ambrosio G, Agostoni P. Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020 Jan;7(1):368-77. doi: 10.1002/ehf2.12582.

127. Lombardi C, Peveri G, Cani D, Latta F, Bonelli A, Tomasoni D, Sbolli M, Ravera A, Carubelli V, Saccani N, Specchia C, Metra M. In-hospital and long-term mortality for acute heart failure: analysis at the time of admission to the emergency department. *ESC Heart Fail*. 2020 Jun;7(5):2650-61. doi:10.1002/ehf2.12847.

128. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, Haehling S, Coats AJ, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail.* 2020Dec;7(6):3505-30. doi: 10.1002/ehf2.13124.

129. Carubelli V, Lombardi C, Specchia C, Peveri G, Oriecua C, Tomasoni D, Di Pasquale M, Inciardi R, Garrafa E, Metra M. Adherence and optimization of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptors blockers and beta-blockers in patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):1944-53. doi: 10.1002/ehf2.13223.

130. Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M, Benenati S, Tomasoni D, Sormani MP, Porto I, Canepa M, Senni M, Metra M, Ameri P. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3547-56. doi: 10.1002/ehf2.13547.

131. Milicic D, Ben Avraham B, Chioncel O, Barac YD, Goncalvesova E, Grupper A, Altenberger J, Frigeiro M, Ristic A, De Jonge N, Tsui S, Lavee J, Rosano G, Crespo-Leiro MG, Coats AJ, Seferovic P, Ruschitzka F, Metra M, Anker S, Filippatos G, Adamopoulos S, Abuhazira M, Elliston J, Gotsman I, Hamdan R, Hammer Y, Hasin T, Hill L, Itzhaki Ben Zadok O, Mullens W, Nalbantgil S, Piepoli MF, Ponikowski P, Potena L, Ruhparwar A, Shaul A, Tops LF, Winnik S, Jaarsma T, Gustafsson F, Ben Gal T. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on the management of left ventricular assist device-supported patients for the non-left ventricular assist device specialist healthcare provider: part 2: at the emergency department. *ESC Heart Fail.* 2021Sept14;8(6):4409-24. doi: 10.1002/ehf2.13587.

132. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, Metra M, von Haehling S, Tomasoni D. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022Dec;9(6):3667-93. doi: 10.1002/ehf2.14257.

133. Jankowska EA, Andersson T, Kaiser-Albers C, Bozkurt B, Chioncel O, Coats AJ, Hill L, Koehler F, Lund LH, McDonagh T, Metra M, Mittmann C,

Mullens W, Siebert U, Solomon SD, Volterrani M, McMurray JJ. Optimizing outcomes in heart failure: 2022 and beyond. *ESC Heart Fail.* 2023; 10(4):2159-69. doi: 10.1002/ehf2.14363.

134. Pagnesi M, Lombardi CM, Tedino C, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, Adamo M, Cali F, Inciardi RM, Tomasoni D, Loiacono F, Maccallini M, Villaschi A, Gasparini G, Montella M, Contessi S, Cocianni D, Perotto M, Barone G, Merlo M, Cappelletti AM, Sinagra G, Pini D, Metra M. Role of ejection fraction in patients at risk for advanced heart failure: insights from the HELP-HF registry. *ESC Heart Fail.* 2023Oct16;11(1):136-46. doi:10.1002/ehf2.14539.

135. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018Jul17;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ejhf.1236.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Оцінювання ефективності застосування гемосорбції на основі імуносорбенту під час комплексної консервативної терапії пацієнтів з термінальною серцевою недостатністю. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022; 1 (30): 43-48. [https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30\(01\)/DL012-4348](https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30(01)/DL012-4348). (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).
2. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. «Міст» до трансплантації серця: гемосорбція, ремоделювання шлуночка чи LVAD? PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2022; 3:7–14. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(100\).2022.267761](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(100).2022.267761). (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).
3. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ, Ковтун ГІ. Застосування гемосорбції в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією і тяжкою стадією серцевої недостатності як альтернатива хірургічному ремоделюванню лівого шлуночка. Emergency Medicine (Ukraine). 2023; 19 (3): 60–66. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.3.2023.1577>. (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі).
4. Денисюк КВ. Оптимізація консервативного лікування пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, шляхом застосування гемосорбції. Emergency Medicine (Ukraine). 2023; 19(8):37–44. (Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)

ДОДАТОК Б

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Терапія термінальної стадії серцевої недостатності. Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів України; 21-23 жовтня 2021 р.; Київ, 2021:81-82. *(Особистий внесок здобувача – збір даних, аналіз проблеми, участь у написанні тез).*
2. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Терапія термінальної стадії серцевої недостатності. В: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю Тріщинські читання: молодіж. анестезіол. конф.; 2021 Жовт 20-22; Київ. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*
3. Denysiuk K, Druzhyna O, Loskutov O. 09AP01-07. Extracorporeal therapy of end-stage heart failure. Eur J Anaesthesiol. 2022 Jun; 39 (e-Suppl 60, Abstracts The European Anaesthesiology Congress EUROANAESTHESIA 2022; 2022 Jun 4-6; Milan, Italy): 184. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*
4. Denysiuk K, Loskutov O, Druzhyna O. Hemosorption in complex therapy of arrhythmias in patients with heart failure against a background of dilated cardiomyopathy. Abstracts 22nd European Conference on Perfusion Education and Training; 2022 Oct 8; Milan, Italy: 33-4. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*
5. Денисюк КВ, Лоскутов ОА, Дружина ОМ. Роль екстракорпоральних методів детоксикації в інтенсивній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю. (П'ятнадцятий Британо-український симпозиум «Анестезіологія та інтенсивна терапія – сьогодення і перспективи розвитку»; 2023 Трав 19-21; Київ, Україна). *(Здобувач особисто розробив*

дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).

6. Denysiuk K, Loskutov O, Druzhyna O. The use of hemosorption in conservative therapy in patients with severe heart failure against a background of dilated cardiomyopathy. Euro anesthesiology and critical care congress; 2023 Sept 25-26; Paris, France. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження за запропонованою методикою).*

ДОДАТОК В

Акти впровадження



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

д.мед.н., професор Вдовиченко Ю.П.

«15» 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції:

Результати наукових досліджень щодо ефективності застосування гемосорбції з використанням гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту в комплексній консервативній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, що призводило до більш вираженого покращення скоротливої функції серця та якості життя пацієнтів, порівняно з стандартними підходами в лікуванні.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Братиславська, 3.
Розробники – Лоскутов Олег Анатолійович, д.мед.н, професор, завідувач кафедри; Денисюк Катерина Валеріївна – аспірант кафедри.

3. Джерело інформації:

Денисюк К.В., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Ковтун Г.І. Застосування гемосорбції в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією і тяжкою стадією серцевої недостатності як альтернатива хірургічному ремоделюванню лівого шлуночка. *Emergency medicine*. 2023; Т.19, №3. С. 60-66. DOI: 10.22141/2224-0586.19.3.2023.1577

4. Де і коли впроваджено:

Кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Терміни впровадження: 2021-2023рр.

5. Результати впровадження:

Результати наукових досліджень використано при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу

6. Ефективність впровадження:

Підвищення рівня знань майбутніх фахівців щодо ефективності застосування гемосорбції з використанням гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту в комплексній консервативній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, спричиненою дилатаційною кардіоміопатією, порівняно зі стандартними підходами лікування.

7. Зауваження, пропозиції

Запропонована методика може успішно використовуватися для лікування.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії,
д.мед.н., професор Лоскутов О.А.

«12» 01 2024р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ДУ «Інститут серця МОЗ України»
д.мед.н., член-кор. НАМНУ,
професор Годуров Б.М.

« » 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції:

Застосування гемосорбції з використанням гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту в комплексній консервативній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, спричиною ділататійною кардіоміопатією.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Братиславська, 3.
Розробники – Лоскутов Олег Анатолійович, д.мед.н, професор, завідувач кафедри; Денисюк Катерина Валеріївна – аспірант кафедри.

3. Джерело інформації:

Денисюк К.В., Лоскутов О.А., Дружина О.М., Ковтун Г.І. Застосування гемосорбції в пацієнтів з ділататійною кардіоміопатією і тяжкою стадією серцевої недостатності як альтернатива хірургічному ремоделюванню лівого шлуночка. *Emergency medicine*. 2023. Т.19, №3. С. 60-66. DOI: 10.22141/2224-0586.19.3.2023.1577

4. Де і коли впроваджено:

В практичну діяльність відділення штучного кровообігу та екстракорпоральних методів лікування ДУ «Інститут серця» МОЗ України, м. Київ, з лютого 2023 року.

5. Результати впровадження:

Зменшення вираженості клінічних симптомів серцевої недостатності, покращення скоротливої функції серця (збільшення фракції викиду лівого шлуночка на 12,9%), зменшення тривалості перебування в стаціонарі.

6. Ефективність впровадження:

Застосування гемосорбції з використанням гранульованого делігандинізуючого гемосорбенту в комплексній консервативній терапії пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, спричиною ділататійною кардіоміопатією, призводить до покращення клінічного стану та якості їх життя, зменшення тривалості перебування в стаціонарі, вартості лікування, кількості ускладнень.

7. Зауваження, пропозиції

Запропонована методика може успішно використовуватися для лікування.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення штучного кровообігу
та екстракорпоральних методів лікування

к.мед.н

Судакевич С.М.

« 13 » 12 2023р.

