

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МЕЛЬНИК МИКОЛА ГЕННАДІЙОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ПРАВОШЛУНОЧКОВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

14.01.30— анестезіологія та інтенсивна терапія

22 Охорона здоров'я

(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата
медичних наук)

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

М. Г. Мельник

Науковий керівник:
Згржебловська Леся Володимирівна,
доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Мельник М.Г. Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострою правошлуночковою недостатністю при трансплантації серця – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

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

Актуальність. Первинна дисфункція графта (ПДГ) – провідна причина летальності у перші 30 діб після ортотопічної трансплантації серця (ТС); її поширеність у світових реєстрах коливається від 7 % до 30 %, а летальність тяжких форм сягає 36 %. Найуразливішим фенотипом є правошлуночкова ПДГ (ПДГ-ПШ), що трапляється у 20–50 % реципієнтів і підвищує ранню смертність уп'ятеро. Без стандартизованого анестезіологічного алгоритму інтраопераційна профілактика ПДГ-ПШ здебільшого реактивна, що потребує розробки протоколів, орієнтованих на превентивний захист правого шлуночка.

Мета та завдання. Підвищити ефективність інтраопераційного менеджменту при ТС шляхом запровадження ранньої, ПШ-протективної мультикомпонентної тактики (інгаляційний NO ± мілринон ± рання ЕСМО/ВАБК+ЕСМО) та визначити її вплив на частоту ПДГ і ранні клінічні результати. Основні завдання:

- визначити справжню частоту та фенотипи ПДГ у когорті 111 пацієнтів;
- порівняти частоту ПДГ і потребу в ЕСМО між стандартним та новим протоколом;
- ідентифікувати незалежні предиктори ПДГ і госпітальної смертності;
- оцінити вплив протоколу на гемодинаміку, органну дисфункцію, тривалість ШВЛ/ВІТ і економічні параметри.

Об'єкт і предмет. Дорослі реципієнти ортотопічної ТС, їхні інтра- та ранні післяопераційні гемодинамічні показники, а також частота ПДГ як цільовий результат нової анестезіологічної стратегії.

Матеріали та методи. Проведено послідовне когортне дослідження 111 ТС (грудень 2019 – березень 2025) у ДУ «Інститут серця МОЗ України». Контрольна група А (n = 50) отримувала традиційну симпатоміметичну підтримку; експериментальна група Б (n = 61) – рутинну інгаляцію NO (20–40 ppm), мілринон 0,375–0,75 $\mu\text{г/кг/хв}$ та ранню ЕСМО при високих дозах симпатоміметиків або неможливості відлучення від АШК. Моніторинг: Swan–Ganz-катетер, черезстравохідна ехокардіографія, розширена цільова матриця параметрів (САТ ≥ 60 –70 мм рт. ст., ЦВТ 8–12 мм рт. ст., CI $\geq 2,2$ л/хв/м² тощо). Критерії ПДГ – модифіковані ISHLT-2014 (Alam et al., 2020) з градацією ПДГ-ПШ. Статистичний аналіз виконано у JASP; $p < 0,05$ вважали значущим.

Результати. Частота будь-якої ПДГ достовірно знизилась із 70 % до 41 % (абсолютне скорочення 29 %; NNT = 3,4). ПДГ-ПШ – удвічі рідше (38 % $\rightarrow$ 19,7 %; $p = 0,036$). ПДГ-ЛШ зменшилась тенденційно (32 % $\rightarrow$ 21,3 %). Бал за шкалою інотропів ШІВ при переведенні до ВІТ зменшився на 23 % (Me 21 $\rightarrow$ 16 балів; $p = 0,022$), а ЦВТ і ТЗЛК стали нижчими на ≈ 2 мм рт. ст. Лактат у ранньому післяопераційному періоді знизився з 4,35 до 4,10 ммоль/л ($p = 0,047$); медіана ШВЛ скоротилась із 8 год до 6 год, а перебування у ВІТ – з 7 до 5 діб. Госпітальна смертність продемонструвала тренд до зменшення (14 % $\rightarrow$ 8,2 %); у підгрупі ранньої ЕСМО-підтримки летальність упала з 80 % до 33 %.

Незалежні предиктори ПДГ: високий донорський бал за ШІВ, мітральна регургітація $\geq$ ІІІ ст. та передопераційна інотропна підтримка реципієнта.

Наукова новизна. Вперше в Україні систематизовано механіко-патофізіологічні передумови ПДГ-ПШ, запропоновано поріг ШІВ > 35 для «планового» ЕКМО і доведено його ефективність у реальній когорті; сформовано модель ранньої стратифікації ризику ПДГ з трьома незалежними предикторами.

Практичне значення. Запропонований алгоритм удвічі зменшує ПДГ-ПШ та скорочує ВІТ на 2 діб без збільшення інфекційних ускладнень, економлячи $\approx$ 40–45 тис € на кожні 10 ТС . Протокол легко інтегрується у центри з ЕКМО-інфраструктурою та Swan–Ganz-моніторингом.

Висновки. Рання правошлуночкова протекція, мінімізація β -стимуляції та ліберальний підхід до ЕСМО-підтримки достовірно покращують ранній післятрансплантаційний перебіг, що обґрунтовує їх широке клінічне впровадження.

Ключові слова: алгоритм, вентилятор-асоційована пневмонія, внутрішньо-аортальна балонна контрпульсація (ВАБК), гемодинаміка, гемодинаміка у гострому періоді, гостре пошкодження нирок, дилатаційна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), інгаляційний оксид азоту, листок очікування, первинна дисфункція графта, периопераційний період, правошлуночкова недостатність, предиктори, серцева недостатність, серцевий викид, трансплантація серця, тривалість перебування у ВІТ, фактори ризику

ABSTRACT

Melnyk M.G. Optimization of anesthetic support for patients with acute right ventricular failure in heart transplantation - Qualification work on the rights of the manuscript.

Dissertation thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine (scientific specialty "Anesthesiology and Intensive Care") - Shupyk National University of Health of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Relevance. Primary graft dysfunction (PGD) is the leading cause of mortality in the first 30 days after orthotopic heart transplantation (OHT); its prevalence in world registries ranges from 7% to 30%, and the mortality rate of severe forms reaches 36%. The most vulnerable phenotype is right ventricular PGD (PGD-RV), which occurs in 20-50% of recipients and increases early mortality fivefold. Without a standardized anesthetic algorithm, intraoperative prophylaxis of PGD-RV is mostly reactive, which requires the development of protocols focused on preventive protection of the right ventricle.

Aims and objectives. To improve the effectiveness of intraoperative management in OHT by introducing early, RV-protective multicomponent tactics (inhaled NO $\pm$ milrinone $\pm$ early ECMO/IABP+ECMO) and to determine its impact on the incidence of PGD and early clinical outcomes. Main objectives:

- to determine the true incidence and phenotypes of PGD in a cohort of 111 patients;
- compare the frequency of PGD and the need for ECMO between the standard and the new protocol;
- identify independent predictors of PGD and hospital mortality;
- evaluate the impact of the protocol on hemodynamics, organ dysfunction, duration of mechanical ventilation and economic parameters.

Object and subject. Adult recipients of donor heart, their intra- and early postoperative hemodynamic parameters, as well as the incidence of PGD as a target outcome of a new anesthetic strategy.

Materials and methods. A consecutive cohort study of 111 OHTs was conducted (December 2019 - March 2025) at the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine". Control group A (n = 50) received conventional sympathomimetic support; experimental group B (n = 61) received a newly proposed RV-focused protocol of anesthetic management? Which included routine inhalation of NO (20-40 ppm), milrinone 0.375-0.75 µg/kg/min and early ECMO in case of high doses of sympathomimetics or impossibility of weaning from CPB. Monitoring: Swan-Ganz catheter, transesophageal echocardiography, expanded target matrix of parameters (SBP $\geq$ 60-70 mm Hg, CVP 8-12 mm Hg, CI $\geq$ 2.2 l/min/m², etc.) The criteria for PGD were modified from ISHLT-2014 (Alam et al., 2020) with a grading of PGD-RV. Statistical analysis was performed in JASP; p < 0.05 was considered significant.

Results. The incidence of any PGD significantly decreased from 70% to 41% (absolute reduction of 29%; NNT = 3.4). PGD-RV was twice as rare (38 % $\rightarrow$ 19.7 %; p = 0.036). PGD-LV decreased trendwise (32 % $\rightarrow$ 21.3 %). The score on the Vasoactive-Inotropic Score on transfer to the ICU decreased by 23 % (Me 21 $\rightarrow$ 16 points; p = 0.022), and CVP and PCWP were lower by $\approx$ 2 mm Hg. Lactate in the early postoperative period decreased from 4.35 to 4.10 mmol/L (p = 0.047); the median mechanical ventilation duration decreased from 8 hours to 6 hours, and the ICU stay decreased from 7 to 5 days. In-hospital mortality showed a downward trend (14% $\rightarrow$ 8.2%); in the subgroup of early ECMO support, mortality fell from 80% to 33%.

Independent predictors of PGD: high donor VIS score, mitral regurgitation $\geq$ grade III, and preoperative inotropic support of the recipient.

Scientific novelty. For the first time in Ukraine, we systematized the mechanical and pathophysiological prerequisites of PGD-RV, proposed a threshold of VIS > 35 for "planned" ECMO and proved its effectiveness in a real cohort; formed a model of early risk stratification of PGD with three independent predictors.

Practical significance. The proposed algorithm halves the PGD-RV and shortens the ICU stay by 2 days without increasing infectious complications, saving $\approx$ 40-45000 € for every 10 HT cases. The protocol is easily integrated into centers with ECMO

infrastructure and Swan-Ganz monitoring.

Conclusions. Early right ventricular protection, minimization of β -stimulation, and liberal ECMO support significantly improve the early posttransplantation outcomes, which justifies their widespread clinical implementation.

Key words: heart transplantation; primary graft dysfunction; right ventricular failure; inhaled nitric oxide; vasoactive-inotropic score; ECMO; targeted hemodynamic therapy, hemodynamics, echocardiography.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	11
ВСТУП.....	13
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРИОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ (ТС) (Огляд літератури).....	19
1.1. Загальна характеристика періопераційних ускладнень, що виникають при ТС.	19
1.1.1. ТС, її світова статистика, огляд процедури.....	19
1.1.2. Основні ускладнення, що виникають при ТС.	22
1.2. Характеристика первинної дисфункції графта в цілому та правошлуночкової недостатності (ПШНд) зокрема у періопераційному періоді при ТС.	27
1.2.1. Характеристика первинної дисфункції графта в цілому. Варіанти класифікації ПДГ. Проблеми з наявними класифікаціями. Застосована класифікація ПДГ. Шкала інотропів та вазопресорів.	27
1.2.2. Особливості анатомії та фізіології правого шлуночка, його відмінності від лівого шлуночка, та передумови до його переважного ураження при процедурі ТС. Міжшлуночкові взаємодії, та вплив цього явища на інтерпретацію показників катетера в ЛА.....	34
1.2.3. Термінологія. Дисфункція правого шлуночка. Правошлуночкова недостатність. Недостатність правих відділів серця. Дисфункція графта за правошлуночковим типом.	37
1.2.4. Основні причини розвитку ПШНд у гострому періопераційному періоді при ТС.....	39
1.2.5. Катетеризація легеневої артерії як метод інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця. Переваги та недоліки методу.	41
1.2.6. Черезстраховідна ехокардіографія як метод інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця. Переваги та недоліки методу.	44
1.2.7. Вплив анестезіологічного забезпечення на частоту виникнення ПШНд та її важкість у гострому періопераційному періоді.	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Матеріали дослідження	52
2.2. Методи дослідження.....	67
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ	87

РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИНИКНЕННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ГРАФТА ТА ЇЇ ПРЕДИКТОРІВ	108
4.1. Аналіз частоти виникнення ПДГ та її субтипів у об'єднаній когорті пацієнтів. Аналіз випадків ПДГ-ЛШ на предмет бівентрикулярної недостатності.	111
4.2. Визначення предикторів розвитку ПДГ та її субтипів у об'єднаній когорті пацієнтів.	113
Уніваріантний аналіз факторів, асоційованих із будь-якою ПДГ*	115
4.3. Визначення предикторів ранньої (до виписки зі стаціонару) у об'єднаній когорті пацієнтів.....	127
РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯННЯ РАННІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТС ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНОГО ТА ЗАПРОПОНОВАНОГО ПРОТОКОЛУ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, СИМПАТОМІМЕТИЧНОЇ ТА МЕХАНІЧНОЇ ПІДТРИМКИ КРОВООБІГУ	133
5.1. Вступ	133
5.2. Співставлення результатів лікування у обох групах по вторинних кінцевих точках.	135
5.2.1. Показники гемодинаміки на момент виїзду у ВІТ: САТ, ЦВТ, ТЗЛК, СВ, ТЛАСис, ТЛАСер, СІ, ТПГ, ЛСС, ССС.	135
5.2.2. Наявність ехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності.....	139
5.2.3. Потреба у симпатоміметичній та вазопресорній підтримці (за ШІВ).	139
5.2.4. Показники органної дисфункції та частота розвитку ускладнень.	144
5.3. Співставлення результатів лікування у обох групах по первинних кінцевих точках.	145
5.3.1. Частота виникнення ПДГ, ПДГ-ПШ, ПДГ-ЛШ, та частоти залучення ПШНд до ПДГ-ЛШ.....	145
5.3.2. Порівняльний аналіз потреби у механічній підтримці кровообігу та смертності до виписки зі стаціонару.	149
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	152
6.1. Дизайн, вибірка, первинні/вторинні точки.	152
6.2. Первинні кінцеві точки.....	153
6.3. Вторинні кінцеві точки.	155
6.3.1. Гемодинаміка на момент виїзду у ВІТ.	155
6.3.2. Показники відновлення стану пацієнта після ТС.....	159

6.3.3. Органна дисфункція й частота розвитку ускладнень у пацієнтів після ТС.	161
6.4. Патофізіологічне обґрунтування пропонованого протоколу анестезіологічного ведення пацієнтів з ТС. Порівняння з літературними джерелами.	164
6.5. Клінічна значущість та сильні сторони протоколу.....	171
ВИСНОВКИ	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	176
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	178
ДОДАТОК 1 ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	192
ДОДАТОК 2 АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ASA – American Society of Anesthesiologists, Американське товариство анестезіологів

DCD – donation after cardiac death, донорство після серцевої смерті

iNO – інгаляційний моноксид азоту

IQR – міжквартильний інтервал, interquartile range

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

NNT – число пролікованих пацієнтів на одного вилікуваного, number
needed to treat

NRP – нормотермічна регіонарна перфузія донора за допомогою ЕКМО чи АШК

АКШ – акорто-коронарне шунтування

АНА – American Heart Association, Американська Асоціація серця

АОВ – антитілоопосередковане відторгнення (antibody mediated rejection, AMR)

АТ – артеріальний тиск

Бі-ПДГ – бівентрикулярна первинна дисфункція графта

ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація

ВМН – верхня межа норми

ВПВ – верхня порожниста вена

ГКВ – Гостре клітинне відторгнення (acute cellular rejection, ACR)

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕМБ – ендоміокардіальна біопсія

Ехо-КГ – ехокардіографічне дослідження

ЗНТ – замісна ниркова терапія

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КЛА – катетеризація легеневої артерії

ЛА – легенева артерія

ЛГ – легенева гіпертензія

ЛП – ліве передсердя

ЛСС – легеневий судинний спротив

ЛШ – лівий шлуночок

МНд – мітральна недостатність

МПК – механічна підтримка кровообігу

НПВ – нижня порожниста вена

ПБП (BiVAD) – Пристрій бівентрикулярної підтримки (biventricular assist device, BiVAD)

ПДГ – первинна дисфункція графта

ПДГ-ЛШ – первинна дисфункція графта за лівошлуночковим фенотипом.
ПДГ-ПШ – первинна дисфункція графта за правошлуночковим фенотипом.
ПП – праве передсердя
ППЛШ (LVAD) – Пристрій підтримки лівого шлуночка (left ventricular assist device, LVAD)
ПППШ (RVAD) – Пристрій підтримки правого шлуночка (right ventricular assist device, RVAD)
ПТКВ – позитивний тиск в кінці видиху
ПШ – правий шлуночок
ПШНд – правошлуночкова недостатність
САТ – середній артеріальний тиск
СВ – серцевий викид
СІ – серцевий індекс
СН – серцева недостатність
ССС – системний судинний спротив
ТЗЛА(К) – тиск заклинювання легеневої артерії (капілярів)
ТК – тристулковий клапан
ТЛАСер – середній тиск у легеневій артерії
ТЛАсис – систолічний тиск у легеневій артерії
ТНд – трикуспідальна недостатність
ТПГ – транспульмональний градієнт
ТС – трансплантація серця
ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ЦВТ – центральний венозний тиск
ЦНС – центральна нервова система
ЧСЕХО – черезстравохідна ехокардіографія
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ШВЛ або МВЛ – штучна вентиляція легень, або механічна вентиляція легень
ШІВ – Шкала інотропів та вазопресорів (VIS – vasoactive inotropic score)
ШК – штучний кровообіг
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми). Не зважаючи на те, що станом на сьогодні «кінцева цільова терапія» з використанням механічних пристроїв підтримки кровообігу стає все більш реальним варіантом, який має право на існування, трансплантація серця (ТС) залишається золотим стандартом лікування серцевої недостатності, рефрактерної до медикаментозної терапії (Badoe & Shah, 2020; Stehlik et al., 2010). З моменту першої ТС, проведеної Крістіаном Барнардом у 1967 році, у світі виконано більше 89000 таких процедур. Станом на сьогодні у світі щорічно виконується близько 3500 ТС, з яких близько 30 проводиться у ДУ «Інститут Серця» МОЗ України (В. Todurov et al., 2024). При ТС часто виникають ускладнення, як хірургічного, так і анестезіологічного плану. Серед них найчастішим гемодинамічним ускладненням в інтра- та постопераційному періодах є правошлуночкова недостатність (ПШНд) (Barros et al., 2021). ПШНд спостерігається у 20-50% випадків ТС (Krishnan & Schmidt, 2015). Ця проблема, що часто ускладнює кардіохірургічні операції в цілому, значно складніше піддається лікуванню, ніж лівошлуночкова недостатність (Raina & Meeran, 2018). Гостра ПШНд після кардіохірургічних операцій пов'язана з частотою смертності до 75% (Zochios et al., 2017).

Багато факторів ризику вносять свій вклад у розвиток ПШНд, такі як набута чи вроджена легенева гіпертензія (ЛГ), повторні стернотомії, повторні затискання аорти та інтраопераційні зупинки трансплантованого серця, субоптимальний інтраопераційний захист міокарду (оглушення), емболізація коронарних артерій, оклюзія графту, що призводить до ішемії правого шлуночка (ПШ), механічна обструкція в місці анастомозу легеневої артерії (ЛА), значна невідповідність розмірів донор-реципієнт ($>20\%$), гостре відторгнення графта, тривалий час ішемії, побічні дії та гіперчутливість до препаратів (Russo et al., 2010; Trulock et al., 2007; Zochios et al., 2017).

ПШНд при ТС почали обговорювати ще у 1960-х роках, коли при трансплантаціях у Стенфорді кілька пацієнтів з легеневою гіпертензією померли після операції, що послужило приводом для оновлення критеріїв селекції реципієнтів та виключення зі списку тих, у кого була важка легенева гіпертензія (Griep et al., 1971). Тож це питання таке ж вивчене, як і сама процедура ТС. Не зважаючи на це, гостра ПШНд була, є, і буде залишатись важким клінічним синдромом, що вимагає продовження пошуків ефективних методів його лікування. На щастя, останнім часом у розпорядженні українських кардіоанестезіологів з'явився арсенал засобів для боротьби з цим ускладненням: високоселективні легеневі вазодилататори (інгаляційний моноксид азоту (iNO)), ілопрост), внутрішньовенні інгібітори фосфодіестерази (Мілринон, Левосимендан), а також механічні засоби підтримки кровообігу та розвантаження правого шлуночка (екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО)).

Тож, беручи до уваги стрімкий розвиток трансплантології в Україні, питання поліпшення результатів лікування ПШНд при ТС є вкрай актуальним.

Мета дослідження – Покращити результати інтраопераційного менеджменту, знизити кількість випадків правошлуночкової недостатності та їх важкість у пацієнтів при трансплантації серця шляхом застосування ранньої цілеорієнтованої тактики анестезіологічного ведення та симпатоміметичної підтримки, що спирається на показники черезстравохідної ехокардіографії та результати вимірів катетеру в ЛА.

Завдання дослідження:

- Дослідити гемодинамічні параметри, що відображують функцію ПШ у інтраопераційному періоді (показники катетеризації легеневої артерії за допомогою катетеру Сван-Ганца, а також результати черезстравохідної ехокардіографії), а також особливості перебігу ПШНд при ТС.
- Провести ретроспективний аналіз пацієнтів, яким було проведено трансплантацію серця в ДУ «Інститут Серця» МОЗ України, та

визначити наявність у них ПШНД у інтраопераційному періоді, вивчити існуючий стандарт менеджменту таких випадків, а також прослідкувати результати їх лікування.

- Розробити тактику анестезіологічного забезпечення, що заснована на ранній цілеорієнтованій терапії правошлуночкової недостатності у інтраопераційному періоді, яка спирається на показники черезштових ехокардіографії та результати вимірів катетеру в легеневій артерії (стандартна схема терапії плюс оптимізація волемічного статусу під ультразвуковим контролем, оптимізація інотропної підтримки, мінімізація постнавантаження на ПШ з інтраопераційним використанням інгаляційних вазодилататорів, дотримання цільових показників центральної гемодинаміки, та, за потреби, вчасною механічною підтримкою кровообігу з використанням внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК) та ЕКМО).
- Провести проспективний аналіз пацієнтів з ТС із застосуванням розробленої тактики анестезіологічного менеджменту та визначити результати її застосування.
- Порівняти наслідки використання стандартної стратегії менеджменту з результатами, отриманими при проведенні розробленої тактики анестезіологічного ведення та симпатоміметичної підтримки у інтраопераційному періоді.
- Розробити на основі отриманих результатів протокол анестезіологічного ведення та симпатоміметичної підтримки у інтраопераційному періоді.

Об'єкт дослідження – Інтраопераційне анестезіологічне забезпечення пацієнтів при трансплантації серця.

Предмет дослідження: Вплив цілеорієнтованої мультикомпонентної тактики анестезіологічного ведення та симпатоміметичної підтримки на

показники центральної гемодинаміки, результати інтраопераційної ехокардіографії та короткострокові результати лікування.

Матеріали та методи дослідження.

Планується проаналізувати 111 пацієнтів в умовах ДУ «Інститут Серця» Міністерства Охорони Здоров'я України, розподілених на наступні групи :

- Група 1, ретроспективна, контрольна група – 50 пацієнтів з трансплантацією серця, яким застосовувалась стандартна тактика анестезіологічного ведення та симпатоміметичної підтримки.
- Група 2, проспективна, інтервенційна група – 61 пацієнтів з трансплантацією серця, яким інтраопераційно застосовувалась цілеорієнтована мультикомпонентна тактика анестезіологічного ведення та симпатоміметичної підтримки, спрямована на попередження та ранню терапію правошлуночкової недостатності.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (аналіз медичної документації);
2. Лабораторні (аналіз газів, електролітного, кислотно-основного стану крові);
3. Інструментальні (інвазивне вимірювання тиску, вимірювання серцевого викиду методом термодилуції, черезстравохідна ехокардіографія);
4. Статистичні – для підтвердження статистичної вірогідності отриманих результатів заплановано використання наступних методів: для порівняння поширеності ознак в групах буде використано t-критерій Стюдента, U-критерій Мана-Уїтні. Для порівняння параметрів всередині груп та між групами – χ^2 та тест Вілкоксона.

Наукова новизна отриманих результатів. В даному дослідженні вперше у вітчизняному науковому полі буде вивчено, узагальнено, систематизовано дані щодо правошлуночкової недостатності при трансплантації серця. Також вперше буде запропоновано та науково обґрунтовано протокол анестезіологічного

ведення пацієнтів з трансплантацією серця, що буде спрямованим на попередження та ранню терапію недостатності правого шлуночка.

Практичне значення отриманих результатів. Очікується, що розробка чіткого локального клінічного протоколу інтраопераційного менеджменту пацієнта при ТС допоможе зменшити частоту ПШНд, післяопераційних ускладнень, смертності, зменшити тривалість та вартість перебування пацієнта у стаціонарі. Результати дослідження планується використовувати під час навчання інтернів та курсантів на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, а також буде впроваджено у клінічну практику у лікарнях з кардіохірургічними відділеннями та у кардіохірургічних центрах України.

**Особистий внесок здобувача. **

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної академії охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика (2023, 2024, 2025), та на наступних конференціях:

- Всесвітній з'їзд трансплантологів серця та легень (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2024 р.;
- Науково – практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» - 2024 р.;
- 17-й щорічний конгрес Євро – Азіатському зїзді кардіо – торакальних хірургів – 2024 р.;
- Всесвітній з'їзд дитячих кардіологів та кардіохірургів PICS – 2024 р.
- 38 Європейський зїзд кардіо – торакальних хірургів (EACTS 2024) – 2024 р.
- Німецький з'їзд трансплантологів (DTG 2024) – 2024 р.
- Скандинавський з'їзд кардіо-торакальних трансплантологів (SATS - 2024) – 2024 р.
- Британо-Український Симпозіум 2024 та 2025 р.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику роботи ДУ «Інститут Серця МОЗ України». Основні результати дослідження використовують також в методичній роботі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 роботи у фахових журналах, із них 2 - в міжнародних виданнях.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 192 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків. Робота ілюстрована 39 рисунками та 39 таблицями. Список літератури налічує 92 найменування та займає 15 сторінок.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРИОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ ПРОВЕДЕННІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ (ТС)
(Огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика періопераційних ускладнень, що виникають при ТС.

1.1.1. ТС, її світова статистика, огляд процедури.

Трансплантація серця стала загальноприйнятим методом лікування для багатьох пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності з тяжкими порушеннями функціональних можливостей. Ці пацієнти мають низьку якість життя та/або очікувану життя менше 18 місяців при медикаментозному лікуванні. Розуміння патофізіології серцевої недостатності (СН), медикаментозного та хірургічного лікування цих пацієнтів, а також ведення післяопераційного періоду залишається важливим для оптимізації цієї життєво важливої процедури. Згідно з оновленими даними Американської асоціації серця (АНА) за 2013 рік, у США налічується близько 5,1 мільйона пацієнтів із серцевою недостатністю і близько 23 мільйонів у всьому світі (Yancy et al., 2013). У багатьох з цих пацієнтів розвивається прогресуюча СН, яка не піддається звичайній медикаментозній та хірургічній терапії. До 40 % цих пацієнтів помирають протягом 1 року після першої госпіталізації (Writing Group Members et al., 2012).

Трансплантація серця може покращити виживання та якість життя в окремих пацієнтів з тяжкою СН. На жаль, кількість виконаних трансплантацій серця обмежена доступними донорськими органами і досягла плато на рівні близько 2000 на рік у США. Деякі з цих пацієнтів потребують механічної підтримки кровообігу (МПК) в очікуванні трансплантації. Згідно зі звітом Міжнародного товариства трансплантації серця і легенів (ISHLT) (Lund et al., 2013), який охоплює 66% усіх трансплантацій серця у світі, нескоригована 1-річна виживаність пацієнтів становила 84 %, а 5-річна виживаність – 85 % (Lund et al., 2013). Хоча перепони на шляху до довгострокового виживання

залишаються, ретельне ведення пацієнтів і досягнення в периопераційному періоді призводять до поліпшення результатів лікування реципієнтів, що помітно за останнє десятиліття. Це загальне зниження смертності переважно пов'язане з покращенням виживання протягом першого року після трансплантації (Stehlik et al., 2010). Після першого року з новим серцем, 50 % пацієнтів доживають до 13 років. Етіологія СН, як показують реєстри ISHLT, впливає на показники виживання: пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) та кардіоміопатією, як правило, мають найвищу 1-річну виживаність, а довгострокова виживаність є найвищою у пацієнтів з вродженими вадами серця. На жаль, пацієнти, які перенесли повторну ТС, продовжують мати знижену виживаність порівняно з іншими групами пацієнтів з первинною ТС.

Крістіан Бернард виконав першу трансплантацію людського серця в 1967 році в Кейптауні, Південна Африка, після успішних експериментів на тваринах, проведених Стенфордською групою (Barnard, 1967; Willman et al., 1962). Стенфордська група на чолі з Шамвеєм (Shumway) виконала першу успішну трансплантацію серця в США і провела першу успішну серію досліджень (Hunt et al., 1976). Цей початковий успіх ТС був нетривалим, і багато трансплантаційних центрів припинили свої програми трансплантації серця на початку 1970-х років через відторгнення трансплантата і нестачу хірургічного досвіду. Впровадження циклоспорину і моноклональних антитіл у схему імуносупресії та спостереження за відторгненням за допомогою біопсії міокарду призвело до покращення лікування відторгнення трансплантата з таким неймовірним покращенням виживаності, що ТС знову стала загальноприйнятим методом лікування термінальної стадії серцевої хвороби (Stolf, 2017). До 1990-х років багато закладів третинної медичної допомоги та академічних центрів розробили програми з ТС, і станом на сьогодні щорічно в світі виконується понад 5000 трансплантацій серця – кількість, що обмежена доступністю донорських органів. Пацієнти з прогресуючою СН, симптоми якої неможливо контролювати, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, ресинхронізаційну терапію або хірургічні чи черезшкірні методи лікування, повинні бути обстежені

на предмет можливості стати кандидатами в реципієнти донорського серця. Крім того, пацієнти з виснажливою стенокардією та рефрактерними шлуночковими тахіаритміями також можуть розглядатися для ТС. Оскільки кількість донорських органів обмежена, потрібен відбір саме тих пацієнтів, які отримають найбільшу користь від трансплантації як для виживання, так і для якості життя. Хоча кількість процедур трансплантації серця залишається стабільною вже більше десяти років у Північній Америці та Західній Європі, в інших регіонах, включаючи Україну, спостерігається значне зростання темпів розвитку трансплантології, у тому числі і трансплантації серця (В. М. Todurov et al., 2023).

Трансплантація серця виконується з використанням поетапного підходу. Придатність донорського серця підтверджується під час забору. Донорське серце виділяють від померлого донора (донорство після смерті мозку). Час холодової ішемії починається з моменту перетискання аорти донора під час забору та інфузії холодового консервуючого розчину. Виконується серединна стернотомія, оголюються серце та магістральні судини. Розпочинають штучний кровообіг (ШК). Серце реципієнта видаляють, приділяючи увагу забезпеченню відповідної тканини для реконструкції (для бікавальної або біатріальної методики). Під час видалення нативного серця перерізають дроти кардіостимулятора, імплантованого кардіовертера-дефібрилятора чи пристрою для ресинхронізаційної терапії. Їх та решту підключених дротів зазвичай видаляють після зашивання груднини в кінці хірургічного втручання. Іноді їх залишають для подальшого видалення, що зазвичай не має негативних наслідків.

Потім донорське серце вшивається за допомогою бікавальної методики. Більшість центрів застосовують бікавальну техніку для виконання трансплантації серця (тобто для венозної канюляції верхню порожнисту вену [ВПВ] і нижню порожнисту вену [НПВ] канюлюють окремо). Щойно розпочато ШК, на ВПВ та НПВ накладають фіксуючі шнури, щоб ізолювати кровотік від правого передсердя (ПП). Після резекції всього ПП реципієнта накладають анастомози на порожнисті вени, які окремо створюють з верхньою та нижньою порожнистими венами донора (Blanche et al., 1994; Dreyfus et al., 1991). В рамках

цієї бікавальної методики залишають мінімальну манжету лівого передсердя (ЛП) реципієнта, що оточує легеневі вени, для полегшення реконструкції ЛП. Якщо забір органів не включав резекцію легень донора, може залишитися достатньо інтактної тканини ЛП донора, щоб зробити майже повну резекцію ЛП реципієнта. Легеневі вени реципієнта розділяють, щоб створити анастомоз зі стінкою ЛП донора (Blanche et al., 1994). Встановлюються епікардіальні електроди для кардіостимуляції. Пацієнта відлучають від апарату штучного кровообігу. Встановлюють торакостомічні дренажні трубки і закривають стернотомічну рану.

Порівняно з класичною двопередсердною хірургічною методикою, переваги бікавального методу включають зниження частоти дисфункції синусового вузла і, таким чином, зниження частоти брадикардії (Wellmann et al., 2017), покращення післяопераційної функції атріовентрикулярного (AV) клапана, зниження частоти трикуспідальної регургітації, а також зменшення розміру ЛП (Dell'Aquila et al., 2012; Wartig et al., 2014). Ці фактори можуть покращити загальну функцію трансплантата. Однак недоліком бікавальної методики є те, що вона може вимагати більшого часу перетиснення аорти, ніж біатріальний підхід.

1.1.2. Основні ускладнення, що виникають при ТС.

До інтраопераційних та ранніх постопераційних ускладнень процедури ТС належать наступні:

- Первинна дисфункція графта
- За правошлуночковим типом
- За лівошлуночковим типом
- Змішана
- Кровотеча
- Вазоплегія
- Надгостре та гостре відторгнення
- Повітряна/ тромбоемболія
- Інфаркт міокарду

- Реакція на протамін
- Гостра недостатність тристулкового клапана
- Гостра недостатність клапана ЛА

Питанню огляду літератури щодо проблеми первинної дисфункції графта присвячений розділ 1.2.

Що стосується периопераційної кровотечі при ТС, то потреба в переливанні крові коливається від 40 до 90% (Tempe & Khurana, 2018). Така поширеність гемотрансфузій пояснюється декількома факторами. По-перше, анемія є найпоширенішим гематологічним захворюванням у пацієнтів з СН, а низький рівень гемоглобіну перед серцево-судинною операцією пов'язаний з підвищеною захворюваністю та післяопераційними ускладненнями, такими як підвищений ризик післяопераційної ниркової дисфункції та перебування в лікарні понад сім днів (Toledo-González et al., 2024). Велика частка цих пацієнтів мають доопераційну коагулопатію, викликану прийомом варфарину, антитромбоцитарних препаратів, прямих оральних антикоагулянтів (Bartoszko & Karkouti, 2021). ШК викликає прокоагулянтний стан, який сприяє прогеморагічній ситуації (через споживання факторів коагуляції та тромбоцитів), що посилюється гемодилуцією та активацією фібринолізу (Toledo-González et al., 2024). Іншими порушеннями, відповідальними за високу частоту кровотеч як у всіх кардіохірургічних пацієнтів, так і при ТС зокрема, є тромбоцитопенія та тромбоцитарна дисфункція, які викликані як медикаментами, так і морбідним станом пацієнтів з термінальною стадією СН (Mujib et al., 2015).

Вазоплегія – це як стан вазодилатації, що призводить до стійкої гіпотензії, метаболічного ацидозу та низького системного судинного опору. У когорті з 311 пацієнтів Patarroyo та співавт. повідомили про 11 % випадків вазоплегії після ТС та визначили, що високий індекс маси тіла (ІМТ), повторна стернотомія, тривалий час ШК, механічна підтримка кровообігу (МПК), передопераційний прийом аспіріну та захворювання щитовидної залози є можливими факторами ризику розвитку вазоплегії після ТС (Patarroyo et al., 2012). Вазоплегія при ТС є

складною клінічною ситуацією. Вазопресори, що застосовуються для лікування вазодилатації, можуть мати варіабельний вплив на судини малого кола кровообігу і в подальшому призводити до легеневої судини і згодом можуть призвести до або посилити ПШНД. МПК показана, якщо резистентна вазоплегія розвинулась на тлі тяжкої дисфункції трансплантата, оскільки можливість негайного відновлення функції трансплантата у цій ситуації є малоюмовірною, оскільки можливість негайного відновлення функції трансплантата є малоюмовірною (Harjola et al., 2016).

Надгостре відторгнення – це опосередкована антитілами важка імунологічна відповідь, що спостерігається при негайній реперфузії донорського органу у реципієнтів з високими титрами специфічних донорських антитіл. Цей процес був вперше описаний при швидкому руйнуванні трансплантата після ксенотрансплантації (Kissmeyer-Nielsen et al., 1966). Високі титри попередньо сформованих антитіл можуть фіксувати комплемент при зв'язуванні з ендотеліальними антигенами трансплантата і призводити до запальних змін з дифузним тромбозом і некрозом тканин. Незважаючи на те, що для діагностики гострого відторгнення використовують довільний період перших 24 год після реперфузії, слід мати на увазі, що коли використовують індукційну імуносупресивну терапію (а вона застосовується у переважній більшості випадків), то при цьому така реакція може бути відтермінована на пізніший періопераційний період (Rose, 2002). Надгостре відторгнення пов'язано з високою смертністю, і, на щастя, рідко зустрічається в сучасну епоху трансплантології. Сучасна практика трансплантації ґрунтується на виявленні алосенсибілізованих реципієнтів і запобіганні надгострому відторгненню шляхом використання донорських органів з негативною пробою на перехресну сумісність (cross-match).

Гостре відторгнення – імунологічна реакція проти трансплантата під час післяопераційного періоду, що може бути опосередкована антитілами або імунокомпетентними клітинами. Гостре клітинне відторгнення (ГКВ, (acute cellular rejection, ACR)) зустрічається частіше, ніж антитілоопосередковане

відторгнення (АОВ, (antibody mediated rejection (AMR)). Диференційна діагностика проводиться за гістопатологічною картиною (Subramaniam & Sakai, 2017). Клінічна картина відторгнення є нечіткою, при ній може спостерігатись гемодинамічні розлади різного ступеню важкості (Kobashigawa, 2017). Крім того, раннє відторгнення у багатьох пацієнтів протікає безсимптомно, що ускладнює прийняття клінічних рішень. Ризик відторгнення є найвищим у перші 6 місяців, тому в цей період частіше проводять контрольні ендоміокардіальні біопсії (ЕМБ). Варто запідозрити відторгнення якщо первинна дисфункція графта (трансплантата) не минає на тлі підтримуючої терапії протягом 2-3 днів, а також при незрозумілих порушеннях гемодинаміки у ранньому післяопераційному періоді. Лікування ГКВ зазвичай включає схеми із застосуванням високих доз метилпреднізолону та антилімфоцитарних препаратів, таких як тимоглобулін. При АОВ застосовують імуносорбції та імуноглобулін G у дозі 2 грами на кілограм. При тяжкому відторгненні, що загрожує життю, застосовують МПК, а рішення про встановлення довготривалого допоміжного пристрою, наприклад пристрою підтримки лівого шлуночка (ППЛШ, (left ventricular assist device, LVAD)) приймається, якщо лікування проти відторгнення не покращує функцію трансплантата. Ретрансплантація в таких ситуаціях пов'язана з дуже високим ризиком смертності і зазвичай не розглядається.

При ТС часто спостерігається емболія як коронарних судин, так і судин великого кола кровообігу (системна емболія) (Riberi et al., 2011). Емболія коронарних судин проявляється слабкістю серцевої діяльності (від легкого ступеню аж до інфаркту). Найчастішим проявом системної емболії є церебральна дисфункція з наступними неврологічними розладами різного ступеню вираженості (Groppe & Miller, 2020). Частота системної емболії імовірно недооцінена, та, згідно даних літератури, коливається від 2 до 15% (Derumeaux et al., 1995). У більшості пацієнтів з внутрішньосерцевими тромбами відсутні будь-які симптоми. Причиною їх утворення може бути збільшене ліве передсердя (внаслідок зшивання передсердя донора та реципієнта), наявність неконтракційної частини передсердя, асинхронія між передсердям донора та

реципієнта, а також часте застосування прокоагулянтних препаратів (Bouchart, 1997).

Протамін залишається основним засобом, що використовується з метою реверсії гепаринової антикоагуляції навіть після 60 років застосування. Гострі реакції на введення протаміну можна клінічно класифікувати на три окремі підтипи. При реакціях I типу спостерігається значна гіпотензія після введення протаміну, яка, ймовірно, є вторинною по відношенню до вивільнення гістаміну. Реакції типу II є переважно алергічними і можуть бути поділені на справжні анафілактичні (тип ІА) та анафілактоїдні реакції (ранні ІВ та пізні ІС). Гостра легенева гіпертензія (ЛГ) після прийому протаміну класифікується як реакція типу III (Gropper & Miller, 2020). Клінічний діагноз гострої ЛГ встановлюється, коли незабаром після введення протаміну спостерігається раптове підвищення тиску в легеневій артерії та пов'язані з цим недостатність ПШ і гіпотензія. Системна гіпотензія розвивається через недостатнє наповнення ЛШ внаслідок дисфункції правого шлуночка. Інколи спостерігається також бівентрикулярна недостатність. Це рідкісне ускладнення, і справжня частота його виникнення та патофізіологічні основи не до кінця зрозумілі. Вважається, що гостра ЛГ опосередковується як імунологічними, так і неімунологічними факторами. Фактори ризику реакцій на протамін включають попередню наявність ЛГ в анамнезі, вторинну по відношенню до клапанної хвороби серця, попередній вплив протаміну при застосуванні інсуліну, вазектомію та алергію на рибу (Pannu et al., 2016).

Недостатність тристулкового клапану (ТК) є найпоширенішою клапанною аномалією після трансплантації серця. Частота її виникнення варіює в широких межах від 19% до 84%, залежно від визначення вираженої недостатності ТК, часу встановлення діагнозу, та хірургічної техніки, що застосовувалась під час трансплантації. Описано численні фактори ризику розвитку значущої недостатності ТК, серед яких легенева гіпертензія, використання біатріальної техніки ТС, дилатація правого шлуночка, несумісність розмірів донорського серця до реципієнта, відторгнення графта, пошкодження внаслідок

ендоміокардальних біопсій. Також при ТС нерідко виникають інші типи клапанної дисфункції, зокрема недостатність клапану легеневої артерії (42%) та мітрального клапану (32%). Недостатність ТК є динамічним захворюванням, та її частота і тяжкість перебігу з часом зростають. Розвиток значної недостатності ТК асоціюється зі збільшенням захворюваності та смертності. Хоча більшість пацієнтів добре піддаються медикаментозному лікуванню, невелика частина з них з часом потребує хірургічного втручання (Wong et al., 2008; Zipes et al., 2019). Незважаючи на те, що деякі автори підтримують трикуспідальну аннулопластику (Brown et al., 2004), її доцільність повинна бути індивідуалізована залежно від встановленої етіології, погіршення гемодинаміки внаслідок ТР і потенційної оборотності функціональної ТР. Такі заходи, як уникнення об'ємного перевантаження неспроможного ПШ та лікування ЛГ, повинні бути розпочаті періопераційно для зменшення тяжкості недостатності ТК. Черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕХО) відіграє критично важливу роль у прийнятті цього рішення, виявляючи значну недостатність на ТК і зміни геометрії ПШ (Subramaniam & Sakai, 2017).

1.2. Характеристика первинної дисфункції графта в цілому та правошлуночкової недостатності (ПШНд) зокрема у періопераційному періоді при ТС.

1.2.1. Характеристика первинної дисфункції графта в цілому.

Варіанти класифікації ПДГ. Проблеми з наявними класифікаціями. Застосована класифікація ПДГ. Шкала інотропів та вазопресорів.

Первинна дисфункція графта (ПДГ) є одним із найсерйозніших ускладнень після трансплантації серця (ТС), що характеризується гострою неспроможністю трансплантованого органу забезпечувати адекватну гемодинамічну функцію в ранньому післяопераційному періоді. Згідно з консенсусом Міжнародного товариства трансплантації серця та легенів (ISHLT) від 2014 року, ПДГ визначається як дисфункція серця, що виникає протягом перших 24 годин після операції, не пов'язана з іншими причинами, такими як надгостре відторгнення,

хірургічні ускладнення чи сепсис (Таблиця 1.1. та 1.2.) (Kobashigawa et al., 2014). Цей стан може проявлятися як лівошлуночкова (ПДГ-ЛШ), правошлуночкова (ПДГ-ПШ) або бівентрикулярна недостатність (входить до ПДГ-ЛШ згідно класифікації ISHLT).

Таблиця 1.1.

Класифікація дисфункції графта

Класифікація дисфункції графта	
1. Первинна дисфункція графта (ПДГ):	а. ПДГ-лівого шлуночка (ПДГ-ЛШ): Включає лівошлуночкову та бівентрикулярну дисфункцію. б. ПДГ-правого шлуночка (ПДГ-ПШ): Включає ізольовану правошлуночкову недостатність.
2. Вторинна дисфункція графта: має місце у випадку чіткої причини дисфункції графта (наприклад, надгостре відторгнення, легенева гіпертензія, хірургічні ускладнення).	

Таблиця 1.2.

Ступені важкості первинної дисфункції графта (ПДГ)

Ступені важкості первинної дисфункції графта (ПДГ)*		
1. ПДГ - ЛШ:	<i>Легка ПДГ-ЛШ</i>	ФВЛШ** $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або
	(необхідна наявність одного з наступних критеріїв):	Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм рт. ст., ТЗЛК > 20 мм рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години, та вимагає низьких доз інотропів.
	<i>Помірна ПДГ-ЛШ</i> (необхідна наявність одного критерію з I та одного критерію з II):	I. Один з наступних критеріїв: ФВЛШ $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм рт. ст., ТЗЛК > 20 мм рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години

		II. Один з наступних критеріїв: Високі дози інотропів – > 10 балів за Шкалою Інотропів та Вазопресорів*** Встановлення ВАБК** (не залежно від доз інотропів).
	<i>Важка ПДГ-ЛШ</i>	Залежність від пристрою механічної підтримки кровообігу, спрямованого на лівошлуночкову або бівентрикулярну підтримку, включаючи ЕКМО, LVAD**, BiVAD**, за винятком ВАБК**.
2. ПДГ - ПШ:	Діагноз вимагає або I та II, або ж лише III:	I. Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м² II. ТПГ < 15 мм. рт. ст., та/або ТЛАсис < 50 мм. рт. ст. III. Потреба у RVAD**

Примітки:

*Діагноз повинен бути встановленим протягом 24 годин з моменту закінчення операції ТС.

**ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, LVAD – left ventricular assist device / пристрій підтримки лівого шлуночка, RVAD – right ventricular assist device / пристрій підтримки правого шлуночка, BiVAD – biventricular assist device / пристрій бівентрикулярної підтримки.

***Шкала інотропів та вазопресорів (ШІВ)– добутамін (x1), допамін (x1), мілринон (x10), адреналіну гідрохлорид (x100), норадреналіну гідротартрат (x100), доза кожного з препаратів у мкг/кг/хв.

Проте, виходячи з описаного вище визначення ПДГ та її класифікації спостерігається ряд проблем та неточностей. Найперше, що кидається у вічі –

відсутність розподілу на ступені важкості ПДГ-ПШ. Автори вказують лише, що будь-яка ПДГ-ПШ є важкою, тому такого розділення на ступені важкості не було зроблено. Проте у клінічній практиці такий поділ є потрібним. Цю проблему зробили спробу вирішити Alam et al. (2020), запропонувавши розподілити ПДГ-ПШ за ступенями важкості (Таблиця 1.3.).

Таблиця 1.3.

Розподіл ПДГ-ПШ за ступенями важкості

ПДГ-ПШ	Гемодинаміка	Критерії та тривалість
Легка	ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ²	Без інотропів, чи на низьких дозах інотропів протягом < 72 годин після закінчення ТС
Помірна	ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ²	Ескалація інотропів, чи неможливість відлучити від інотропів протягом > 72 годин після закінчення ТС
Важка	Потреба у RVAD у будь-який час	

Не зважаючи на те, що було запропоновано поділ ПДГ-ПШ на ступені важкості, залишився ряд інших питань, пов'язаних з таким визначенням ПДГ-ПШ.

- У обох класифікаціях чітко вказано, що важка ПДГ-ПШ вимагає RVAD, в той час як в деяких лікувальних установах, в тому числі і в Україні, така технологія є недоступною, при чому не тільки в економічному плані, вона навіть станом на 2025 рік не є зареєстрованою в Україні. Тому при важкій ПШНд загалом, та при ПДГ-ПШ зокрема успішно застосовується ЕКМО, що виходить за межі запропонованих критеріїв.

- Повсюдно спостерігається тенденція до більш ліберального застосування ЕКМО (Listijono et al., 2011), що, відповідно до класифікації ISHLT,

буде вважатись важкою ПДГ-ЛШ, навіть у тих випадках, де це не відповідає дійсності.

- Що стосується такого параметру, як $CI < 2$ л/хв/м², то по-перше, якщо щодо ПДГ-ЛШ критерії ISHLT вказують, що така гемодинаміка має триматись щонайменше годину, то щодо ПДГ-ПШ такі уточнення відсутні. Виникає питання, починаючи з якого моменту потрібно вимірювати CI, та скільки повинні триматись такі параметри. Адже найскладніший період для щойно трансплантованого серця якраз починається з моменту інтраопераційного відлучення від апарату штучного кровообігу. У цей критичний момент вищезазначені гемодинамічні параметри, які відповідають помірній ПДГ-ПШ в нашій практиці зустрічаються у більшості випадків. З іншого боку, з нашого досвіду часто бачимо, що у клінічній практиці CI на момент виїзду у ВІТ рідко є нижчим за < 2 л/хв/м². Проте, дози міметиків є досить високими. Тому Alam et al (2020) дуже влучно запропонували орієнтуватись на дози симпатоміметиків та вазопресорів при визначенні ступеню важкості ПДГ-ПШ. З іншого боку, хоч і практичні лікарі мають у своєму розпорядженні Шкалу інотропів та вазопресорів (ШІВ) (Belletti et al., 2021), проте специфічна кількість балів за цією шкалою, яка відповідатиме низьким, середнім, та високим дозам симпатоміметиків не є стандартизованою, вона відрізняється у різних установ та авторів. Окрім цього, в нашій практиці для ТС в переважній більшості випадків потрібні вищі дози симпатоміметиків та вазопресорів, ніж для звичайних кардіохірургічних операцій. Тому доцільно використовувати саме ті межі у кількості балів Шкали Інотропів, які будуть відповідати практиці окремо взятого лікувального закладу.

- В клінічній практиці, лікувальні заклади відрізняються між собою у своїх підходах до використання катетеру в ЛА, при цьому у деяких випадках його не використовують у всіх випадках ТС (Kędziora et al., 2021). У такій ситуації постає потреба діагностувати ПДГ за відсутності КЛА (катетеру в ЛА). Пацієнти також часто потребують інотропної підтримки протягом тривалого часу, тоді, коли КЛА вже видалено.

- При ПДГ-ПШ та гострій дилатації ПШ внаслідок міжшлуночкових взаємодій спостерігається стиснення ЛШ, та, як наслідок, підвищується ТЗЛК, інколи до значень 16-18 мм. рт. ст., що не враховується в рамках поточного визначення ПДГ (Kaveevorayan et al., 2023). В даному випадку важливо також враховувати ультразвукову картину для проведення правильної диференційної діагностики між типами ПДГ.

- Важливо також, що Alam et al. (2020) піднімають питання щодо того, щоб не виносити тиск у ЛА як параметр, що унеможлиблює встановлення діагнозу ПДГ-ПШ. Адже у реальній клінічній практиці, така вторинна дисфункція ПШ нічим не відрізнятиметься від первинного ураження – буде мати ті самі діагностичні критерії та лікувальні заходи.

Зважаючи на описані вище деталі проблеми визначення та класифікації ПДГ, нами було прийнято рішення для діагностики та стратифікації ПДГ використовувати у подальшій роботі визначення ISHLT (Kobashigawa et al., 2014) з модифікаціями, запропонованими Alam et al. (2020). Враховуючи відсутність RVAD в Україні, цей параметр було замінено на ЕКМО, встановлений з приводу ПШНд.

Варто також окремо зупинитись на темі Шкали інотропів та вазопресорів (ШІВ, VIS – vasoactive inotropic score), та навести пропоновані коефіцієнти для усіх застосовуваних вазоактивних та інотропних препаратів (Таблиця 1.4.). Потрібно зауважити, що, зважаючи на те, що ця ідея не є новою, вона постійно змінюється, до неї додаються нові препарати та їх коефіцієнти (Belletti et al., 2021).

Таблиця 1.4.

Шкала Інотропів та Вазопресорів (версія 2020 року)

ШІВ 2020р				
10000	* дозу	Вазопресину	Од/кг/хв	+
100	* дозу	Адреналіну	мкг/кг/хв	+
100	* дозу	Норадреналіну	мкг/кг/хв	+

50	* дозу	Левосимендану	мкг/кг/хв	+
25	* дозу	Олпринону	мкг/кг/хв	+
20	* дозу	Метиленового синього	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Мілринону	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Фенілефрину	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Терліпресину	мкг/хв	+
0.25	* дозу	Ангіотензину II	нг/кг/хв	+
1	* дозу	Добутаміну	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Допаміну	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Еноксимону	мкг/кг/хв	

Частота ПДГ варіює залежно від досліджень і критеріїв діагностики, але за даними реєстру ISHLT вона становить від 7% до 30% серед усіх реципієнтів ТС (Stehlik et al., 2010). (Russo et al., 2010) повідомляють, що приблизно 20% випадків ПДГ асоціюються з високою летальністю, особливо якщо потрібна механічна підтримка кровообігу, така як екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). Найвищий ризик спостерігається протягом перших 30 днів після трансплантації, коли ПДГ є провідною причиною ранньої смертності, складаючи до 36% випадків (Trulock et al., 2007).

ПДГ характеризується кількома ключовими особливостями. По-перше, це гетерогенність проявів: від легкої дисфункції, що вимагає лише інотропної підтримки, до тяжкої форми з необхідністю механічної вентиляції або циркуляторної підтримки (Kobashigawa et al., 2014). По-друге, етіологія ПДГ є багатофакторною, включаючи ішемічно-реперфузійне ушкодження, субоптимальний захист міокарду під час трансплантації, тривалий час ішемії та вплив донорських і реципієнтських факторів (Russo et al., 2010). Наприклад, тривалість холодової ішемії понад 4 години значно підвищує ризик ПДГ, особливо у реципієнтів із супутньою легеневою гіпертензією (Trulock et al., 2007).

Діагностика ПДГ базується на клінічних, гемодинамічних та ехокардіографічних даних. ISHLT класифікує ПДГ-ЛШ на три ступені тяжкості: легкий (інотропна підтримка), помірний (високі дози інотропів) і тяжкий (механічна підтримка), що дозволяє стандартизувати підходи до оцінки та лікування (Kobashigawa et al., 2014). Однак, попри ці критерії, ПДГ залишається складною для передбачення та профілактики через її багатофакторну природу та варіабельність проявів.

Рання дисфункція трансплантата є однією з основних ідентифікованих причин смертності в перші 3 роки після трансплантації серця (Lund et al., 2013) і клінічно проявляється протягом 24 годин після перфузії трансплантата. Вона пов'язана зі зниженням ранньої та пізньої виживаності, що вказує на важливість швидкої діагностики та лікування дисфункції трансплантата (Kobashigawa et al., 2014).

Отже, ПДГ є критичним ускладненням ТС, що потребує подальшого вивчення для оптимізації стратегій менеджменту. Хоча лівошлуночкова форма ПДГ була предметом численних досліджень, правошлуночкова форма залишається менш дослідженою, незважаючи на її значний внесок у післяопераційну смертність. Це підкреслює необхідність розробки цільових терапевтичних підходів, таких як запропонований у даній роботі анестезіологічний протокол.

1.2.2. Особливості анатомії та фізіології правого шлуночка, його відмінності від лівого шлуночка, та передумови до його переважного ураження при процедурі ТС. Міжшлуночкові взаємодії, та вплив цього явища на інтерпретацію показників катетера в ЛА.

Правий шлуночок (ПШ) і лівий шлуночок (ЛШ) серця мають суттєві анатомічні та фізіологічні відмінності, які впливають на їхню функцію та вразливість до патологічних станів, зокрема під час трансплантації серця (ТС). ПШ є тонкостінною камерою з нижчим внутрішньопорожнинним тиском, призначеною для перекачування крові в мале коло кровообігу з низьким

судинним опором (Haddad, Doyle, et al., 2008). На відміну від нього, ЛШ має товсті м'язові стінки та функціонує в умовах високого системного опору, що забезпечує кровопостачання великого кола кровообігу (Dell'Italia, 2012). Ці відмінності визначають різну реакцію шлуночків на стресові фактори, такі як ішемія чи підвищене постнавантаження.

Анатомічно ПШ має складну трикутну форму з тонкими стінками (2-3 мм у дорослих) і менш розвиненим м'язовим шаром порівняно з ЛШ, товщина якого становить 8-11 мм (Haddad, Doyle, et al., 2008). ПШ складається з трьох основних частин: притоку (вхідного тракту), трабекулярної зони та відтоку (інфундибулumu), що забезпечує його унікальну функцію як насоса низького тиску. Кровопостачання ПШ здійснюється переважно правою коронарною артерією, яка є вразливою до ішемії під час тривалого часу холодового збереження графта (Krishnan & Schmidt, 2015). ЛШ, навпаки, отримує кров від лівої коронарної артерії з більш розвиненою колатеральною мережею, що робить його менш чутливим до короточасних ішемічних ушкоджень.

Фізіологічно ПШ працює в умовах низького тиску (сistolічний тиск у легеневій артерії зазвичай становить 15-30 мм рт. ст.), тоді як ЛШ генерує тиск до 120-140 мм рт. ст. для системного кровообігу (Dell'Italia, 2012). ПШ є більш залежним від переднавантаження та чутливим до змін постнавантаження, що пояснюється його меншою здатністю адаптуватися до різких підвищень опору в легеневій артерії, наприклад, при легеневій гіпертензії (ЛГ) (Haddad, Doyle, et al., 2008). Ця фізіологічна особливість робить ПШ особливо вразливим у реципієнтів ТС із підвищеним легеневим судинним опором.

Передумови до переважного ураження ПШ при ТС пов'язані як із його анатомо-фізіологічними особливостями, так і з умовами самої процедури. По-перше, тривалий час холодової ішемії (понад 4 години) призводить до ішемічно-реперфузійного ушкодження, яке більше впливає на ПШ через його меншу м'язову масу та слабший захист від оксидативного стресу (Russo et al., 2010). По-друге, у реципієнтів із передопераційною ЛГ або субклінічними порушеннями легеневого кровотоку ПШ стикається з підвищеним постнавантаженням одразу

після трансплантації, що перевищує його адаптаційні можливості (Griepp et al., 1971). Наприклад, дослідження показали, що ЛГ із середнім тиском у легеневій артерії понад 35 мм рт. ст. асоціюється з 50% частотою правошлуночкової недостатності (ПШНд) після ТС (Zochios et al., 2017).

Іншим важливим фактором є ішемія правого шлуночка внаслідок емболізації коронарних артерій або субоптимального інтраопераційного захисту міокарду, що часто виникає під час ТС (Krishnan & Schmidt, 2015). Механічна обструкція в місці анастомозу легеневої артерії або невідповідність ваги донора та реципієнта (>20%) також можуть посилювати дисфункцію ПШ (Russo et al., 2010). На відміну від ЛШ, який краще справляється з ішемією завдяки своїй м'язовій масі та кровопостачанню, ПШ швидко декомпенсує в таких умовах, що призводить до гострої ПШНд із летальністю до 75% у тяжких випадках (Zochios et al., 2017).

Таким чином, анатомічна будова та фізіологічні особливості ПШ роблять його менш стійким до стресових факторів ТС порівняно з ЛШ. Ці характеристики, разом із специфічними умовами трансплантації, такими як ішемія, ЛГ і хірургічні ускладнення, створюють передумови для переважного ураження ПШ. Розуміння цих відмінностей є ключовим для розробки цільових стратегій менеджменту ПШНд, що є основною метою даного дослідження.

Міжшлуночкова (вентрикулярна) взаємодія — це гемодинамічне явище, що зумовлене спільною анатомічною «архітектурою» двох шлуночків: спільними міофібрилами, міжшлуночковою перегородкою та перикардом. Коли об'єм чи тиск у правому або лівому шлуночку змінюється, ці зміни безпосередньо віддзеркалюються у сусідній камері, внаслідок чого відбувається так званий “septal shift” — зміщення міжшлуночкової перегородки в бік меншого тиску. У критичних станах навіть мінімальне перевантаження правого шлуночка (ПШ) може суттєво обмежити діастолічне наповнення лівого шлуночка (ЛШ) і, відповідно, знизити серцевий викид (Petit & Vieillard-Baron, 2023).

Під час ШВЛ тиск у плевральній порожнині коливається синхронно з дихальним циклом, тому всі тискові показники КЛА слід реєструвати наприкінці

видиху (коли плевральний тиск найближчий до атмосферного). Підвищений позитивний тиск в кінці видиху (ПТКВ) (>10 см H_2O) може завищувати ТЗЛК у середньому на 2–4 мм рт. ст. навіть у відсутності дисфункції ЛШ, а зниження венозного повернення обмежує переднавантаження ПШ — фактор, що маскує справжню гіповолемію (Naeije & Badagliacca, 2017).

У реципієнтів після трансплантації серця рання дисфункція ПШ є частою і може маскувати підвищений тиск наповнення ЛШ, що критично для раннього виявлення ПДГ-ЛШ. Правильна інтерпретація даних КЛА із урахуванням міжшлуночкових взаємодій дозволяє своєчасно корегувати об'ємну терапію та вазоактивну підтримку, мінімізуючи ризик недооцінки як правошлуночкової, так і лівошлуночкової патології.

1.2.3. Термінологія. Дисфункція правого шлуночка. Правошлуночкова недостатність. Недостатність правих відділів серця. Дисфункція графта за правошлуночковим типом.

У літературі, присвяченій ТС та кардіохірургії, терміни, що описують патологічні стани правого шлуночка, можуть варіювати залежно від контексту, клінічних проявів і дослідницьких підходів. Розуміння та уніфікація термінології є важливими для чіткого визначення об'єкта дослідження, особливо коли йдеться про первинну дисфункцію графта (ПДГ) із переважним ураженням ПШ. У цьому підрозділі розглядаються основні терміни, їхні визначення та відмінності в контексті ТС.

Дисфункція правого шлуночка є широким поняттям, що охоплює будь-яке порушення скоротливої здатності ПШ, незалежно від етіології чи часу виникнення. Цей термін часто використовується для опису станів, коли ПШ не може забезпечити достатній серцевий викид у мале коло кровообігу, що підтверджується ехокардіографічними чи гемодинамічними показниками, такими як зниження фракції скорочення або підвищення центрального венозного тиску (Haddad, Doyle, et al., 2008). У контексті ТС дисфункція ПШ може бути як

первинною (пов'язаною з трансплантатом), так і вторинною (спричиненою легеневою гіпертензією чи іншими факторами).

Правошлуночкова недостатність (ПШНд) є більш специфічним терміном, який позначає клінічний синдром, що характеризується неспроможністю ПШ підтримувати адекватний кровообіг через підвищене постнавантаження, знижене переднавантаження або пряме ураження міокарда (Krishnan & Schmidt, 2015). У післяопераційному періоді ТС ПШНд часто асоціюється з високою летальністю (до 75% у тяжких випадках), особливо якщо потрібна механічна підтримка (Zochios et al., 2017). Цей термін підкреслює клінічну тяжкість стану та зазвичай застосовується до гострих ситуацій, таких як стан після трансплантації.

Недостатність правих відділів серця є ширшим поняттям, яке може включати не лише дисфункцію ПШ, а й патологію правого передсердя, тристулкового клапана чи судин малого кола кровообігу. У контексті ТС цей термін рідше використовується для опису первинних ускладнень трансплантата, але може застосовуватися до хронічних станів реципієнта до операції, наприклад, при застійній серцевій недостатності (Raina & Meeran, 2018). Відмінність полягає в тому, що недостатність правих відділів серця не завжди обмежується гострою фазою чи ізольованою дисфункцією ПШ.

Первинна дисфункція графта за правошлуночковим фенотипом (ПДГ-ПШ) є специфічним терміном, який застосовується до первинної дисфункції графта (ПДГ) у ранньому післяопераційному періоді ТС, коли ураження стосується переважно ПШ. Згідно з критеріями ISHLT (2014), ПДГ-ПШ діагностується за наявності ізольованої дисфункції ПШ (наприклад, зниження скоротливості на ехокардіографії) із нормальним функціонуванням лівого шлуночка протягом перших 24 годин після операції (Kobashigawa et al., 2014). Важливо зазначити, що ПДГ-ПШ діагностується виключно за відсутності вираженої легеневої гіпертензії, а саме систолічного тиску в ЛА < 50 мм рт.ст., або ж транспульмонарного градієнту (різниця між середнім тиском у ЛА та ТЗЛК, (ТПГ)) < 15 мм рт.ст. Цей стан відрізняється від ПШНд тим, що є прямим

результатом трансплантаційного процесу, наприклад, ішемічно-реперфузійного ушкодження чи субоптимального захисту міокарду, а не вторинних факторів (Russo et al., 2010).

Відмінності між цими термінами мають клінічне та дослідницьке значення. Наприклад, дисфункція ПШ може бути транзиторною і оборотною, тоді як ПШНд і дисфункція графта за правошлуночковим типом часто потребують інтенсивного лікування, включаючи інотропну підтримку чи ЕКМО (Barros et al., 2021). У контексті даного дослідження основна увага приділяється ПШНд як гострому синдрому, що охоплює дисфункцію графта за правошлуночковим типом, оскільки саме цей стан є ключовим ускладненням ТС, яке потребує вдосконалення анестезіологічного менеджменту.

Отже, уніфікація термінології дозволяє чітко окреслити предмет дослідження. У даній роботі під ПШНд розуміється гостра дисфункція ПШ у післяопераційному періоді ТС, що включає як первинні (ПДГ за правошлуночковим типом), так і вторинні прояви, спричинені умовами трансплантації. Цей підхід узгоджується з сучасними міжнародними стандартами та слугуватиме основою для розробки цільового протоколу лікування.

1.2.4. Основні причини розвитку ПШНд у гострому періопераційному періоді при ТС.

Правошлуночкова недостатність (ПШНд) у гострому періопераційному періоді трансплантації серця (ТС) є багатофакторним станом, що виникає внаслідок комбінації донорських, реципієнтських та інтраопераційних факторів. Цей стан суттєво погіршує ранні результати ТС, асоціюючись із високою летальністю (до 75% у тяжких випадках), що робить розуміння його причин критичним для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування (Zochios et al., 2017).

Однією з ключових причин є ішемічно-реперфузійне ушкодження, що виникає під час тривалого часу холодової ішемії трансплантата. Правий шлуночок є особливо вразливим до цього через його тонкі стінки та меншу

м'язову масу порівняно з лівим шлуночком. Тривалість ішемії понад 4 години значно підвищує ризик ПШНд, викликаючи оксидативний стрес і порушення функції міокарда (Russo et al., 2010). Наприклад, дослідження показали, що кожна додаткова година ішемії збільшує ймовірність первинної дисфункції графта на 20-30% (Trulock et al., 2007).

Легенева гіпертензія (ЛГ) у реципієнта є ще одним провідним фактором. Підвищений легеневий судинний опір (ЛСО), який часто зберігається у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю до ТС, створює надмірне постнавантаження для ПШ одразу після трансплантації. Згідно з історичними даними, ЛГ із середнім тиском у легеневій артерії понад 35 мм рт. ст. асоціюється з 50% частотою ПШНд (Griepp et al., 1971). (Krishnan & Schmidt, 2015) зазначають, що ПШ, на відміну від лівого шлуночка, має обмежену здатність адаптуватися до такого різкого підвищення опору, що призводить до гострої декомпенсації.

Субоптимальний інтраопераційний захист міокарду також відіграє значну роль. Під час ТС недостатнє охолодження чи нерівномірне введення кардіоплегічного розчину може призводити до "оглушення" міокарда ПШ, особливо якщо права коронарна артерія зазнає ішемії (Barros et al., 2021). Крім того, емболізація коронарних артерій повітрям або мікротромбами під час реперфузії може спричинити локальну ішемію ПШ, що ще більше погіршує його функцію (Russo et al., 2010).

Хірургічні фактори, такі як механічна обструкція в місці анастомозу легеневої артерії, також сприяють розвитку ПШНд. Навіть незначне звуження може підвищити тиск у легеневій артерії, перевантажуючи ПШ (Krishnan & Schmidt, 2015). Повторні стернотомії чи затискання аорти, які часто трапляються у реципієнтів із попередніми кардіохірургічними втручаннями, додатково ускладнюють ситуацію через запальні реакції та адгезії (спайки), що впливають на гемодинаміку (Zochios et al., 2017).

Невідповідність розмірів (ваги) донора та реципієнта (>20%) є ще однією причиною, що призводить до ПШНд. Занадто малий донорський орган може не

впоратися з підвищеним легеневим опором реципієнта, тоді як надмірно великий графт може створювати механічний тиск у грудній клітці, обмежуючи розправлення ПШ (Russo et al., 2010). Цей фактор особливо актуальний у випадках із реципієнтами, які мають ЛГ або ожиріння.

Гостре відторгнення графта у ранньому періоді, хоча й рідше, також може спричинити ПШНд через запальні процеси та порушення мікроциркуляції в міокарді ПШ. (Trulock et al., 2007) зазначають, що такі випадки частіше пов'язані з імуносупресивною терапією чи індивідуальною чутливістю реципієнта до донорського органу.

Нарешті, інтраопераційні гемодинамічні фактори, такі як надмірне введення рідини чи недостатня інотропна підтримка, можуть погіршити функцію ПШ. ПШ є особливо чутливим до перевантаження об'ємом, що призводить до розтягнення його стінок і зниження скоротливості (Haddad, Doyle, et al., 2008). (Barros et al., 2021) підкреслюють, що неоптимізований анестезіологічний менеджмент, наприклад, ігнорування показників черезстравохідної ехокардіографії, часто сприяє розвитку ПШНд.

Отже, основні причини ПШНд у гострому периопераційному періоді при ТС включають ішемічно-реперфузійне ушкодження, ЛГ, субоптимальний захист міокарду, хірургічні ускладнення, невідповідність розмірів графта, гостре відторгнення та гемодинамічні порушення. Ці фактори взаємодіють, створюючи складний патогенез, який потребує комплексного підходу до профілактики та лікування. Розуміння цих причин є основою для розробки цілеорієнтованої терапії, спрямованої на зниження частоти ПШНд, що є ключовою метою даного дослідження.

1.2.5. Катетеризація легеневої артерії як метод інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця. Переваги та недоліки методу.

Катетеризація легеневої артерії (КЛА) із використанням катетера Сван-Ганца є визнаним методом інвазивного моніторингу гемодинаміки в кардіохірургії, зокрема під час трансплантації серця. Цей метод дозволяє

оцінювати тиск у легеневій артерії, серцевий викид, центральний венозний тиск і опір судин малого кола кровообігу, що є критично важливим для раннього виявлення та менеджменту правошлуночкової недостатності у гострому періопераційному періоді (Haddad, Doyle, et al., 2008). У контексті ТС КЛА відіграє ключову роль у забезпеченні цілеорієнтованої терапії, спрямованої на оптимізацію функції правих відділів серця.

Однією з головних переваг КЛА є можливість прямого вимірювання гемодинамічних параметрів у реальному часі. Катетер Сван-Ганца дозволяє визначати тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), який відображає переднавантаження лівого шлуночка, а також середній тиск у легеневій артерії (СТЛА), що є маркером постнавантаження для ПШ (Krishnan & Schmidt, 2015). Ці дані допомагають виявляти підвищений легеневий судинний опір, який є частою причиною ПШНд у реципієнтів ТС із передопераційною легеневою гіпертензією (Zochios et al., 2017). Наприклад, СТЛА понад 35 мм рт. ст. корелює з високим ризиком гострої дисфункції ПШ, що дає змогу вчасно коригувати терапію.

Ще однією перевагою є оцінка серцевого викиду (СВ) методом термодилуції, що забезпечує точні дані про системну перфузію та функцію трансплантованого серця (Barros et al., 2021). Це особливо важливо в інтраопераційному періоді, коли ПШ може декомпенсуватися через ішемічно-реперфузійне ушкодження чи невідповідність розмірів графта. КЛА також дозволяє моніторити центральний венозний тиск (ЦВТ), який є прямим показником переднавантаження ПШ, допомагаючи уникнути перевантаження об'ємом, до якого ПШ є особливо чутливим (Haddad, Doyle, et al., 2008).

Крім того, КЛА сприяє ранньому виявленню ускладнень, таких як механічна обструкція в місці анастомозу легеневої артерії, що проявляється різким зростанням СТЛА (Krishnan & Schmidt, 2015). У поєднанні з черезстравохідною ехокардіографією (ЧСЕхо) КЛА забезпечує комплексну оцінку функції ПШ, що є основою для цілеорієнтованої терапії, наприклад, із

застосуванням інгальційного монооксиду азоту (iNO) чи інотропних засобів (Barros et al., 2021).

Незважаючи на свої переваги, КЛА має низку обмежень. По-перше, це інвазивна процедура, що пов'язана з ризиком ускладнень, таких як аритмії, травма легеневої артерії, інфекції чи тромбоемболія. Дослідження показали, що частота серйозних ускладнень становить 1-3%, що вимагає ретельного зважування ризиків і користі, особливо у критичних пацієнтів після ТС (Russo et al., 2010). По-друге, інтерпретація даних КЛА може бути ускладнена в умовах нестабільної гемодинаміки, наприклад, при масивній кровотечі чи гострому відторгненні графта, коли ТЗЛА може не точно відображати переднавантаження (Zochios et al., 2017).

Ще одним недоліком є залежність методу від правильного позиціонування катетера. Неправильне розміщення може призвести до хибних показників, наприклад, завищення ТЗЛА через надмірне заклинювання, що вводить в оману щодо стану ПШ (Krishnan & Schmidt, 2015). Крім того, КЛА не дає прямої інформації про скоротливість ПШ, що обмежує її діагностичну цінність без додаткових методів, таких як ЧСЕхо (Haddad, Doyle, et al., 2008).

Останнім часом використання КЛА піддається критиці через брак доказів, що вона суттєво покращує виживаність у порівнянні з менш інвазивними методами, такими як неінвазивний моніторинг чи ультразвук (Rajaram et al., 2013). Утім, у контексті ТС, де точність інтраопераційних даних є вирішальною для менеджменту ПШНд, КЛА залишається незамінним інструментом, особливо в поєднанні з іншими методами.

Катетеризація легеневої артерії є цінним методом інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця при ТС завдяки своїй здатності надавати прямі й точні дані про тиск і серцевий викид. Її переваги включають раннє виявлення ПШНд і можливість оптимізації терапії, однак інвазивність, ризик ускладнень і потреба в додаткових методах діагностики є суттєвими обмеженнями. У даному дослідженні КЛА розглядається як ключовий

компонент цілеорієнтованої терапії ПШНд, що підкреслює її актуальність для анестезіологічного менеджменту.

1.2.6. Черезстравохідна ехокардіографія як метод інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця.

Переваги та недоліки методу.

Черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕхо) займає центральне місце серед методів інтраопераційного моніторингу під час трансплантації серця, надаючи анестезіологам і хірургам можливість отримувати детальну інформацію про стан серцево-судинної системи в реальному часі. Цей метод дозволяє не лише спостерігати за загальною гемодинамікою, а й приділяти особливу увагу функціонуванню правих відділів серця, зокрема правого шлуночка (ПШ), що є вкрай важливим у контексті ТС.

Існує багато ознак ПШНд при ЧСЕхо, проте для анестезіологів найцікавішими та найбільш корисним мають бути ті ознаки, що їх можна швидко та легко отримати, без необхідності тривалого обрахунку або складних методик візуалізації. Саме тому в нашій роботі використовувались наступні ознаки ПШНд:

- глобальна гіпокінезія вільної стінки ПШ;
- акінезія середньої частини вільної стінки ПШ зі збереженням контрактильності верхівки ПШ;
- розмір ПШ > розмір ЛШ;
- базальний кінцево-діастолічний діаметр ПШ > 42 мм;
- середній діаметр ПШ > 35 мм;
- сплющення міжшлуночкової перетинки або парадоксальний вигин міжшлуночкової перетинки у ЛШ.

Однією з найвизначніших переваг ЧСЕхо є її здатність забезпечувати високоякісну, деталізовану візуалізацію правих відділів серця, зокрема правого шлуночка, що дозволяє анестезіологам і хірургам оцінювати його анатомічні та функціональні характеристики безпосередньо під час операції. Наприклад, ЧСЕхо дає змогу чітко визначити розміри ПШ, його скоротливу здатність, а

також рухливість стінок, що є критично важливим для своєчасного виявлення ознак ПШНД у реципієнтів ТС (Tan et al., 2019). Особливу увагу приділяють моніторингу функції тристулкового клапана, адже наявність або посилення тристулкової регургітації може свідчити про перевантаження ПШ тиском або об'ємом, що часто спостерігається у пацієнтів із передопераційною легеневою гіпертензією. Така інформація дозволяє команді оперативно коригувати терапію, наприклад, шляхом введення інотропних препаратів або легеневого вазодилататора, щоб підтримати функцію трансплантованого серця.

Ще однією суттєвою перевагою ЧСЕхо є її здатність оцінювати ключові гемодинамічні параметри за допомогою доплерівських технік, що робить її менш інвазивною альтернативою традиційним методам, таким як катетеризація легеневої артерії з використанням катетера Сван-Ганца. Зокрема, ЧСЕхо дозволяє вимірювати серцевий викид, швидкість кровотоку через клапани та тиск у легеневій артерії, що є життєво важливим для моніторингу стану реципієнта під час таких критичних етапів, як реперфузія трансплантата (Porter et al., 2015). Ці дані допомагають команді швидко адаптувати інтраопераційний менеджмент, наприклад, оптимізуючи об'ємне навантаження або коригуючи дозування медикаментів, щоб уникнути декомпенсації ПШ у момент відновлення кровообігу в донорському серці.

Важливо також відзначити безпеку ЧСЕхо як методу, що робить його ідеальним для тривалого інтраопераційного використання. Дослідження показують, що ризик серйозних ускладнень, таких як перфорація стравоходу чи значна кровотеча, є надзвичайно низьким, що дозволяє застосовувати ЧСЕхо протягом усієї операції без суттєвих побоювань щодо безпеки пацієнта (Hilberath et al., 2010). Крім того, ЧСЕхо забезпечує можливість динамічного спостереження за відповіддю серця на терапевтичні втручання, такі як введення інотропів чи вазодилаторів, що є особливо цінним у контексті ТС, де ПШ може бути вразливим до змін у постнавантаженні чи переднавантаженні.

Незважаючи на численні переваги, ЧСЕхо має певні обмеження, які необхідно враховувати під час її використання в інтраопераційному

моніторингу. Одним із найбільш значущих недоліків є її висока залежність від кваліфікації та досвіду оператора, який проводить процедуру і інтерпретує отримані зображення. Навіть незначні помилки у позиціонуванні зонда чи неправильна оцінка ехокардіографічних даних можуть призвести до пропуску критичних ознак ПШНд або хибного трактування гемодинамічної картини, що є особливо проблематичним у стресових умовах операційної під час ТС (Hahn et al., 2013). Для забезпечення точності цього методу потрібен високий рівень підготовки медичного персоналу, а також стандартизовані підходи до виконання та аналізу ЧСЕхо, що може бути проблемою у деяких клінічних установах.

Ще одним важливим аспектом є наявність певних протипоказань до використання ЧСЕхо, хоча вони й трапляються рідко серед реципієнтів ТС. До таких протипоказань належать патології стравоходу, наприклад, стриктури, варикозне розширення вен або попередні хірургічні втручання у цій зоні, що можуть підвищувати ризик ускладнень. Дослідження вказують, що частота таких ускладнень, як травма слизової оболонки стравоходу чи незначна кровотеча, становить до 0,5%, що, хоч і є низьким показником, все ж вимагає обережності при застосуванні методу (Hilberath et al., 2010). Ці ризики необхідно ретельно зважувати перед початком процедури, особливо у виснажених пацієнтів із супутніми захворюваннями.

Додатковим недоліком ЧСЕхо є її відносно менша точність у вимірюванні абсолютних гемодинамічних показників, таких як тиск заклинювання легеневої артерії, у порівнянні з інвазивними методами, наприклад, катетеризацією легеневої артерії. Це може створювати труднощі в ситуаціях, коли потрібні максимально точні дані для прийняття клінічних рішень, наприклад, при вираженій ПШНд або нестабільній гемодинаміці після реперфузії (Tan et al., 2019). У таких випадках ЧСЕхо часто потребує доповнення іншими методами моніторингу, щоб забезпечити повну картину стану серця та судин.

Нарешті, варто згадати, що доступність ЧСЕхо може бути обмеженою в деяких медичних закладах через високу вартість обладнання та необхідність у спеціалізованому персоналі, який здатен виконувати та інтерпретувати

результати цього методу. Це може ускладнити її широке впровадження, особливо в умовах обмежених ресурсів, де ТС і так є складною процедурою.

Черезстравохідна ехокардіографія є потужним і багатогранним інструментом для інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця під час трансплантації серця, пропонуючи неперевершену точність візуалізації та безпечний профіль застосування. Її численні переваги, такі як здатність до детального аналізу ПШ, оцінка гемодинамічних параметрів і підтримка терапевтичних рішень, роблять її незамінною для виявлення та менеджменту ПШНд у гострому периопераційному періоді. Водночас її недоліки, зокрема залежність від кваліфікації оператора, обмежена точність у деяких аспектах і потенційні ризики, підкреслюють необхідність інтеграції ЧСЕхо з іншими методами моніторингу, такими як катетеризація легеневої артерії, для досягнення оптимальних результатів. У рамках цього дослідження ЧСЕхо розглядається як фундаментальний елемент цілеорієнтованої стратегії менеджменту ПШНд, що дозволяє адаптувати терапію до специфічних потреб реципієнта при ТС.

1.2.7. Вплив анестезіологічного забезпечення на частоту виникнення ПШНд та її важкість у гострому периопераційному періоді.

Анестезіологічне забезпечення під час трансплантації серця відіграє вирішальну роль у підтримці стабільності серцево-судинної системи, особливо в гострому периопераційному періоді, коли ризик розвитку правошлуночкової недостатності (ПШНд) є надзвичайно високим. ПШНд є одним із найсерйозніших ускладнень ТС, яке може призводити до значного підвищення летальності, якщо не буде вчасно виявлено та скориговано. Частота виникнення ПШНд коливається від 20% до 50% у реципієнтів ТС, залежно від передопераційного стану легеневої судинної системи, якості донорського серця та стратегії анестезіологічного менеджменту.

Анестезіологічний менеджмент впливає на ПШНд через кілька ключових механізмів, включаючи регуляцію системного та легеневого судинного опору, підтримку адекватної перфузії трансплантата та мінімізацію ішемічно-

реперфузійного ушкодження. Наприклад, використання інгаляційних анестетиків, таких як севофлуран, а також iNO чи небулізованого мілринону може сприяти зниженню легеневого судинного опору завдяки їхнім вазодилатаційним властивостям, що полегшує роботу ПШ у реципієнтів із передопераційною легеневою гіпертензією (Denault et al., 2017). Це особливо важливо в гострий периопераційний період, коли адаптація донорського серця до підвищеного постнавантаження може бути ускладненою через тривалу ішемію під час транспортування органа.

Іншим важливим аспектом є вибір інотропних і вазопресорів, які застосовуються для підтримки гемодинаміки під час і після відключення апарату штучного кровообігу. Наприклад, мілринон, фосфодіестеразний інгібітор, не лише посилює скоротливість ПШ, але й знижує легеневий судинний опір, що може зменшити частоту та важкість ПШНД у порівнянні з такими агентами, як добутамін, які мають менш виражений вплив на легеневу циркуляцію (Neethling et al., 2020). Водночас надмірне використання вазопресорів, таких як норадреналін, може підвищувати системний судинний опір і опосередковано погіршувати функцію ПШ через збільшення постнавантаження, що підкреслює необхідність ретельного титрування таких препаратів.

Інтраопераційний моніторинг, зокрема черезстравохідна ехокардіографія та катетеризація легеневої артерії, також відіграє ключову роль у зниженні частоти ПШНД. ЧСЕхо дозволяє анестезіологам у реальному часі оцінювати розміри ПШ, його скоротливість і наявність тристулкової регургітації, що дає змогу швидко коригувати терапію, наприклад, шляхом введення інгаляційного оксиду азоту (iNO) для зниження легеневого опору (Tan et al., 2019). Такі стратегії моніторингу та цілеспрямованого втручання можуть суттєво зменшити ймовірність декомпенсації ПШ у критичний момент реперфузії.

Анестезіологічні фактори можуть як зменшувати, так і посилювати ризик ПШНД залежно від їхньої реалізації. Наприклад, неадекватна вентиляційна стратегія, зокрема надмірний позитивний тиск при вентиляції, може підвищувати тиск у легеневій циркуляції, що негативно позначається на функції

ПШ у реципієнтів із уже наявною легеневою гіпертензією. Аналогічно, недостатня інфузійна терапія або надмірне введення рідин може призводити до об'ємного перевантаження ПШ, що є особливо небезпечним у перші години після ТС, коли донорське серце ще адаптується до нового гемодинамічного середовища (Barros et al., 2021).

Дослідження показують, що збалансований підхід до анестезії, який включає комбінацію низьких доз опіоїдів із інгаляційними агентами, може бути більш сприятливим для зниження частоти ПШНд (Groppe & Miller, 2020; Harjola et al., 2016). Крім того, тривалість ішемії донорського серця, яка частково залежить від анестезіологічної підготовки до реперфузії, є ще одним фактором, що впливає на тяжкість ПШНд, оскільки тривала ішемія погіршує скоротливу здатність ПШ.

Анестезіологічне забезпечення має прямий і багатогранний вплив на частоту виникнення та клінічну важкість ПШНд у гострому периопераційному періоді після ТС. Вибір анестетиків, інотропних агентів, стратегій вентиляції та моніторингу може як сприяти стабільності ПШ, так і посилювати ризик його декомпенсації, залежно від того, наскільки ретельно ці фактори адаптовані до індивідуальних особливостей реципієнта та донорського серця. Оптимізований підхід, що включає використання ЧСЕхо, легеневі вазодилататори та цілеорієнтовану терапію, дозволяє значно знизити частоту ПШНд і покращити результати ТС. У рамках цього дослідження анестезіологічний менеджмент розглядається як ключовий елемент у профілактиці та лікуванні ПШНд, що потребує подальшого вдосконалення протоколів для підвищення виживаності пацієнтів.

Висновки до розділу 1

Периопераційні ускладнення залишаються критичним фактором, що обмежує результати ТС. Основними з них є: первинна дисфункція графта (ПДГ), правошлуночкова недостатність (ПШНд), кровотечі, відторгнення трансплантата, вазоплегія та клапанні дисфункції. Частота виникнення ПДГ,

особливо правошлуночкового типу, досягає 30% і є провідною причиною ранньої післяопераційної летальності.

Правошлуночкова недостатність є найбільш вразливою формою ПДГ. Вона виникає внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей ПШ, його високої чутливості до перевантаження тиском та ішемії, особливо при наявності легеневої гіпертензії у реципієнта. Частота ПШНД коливається від 20% до 50%, а летальність у тяжких випадках перевищує 70%.

Ключові фактори ризику ПШНД:

- тривалий ішемічний час трансплантата (>4 год),
- наявність легеневої гіпертензії або підвищеного PVR,
- невідповідність розмірів донора і реципієнта (>20%),
- емболія легеневої артерії, субоптимальний захист міокарда,
- неадекватна інтраопераційна інфузійна або інотропна підтримка.

Методи моніторингу, такі як катетеризація легеневої артерії та черезстраховідна ехокардіографія, мають вирішальне значення для раннього виявлення ознак ПШНД і надання цілеспрямованої терапії, зокрема — застосування легеневих вазодилататорів, мілринону або ЕКМО у тяжких випадках.

Анестезіологічне забезпечення має прямий вплив на частоту та вираженість ПШНД. Застосування севофлурану, iNO, збалансованої інотропної підтримки, оптимальної вентиляції та раннього моніторингу з використанням ЧСЕхо і КЛА дозволяє суттєво зменшити частоту критичних ускладнень.

Уніфікація термінології правошлуночкових уражень (ПШНД, ПДГ-ПШ, дисфункція ПШ) є важливою для адекватної стратифікації пацієнтів, стандартизації підходів до лікування і порівняння результатів між дослідженнями.

Існує потреба у вдосконаленні протоколів анестезіологічного менеджменту, орієнтованих на підтримку ПШ, з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта, параметрів гемодинаміки та функціонального стану трансплантата.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

У рамках дослідження проаналізовано 111 випадків трансплантації серця (ТС), які були проведено командою з трансплантації серця ДУ «Інститут серця МОЗ України» впродовж 2019-2024 рр.

Протокол даного дослідження було розглянуто та схвалено на засіданні вченої ради хірургічного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та Локальною етичною комісією ДУ «Інститут Серця МОЗ України». На участь у дослідженні хворі давали письмову згоду.

У всіх випадках процедура ТС виконувалась за бікавальною методикою. Всі реципієнти відносились до класу IV-V за класифікацією фізичного статусу пацієнтів Американського товариства анестезіологів (ASA).

Було обрано наступні критерії включення в дослідження:

- Пацієнти, яким виконано ортотопічну трансплантацію серця;
- Для проспективної групи — підписана інформована згода на участь у дослідженні;
- Для ретроспективної групи — наявність повної документації та відсутність юридичних перешкод для використання даних;

Критерії виключення з дослідження були наступні:

- Пацієнти, що не надали інформовану згоду на участь у проспективній частині дослідження;
- Неповна або некоректна медична документація в ретроспективній групі (відсутність ключових показників, необхідних для оцінки ПШНд (даних катетеризації легеневої артерії);
- Наявність інтраопераційних ускладнень хірургічного характеру, таких як неконтрольована кровотеча, перегинання легеневої артерії.

- Наявність у пацієнта важкої легеневої гіпертензії, а саме систолічного тиску у ЛА > 50 мм рт. ст., та/або транспульмонального градієнту > 15 мм рт. ст.

Кількість учасників дослідження була обмежена кількістю виконаних процедур трансплантації серця у визначений період. Тип дослідження: когортне з ретроспективною контрольною групою та проспективною експериментальною групою.

Усіх учасників дослідження ($n=111$) було розподілено на 2 групи – група А, ретроспективна, контрольна та група Б, проспективна, експериментальна. До групи А увійшло 50 пацієнтів, яким було виконано ТС у період з грудня 2019 до березня 2023 року. До групи Б увійшов 61 пацієнт, яким було виконано ТС у період з квітня 2023 року до березня 2025 року (Рис. 2.1.).

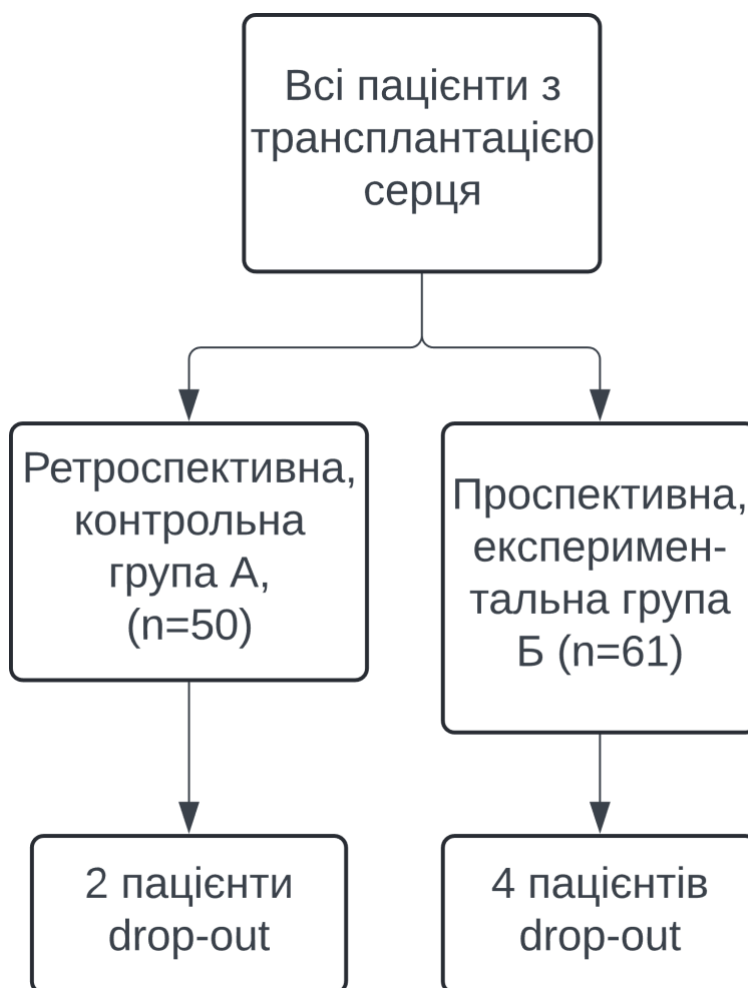


Рис 2.1. Групи пацієнтів. Drop-out – «випадання» пацієнтів з дослідження.

У групі А (n=50) не використовувався спеціалізований анестезіологічний протокол, спрямований на попередження та лікування ПШНд, а використовувались стандартні для кардіохірургії протоколи менеджменту гемодинаміки (Рис. 2.2.).

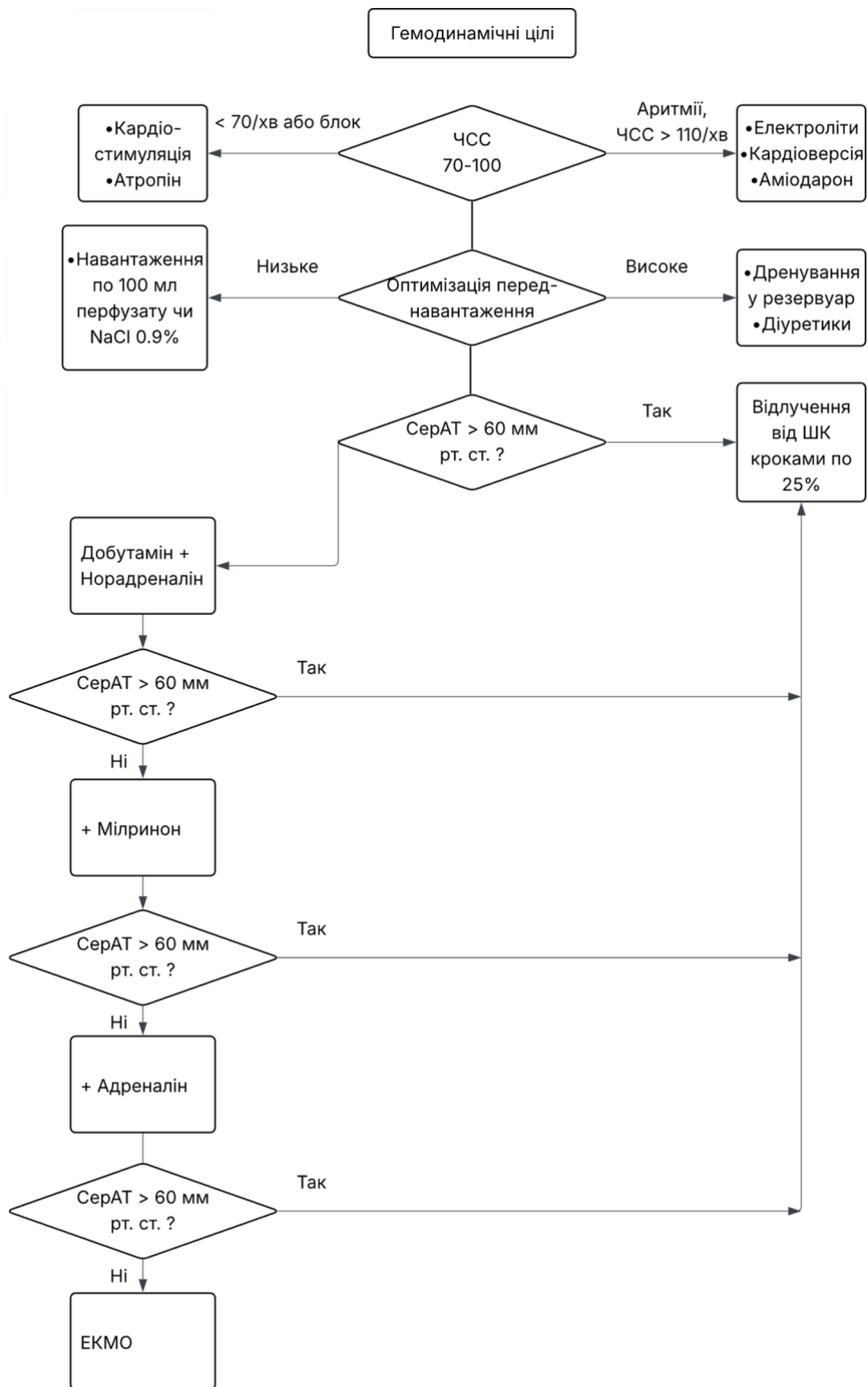


Рис 2.2. Стандартний протокол анестезіологічного менеджменту гемодинаміки та відлучення від АШК.

У групі Б (n=61) було застосовано тактику анестезіологічного забезпечення, що заснована на ранній цілеорієнтованій терапії правошлуночкової недостатності у інтраопераційному періоді, яка спирається на показники черезстравохідної ехокардіографії та результати вимірів катетеру в легеневій артерії (стандартна схема терапії плюс оптимізація волемічного статусу під ультразвуковим контролем, оптимізація інотропної підтримки, мінімізація постнавантаження на ПШ з інтраопераційним використанням інгаляційних вазодилататорів, дотримання цільових показників центральної гемодинаміки, та, за потреби, ранньою механічною підтримкою кровообігу з використанням внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК) та ЕКМО) (Рис. 2.3.).

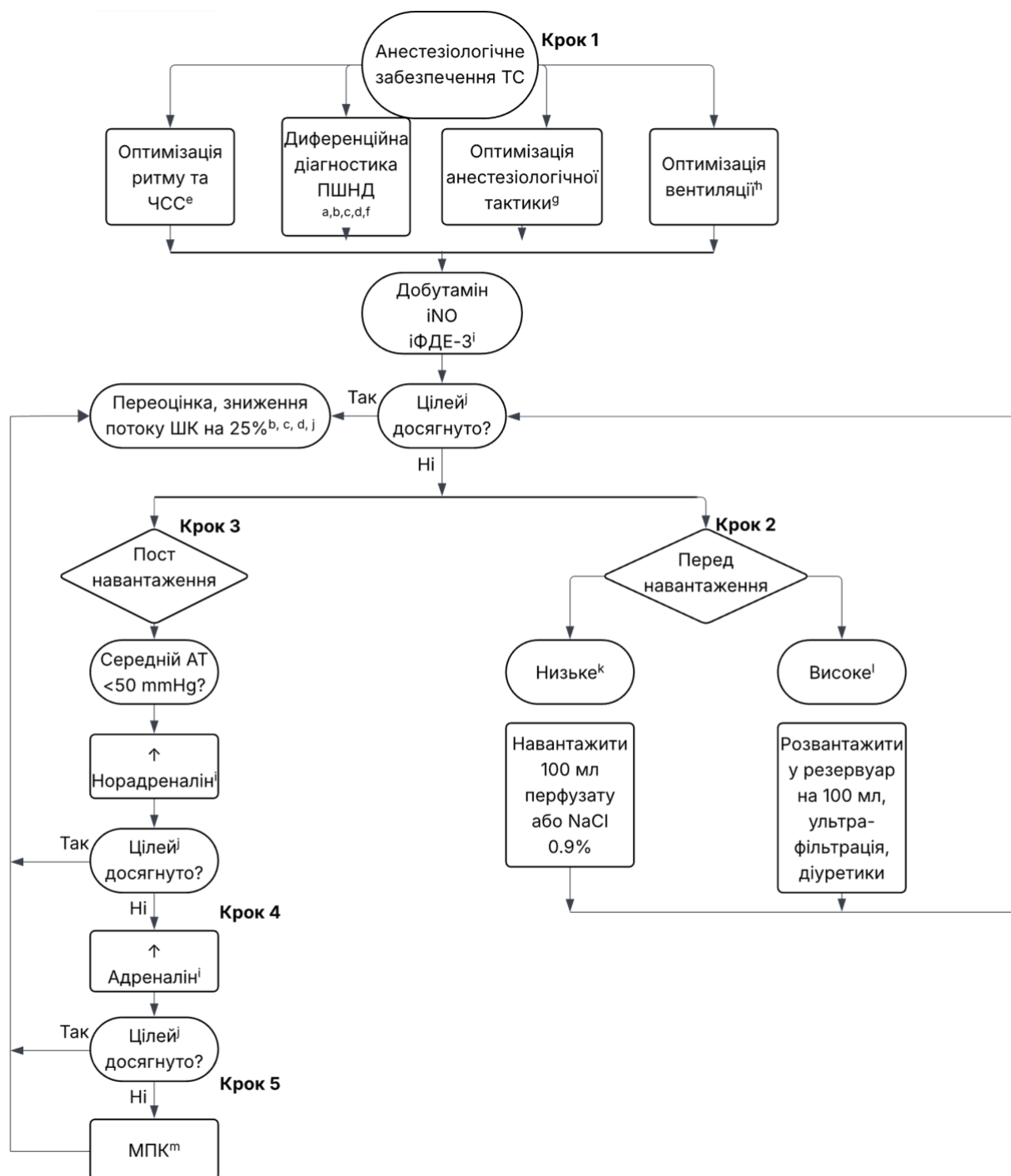


Рис 2.3. Пропонований протокол анестезіологічного менеджменту гемодинаміки та відлучення від АШК, спрямований на попередження та ранній менеджмент ПШНД.

Примітки:

а) Моніторинг: ЕКГ, SpO₂, EtCO₂, температура у носоглотці та сечовому міхурі, інвазивне вимірювання АТ, ЦВТ, Тиску в ЛА, ЧСЕХО, візуальна оцінка серця в рані, моніторинг глибини анестезії, церебральна оксиметрія.

- б) ПШНд за даними ЧСЕХО: глобальна гіпокінезія вільної стінки ПШ; акінезія середньої частини вільної стінки ПШ зі збереженням контрактильності верхівки ПШ; розмір ПШ > розмір ЛШ; базальний кінцево-діастолічний діаметр ПШ > 42 мм; середній діаметр ПШ > 35 мм; сплюснення міжшлуночкової перетинки або парадоксальний вигин міжшлуночкової перетинки у ЛШ; TAPSE < 17 мм, швидкість S' < 9,5 см/с, FAS ПШ < 35%, ФВ ПШ < 45%, базальний діаметр ПШ > 41-45 mm, діаметр ПШ в середній частині > 35-40 мм.
- с) ПШНд за даними КЛА: ЦВТ > 20 мм рт. ст., ЦВТ > ТЗЛА, СВ < 2.1 л/хв/м².
- д) Легенева гіпертензія за даними КЛА: легеневий судинний опір > 3 одиниць Вуда, середній тиск в ЛА > 35 мм рт. ст.
- д) Ритм та ЧСС: ЧСС 100-120/хв, синусовий ритм, оптимальна доза інотропних препаратів, хімічна/електрична кардіоверсія, тимчасова епікардіальна передсердно-шлуночкова асинхронна стимуляція.
- е) Диференціальний діагноз: кровотеча, повітряна емболія, тромбоемболія, кислотно-лужні та гідроелектролітні порушення, обструкція вихідного тракту ПШ, ізольована дисфункція лівого шлуночка, інфаркт міокарда, сепсис, гостра недостатність тристулкового клапану, гостра недостатність клапану легеневої артерії, реакція на введення протаміну.
- ф) Оптимізація анестезіологічної тактики: досвідчений кардіоанестезіолог, адекватний рівень анальгезії, сну, та системної перфузії.
- г) Оптимізація вентиляції: дихальний об'єм 6 мл/кг ІМТ, піковий тиск < 25-30 cmH₂O, FiO₂ 1.0, парціальний тиск CO₂ в артеріальній крові 30-35 mmHg, ПТКВ 5-10 cmH₂O.
- h) Дози препаратів: адреналін 0,01-0,2 мкг/кг/хв, добутамін 1-20 мкг/кг/хв, мілринон 0,375-0,75 мкг/кг/хв, норадреналін 0,01-1,0 мкг/кг/хв, моноксид азоту 20-40 ppm.
- і) Інтраопераційні цілі: СерАТ (середній артеріальний тиск) ≥ 60-70 мм рт. ст. або на 25 мм рт. ст. вище СерТЛА (середнього тиску в ЛА), СерТЛА < 35 мм рт. ст. чи на 25 мм рт. ст. нижче СерАТ, SaO₂ (сатурація киснем

артеріальної крові) 96–98%, ScvO₂ (сатурація киснем змішаної венозної крові) > 70%, опір легеневих судин/загальний периферичний судинний опір < 0.66, CI $\geq$ 2,0-2,2 л/хв/м², ЦВТ 8-12 мм рт. ст., ТЗЛА (тиск заклинювання легеневої артерії) 12-15 мм рт. ст., діурез > 0,5 мл/кг/год, лактат < 3 ммоль/л та оптимізація картини скоротливості ПШ за даними ЧСЕХО.

j) Низьке переднавантаження: ЦВТ <5-8 мм рт. ст., діаметр НПВ < 10-12 мм, недостатнє наповнення ПШ та ЛШ за даними черезстравохідної ехокардіографії, стуляння стінок ПШ чи ЛШ в систолу.

k) Високе переднавантаження: ЦВТ > 12-20 мм рт. ст., діаметр НПВ > 10-12 мм, високе наповнення ПШ чи ЛШ за даними черезстравохідної ехокардіографії.

l) МПК: ранній перехід до ЕКМО при правошлуночкової недостатності, та до ЕКМО + ВАБК при лівошлуночкової недостатності. Раннім переходом до ЕКМО називається планове встановлення МПК при кількості балів за ШІВ > 35.

Для встановлення діагнозу ПДГ використовувались модифіковані критерії ISHLT з розподілом ПДГ-ПШ на ступені важкості відповідно до (Alam et al., 2020). Ці критерії наведено у Таблиці 2.1. Причини модифікації оригінальних критеріїв детально описано у розділі 1 (Огляд літератури).

Таблиця 2.1.

Ступені важкості первинної дисфункції графта (ПДГ)

Ступені важкості первинної дисфункції графта (ПДГ)		
1. ПДГ-ЛШ:	<i>Легка ПДГ-ЛШ</i>	ФВЛШ $\leq$ 40% за даними ехокардіографії, або
	(необхідна наявність одного з наступних критеріїв):	Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК > 20 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години, та вимагає низьких доз інотропів (<25 балів за ШІВ).

	<i>Помірна ПДГ-ЛШ</i> (необхідна наявність одного критерію з I та одного критерію з II):	I. Один з наступних критеріїв: ФВЛШ $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК > 20 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м², що триває > 1 години II. Один з наступних критеріїв: Високі дози інотропів – > 25 балів за ШІВ Встановлення ВАБК (не залежно від доз інотропів)
	<i>Важка ПДГ-ЛШ</i>	Залежність від пристрою механічної підтримки кровообігу, спрямованого на лівошлуночкову або бівентрикулярну підтримку (ЕКМО).
2. ПДГ-ПШ:	<i>Легка ПДГ-ПШ</i> (необхідна наявність усіх критеріїв)	I. Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м²; ТПГ < 15 мм. рт. ст., та/або ТЛАСис < 50 мм. рт. ст. II. Вимагає низьких доз інотропів (< 25 балів за ШІВ).
	<i>Помірна ПДГ-ПШ</i> (необхідна наявність усіх критеріїв)	I. Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м²; ТПГ < 15 мм. рт. ст., та/або ТЛАСис < 50 мм. рт. ст. II. Вимагає високих доз інотропів (> 25 балів за ШІВ).
	<i>Важка ПДГ-ПШ</i>	Потреба у ЕСМО з приводу ПШНд.

Для обрахування кількості балів за Шкалою інотропів та вазопресорів використовувалась Таблиця 2.2., що містить дані про препарати, актуальні для України, виходячи з підходу, описаного (Belletti et al., 2021).

Таблиця 2.2.

Шкала Інотропів та Вазопресорів (версія 2020 року)

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

Для аналізу використовувалась єдина база первинних даних, сформована на основі медичної документації, журналів операційної, результатів ЧСЕхоКГ, а також лабораторних досліджень.

До періоду трансплантації більшість пацієнтів мали термінальну стадію серцевої недостатності різної етіології, тривало перебували на медикаментозній та пристроєвій терапії (CRT, ICD, інфузійні насоси).

Кінцеві точки дослідження було розподілено на первинні та вторинні. До первинних, що безпосередньо відображують ефективність пропонованої інтервенції, було віднесено наступні:

- Частота виникнення ПДГ та її субтипів після ТС. Важливо зазначити, що ПДГ-ЛШ також розглядається у контексті правошлуночкової недостатності, адже за класифікацією ISHLT до неї входять випадки бівентрикулярної ПДГ;
- Потреба у механічній підтримці кровообігу після ТС (ВАБК, ЕКМО);
- Вживаність до виписки.

До вторинних кінцевих точок віднесено наступні:

- Показники гемодинаміки на момент виїзду у ВІТ: середній артеріальний тиск (САТ), центральний венозний тиск (ЦВТ), тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК), серцевий викид (СВ), систолічний тиск у легеневій артерії (ТЛАСис), середній тиск у легеневій артерії (ТЛАСер), серцевий індекс (СІ), транспульмональний градієнт (ТПГ), легеневий судинний спротив (ЛСС), системний судинний спротив (ССС);
- Наявність ехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності, що можливо швидко діагностувати по ЧСЕхо, без проведення складних вимірів (глобальна гіпокінезія вільної стінки ПШ, акінезія середньої частини вільної стінки ПШ зі збереженням контрактильності верхівки ПШ, розмір ПШ > розмір ЛШ, базальний кінцево-діастолічний діаметр ПШ > 42 мм, середній діаметр ПШ > 35 мм, сплюснення міжшлуночкової перетинки або парадоксальний вигин міжшлуночкової перетинки у ЛШ);
- Показники відновлення:
 - Потреба у симпатоміметичній та вазопресорній підтримці, виражена у вигляді кількості балів за ШВ;
 - Тривалість інотропної підтримки;
 - Тривалість ШВЛ (годин);
 - Тривалість перебування у ВІТ;
 - Загальна тривалість госпіталізації;
- Показники органної дисфункції:
 - Потреба у післяопераційному замісній нирковій терапії;
 - Рівень лактату та надлишку основ на момент виїзду до ВІТ;
- Ускладнення:
 - Пневмонія;
 - Сепсис.

В ході анестезіологічного забезпечення використовувалася наступна методика, спільна для пацієнтів обох груп.

Після надходження пацієнта до операційної починали з налагодження моніторингу пульсоксиметрії, встановлення клейких електродів для моніторингу ЕКГ у 12 відведеннях, налагодження моніторингу глибини анестезії за допомогою технології оброблення електроенцефалографії (BIS-монітор), моніторингу адекватності перфузії за допомогою церебральної оксиметрії з використанням технології спектроскопії у ближньому інфрачервоному діапазоні. Далі переходили до постановки периферичного венозного катетера розміром не менше G18, а також артеріальної канюляції променевої артерії катетером G20. За вираженої гемодинамічної нестабільності пацієнта центральний венозний катетер та інтрод'юсер для КЛА встановлювався у свідомості, до індукції в анестезію, під місцевою анестезією розчином лідокаїну. В залежності від наявних судинних доступів до початку індукції підключали розчин норадреналіну 4 мг/50мл (80 мкг/мл) для введення на випадок розвитку гіпотензії на індукцію в анестезію. Сечовий катетер використовували з температурним датчиком. Після індукції другий датчик вводили у носоглотку таким чином, щоб отримати температуру як ядра (core temperature, у носоглотці), так і оболонки (shell temperature, у сечовому міхурі).

Індукція анестезії відбувалась за гемодинамічно стабільною методикою, з використанням низьких доз препаратів, а саме пропофолом у дозі 1-1,5 мг/кг, фентанілом у дозі 1,5-2,5 мкг/кг, та рокуронію бромідом у дозі 1-1,2 мг/кг для досягнення інтубаційних умов, подібних до сукцинілхоліну (ефект через 45–60 секунд).

В подальшому розпочинали ШВЛ на апараті Mindray A9. Анестезію підтримували севофлюраном під контролем індексу BIS (40-60). Фентаніл додавали дробно по 100 мкг за потреби (ознаки болю – підвищення ЧСС та АТ). Контроль газів артеріальної крові проводили за допомогою газоаналізатора Radiometer ABL800.

Протокол імуносупресії в інтраопераційному періоді включав наступне:

- Метилпреднізолон 500 мг в/в крапельно на 100 мл NaCl 0.9% до індукції в анестезію та 500 мг в/в болюсно перед зняттям затискача з аорти;
- Тимоглобулін 1,25 мг/кг на 50мл NaCl 0.9% на шприцевому насосі зі швидкістю 3-5 мл/год. Для уникнення небажаних явищ, викликаних масованою загибеллю лімфоцитів, перед початком введення тимоглобуліну застосовували дифенгідрамін (Димедрол) 20 мг в/в болюсно.

Антибіотикопрофілактику проводили болюсним введенням меропенему в дозі 1 грам, в/в болюсно за 30 хвилин до розрізу шкіри.

Перед канюляцією магістральних судин для проведення ШК вводили гепарин у дозі 300 ОД/кг. Через 3 хвилини перевіряли активований час згортання крові на апараті Medtronic. Якщо час складав більше 480 секунд – проводили канюляцію.

Саму процедуру ШК проводили апаратами Getinge, та контурів і оксигенаторів Terumo та Skipper. Об'єм праймінгового розчину складав 1200 мл. Температурний менеджмент відбувався з допомогою теплообмінних пристроїв (heating-cooling units) Getinge. Під час ШК підтримували ламінарний потік зі швидкістю 2,2-2,5 л/хв/м². Цільовий тиск складав > 60 мм рт. ст. У випадку нижчого тиску починали з підвищення продуктивності АШК до 120%, а в подальшому підвищували тонус судин норадреналіном до досягнення цільового тиску. Діурез підтримували на рівні >1 мл/кг/год.

Тривалість реперфузії графта з моменту відтиснення аорти складала від третини до половини тривалості ішемічного часу трансплантованого серця, чим пояснюється тривалий час штучного кровообігу в нашої когорти пацієнтів з ТС.

Ортотопічна трансплантація серця виконувалась через серединну стернотомію із селективною канюляцією верхньої та нижньої порожнистої

вени. У пацієнтів, які отримували екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО) передопераційно, проводилась інтраопераційна конверсія на апарат штучного кровообігу з використанням уже встановлених канюль. Водночас у випадках наявності імплантованих систем механічної підтримки кровообігу (LVAD) або перенесених раніше кардіохірургічних втручань здійснювалась канюляція стегнової артерії та вени. Для пацієнтів без ЕКМО, LVAD або повторних операцій артеріальна канюляція проводилась рутинно — у висхідному відділі аорти перед відходженням брахіоцефальних судин.

З метою мінімізації тривалості штучного кровообігу експлантацію серця реципієнта проводили безпосередньо перед надходженням серця донора в операційну. Серце донора захищали інфузією кристалоїдного розчину температурою 4°C (Custodiol®; Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Німеччина), яку здійснювали протягом 8 хвилин до моменту експлантації. Донорське серце поміщали у тришаровий поліетиленовий пакет, заповнений розчином Custodiol, і транспортували в ізотермічному контейнері або у спеціальній холодильній камері з підтриманням температурного режиму на рівні 8–10 °C.

Усім пацієнтам проводили ортотопічну трансплантацію серця за бікавальною технікою.

Бікавальна методика є сучасним хірургічним підходом до ортотопічної трансплантації серця, яка передбачає окреме збереження та анастомоз верхньої й нижньої порожнистих вен, на відміну від традиційної біатріальної техніки. Такий підхід забезпечує анатомічно точніше відтворення геометрії правого передсердя, що сприяє більш фізіологічному венозному поверненню та знижує ризик порушень ритму, зокрема післяопераційної фібриляції передсердь. Операція розпочинається з виконання серединної стернотомії та канюляції верхньої й нижньої порожнистих вен, а також висхідної аорти, що дозволяє здійснити штучний кровообіг. Після завершення фази кардіopleгії та експлантації серця

реципієнта проводиться послідовне формування швів між структурами трансплантата і реципієнта: ліве передсердя, нижня порожниста вена (*v. cava inferior*), верхня порожниста вена (*v. cava superior*), легеневий стовбур та аорта.

Бікавальний підхід забезпечує низку клінічно важливих переваг. Передусім, він дозволяє зберегти повну довжину правого передсердя донора, що покращує анатомічну відповідність трансплантата. Крім того, така методика знижує ризик обструкції венозного повернення, сприяє зменшенню частоти післяопераційних аритмій, зокрема фібриляції передсердь, а також забезпечує швидше та стабільніше відновлення гемодинаміки у ранньому післяопераційному періоді.

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам проводились наступні дослідження:

5. Загальноклінічні (аналіз медичної документації);
6. Лабораторні (аналіз газів, електролітного, кислотно-основного стану крові);
7. Інструментальні (ЕКГ, пульсоксиметрія, BIS-моніторинг, спектроскопія у ближньому інфрачервоному діапазоні, інвазивне вимірювання тиску, вимірювання серцевого викиду методом термодилуції, черезстраховідна ехокардіографія);
8. Статистичні – для підтвердження статистичної вірогідності отриманих результатів заплановано використання наступних методів: для порівняння поширеності ознак в групах буде використано t-критерій Стюдента, U-критерій Мана-Уїтні. Для порівняння параметрів всередині груп та між групами – χ^2 та тест Вілкоксона. Статистичний аналіз виконано у програмному забезпеченні JASP. Для опису кількісних змінних використовували медіану та міжквартильний розмах (Me [Q1–Q3]). Для якісних змінних — абсолютні та відносні частоти (%). Рівень значущості приймався на рівні $p < 0,05$.

Загальноклінічні методи дослідження становили основу початкового етапу збору інформації про пацієнтів, включених до дослідження, і дозволили комплексно оцінити передопераційний статус, анамнестичні дані та клінічний перебіг серцевої недостатності до моменту трансплантації. Усі клінічні параметри були ретроспективно або проспективно зібрані на підставі аналізу первинної медичної документації, включаючи амбулаторні карти, історії хвороби, консультативні висновки, а також операційні протоколи та щоденники інтенсивної терапії.

Оцінювався демографічний профіль пацієнтів, зокрема вік, стать, антропометричні показники (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, поверхня

тіла), які могли впливати як на дозування лікарських засобів та розрахунок об'єму інфузійної терапії, так і на ризик розвитку післяопераційних ускладнень. Крім того, враховувались соціальні та поведінкові фактори (зокрема, наявність шкідливих звичок, рівень прихильності до лікування), якщо така інформація була доступна в документації.

Особливу увагу приділяли клініко-анамнестичним характеристикам пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності. Збиралась інформація щодо етіології серцевої недостатності (ділятаційна кардіоміопатія, ішемічна кардіоміопатія, інші форми), тривалості перебігу захворювання, частоти госпіталізацій з приводу декомпенсації, а також необхідності призначення хронічної інотропної підтримки.

Аналізувався функціональний стан пацієнтів відповідно до класифікації NYHA та шкали фізичного статусу ASA. Рівень системної декомпенсації оцінювався за кількістю епізодів госпіталізації, тривалістю лікування в умовах реанімаційного відділення до трансплантації, а також необхідністю у підтримці життєвих функцій — штучній вентиляції легень, ЕКМО, механічній підтримці кровообігу (LVAD або RVAD), в тому числі у вигляді мосту до трансплантації.

Було здійснено ретельний аналіз супутньої патології, зокрема наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, хронічної ниркової недостатності, порушень ритму серця (включаючи фібриляцію передсердь), хронічного обструктивного захворювання легень, а також інших захворювань, що можуть ускладнювати перебіг анестезії чи післяопераційний період.

Важливою частиною загальноклінічної оцінки була інформація про попередні кардіохірургічні втручання, імплантацію кардіостимуляторів, пристроїв ресинхронізуючої терапії (CRT), дефібриляторів (ICD), та історію застосування інотропної, вазопресорної або антиаритмічної терапії. Дані щодо таких втручань та лікування давали змогу об'єктивно

оцінити ступінь ремоделювання міокарда, ймовірність післяопераційної ПШНд та технічні особливості майбутньої операції.

Таким чином, загальноклінічні методи забезпечили комплексну базову стратифікацію пацієнтів, що була необхідною для коректного міжгрупового порівняння, а також стали основою для подальшого формування змінних у статистичному аналізі.

Лабораторні методи дослідження були спрямовані на оцінку загального метаболічного стану пацієнтів, функціонального резерву життєво важливих органів, а також моніторинг динаміки основних гомеостатичних показників у до- та післяопераційному періоді. Всі дослідження проводилися в лабораторії ДУ «Інститут серця МОЗ України» відповідно до стандартів внутрішньої якості та з використанням сучасного автоматизованого аналітичного обладнання.

Передопераційна лабораторна оцінка включала визначення біохімічного, газового, електролітного та кислотно-основного складу крові. Зокрема, досліджували показники функції нирок (рівні сечовини, креатиніну, розрахунковий показник швидкості клубочкової фільтрації — кліренс креатиніну за Кокрофт-Голт), печінкові ферменти (аланінамінотрансфераза — ALT, аспартатамінотрансфераза — AST), рівень загального білка та альбуміну, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, а також енергетичний і трофічний статус пацієнта.

Показники електролітного обміну включали рівні натрію (Na^+), калію (K^+). Враховуючи високу чутливість трансплантованого органа до порушень електролітного гомеостазу, моніторинг цих параметрів проводився також у післяопераційний період з короткими інтервалами.

Особливу увагу приділяли дослідженню кислотно-основного стану крові та газового складу (pH , pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- , BE, сатурація кисню), які визначались за допомогою аналізу артеріальної крові. Ці показники мали вирішальне значення при оцінці ефективності респіраторної підтримки,

тканинної перфузії, а також корекції вентиляційних і метаболічних порушень у періопераційному періоді (Рис 2.4.).

RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL837 04.31 24.03.2025
РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шп. н.д. - S 25CUL Проба # 64228

Идентификация
ИД пациента
Фамилия пациента
Имя пациента
Тип пробы Венозная
Т 37.0 C

pH/газы крови			
↓ pH	6.357		[7.350 - 7.450]
↑ pCO2	61.3	mmHg	[38.0 - 52.0]
↑ pO2	104	mmHg	[28.0 - 42.0]
Оксиметрия			
↓ ctHb	8.3	g/dL	[11.0 - 17.5]
sO2	93.3	%	[93.0 - 100.0]
FO2Hb	0.2	%	
FO2Hb	0.8	%	
FMHb	6.5	%	
FMetHb	1.5	%	
Электролиты			
cK+	4.3	mmol/L	[3.8 - 5.0]
cNa+	136	mmol/L	[138 - 145]
cCa2+	0.90	mmol/L	[1.13 - 1.32]
cCl-	102	mmol/L	[96 - 106]
Метаболиты			
↑ cGlu	16.4	mmol/L	[4.1 - 5.9]
↑ cLac	2.3	mmol/L	[1.0 - 1.8]
↑ ctBil	3.4	μmol/L	[3 - 21]
Параметры с температурной поправкой			
pH(T)	6.357		
pCO2(T)	61.3	mmHg	
pO2(T)	104	mmHg	
Кислородный статус			
ctO2.c	10.8	Vo%	
p50.c	42.77	mmHg	
Кислотно-щелочной статус			
cBase(Ecf).c	-6.8	mmol/L	
cHCO3-(P.st).c	0.7	mmol/L	

Рис 2.4. Интраоперационный анализ газов крови.

З метою оцінки глікемічного профілю та хронічного контролю рівня глюкози у пацієнтів, особливо з наявним цукровим діабетом або ризиком його розвитку, вимірювали рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Додатково контролювали концентрацію лактату як індикатора гіперперфузії та гіпоксії тканин.

У дослідженні використовувались також загальноклінічні показники крові, зокрема кількість еритроцитів, гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), що дозволяло оцінити наявність запального процесу, ризик кровотечі, анемію чи імунні реакції. У післяопераційному періоді лабораторні тести проводились щонайменше один раз на добу або частіше при клінічних показаннях.

Отримані результати використовувались для динамічного контролю стану пацієнта, виявлення ранніх ознак органної дисфункції та прийняття рішень щодо корекції інфузійної, діалізної або медикаментозної терапії. Лабораторні показники також лягли в основу розрахунку кількісних змінних для подальшого статистичного аналізу результатів лікування в обох групах дослідження.

Електрокардіографія була одним із базових методів моніторингу електричної активності серця в до-, інтра- та післяопераційному періодах. Усі пацієнти, включені до дослідження, перебували під постійним ЕКГ-наглядом з використанням багатоканальних моніторів, що забезпечували безперервну реєстрацію щонайменше трьох відведень (найчастіше II, V5 та aVF), а також сигналів R-R інтервалів для аналізу ритму.

До операції стандартна 12-канальна ЕКГ проводилася для оцінки наявних порушень ритму, ішемічних змін, шлуночкової гіпертрофії, електролітних розладів та реполяризаційних змін. Особливу увагу приділяли виявленню фібриляції передсердь, шлуночкових аритмій, блокад провідності, ознак ішемії міокарда, які могли вплинути на ведення анестезії, дозування препаратів або вибір тактики підтримки ритму.

У періопераційний період ЕКГ-моніторинг був основним засобом для виявлення гострих змін ритму, таких як фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія, ектопічна активність, а також для контролю частоти серцевих скорочень. Під час використання препаратів із проаритмічним потенціалом (інгаляційні анестетики, симпатоміметики) моніторинг дозволяв оперативно реагувати на розвиток життєво небезпечних аритмій (Рис. 2.5.).

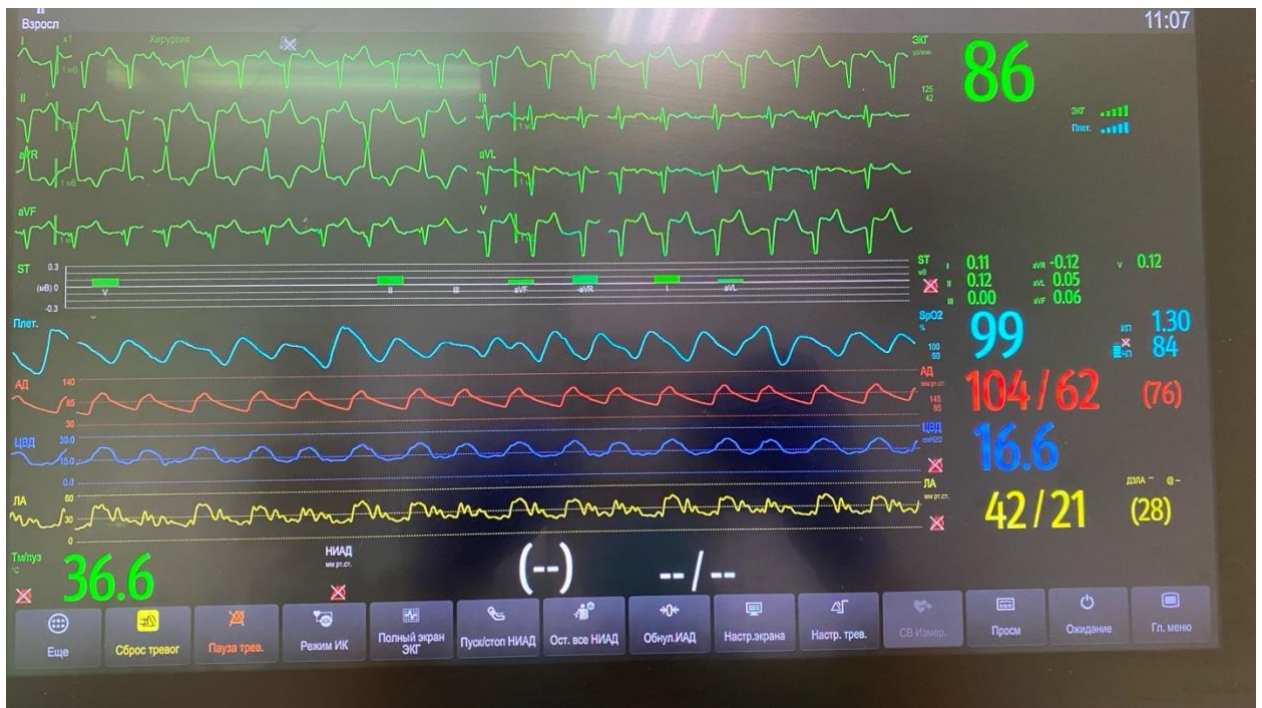


Рис. 2.5. Типовий приклад моніторингу ЕКГ у інтраопераційному періоді.

У післяопераційному періоді щоденна 12-канальна ЕКГ проводилась для оцінки динаміки відновлення електрофізіологічної активності трансплантованого серця, моніторингу ознак відторгнення (непрямі електрокардіографічні ознаки, як-от зміни інтервалів P-Q, QRS, T), а також для оцінки ефективності призначеної антиаритмічної терапії.

Таким чином, електрокардіографія виступала важливим компонентом як діагностики, так і моніторингу під час усього періоду трансплантації, а її дані були використані для об'єктивізації частоти аритмічних ускладнень та стратифікації ризику у пацієнтів обох груп.

Пульсоксиметрія застосовувалась як базовий, неінвазивний метод моніторингу насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) та частоти пульсу у всіх пацієнтів протягом перед-, інтра- та післяопераційного періодів. Цей метод базується на принципі фотоплетизмографії та диференціального поглинання світла оксигенованим і дезоксигенованим гемоглобіном у червоному та інфрачервоному спектрах.

В умовах трансплантації серця пульсоксиметрія відіграє критичну роль як у виявленні гіпоксичних станів, так і в моніторингу ефективності оксигенації під час індукції анестезії, на етапі штучного кровообігу, після

запуску трансплантованого серця, а також у ранньому післяопераційному періоді.

У всіх пацієнтів датчики пульсоксиметра розміщувались на пальці руки, що не підлягала інфузіям або артеріальній канюляції. У разі порушення перфузії, гіпотермії або слабкого сигналу застосовувались альтернативні зони розміщення (лоб, вушна раковина, носова перегородка). Усі значення SpO_2 фіксувались автоматично моніторинговими системами і вносились до щоденників інтенсивної терапії.

Показники сатурації аналізувались у динаміці як індикатори стабільності респіраторної функції, ранніх ознак гіпоксії, тромбозу легень, дисфункції трансплантата чи дихальних ускладнень. Особливої уваги потребували коливання сатурації в умовах інгаляційного застосування оксиду азоту (NO) або при переведенні на самостійне дихання після ШВЛ.

Незважаючи на простоту використання, пульсоксиметрія має певні обмеження, пов'язані з можливим артефактним зниженням SpO_2 при вазоконстрикції, гіпотермії, анемії чи руховій активності пацієнта. Цей метод не працює під час проведення ШК, адже пульсуючий кровотік у кінцівці в цей час відсутній, що вимагає застосування інших методик для оцінки оксигенації, наприклад NIRS. Тому дані пульсоксиметрії інтерпретувались у поєднанні з клінічним станом, капнографією та лабораторними показниками газів артеріальної крові.

Таким чином, пульсоксиметрія була ключовим елементом безперервного спостереження за адекватністю оксигенації впродовж усього періопераційного періоду і використовувалась як обов'язковий компонент стандартного моніторингу при трансплантації серця.

BIS-моніторинг (bispectral index monitoring) застосовувався для оцінки глибини анестезії шляхом аналізу електроенцефалографічної активності в режимі реального часу. Метод базується на математичному аналізі біоспектральної щільності ЕЕГ-сигналу з подальшим перетворенням у числовий індекс від 0 до 100, де значення 40–60 відповідають адекватній

глибині загальної анестезії, а значення <40 — надмірному пригніченню ЦНС, >60 — потенційній поверхневій анестезії.

Усі пацієнти проспективної групи (група Б) перебували під BIS-моніторингом протягом усієї тривалості оперативного втручання. Датчики встановлювались у фронтальній ділянці згідно з рекомендаціями виробника до моменту індукції в наркоз. Перед підключенням забезпечувалась якісна підготовка шкіри для мінімізації артефактів. Сигнал контролювався з урахуванням значень EMG, індексу якості сигналу (SQI) та числових значень BIS.

Контроль за BIS дозволяв персоніфіковано титрувати дози внутрішньовенних анестетиків (пропофол, севофлуран, кетамін), уникати як надмірного пригнічення свідомості, так і неадекватної глибини наркозу, що могло спричинити гемодинамічну нестабільність або інтраопераційну свідомість.

BIS-моніторинг виявився особливо корисним у складних клінічних ситуаціях, зокрема у пацієнтів із обмеженим серцевим резервом, потребою у підтримці ШКВ або при застосуванні низькодозових режимів багатокomпонентної анестезії. Використання BIS дозволяло підтримувати баланс між достатньою глибиною сну та мінімальною дозою анестетика, що було критично важливо для уникнення депресії гемодинаміки, особливо на етапі реперфузії трансплантата (Рис 2.6.).



Рис. 2.6. Моніторинг глибини анестезії за допомогою BIS-монітора Vista. Таким чином, BIS-моніторинг був невід’ємним елементом високоточного контролю глибини анестезії, який забезпечував безпеку пацієнта, індивідуалізований підхід до ведення наркозу та підвищував якість анестезіологічного забезпечення в умовах трансплантації серця.

Спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні (Near Infrared Spectroscopy, NIRS) застосовувалась для безперервного неінвазивного моніторингу регіонального насичення тканин киснем, переважно в церебральній зоні, що дозволяло оцінити адекватність перфузії життєво важливих органів у режимі реального часу. Метод базується на здатності оксигемоглобіну та дезоксигемоглобіну по-різному поглинати інфрачервоне світло, що дозволяє за допомогою оптичних сенсорів обчислювати відносне насичення киснем (rSO_2) у певній зоні.

У цьому дослідженні моніторинг за допомогою NIRS використовувався у всіх пацієнтів експериментальної групи протягом усього інтраопераційного періоду. Сенсори встановлювались на лобову ділянку з обох боків, що дозволяло оцінювати двобічну церебральну оксигенацію. Зниження рівня rSO_2 нижче 60% або падіння на $>20\%$ від базового значення вважалось клінічно значущим та ініціювало корекцію гемодинамічних параметрів, FiO_2 , рівня гемоглобіну або вентиляційної

підтримки. Особливу увагу приділяли зниженню значень rSO_2 під час моменту реперфузії трансплантата, при змінах серцевого викиду або в умовах ішемії мозку (гіпотензія, гіповентиляція).

Перевагою цього методу є його висока чутливість до змін перфузії ще до появи гемодинамічних змін або лабораторних ознак гіпоксії. Він не вимагає пульсуючого кровотоку, тому є незамінним під час процедури ШК (Рис 2.7.).

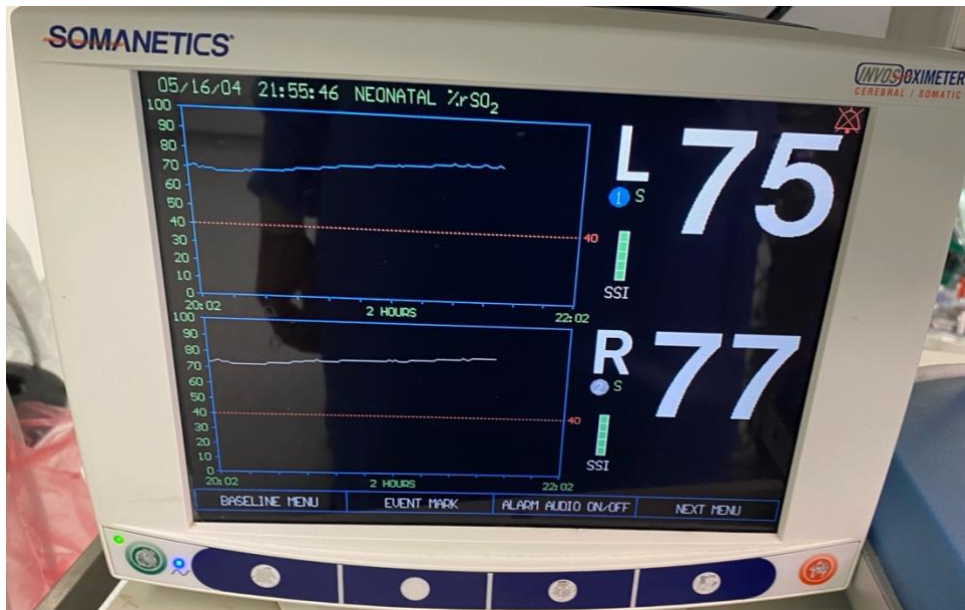


Рис 2.7. Моніторинг церебральної оксиметрії за допомогою пристрою Somanetics InvosOximeter.

У контексті трансплантації серця NIRS-моніторинг виконував подвійну функцію — як засіб раннього виявлення гіперперфузії мозку або системної гіпоксії, так і інструмент оцінки ефективності інфузійної та інотропної терапії.

Таким чином, спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні стала високоточним, безпечним та клінічно значущим методом неінвазивного контролю тканинної оксигенації під час трансплантації серця.

Інвазивне вимірювання тиску є «золотим стандартом» контролю гемодинаміки в кардіохірургії та трансплантаційній практиці, що забезпечує точну оцінку артеріального тиску, центрального венозного

тиску (ЦВТ), а також дозволяє проводити багатоетапний моніторинг та динамічну інтерпретацію стану пацієнта у реальному часі.

У дослідженні застосовувалися двоконтурні системи інвазивного моніторингу: одна для артеріального, друга — для тиску в ЛА, третя — для венозного тиску. Усі пацієнти обох груп перед індукцією в наркоз проходили катетеризацію периферичної артерії (найчастіше — променева артерія) для встановлення артеріального катетера 20G, підключеного до трансдюсера з нульовою калібрувальною точкою на рівні середини грудної клітки (вісь серця). Тиски безперервно реєструвались в реальному часі, що дозволяло точно титрувати дозу анестетиків, вазопресорів та інотропів, а також забезпечити швидке реагування на гострі зміни у системній гемодинаміці.

Центральний венозний тиск (ЦВТ) вимірювався через центральний венозний катетер, встановлений у внутрішню яремну за методикою Сельдингера під ультразвуковим контролем. Значення ЦВТ використовувались як орієнтир для оцінки переднавантаження, особливо при інтерпретації змін волемічного статусу на фоні інфузійної терапії, інтраопераційної крововтрати або застосування діуретиків.

Показники артеріального тиску, зокрема середній артеріальний тиск (МАР), систолічний і діастолічний АТ, використовувались як орієнтири для досягнення цільових значень перфузійного тиску в органах-мішенях, включаючи нирки, головний мозок та трансплантований міокард. Підтримка МАР на рівні ≥ 65 мм рт.ст. вважалася мінімальним гемодинамічним критерієм ефективної перфузії у всіх фазах трансплантації (Рис. 2.8.).

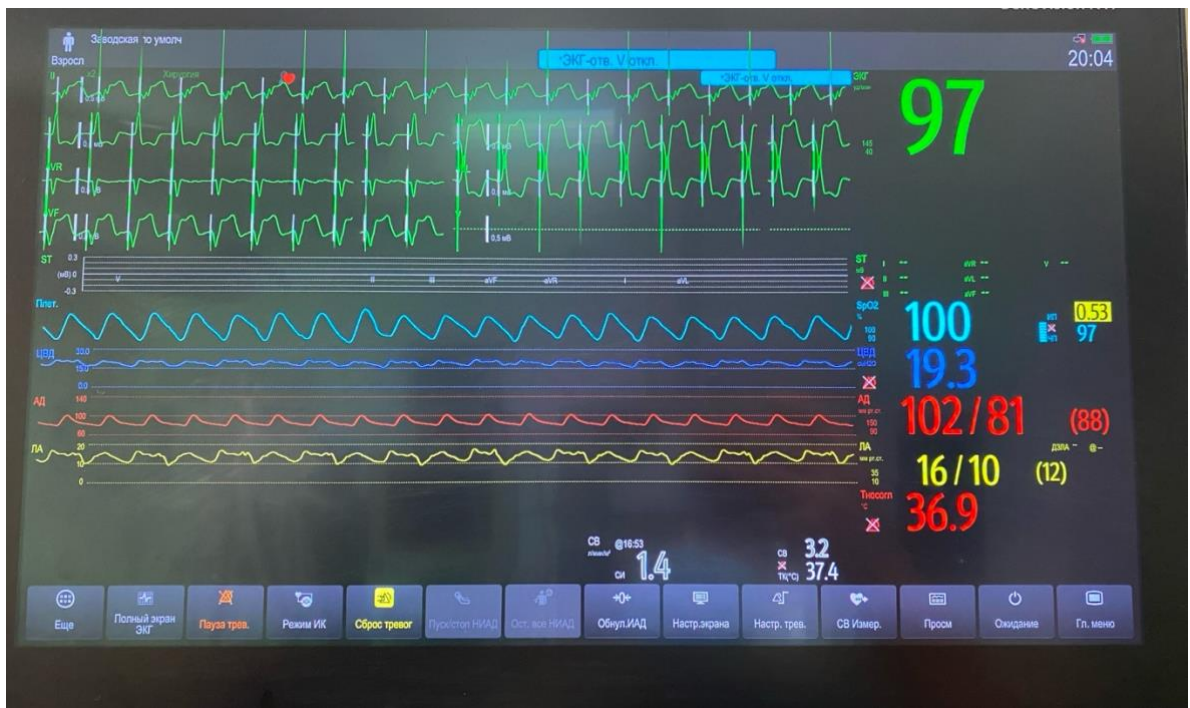


Рис 2.7. Три криві тисків (АТ, ЦВТ, ЛА) на моніторі пацієнта у інтраопераційному періоді.

У деяких пацієнтів, особливо при застосуванні ЕКМО або LVAD, проводилась катетеризація стегнової артерії, що дозволяло контролювати тиск у нижній частині тіла, уникаючи похибок при проксимальній вазоконстрикції.

Усі інвазивні тиски реєструвались моніторами з високою частотою дискретизації (не менше 100 Гц) та зберігались у електронному медичному записі для подальшого аналізу. Випадки значної артеріальної гіпотензії (MAP < 55 мм рт.ст.) або гіпертензії (>90 мм рт.ст.) аналізувались як потенційно клінічно значущі події.

Таким чином, інвазивне вимірювання тиску забезпечувало точний та безперервний контроль за ключовими показниками системної гемодинаміки, які були критично важливими для індивідуального ведення пацієнтів під час ортотопічної трансплантації серця.

Визначення серцевого викиду (СВ) методом термодилуції проводилось у пацієнтів проспективної групи з використанням катетера в легеневій артерії (КЛА, катетер Сван-Ганца), який забезпечував також багатокомпонентний інвазивний моніторинг центральної гемодинаміки.

Катетеризація проводилась за класичною методикою Сельдингера через праву внутрішню яремну або підключичну вену з наступним проведенням багатопросвітного катетера (довжиною 110 см, діаметром 7–8 Fr) до легеневої артерії під контролем ЕКГ та кривої тиску. Катетер мав чотири функціональні просвіти: для моніторингу тиску в правому передсерді (ЦВТ), в правому шлуночку, у легеневій артерії, а також для ін'єкції холодного розчину та вимірювання температури крові у термодилуючійному порту.

Методика термодилуючії полягала у болюсному введенні холодного (кімнатної температури) ізотонічного розчину об'ємом 10 мл у праве передсердя. Спеціальний термодатчик, розташований на дистальному кінці катетера, реєстрував зміну температури крові у легеневій артерії. Отримана температурна крива аналізувалась монітором, який автоматично розраховував серцевий викид за модифікованим рівнянням Стюарта-Гамільтона.

Для підвищення точності вимірювання кожному пацієнту проводилось щонайменше три послідовні ін'єкції, з яких вираховувалось середнє значення. Уникали ін'єкцій під час дихальної фази, що супроводжувалась значними коливаннями венозного повернення (вентиляція), а також у разі аритмій, які могли спотворити криву температури.

Крім вимірювання СВ та СІ, катетер Сван-Ганца дозволяв реєструвати такі важливі гемодинамічні показники, як:

- тиск у легеневій артерії (сistolічний, діастолічний, середній);
- тиск заклинювання легеневої артерії (капілярів) (ТЗЛА(К)) — як непрямий маркер тиску наповнення лівого шлуночка;
- градієнт транспульмонального тиску (ТПГ = $\text{серТЛА} - \text{ТЗЛА}$) — як показник легеневої судинної реакції;
- легеневий судинний спротив (ЛСС) — розрахований за формулою $\text{ЛСС} = (\text{серТЛА} - \text{ТЗЛА}) / \text{СВ} \times 80$ (в $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$);

- системний судинний спротив (ССС) — розрахований за формулою $LCC = (серАТ - ЦВТ) / СВ \times 80$ (в $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$).

Отримані дані дозволяли в реальному часі оцінювати як системну, так і легеневу гемодинаміку, контролювати ефективність інотропної підтримки, ступінь навантаження на правий і лівий шлуночок, обґрунтовано призначати інгалаційні вазодилататори або вирішувати питання про механічну підтримку кровообігу (Рис 2.8, 2.9.).



Рис 2.8. Розрахунок СВ методом термодилуції.

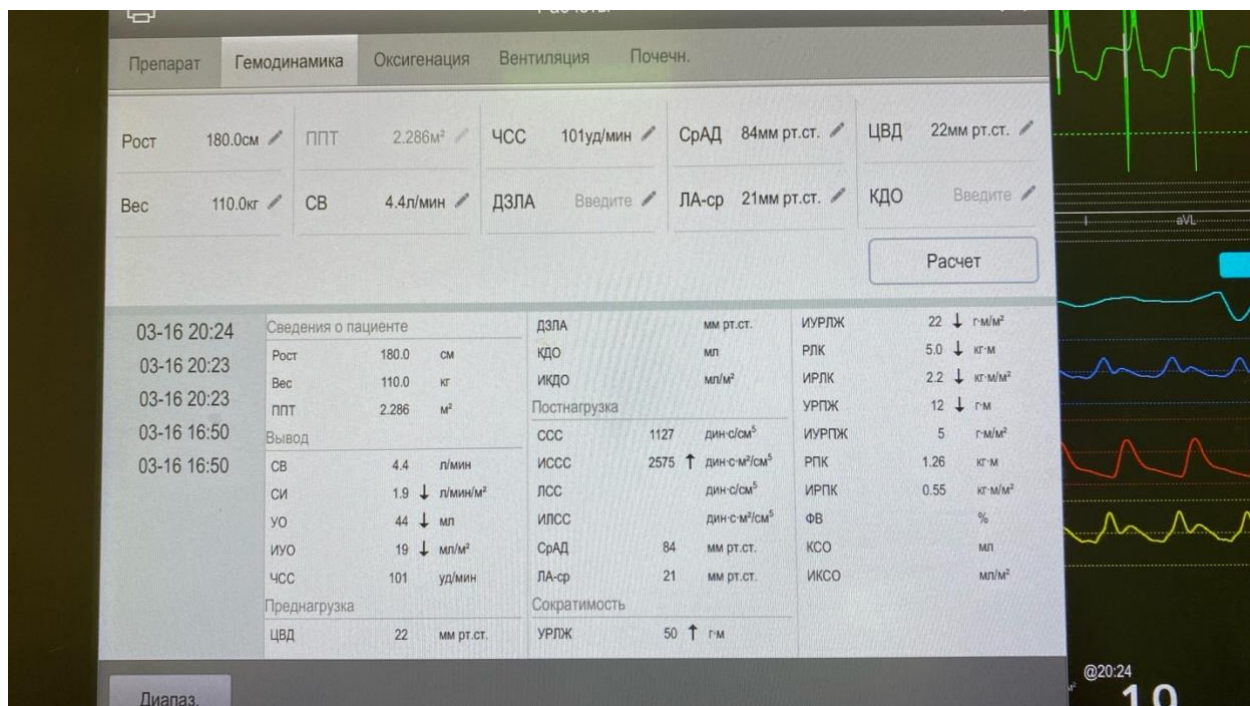


Рис 2.9. Розрахунок всіх гемодинамічних параметрів вимагає попереднього проведення серії з декількох розрахунків СВ.

Таким чином, використання катетера Сван-Ганца та методики термодилуції у пацієнтів проспективної групи дозволило здійснювати точний, багаторівневий контроль центральної гемодинаміки і стало ключовим елементом цілеспрямованої терапії правошлуночкової недостатності в умовах трансплантації серця.

Черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕхоКГ) використовувалась як високоточний інтраопераційний метод візуалізації серця у пацієнтів експериментальної групи (група Б). Завдяки близькому анатомічному розташуванню стравоходу до серця, ЧСЕхоКГ забезпечувала отримання детальних дво- та тривимірних зображень анатомічних структур серця з високою роздільною здатністю, що було особливо важливо під час трансплантації.

Дослідження проводилося з використанням мультичастотного черезстравохідного датчика, підключеного до ехосистеми експертного класу. Датчик вводився в стравохід після індукції в наркоз і інтубації трахеї. Упродовж операції виконувались стандартні позиції візуалізації

(середньостравохідна коротка вісь, довга вісь, чотирикамерна, двокамерна, трансгастральна вісі та інші), які дозволяли оцінити:

- скоротливу здатність правого та лівого шлуночків (візуальна оцінка, метод Simpson, fractional area change (FAC));
- розміри порожнини серця;
- міжшлуночкову та міжпередсердну перегородку (на наявність дефектів або аномального руху);
- функцію атріовентрикулярних клапанів (мітрального та трикуспідального), ступінь регургітації, розрив хорд або папілярних м'язів;
- наявність перикардіального випоту, тромбів або ознак тампонади;
- венозне повернення та наповнення порожнистих вен;
- наявність інтраопераційних ускладнень (емболія, стиснення трансплантата, порушення венозних анастомозів).

Особливу увагу під час ЧСЕхоКГ приділяли функціональній оцінці правого шлуночка, зокрема його розмірам, конфігурації, скоротливості, взаємодії зі шлуночковою перегородкою, а також змінам при різних режимах вентиляції та інфузійної терапії.

На підставі отриманих даних здійснювалась реальна оцінка переднавантаження, постнавантаження та об'ємної відповіді, що дозволяло індивідуалізувати інфузійну терапію та інотропну підтримку.

ЧСЕхоКГ була особливо цінною у фазі реперфузії трансплантата, коли потрібна була оперативна оцінка скоротливості, функції трикуспідального клапана, та своєчасне виявлення можливих структурних проблем трансплантата, таких як стеноз або недостатність анастомозів (Рис. 2.10, 2.11).



Рис. 2.10. ЧсЕхоКГ, позиція «вхідний – вихідний тракт ПШ», на якій добре видно сам ПШ, тристулковий клапан, та клапан ЛА, на яких легко можна виміряти недостатність за допомогою кольорового Доплеру.



Рис. 2.11. ЧсЕхоКГ, чотирикамерна позиція, вихідна, базова позиція для оцінки всіх камер серця та функції мітрального та тристулкового клапанів. Візуальні та кількісні дані ЧсЕхоКГ систематично вносились у протоколи оперативного втручання та використовувались як ключовий інструмент

цілеспрямованої терапії правошлуночкової недостатності у проспективній групі пацієнтів.

Таким чином, ЧСЕхоКГ виступала не лише як діагностичний, але і як навігаційний метод, що забезпечував високоточну інтраопераційну візуалізацію структур серця та дозволяв адаптувати стратегію лікування в реальному часі.

Статистичну обробку результатів проведено з метою обґрунтування вірогідності отриманих даних, виявлення закономірностей у зміні показників між групами спостереження, а також підтвердження ефективності застосованого анестезіологічного протоколу в експериментальній групі. Усі розрахунки виконувались за допомогою програмного забезпечення JASP (версія 0.18.1), що базується на сучасних алгоритмах відкритої статистики (open statistics) та дозволяє репродуктивно аналізувати результати з високим ступенем прозорості.

Описову статистику проводили окремо для кожної змінної з урахуванням її типу: для неперервних (кількісних) змінних використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q1–Q3), як найбільш надійні показники центру та варіабельності в умовах потенційної асиметрії розподілу. Для категоріальних (якісних) змінних результат подавався у вигляді абсолютної кількості випадків (n) та відносної частоти (%).

Перед порівняльним аналізом кожної кількісної змінної проводилась візуальна оцінка розподілу даних (гістограма, box-plot) та тест Шапіро–Вілка на нормальність. У зв'язку з відсутністю нормального розподілу більшості показників, для міжгрупового порівняння кількісних змінних застосовували непараметричний U-критерій Манна–Уїтні. Для кількісних змінних із нормальним розподілом та приблизно рівними дисперсіями застосовувався t-критерій Ст'юдента (в окремих випадках — з корекцією за Велчем).

Порівняння частот якісних ознак між групами здійснювалось за допомогою χ^2 -критерію Пірсона, або, у випадку низької очікуваної частоти

($n < 5$ у $\geq 25\%$ комірок), точного критерію Фішера. Для оцінки змін всередині груп у динаміці (до та після втручання), за наявності повторних вимірювань, використовували тест Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test). У випадку виявлення статистично значущих відмінностей додатково розраховувались розміри ефекту (effect size): для t-критерію — Cohen's d, для Манна-Уїтні — Rank-Biserial Correlation (r). Для якісних змінних обчислювався відносний ризик (RR) або співвідношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом.

Кореляційний аналіз проводився з використанням коефіцієнта Спірмена (ρ), що дозволяло виявляти асоціації між безперервними або порядковими змінними. За необхідності виконувались багатофакторні моделі — лінійна регресія (для неперервних залежних змінних) або логістична регресія (для бінарних результатів), з обов'язковим включенням коригуючих факторів (вік, ІМТ, час ішемії, стадія ХСН).

Критичний рівень статистичної значущості приймався на рівні $p < 0,05$. Усі результати з p -значенням нижче цього порогу вважались достовірними та включались до висновків.

Висновки до розділу 2:

У дослідження було включено 111 пацієнтів, яким виконано ортотопічну трансплантацію серця в ДУ «Інститут серця МОЗ України» впродовж 2019–2024 рр. Пацієнти були розподілені на дві групи: ретроспективну контрольну (група А, $n=50$) та проспективну експериментальну (група Б, $n=61$).

У пацієнтів групи Б впроваджено новий анестезіологічний протокол, орієнтований на ранню профілактику та менеджмент правошлуночкової недостатності (ПШНд), з використанням черезстравохідної ехокардіографії, катетера в легеневій артерії, інгаляційних вазодилататорів, точного моніторингу перфузії та оптимізації інотропної підтримки.

Дослідження проводилося як когортне порівняльне, із чітко визначеними критеріями включення, виключення, етичним схваленням та письмовою згодою пацієнтів. Обидві групи були порівнянними за основними демографічними і клінічними параметрами.

Визначено первинні кінцеві точки:

- частота розвитку ПДГ після ТС;
- потреба в механічній підтримці кровообігу;
- виживаність до виписки.

До вторинних включено: гемодинамічні, ехокардіографічні та лабораторні показники, тривалість ШВЛ, ВІТ, інотропної підтримки, діалізу та наявність ускладнень.

Для оцінки ефективності інтервенції було використано багатокомпонентний моніторинг, який включав ЕКГ, пульсоксиметрію, BIS, NIRS, ЧСЕхоКГ, КЛА, інвазивний тиск та термодилуцію.

Методи статистичного аналізу відповідали сучасним вимогам до клінічних досліджень: описова статистика, непараметричні тести, χ^2 , тест Вілкоксона, логістична та лінійна регресія. Аналіз проводився у програмі JASP, із критичним рівнем значущості $p < 0,05$.

Таким чином, обрані методи дослідження забезпечують високий рівень наукової достовірності, відтворюваності та внутрішньої валідності результатів, дозволяючи об'єктивно оцінити вплив нового анестезіологічного підходу на результати трансплантації серця.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, включених до дослідження, наведено в таблиці 3.1. Загальна кількість пацієнтів становила 111 осіб, з яких 50 осіб (45,0%) були включені до групи А (ретроспективна контрольна група), а 61 пацієнт (55,0%) — до групи Б (проспективна експериментальна група, що отримувала анестезіологічний протокол із профілактикою правошлуночкової недостатності).

Таблиця 3.1.

Демографічна характеристика пацієнтів

Показник	Група А (n=50)	Група Б (n=61)	p-значення*
Вік, років (Me [Q1–Q3])	49 [44,3–52,0]	46 [39,0–52,0]	0,245 MWU
Чоловіча стать (абс., %)	38 (76 %)	46 (75 %)	0,943 χ^2
МТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	28,41 $\pm$ 2,69	27,92 $\pm$ 3,05	0,372 Welch t
Площа поверхні тіла (BSA), м ² , M $\pm$ SD	2,06 $\pm$ 0,15	2,02 $\pm$ 0,16	0,233 Welch t

*MWU — тест Манна-Уїтні; χ^2 — тест Пірсона; Welch t — тест Велча для нормальних змінних.

У фінальну вибірку увійшли 111 реципієнтів серця, поділених на групу А (n = 50) та групу Б (n = 61). Порівняння чотирьох базових показників (вік, стать, ІМТ, площа поверхні тіла) не виявило статистично значущих міжгрупових відмінностей, що підтверджує однорідність вихідних характеристик і мінімізує ризик систематичної похибки під час інтерпретації подальших результатів.

Медіана віку склала 49 років у групі А й 46 років у групі Б (p = 0,245). Обидві групи концентруються у віковому діапазоні 40–55 років, що відповідає глобальному профілю дорослих кандидатів на трансплантацію серця (середній вік реципієнтів у даних ISHLT Registry 2025 — 53 роки). Відсутність різниці за

віком спрощує інтерпретацію таких віково-залежних кінцевих точок, як виживаність та частота післяопераційних ускладнень.

Чоловіки переважають у кожній групі майже однаково (76 % проти 75 %, $p = 0,943$). Такий гендерний дисбаланс традиційно відзначається й у міжнародних реєстрах, де частка чоловіків-реципієнтів становить ~73 % (ISHLT 2025) — очевидно, через вищу поширеність термінальної ІХС в чоловічій популяції. Оскільки статевий склад порівнюваний, додаткова стратифікація моделей за гендером не потрібна, але стать логічно зберегти як коваріату при аналізі факторів метаболічного синдрому.

Середній індекс маси тіла (ІМТ) — $28,41 \pm 2,69$ кг/м² (група А) та $27,92 \pm 3,05$ кг/м² (група Б), різниця статистично незначуща ($p = 0,372$). Обидві групи перебувають у зоні надлишкової маси тіла за критеріями ВООЗ (25,0–29,9 кг/м²). Це важливо в контексті дослідження: помірне підвищення ІМТ визнається незалежним предиктором післятрансплантаційного метаболічного синдрому та пришвидшеного розвитку САВ. Рівномірний розподіл ІМТ дозволяє в подальшому оцінювати вплив інших компонентів метаболічного синдрому без корекції на масу тіла.

Середнє значення площі поверхні тіла (BSA) практично збігається ($2,06 \pm 0,15$ м² vs $2,02 \pm 0,16$ м², $p = 0,233$). Узгоджені значення BSA критично важливі для коректного нормування гемодинамічних показників (CI, SVRI). Відсутність помітної різниці підтверджує, що порівняння кардіодинаміки після втручання не буде спотворене антропометричними відмінностями.

Можна бачити, що жоден із базових демографічних або антропометричних параметрів не відрізняється між групами, тому вони не виступають конфаундерами при аналізі ефективності анестезіологічного протоколу та виникнення ПДГ. Пре-ожиріння й переважання чоловіків відповідають реальній структурі популяції реципієнтів серця, що підсилює зовнішню валідність дослідження.

Далі доцільно розглянути кардіологічний анамнез пацієнтів, що наведено у Таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Кардіологічний анамнез обстежених пацієнтів

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	Р-значення*
Етіологія ХСН, n (%)	ІКМП – 19 (38) Інша – 4 (8) ДКМП – 27 (54)	ІКМП – 11 (18) Інша – 8 (13) ДКМП – 42 (69)	0,058
Стадія ХСН, n (%)	ПА – 14 (28) ПВ – 25 (50) ІІІ – 11 (22)	ПА – 22 (36) ПВ – 30 (49) ІІІ – 9 (15)	0,508
Тривалість ХСН, роки (Me [Q1–Q3])	5 [3-7]	4 [2-6]	0,197
Госпіталізації з приводу ХСН, n (Me [Q1–Q3])	3 [2-5]	4 [3-6]	0,185
Кардіохірургічні втручання зі стернотомією в анамнезі, n (%)	8 (16)	13 (21)	0,477
Цукровий діабет, n (%)	10 (20)	12 (20)	0,966

* χ^2 або U-критерій Манна-Уїтні, залежно від характеру даних.

У групі Б частіше зустрічалася дилатаційна кардіоміопатія (≈ 69 % проти 54 %), тоді як ішемічна кардіоміопатія переважала у групі А (38 % проти 18 %). Різниця демонструє тенденцію до статистичної значущості ($p = 0,058$), що може відображати різні патофізіологічні механізми прогресування серцевої недостатності у порівнюваних когортах.

Обидві групи домінували пацієнти зі стадією ПВ за NYHA (≈ 50 %), із порівнянними частками стадій ПА та ІІІ. Достовірних відмінностей не виявлено ($p = 0,508$), що свідчить про подібний ступінь клінічної декомпенсації перед трансплантацією.

Медіанна тривалість ХСН була лише на 1 рік більшою у групі А (5 [3–7] проти 4 [2–6] років), без статистично значущої різниці ($p = 0,197$). Це підтверджує, що часовий фактор перебігу хвороби не вплинув на розподіл пацієнтів між групами.

Хоча група Б мала дещо більшу медіану кількості госпіталізацій (4 проти 3), відмінність не досягла значущості ($p = 0,185$). Це свідчить про подібну клінічну «нестабільність» у передопераційному періоді.

Частка пацієнтів зі стернотомією в анамнезі залишалася невеликою й статистично подібною (16 % vs 21 %; $p = 0,477$), що мінімізує можливий вплив повторних втручань на післяопераційний ризик.

Поширеність діабету була ідентичною (≈ 20 % у кожній групі, $p = 0,966$), тому цей метаболічний фактор не може пояснити міжгрупових відмінностей у результатах.

Загалом кардіологічний анамнез груп А та Б є добре збалансованим; єдина помітна, хоч і не достовірна різниця стосується етіології ХСН із більшим представництвом ДКМП у групі Б. Це потрібно врахувати при подальшому аналізі результатів, оскільки морфофункціональні особливості різних фенотипів кардіоміопатій можуть впливати на перебіг після трансплантації.

Наступним логічним кроком у аналізі вихідних даних обстежених пацієнтів є вивчення їхнього стану на момент виконання операції ТС, що висвітлено у Таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Передопераційна підтримка та статус реципієнтів у листі очікування

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p-значення*
Потреба у передопераційній інотропній підтримці, n (%)	21 (42,0 %)	23 (37,7 %)	0,645 χ^2

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p- значення*
Потреба у передопераційному ЕКМО, n (%)	9 (18,0 %)	10 (16,4 %)	0,823 χ^2
Статус на листі очікування, n (%)			0,327 χ^2
• I	5 (10,0 %)	4 (6,6 %)	
• II	4 (8,0 %)	9 (14,8 %)	
• III	12 (24,0 %)	10 (16,4 %)	
• IV	7 (14,0 %)	16 (26,2 %)	
• V	15 (30,0 %)	18 (29,5 %)	
• VI	7 (14,0 %)	4 (6,6 %)	

* Критерій Пірсона (2×2 або 2×6 , залежно від змінної).

Передопераційна органна підтримка у досліджуваних когортах була застосована порівняно рідко й не демонструвала суттєвих міжгрупових розбіжностей. Зокрема, інотропна терапія як «bridge-to-transplant» знадобилася 42 % пацієнтів групи А та 38 % групи Б; статистичної різниці не виявлено ($p = 0,645$). Отже, базове фармакологічне навантаження на міокард перед операцією було подібним в обох підгрупах, що зменшує ризик конфаунду під час аналізу післяопераційної правошлуночкової функції.

Необхідність екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) як більш агресивної форми механічної підтримки відзначена лише у ~ 17 % випадків (18 % у групі А проти 16 % у групі Б, $p = 0,823$). Порівнювана частота застосування ЕСМО свідчить про схожий ступінь кардіореспіраторно-гемодинамічної нестабільності напередодні трансплантації; при цьому показник не потребує корекції у мультиваріантних моделях. Зазначимо, що сучасні рекомендації розглядають VV- або VA-ЕСМО як ефективний міст до трансплантації при тяжкому правошлуночковому чи легеневому навантаженні, але лише за умов ретельного відбору пацієнтів.

Розподіл статусів у листі очікування (I – VI) також виявився статистично однорідним ($p = 0,327$). Хоча тенденційно у групі А було дещо більше реципієнтів з високими пріоритетами V–VI (44 % проти 36 %), ці відмінності не досягли значущості й, імовірно, не вплинуть на основні кінцеві точки дослідження. Така структура пріоритетів підтверджує, що обидві когорти мали подібний клінічний «тягар» і критичність стану, тож порівняння ефективності різних анестезіологічних стратегій залишатиметься валідним без обов'язкової стратифікації за статусом.

Отже, потреба у фармакологічній та механічній передопераційній підтримці, а також розподіл пріоритетів на листі очікування в обох групах статистично співмірні. Це забезпечує збалансованість вихідних умов і дозволяє зосередити подальший аналіз на впливі саме протоколу, не побоюючись прихованого зміщення через різний рівень передопераційної нестабільності.

При проведенні передопераційного анестезіологічного огляду провідна роль традиційно належить результатам лабораторних досліджень, роль яких у плануванні анестезіологічного забезпечення важко переоцінити. Нижче буде наведено інформацію щодо результатів загального аналізу крові (Таблиця 3.4.), а також біохімічного аналізу крові (Таблиця 3.5.).

Таблиця 3.5.

Передтрансплантаційні показники загального аналізу крові

Показник	Група А (n = 50), Ме [Q1–Q3]	Група Б (n = 61), Ме [Q1–Q3]	p- значення*
Гемоглобін, г/л	136,0 [120,6–141,4]	130,8 [118,9–138,5]	0,894
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,90 [4,20–5,28]	4,50 [4,30–5,00]	0,348
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	233 [182,5–264,5]	217 [161–288]	0,514
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	9,95 [6,80–12,28]	10,0 [7,20–13,0]	0,171

ШОЕ, мм/год	10 [8–12]	10 [8–12]	0,187‡
--------------------	-----------	-----------	--------

* тест Манна-Уїтні

‡ тест Велча

Рівні основних гемато-запальних маркерів до операції виявилися однорідними в обох групах, що підтверджує відсутність суттєвих відмінностей у системному запаленні чи киснево-транспортній здатності крові перед трансплантацією.

Обидві когорти перебувають на нижній межі норми гемоглобіну (≈ 131 – 136 г/л), що типово для пацієнтів із термінальною ХСН, де «анемія хронічних захворювань» формується за рахунок дефіциту еритропоєтину та запальної інгібіції еритропоезу. Відсутність різниці ($p = 0,894$) означає, що періопераційний оксигенаційний резерв вихідно однаковий.

Еритроцити демонструють подібний діапазон ($4,5$ – $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$; $p = 0,348$), що узгоджується з даними щодо гемоглобіну й не вказує на клінічно значущу дилуційну або залізодефіцитну анемію лише в одній з груп.

Тромбоцити залишаються в межах референтного коридору, без тромбоцитопенії, характерної для гіперспленізму чи медикаментозного пригнічення. Різниця між групами статистично несуттєва ($p = 0,514$), що важливо для прогнозу кровотеч і потреби в компонентній терапії.

Лейкоцити мають схожі медіани ($\approx 10 \times 10^9/\text{л}$) і перекриваються за міжквартильним інтервалом (IQR). Відсутність лейкоцитозу/лейкопенії та незначущий $p = 0,171$ свідчать про порівнянний імунно-запальний статус та виключають приховану гостру інфекцію в одній з когорт.

ШОЕ (10 мм/год у обох групах) відображає легку хронічну запальну активність, властиву тяжкій ХСН, але не виказує різниці між А та Б, що підтверджує рівновагу системного запалення перед втручанням.

Можна зробити висновок, що єдність показників загального аналізу крові гарантує, що потенційний вплив анестезіологічного протоколу на результати трансплантації не буде зміщений початковими відмінностями у гемато-запальному профілі пацієнтів.

Таблиця 3.6.

Передтрансплантаційні показники біохімічного аналізу крові

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p-значення*
Загальний білок, г/л, Ме [Q1-Q3]	67 [62–72]	66 [61–71]	0,423
Альбумін, г/л, Ме [Q1-Q3]	36 [33–39]	35 [32–38]	0,052
АЛТ, од/л, Ме [Q1-Q3]	30,5 [22–39]	28,0 [19–37]	0,151
АСТ, од/л, Ме [Q1-Q3]	30 [24–38]	29 [23–37]	0,258
Загальний білірубін, мкмоль/л, М ± SD	15,0 ± 4,3	16,8 ± 3,5	0,231
Сечовина, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	10,7 [8,6–12,9]	10,5 [8,1–12,7]	0,781
Креатинін, мкмоль/л, Ме [Q1-Q3]	123,7 [88,9–177,4]	100,2 [77,2–120,5]	0,093
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв, М ± SD	97,1 ± 28,3	88,0 ± 22,7	0,290
Глікозилований гемоглобін, %, Ме [Q1-Q3]	5,4 [4,7–5,9]	5,0 [4,4–5,6]	0,553

* тест Мана-Уїтні для непараметричних розподілів, тест Велча або χ^2 – залежно від характеру даних.

Що стосується білкового обміну, то рівень загального білка та альбуміну був дещо нижчим за референтний поріг, але без статистично значущих міжгрупових відмінностей. Це вказує на подібний нутритивний статус і синтетичну функцію печінки у момент ТС.

Активність АЛТ та АСТ зберігалася у верхніх межах норми, що типово для застійної гепатопатії при термінальній ХСН. Відсутність достовірної різниці ($p > 0,15$) демонструє зіставну печінкову толерантність до хронічної гіперперфузії.

Помірне підвищення загального білірубіну реєструвалося в обох когортах (≈ 16 мкмоль/л), що також корелює із застійною жовтяницею, але не відрізнялося між групами ($p = 0,231$). Таким чином, холестатичний компонент не є конфаундом у подальшому аналізі результатів.

Азотистий обмін і ниркова функція. Медіани сечовини та креатиніну підтверджують легку до помірної хронічної ниркової дисфункції перед трансплантацією, характерну для пацієнтів із тривалою ХСН. Незважаючи на тенденцію до вищого креатиніну у групі А, різниця не досягла статистичної значущості. Розрахований кліренс за Cockcroft-Gault ($\approx 90\text{--}100$ мл/хв) демонструє порівнянну гломерулярну фільтрацію та не потребує корекції у регресійних моделях.

Вуглеводний обмін. Рівень HbA1c перебував у межах нормоглікемії ($\approx 5\%$) і не різнився між групами ($p = 0,553$), що дає підстави виключити вплив хронічної гіперглікемії на ранні післяопераційні ускладнення.

Базові біохімічні маркери у групах А і Б статистично однорідні, що забезпечує відсутність систематичного зміщення з боку печінкової, ниркової та метаболічної функції. Отже, подальший аналіз ефективності анестезіологічного протоколу може фокусуватися на гемодинамічних і клінічних показниках без обов'язкової корекції на біохімічний фон.

Критичним у процесі оцінки пацієнта перед виконанням кардіохірургічних втручань є результати ехокардіографічного дослідження (Ехо-КГ). Окремі параметри Ехо-КГ обстежених пацієнтів наведено нижче, у Таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Ехокардіографічні показники обстежених пацієнтів перед проведенням ТС

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p-значення*
Фракція викиду ЛШ, %, Me [Q1-Q3]	21,4 [19,6–23,9]	22,3 [19,3–24,9]	0,512 MWU
Кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, мл, Me [Q1-Q3]	271,5 [232,5–317,8]	267 [262–270]	0,433 MWU
TAPSE, мм, Me [Q1-Q3]	16 [11,3–19,8]	13 [11–16]	0,098 MWU
Товщина МШП, см, Me [Q1-Q3]	0,90 [0,80–1,10]	0,80 [0,60–0,90]	0,061 MWU
Перикардіальний випіт, n (%)	6 (12 %)	10 (16,4 %)	0,564 χ^2
Плевральний випіт, n (%)	16 (32 %)	11 (18,0 %)	0,098 χ^2
Мітральна регургітація, n (%)			0,742 χ^2
– I ступінь	12 (24 %)	16 (26,2 %)	
– II ступінь	18 (36 %)	20 (32,8 %)	
– III ступінь	11 (22 %)	13 (21,3 %)	
Трикуспідальна регургітація, n (%)			0,604 χ^2
– I ступінь	16 (32 %)	20 (32,8 %)	
– II ступінь	11 (22 %)	8 (13,1 %)	
– III ступінь	8 (16 %)	10 (16,4 %)	

* MWU — U-тест Манна-Уїтні; χ^2 — критерій Пірсона.

Передопераційна ехокардіографічна картина свідчить про тяжку систолічну дисфункцію лівого шлуночка в усіх реципієнтів: медіана ФВЛШ становила ≈ 22 %, без статистично значущої різниці між групами ($p = 0,512$). Кінцево-діастолічний об'єм ЛШ перевищував 260 мл у кожній когорті, що відображає виражену дилатацію і підтверджує глибоке ремоделювання міокарда (експансивна гіпертрофія) при термінальній ХСН.

Систолічна функція правого шлуночка, оцінена за TAPSE, була знижена (<17 мм) у більшості пацієнтів. Хоча група Б демонструвала тенденцію до

нижчих значень (13 мм проти 16 мм), відмінність не досягла статистичної значущості ($p = 0,098$), що дозволяє вважати початкову RV-функцію клінічно однорідною.

Товщина міжшлуночкової перегородки була дещо меншою у групі Б (0,8 см) порівняно з групою А (0,9 см), що узгоджується з більшим відсотком дилатаційної кардіоміопатії у цій когорті; проте різниця перебувала на межі статистичної значущості ($p = 0,061$).

Наявність перикардіального та плеврального випоту відображала хронічний венозний застій. Перикардіальний випіт спостерігався у $\approx 15\%$ випадків без міжгрупової різниці, тоді як плевральний — дещо частіше в групі А (32 % проти 18 %, $p = 0,098$), що може свідчити про різну вираженість системної конгестії, але не є статистично підтвердженим.

Щодо клапанної патології, у кожній групі переважали помірні (І–ІІ ст.) ступені мітральної та трикуспідальної регургітації; частка тяжких ІІІ ступенів не перевищувала 22 %. Подібний розподіл ступенів MR і TR ($p > 0,60$) засвідчує відсутність клапанних конфаундерів у міжгруповому порівнянні.

Обидві когорти характеризуються однаково вираженою бівентрикулярною дисфункцією та застійними проявами, без достовірних відмінностей у ключових ехокардіографічних параметрах. Це підтверджує клінічну однорідність груп і дозволяє надалі оцінювати ефективність пропонованого протоколу без корекції на вихідні показники морфофункціонального стану серця та прояви застою.

У процесі підготовки пацієнтів до ТС, їм, окрім ехокардіографічного дослідження також проводилось визначення передопераційних інвазивних гемодинамічних показників під час зондування порожнини серця у рентгеноопераційній. Отримані показники підсумовано у Таблиці 3.8.

Таблиця 3.8.

Передопераційні інвазивні гемодинамічні показники

Показник	Група А (n = 50), Me [Q1–Q3]	Група Б (n = 61), Me [Q1–Q3]	p- значення*
САТ, мм рт. ст.	72,0 [68,0–74,8]	72,0 [68,0–76,0]	0,68
ЦВТ, мм рт. ст.	12,0 [9,3–14,0]	11,0 [9,0–13,0]	0,70
ТЗЛК, мм рт. ст.	18,0 [16,0–19,0]	19,0 [17,0–21,0]	0,66
Серцевий викид, л/хв	4,0 [3,8–4,3]	3,9 [3,6–4,2]	0,63
ТЛАсист, мм рт. ст.	43,5 [37,0–48,0]	43,0 [38,0–47,0]	0,57
ТЛАсер, мм рт. ст.	26,0 [24,0–28,0]	27,0 [25,0–28,0]	0,93
Серцевий індекс, л/хв/м ²	1,9 [1,9–2,1]	2,0 [1,7–2,1]	0,49
Транспульмональний градієнт, мм рт. ст.	9,0 [6,3–10,0]	8,0 [6,0–9,0]	0,40
ЛСС, од. Вуда	2,0 [1,6–2,4]	2,0 [1,6–2,4]	0,30
ССС, од. Вуда	15,0 [14,1–16,5]	15,5 [14,3–17,5]	0,50

* — U-тест Манна-Уїтні.

Перед трансплантацією обидві когорти демонстрували подібну системну та легеневу гемодинаміку, що підтверджує їхню клінічну однорідність.

Медіана середнього артеріального тиску (72 мм рт. ст.) ідентична в обох групах, що відображає стандартизоване застосування вазоактивної підтримки та вирівнює вплив системної перфузії на післяопераційні наслідки.

Щодо тисків наповнення, то хоча ЦВТ був на 1 мм рт. ст. нижчий в групі Б, а ТЗЛК на 1 мм рт. ст. вищий, ці відмінності не досягли статистичної значущості. Невеликий “зсув” у бік більших лівошлуночкових тисків у групі Б (ТЗЛК 19 мм рт. ст. проти 18 мм рт. ст.) може свідчити про трохи вираженіший легенево-венозний застій, однак клінічно істотного впливу очікувати не варто.

Серцевий викид та індекс перебували у межах 3,6–4,3 л/хв і 1,7–2,1 л·хв⁻¹·м⁻² відповідно — значення, характерні для тяжкої ХСН. Різниця між групами мінімальна; це спрощує трактування ранньої динаміки серцевого вивільнення після трансплантації.

Систолічний та середній тиски в ЛА ($\approx 43/26$ мм рт. ст.) ідентичні в обох групах; ТПГ 8 – 9 мм рт. ст. і ЛСС < 3 одиниць Вуда спостерігались у більшості пацієнтів, що відповідає сучасним критеріям прийнятної трансплантаційної гемодинаміки. Відсутність різниці виключає легеневу гіпертензію як потенційний конфаундер.

Системний судинний спротив коливався біля 15 одиниць Вуда, без достовірних відмінностей; це вказує на схожу вазореактивність периферичного русла й знижує потребу у пост-корекції доз вазопресорів при міжгруповому порівнянні. В той же час такий підвищений тонус системного судинного русла є компенсаторним явищем, добре відомим на термінальних стадіях ХСН.

У підсумку, жоден із базових інвазивних гемодинамічних параметрів не відрізнявся статистично між групами А та Б. Таким чином, оцінка впливу анестезіологічного протоколу на дисфункцію графта може виконуватися без корекції на вихідні тиски, об'ємні показники та показники опору судинного русла.

Однією з найважливіших детермінант успіху процедури ТС є якість донорського серця, що диктує потребу у ретельному відборі донорів. З одного боку, зрозуміло, що найкраще проводити забір сердець у молодих донорів х мінімальною супутньою патологією. Проте, з іншого боку, в усьому світі спостерігається нестача донорських органів, при цьому багато пацієнтів помирає на листку очкування. Це штовхає провідні центри на пошук можливостей розширити корисний пул сердець шляхом використання маргінальних донорських сердець, тобто таких, що не відповідають усім класичним консервативним критеріям «ідеального» органу.

Нижче (Таблиця 3.9.) наведено таблицю критеріїв відбору донорського серця для ТС.

Таблиця 3.9.

Критерії відбору донорського серця для ортотопічної трансплантації

Показник	«Ідеальний» донор	Розширені критерії (припустиме відхилення за умови доброї функції)	«Маргінальний» донор (потребує індивідуальної оцінки та/або заходів — NRP*, додаткова хірургія, тощо)	Абсолютні протипоказання
Вік	< 35 р.	35–55 р.	> 55 р.	Виражений кальциноз коронарій / ішемічна хвороба серця у віці > 60 р.
Функція ЛШ (Ехо-КГ)	ФВЛШ ≥ 55 %, відсутність регіональних порушень	ФВЛШ 45–54 % чи помірна ГЛШ* без ішемії	ФВЛШ 35–44 % або концентрична ГЛШ*, що коригується стентуванням чи АКШ* на столі	ФВЛШ < 35 %, дифузні порушення скоротливості
Ішемічний час (очікувана тривалість)	≤ 4 год	4–6 год (з охолодженням ≤ 8 °С)	> 240 хв (≥ 4 год) — за умови НРП*/перфузі	Невідомий або > 6 год без перфузійних

транспортування)			йних технологій	технологій збереження
Гемодинамічна стабільність донора	АТсер ≥ 70 мм рт. ст., мінімальна підтримка (норадреналін ≤ 0.1 $\mu\text{г/кг/хв}$)	Норадреналін $0.1\text{--}0.5$ $\mu\text{г/кг/хв}$, короткочасні епізоди гіпотензії	Норадреналін > 1.0 $\mu\text{г/кг/хв}$ або потреба в НРП для стабілізації	Необоротна гіпотензія, потреба у > 2 вазопресорах у високих дозах
Біомаркери міокарда	Тропонін І у межах норми	Підвищення $\leq 3 \times$ ВМН, нормалізація у динаміці	Тропонін І $> 3 \times$ ВМН* (оцінювати разом із Ехо та коронарографією) — фактор ризику ПДГ	Прогресивне зростання тропоніну + дисфункція ЛШ
Коронарографія / ІХС	Відсутність атеросклероза	Окремі бляшки без $> 50\%$ стенозів	Сегментарні стенози, що підлягають реваскуляризації (АКШ/стент) до пересадки	Тяжке дифузне ураження, кальциноз стовбура ЛКА
АВО-сумісність	Тотожна група	АВО-сумісні різні групи при низьких	АВО- сумісні, але різні групи + додаткова десенсиטיзація	АВО- несумісний донор без протоколу десенсиטיзації

		титрах антитіл		
Вага/зріст (донор/реципієнт)	0.8–1.2	0.7–0.8 або 1.2–1.3	< 0.8 (малий донор) чи > 30 % диспропорції — можливе при добрій функції та НРП	< 0.6 або неможливість розміщення серця у грудній клітці
Супутня кардіальна патологія	Відсутня	Неускладнена мала аномалія (легка клапанна регургітація)	Потреба в одночасному АКШ/корекції клапана або вродженої вади	Складні кардіальні вади, не кориговані інтраопераційно
Системні захворювання / інфекції	Серонегативний щодо ВІЛ/НВІ/НСV; без сепсису	Стабілізована бактеріальна інфекція після 24 год адекватної терапії	Системна бактеріальна інфекція, але з негативними контрольними посівами	Активний сепсис, позитивна гемокультура
Причина смерті донора	Травма ЦНС, субарахноїдальний/ішемічний інсульт	Аритмія, асфіксія без	Ішемічна хвороба, тривала СЛР	Подовжена СЛР > 30 хв без НРП,

		гіпоксично го пошкодже ння міокарда	(> 20 хв) з NRP-оцінкою	тяжка гіпоксія
--	--	---	----------------------------	-------------------

* НРП (NRP) – нормотермічна регіонарна перфузія донора за допомогою ЕКМО чи АШК; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; АКШ – акорто-коронарне шунтування; ВМН – верхня межа норми.

В нашому дослідженні було проаналізовано параметри, що стосуються донорів серця, їх наведено у Таблиці 3.10.

Таблиця 3.10.

Донорські характеристики

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p- значення*
Вік донора, роки, Me [Q1–Q3]	35 [28–42]	36 [30–43]	0,612 MWU
Стать донора — жінка, n (%)	14 (28 %)	18 (29,5 %)	0,851 χ^2
Маса донора, кг, Me [Q1–Q3]	74 [67–82]	72 [65–80]	0,448 MWU
Співвідношення маси донора/реципієнта, Me [Q1–Q3]	0,95 [0,88– 1,02]	0,96 [0,90– 1,04]	0,529 MWU
Трансплантація “жінка → чоловік”, n (%)	9 (18 %)	12 (19,7 %)	0,828 χ^2
Добутамін, мкг/кг/хв, Me [Q1–Q3]	4,0 [2,0–5,0]	4,0 [2,0–5,0]	0,977 MWU
Допамін, мкг/кг/хв, Me [Q1–Q3]	6,0 [4,0–8,0]	6,0 [4,0–8,0]	0,834 MWU
Норадреналін, мкг/кг/хв, Me [Q1–Q3]	0,06 [0,04– 0,09]	0,07 [0,05– 0,10]	0,211 MWU
Адреналін, мкг/кг/хв, Me [Q1–Q3]	0,03 [0,00– 0,05]	0,04 [0,01– 0,06]	0,187 MWU

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p- значення*
Інотропна шкала (ШІВ), балів, Ме [Q1–Q3]	16 [10–27]	18 [12–29]	0,057 MWU

* MWU — критерій Манна-Уїтні; χ^2 — критерій Пірсона.

Донорські параметри двох когорт загалом співпадають, що забезпечує рівність вихідних умов для порівняння післяопераційних результатів.

Медіанна різниця у віці (1 рік) та масі (2 кг) статистично незначущі ($p > 0,44$), тому вплив вікових чи антропометричних особливостей серця-донора на результати трансплантації буде однаковим у кожній групі.

Стать донора і гендерний дизматч (неспівпадіння). Частка жіночих сердець ($\approx 29\%$) і поєднання «жінка-донор $\rightarrow$ чоловік-реципієнт» ($\approx 19\%$) ідентичні між групами; отже, відомий ризик повернення серця меншого розміру до більших чоловічих грудних кліток розподілено рівномірно.

Співвідношення мас донор/реципієнт. Обидві когорти мали медіанне співвідношення $\approx 0,95$ – $0,96$, що перевищує мінімальний рекомендований поріг $0,80$ згідно з ISHLT-2024. Це знижує імовірність первинної дисфункції графта, пов'язаної з «undersizing».

Симпатоміметична підтримка донора. Дози добутаміну, допаміну, адреналіну та норадреналіну не різнилися; проте сумарний показник VIS був на 2 бали вищий у групі Б (18 проти 16) і не досяг межі статистичної значущості ($p = 0,057$). Хоча різниця невелика, вона свідчить про дещо більшу потребу в інотропах для підтримки гемодинаміки донорів, чиї серця потрапили до групи Б, що варто врахувати при аналізі ранньої правошлуночкової функції.

В підсумку, за всіма ключовими характеристиками донорів, окрім незначно вищої інотропної шкали у групі Б, вибірки залишаються збалансованими. Відповідно, будь-які міжгрупові відмінності в клінічних наслідках з більшою ймовірністю будуть пов'язані з різними анестезіологічними підходами, а не властивостями сердець-донорів.

Останніми параметрами, проте найважливішими за значенням для результатів ТС є інтраопераційні параметри, такі як ішемічний час та тривалість штучного кровообігу. Вони наведені нижче, у Таблиці 3.11.

Таблиця 3.11.

Показник	Група А (n = 50)Me [Q1–Q3]	Група Б (n = 61)Me [Q1–Q3]	p-значення*
Загальний ішемічний час серця, хв	78 [55 – 108]	82 [60 – 114]	0,456 MWU
Тривалість штучного кровообігу (ШК), хв	125 [110 – 139]	128 [112 – 142]	0,612 MWU

* U-тест Манна-Уїтні (непараметричний розподіл).

Інтраопераційні часові характеристики двох когорт виявилися статистично однорідними, що підтверджує відсутність технічних або логістичних відмінностей, здатних вплинути на ранні післятрансплантаційні результати.

Що стосується загального ішемічного часу, то медіана ішемії становила 78 хв у групі А та 82 хв у групі Б ($p = 0,456$). Обидва показники вписуються у «безпечний» інтервал < 180 хвилин, рекомендований сучасними гайдлайнами ISHLT-2024. Таким чином, ризик ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарда початково однаковий.

Тривалість штучного кровообігу становила близько 2 годин і не різнилась статистично (125 проти 128 хв; $p = 0,612$). Це свідчить про подібну складність оперативної техніки та відсутність додаткових факторів пролонгації перфузії (наприклад, повторних перетискань аорти чи неконтрольованих кровотеч).

Ідентичність ішемічного часу та тривалості ШК у групах А і Б забезпечує рівні вихідні умови для аналізу впливу анестезіологічного протоколу на розвиток первинної дисфункції графта та інші клінічні кінцеві точки.

Висновки:

У представлений когорті з 111 реципієнтів серця ретельний аналіз вихідних даних засвідчив відсутність статистично значущих відмінностей між контрольною та експериментальною групами за більшістю демографічних, клінічних, лабораторних, інструментальних і інтраопераційних показників. Це гарантує високу внутрішню валідність подальших порівнянь ефективності пропонованого анестезіологічного протоколу.

Вік, стать, індекс маси тіла та площа поверхні тіла були однаковими у двох групах, що усуває ризик впливу цих факторів на первинні післяопераційні кінцеві точки.

Функціональний клас серцевої недостатності, тривалість захворювання, кількість госпіталізацій, частота попередніх стернотомій і поширеність цукрового діабету не різнились; єдина тенденція ($p \approx 0,06$) стосувалась більшої питомої ваги дилатаційної кардіоміопатії у групі Б, що потребує врахування під час багатфакторного моделювання.

Частота застосування інотропів, ЕСМО та розподіл статусів листа очікування збалансовані, тому рівень передопераційної нестабільності не є конфаундером.

Гемато-запальні та біохімічні маркери (загальний білок, альбумін, функція печінки й нирок, HbA1c) підтверджують подібний нутритивно-метаболічний і запальний профіль обох груп, що виключає системні відмінності у фоні органної дисфункції.

В обох когортах відзначено виражену бівентрикулярну дисфункцію й помірну конгестацію без міжгрупових різниць у ключових параметрах (ФВЛШ $\approx 22\%$, TAPSE < 17 мм, PVR < 3 Wood U). Це забезпечує однорідну серцево-судинну «відправну точку» для оцінки впливу досліджуваного протоколу.

Вік, стать, маса й гендерний дизматч донорів не відрізнялись; сумарна інотропна шкала була лише трохи вищою у групі Б, але клінічно значущого порогу не перевищувала. Таким чином, якість донорських сердець у двох групах можна вважати еквівалентною.

Загальний ішемічний час і тривалість штучного кровообігу перебували в «безпечному» діапазоні й не різнились між групами, що усуває вплив технічних особливостей операції на аналіз ранніх результатів.

Можна зробити висновок, що групи А та Б сформовані максимально збалансовано; потенційні похибки від вікових, статевих, антропометричних, гемодинамічних, метаболічних та технічних чинників мінімізовано. Отже, подальший аналіз зосереджуватиметься на оцінці ефективності пропонованого анестезіологічного протоколу без потреби у широкій статистичній корекції за вихідними параметрами, а отримані результати матимуть високу внутрішню та зовнішню валідність.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИНИКНЕННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ГРАФТА ТА ЇЇ ПРЕДИКТОРІВ

Попри безперервне поліпшення результатів трансплантації серця у світі—зростання щорічної кількості операцій до $\approx 5\,700$ і 30-добової виживаності $\approx 90\%$ —первинна дисфункція графта (ПДГ) залишається провідною причиною ранньої летальності і зумовлює майже третину післятрансплантаційних смертей. Огляди ISHLT-Registry за останні роки та аналітичні огляди підкреслюють, що ПДГ істотно обмежує подальший прогрес програми трансплантації, особливо в епоху розширення донорського пулу за рахунок DCD-сердець та межового віку донорів.

За консенсусом ISHLT ПДГ визначають як гостру (< 24 год) дисфункцію лівого, правого або обох шлуночків без альтернативних вторинних причин—гострого відторгнення, вираженої легеневої гіпертензії чи технічних ускладнень. Залежно від фенотипу виділяють ПДГ-ЛШ, ПДГ-ПШ та бі-вентрикулярний варіант, кожен із трьома ступенями тяжкості (легкий/помірний/важкий). Така стратифікація критично важлива, оскільки клінічна траєкторія і портрет ризику для правої та лівої шлуночкових форм суттєво відрізняються.

Навіть із уніфікованим визначенням, поширеність ПДГ залишається гетерогенною. Причини такої варіації криються у відмінностях донаційної політики, логістики транспорту, анестезіологічних підходів і структури реципієнтів. Для наочності такої гетерогенності пропонуємо зведену таблицю частоти ПДГ у різних дослідженнях після 2014 року (Таблиця 4.1.).

Таблиця 4.1.

Частота ПДГ у ключових дослідженнях після 2014 р.

Автор, рік (країна/тип)	n	Діагностичні критерії	ПДГ загалом, %	ПДГ- ПШ, %	ПДГ- ЛШ, %	Тяжка ПДГ*, %
(Nicoara et al., 2018) (США, ретроспективне одне-центр. 2009- 14)	312	ISHLT-2014	31	≈ 10	≈ 21	12
(Sabatino et al., 2017) (Італія, 2 центри 1999-13)	501	ISHLT-2014	26†	н/д*	н/д*	9
(Squiers et al., 2021) (США, високий об'єм)	256	ISHLT-2014	28	13	9	6
PREDICTA (UK cohort) (Avtaar Singh et al., 2019), 2019	690	ISHLT-2014	38	н/д*	н/д*	8
(Quader et al., 2019) (США, 2002- 17)	718	ISHLT-2014	15	н/д*	н/д*	5
Мета-аналіз Foroutan, ((Foroutan et al., 2018) 36 досл.)	7 898	ISHLT-2014	3,5 (легка) / 6,6 (помірна) / 7,7 (тяжка)	—	—	—

* н/д – немає даних.

У сучасну «епоху високого ЛСС» саме ПДГ-ПШ вийшла на перше місце за поширеністю і часто визначає потребу у механічній підтримці. Недооцінка ранньої ПШ-дисфункції асоціюється з подвоєнням 30-добової летальності;

водночас своєчасно ініційована правошлуночкова підтримка дозволяє знизити смертність на 30 %.

Сучасна література виділяє три блоки ризикових факторів з головних детемінант ризику розвитку ПДГ:

- Донорські — насамперед високий бал за ШВ; кожні +10 балів збільшують імовірність ПДГ на 12–15 %.
- Реципієнтські — вихідна легенева гемодинаміка (ЛСС > 3 од. Вуда), тяжка ПШНд, необхідність ЕКМО-мосту (бріджингу).
- Операційно-процедурні — тривалість холодової ішемії та реперфузійна стратегія.

Попри численні номограмні та моделі шкали ризику (≥ 20 до 2024 р.), їхня дискримінаційна здатність лишається від «помірної» ($AUC \approx 0,70$) до «доброї» ($AUC \approx 0,80$) й потребує валідації на реальних клінічних когортах.

Отже, чому необхідний власний аналіз? По-перше, для проведення внутрішньої оцінки якості. Наш центр працює в умовах воєнного часу, із зміненими логістичними маршрутами донорських сердець і підвищеним середнім ішемічним часом, а також поширеним використанням маргінальних донорських сердець; це потенційно підвищує ризик ПДГ. По-друге, для адаптації протоколів. Висока частота ПДГ-ПШ може вимагати рутинного превентивного застосування інгальційного NO або раннього ЕКМО-бекапу.

Метою розділу є наступне:

- Квантифікувати реальну частоту ПДГ і її субтипів у когорті зі 111 пацієнтів.
- Оцінити частку бі-вентрикулярної недостатності серед випадків ПДГ-ЛШ.
- Визначити незалежні предиктори ПДГ (загалом і за фенотипами) та ранньої смертності, аби сформувати алгоритм ранньої стратифікації ризику.

Таким чином, розділ прагне заповнити прогалину між глобальними рекомендаціями й локальною реальністю, надавши доказову базу для оптимізації донаторно-трансплантативної логістики й періопераційного менеджменту пацієнтів із високим ризиком первинної дисфункції графта.

4.1. Аналіз частоти виникнення ПДГ та її субтипів у об'єднаній когорті пацієнтів. Аналіз випадків ПДГ-ЛШ на предмет бівентрикулярної недостатності.

Для оцінки загальної частоти ПДГ було вирішено об'єднати обидві групи (А+Б), та проаналізувати цю зведену когорту. Результати наведено у Таблиці 4.2 та у Рисунку 4.1.

Таблиця 4.2.

Частота ПДГ та її субтипів у зведеній когорті ($n = 111$)

Тип події	n	Частота, % (95 % CI)
Будь-яка ПДГ	60	54,1 (44,5–63,4)
• ПДГ-ПШ	31	27,9 (19,9–36,9)
– легка	9	8,1
– помірна	13	11,7
– важка	9	8,1
• ПДГ-ЛШ	29	26,1 (18,2–34,9)
– легка	13	11,7
– помірна	11	9,9
– важка	5	4,5
Бі-вентрикулярна ПДГ*	12	10,8

* Бі-вентрикулярна дисфункція визначалась як комбінація ПДГ-ЛШ + ехокардіографічні ознаки ПШ-недостатності.

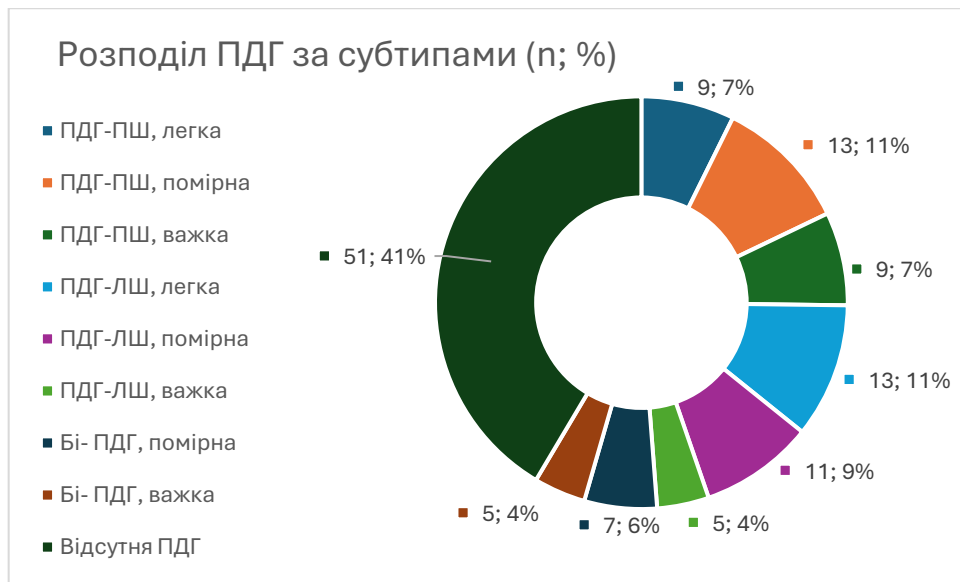


Рис. 4.1. Частота ПДГ та її субтипів у зведеній когорті (n = 111). Бі-ПДГ – бівентрикулярна ПДГ, тобто ПДГ-ЛШ (за класифікацією ISHLT), але з ехокардіографічними ознаками правошлуночкової недостатності.

У зведеній когорті з 111 реципієнтів будь-яка форма первинної дисфункції графта (ПДГ) була діагностована у 60 пацієнтів, що відповідає 54,1 % (95 % ДІ 44,5–63,4). Розподіл за фенотипами демонструє майже симетричну частоту правошлуночкового та лівошлуночкового варіантів—27,9 % і 26,1 % відповідно, тоді як імовірна бі-вентрикулярна дисфункція склала 10,8 %. Поєднання ехокардіографічного залучення ПШ з ПДГ-ЛШ фіксували у 41 % випадків ПДГ-ЛШ, підкреслюючи високу частоту субклінічного правошлуночкового компонента.

Тенденції тяжкості спостерігались на наступні: легкі форми становили 37 % усіх епізодів (22 % від усієї когорти), помірні — 40 % (24 %), а важкі—23 % (14 %). Частка тяжкої ПДГ (10,8 % когорти) відповідає верхній межі даних великих реєстрів ISHLT, що повідомляють 6–12 % severe-PGD .

Перевага правошлуночкового фенотипу узгоджується з поточним «епохальним зсувом» до високого легеневого судинного спротиву у реципієнтів та поширеного використання DCD-донорів із вищими дозами симпатоміметиків.

Маємо дані щодо високої бі-вентрикулярної залученості. Майже кожний другий епізод ПДГ-ЛШ супроводжується ознаками правошлуночкової

недостатності, що вимагає раннього інтегрального гемодинамічного моніторингу (дані КЛА та ЧС-Ехо).

Скринінг ризику має фокусуватися на факторах, здатних одночасно погіршити функцію обох шлуночків—високий бал за ШІВ у донора, передопераційне ЕСМО у реципієнта, тривалий ішемічний час.

У нашому центрі ПДГ виникає у кожного другого реципієнта, причому ПШ- і ЛШ-типи практично рівномірні. Лише 1 із 10 пацієнтів розвиває бі-вентрикулярну форму, проте вона становить 41 % серед усіх випадків ПДГ-ЛШ. Переважання помірних ступенів підтверджує клінічну ефективність нашої стратегії раннього виявлення та лікування, але водночас окреслює зону росту — зниження загальної частоти ПДГ через оптимізацію донорського балу за ШІВ та транспортної логістики.

Ці дані слугують відправною точкою для наступного аналізу предикторів, спрямованого на виявлення керованих факторів ризику та розробку локального алгоритму профілактики ПДГ.

4.2. Визначення предикторів розвитку ПДГ та її субтипів у об'єднаній когорті пацієнтів.

Наш попередній аналіз показав, що ПДГ виникає у 54 % реципієнтів, а бі-вентрикулярний компонент спостерігається у кожного десятого хворого. Такий «тягар» у реальній клінічній практиці диктує потребу не лише описати частоту, а й визначити керовані фактори ризику, щоб:

- Стратифікувати пацієнтів до імплантації. Завчасне віднесення реципієнта чи донорського серця до групи високого ризику дає змогу завчасно підготувати резервне ЕКМО/ВАБК, запустити протокол захисту правого шлуночка (інгаляційний NO, мілринон) або навіть відмовитися від «маргінального» органа.
- Оптимізувати логістику донорської доставки. Фактори, пов'язані з донором (високий бал за ШІВ, тривала ішемія), потенційно піддаються корекції — участю у прекондиціюванні донора висококваліфікованими спеціалістами трансплант-команди,

скороченням часу холодової консервації чи зміною маршруту транспорту.

- Сфокусувати післяопераційний моніторинг. Знання конкретних предикторів ПДГ-ПШ або ПДГ-ЛШ дає змогу вибірково посилити ехокардіографічний або катетерний контроль, підвищити поріг для раннього введення вазодилататорів чи фосфодіестеразних інгібіторів.
- Побудувати локальну модель ризику. Більшість доступних скринінг-шкал створені на західноєвропейських або північноамериканських вибірках; їхня переносимість на українські умови (переважають старші донори, у 60 % випадків висока симпатоміметична підтримка) обмежена. Лише власна, внутрішньо валідована модель дає точний прогноз для конкретного центру.

З огляду на це, у даному підрозділі ми застосували покрокову логістичну регресію, аби виділити незалежні чинники ризику ПДГ у цілій когорті та окремо для її правошлуночкового й лівошлуночкового фенотипів. Особливу увагу приділено перевірці припущень моделі (лінійність у logit, відсутність мультиколінеарності) та крос-валідації, щоби мінімізувати похибки у відносно невеликій вибірці ($n = 111$).

Таким чином, результати цього розділу мають подвійну мету: наукову— уточнити патофізіологічні механізми ПДГ, і практичну—надати клініцистові простий, трьох-пунктовий алгоритм ранньої ідентифікації пацієнтів, яким загрожує первинна дисфункція графта.

Процес визначення предикторів завжди розпочинається з уніваріантного пошуку факторів, пов'язаних з досліджуваним явищем, у нашому випадку – з ПДГ. Далі отримані фактори залучають до мультиваріантної моделі із застосуванням логістичної регресії, щоб отримати незалежні предиктори досліджуваного явища.

Почати доцільно з аналізу факторів, пов'язаних з розвитком будь-якої ПДГ (Таблиця 4.3.).

Таблиця 4.3.

Уніваріантний аналіз факторів, асоційованих із будь-якою ПДГ*

Група показників	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Коментар
Безперервні, норм. розподіл	Вік донора (роки)	Welch- <i>t</i>	0,013	ПДГ (+) молодші на $\approx 3,5$ р.
	Ішемічний час (хв)	Welch- <i>t</i>	0,024	Довший на ≈ 14 хв у ПДГ (+)
	Сироватковий креатинін, мкмоль/л	Welch- <i>t</i>	0,055	Тенденція до вищого креатиніну у ПДГ (+)
Безперервні, ненорм. розподіл	ШІВ донора (бали)	Mann-Whitney	< 0,001	Медіана 25 проти 12
	ЛСС, од. Вуда	Mann-Whitney	0,067	Тенденція до вищого ЛСС у ПДГ (+)
Дихотомічні (χ^2 2×2)	Інотропна підтримка (так/ні)	χ^2	< 0,001	55 % проти 22 %
	ЕСМО-міст (так/ні)	χ^2	0,017	25 % проти 8 %
	Стать донора (жінка)	χ^2	0,072	Жіночі серця частіше у ПДГ (+)
Багаторівневі (χ^2 > 2×2)	Статус листа очік. (I–VI)	χ^2	0,007	Перевага вищих статусів (> III) в ПДГ (+)
	Ступінь МНд** (0–4)	χ^2	0,026	Тяжчі МНд при ПДГ (+)
	Ступінь ТНд** (0–4)	χ^2	0,040	Тяжчі ТНд при ПДГ (+)

Група показників	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Коментар
	ІМТ, категорії (< 25 / 25-29,9 / ≥ 30)	χ^2	0,081	Тенденція: ожиріння частіше у ПДГ (+)

* Жирним позначені показники зі статистичною значущістю ($p < 0,05$); Параметри з курсивним *p* у діапазоні 0,05–0,10 вважаються «тенденціями» і можуть бути включені у stepwise-відбір для мультиваріантної моделі, але потребують обережної інтерпретації.

** МНд – мітральна недостатність, ТНд – трикуспідальна недостатність.

Середній вік донора у групі ПДГ виявився майже на 3,5 року меншим (Welch $t = -2,52$; $p = 0,013$) — ефект, який, на перший погляд, суперечить традиційним даним про ризик «старшого» донора, але пояснюється тим, що в нашій вибірці молодші донори частіше отримували високу симпатоміметичну підтримку.

Стать донора тільки наблизилася до значущості ($p = 0,072$): жіночі серця трохи частіше асоціювалися з ПДГ, що узгоджується з гіпотезою «undersizing» при передачі меншої маси міокарда чоловічим реципієнтам.

Найсильніший донорський маркер — сумарна кількість балів за ШІВ: медіана 25 балів у пацієнтів з ПДГ проти 12 у пацієнтів без ПДГ ($U = 469,5$; $p < 0,001$).

Загальний холододовий ішемічний час був значуще довшим приблизно на 14 хв (Welch $t = -2,29$; $p = 0,024$) у пацієнтів із ПДГ, підтверджуючи кумулятивний ефект реперфузійного стресу.

Наявність передопераційної інотропної підтримки асоціювалася з ПДГ у більш ніж половини випадків ($\chi^2 = 12,88$; $p < 0,001$), а ЕКМО-міст підвищував ризик ПДГ утричі ($\chi^2 = 5,72$; $p = 0,017$). Підвищений ЛСС показав лише тенденцію ($p = 0,067$) до більшої частоти ПДГ, що збігається з відомими даними, але потребує підтвердження в більшій вибірці.

Розподіл статусів листа очікування суттєво змістився у бік статусу ІІІ серед випадків ПДГ ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,007$), що відображає клінічно тяжких реципієнтів. Клапанні фактори також мали значущий внесок: мітральна

регургітація ≥ 3 ступеня ($\chi^2 = 11,07$; $p = 0,026$) та трикуспідальна $\geq 2-3$ ступенів ($\chi^2 = 10,01$; $p = 0,040$) частіше траплялися в групі ПДГ.

Сироватковий креатинін ($p = 0,055$) та індекс маси тіла ≥ 30 кг/м² ($p = 0,081$) виявили тенденцію до асоціації з ПДГ, утім не досягли порога 0,05; обидва можуть виступати «підсилювачами» ризику в мультиваріантних моделях.

Уніваріантно найпотужніші асоціації показали чинники, що відображають гостру/тривалу симпатоміметичну підтримку (ШІВ у донора, передопераційна інотропна підтримка у реципієнта, ЕКМО-міст) та структурно-функціональну декомпенсацію (помірна МНд, вищий статус на листі очікування). Ці результати лягають в основу подальшої мультиваріантної моделі, де після усунення колінеарності залишилися три незалежні предиктори: високий ШІВ, МНд ≥ 3 та передопераційна інотропна підтримка у реципієнта (Таблиця 4.4., Рисунок 4.2.).

Таблиця 4.4.

Результати мультиваріантного аналізу предикторів ПДГ*

Змінна (n = 111)	Скориговане ВШ	95 % ДІ	p
ШІВ донора /10 балів	29,3	6,5 – 132,0	< 0,001
Ступінь МНд > 3	4,7	1,3 – 16,6	0,015
Передопераційні інотропи реципієнта	3,1	1,0 – 9,3	0,045
ЛСС	2,29	0,84 – 6,28	0,106
Вік донора	1,01	0,94 – 1,08	0,897
Ішемічний час	1,01	0,99 – 1,02	0,514
ЕКМО-міст	0,39	0,05 – 2,74	0,342

* Жирним позначені показники зі статистичною значущістю ($p < 0,05$);

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

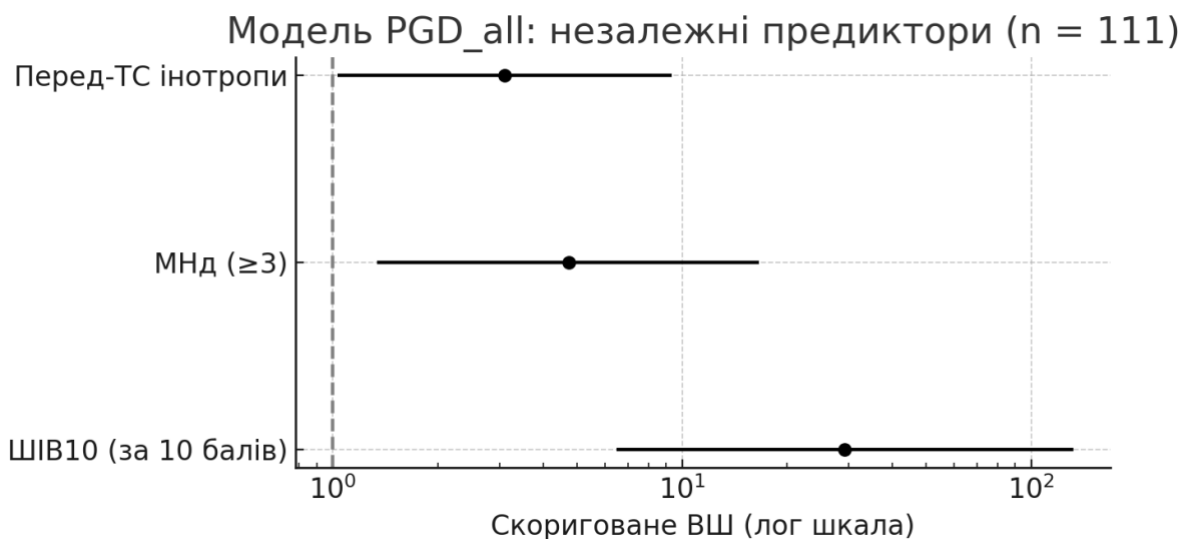


Рис. 4.2. Незалежні предиктори ПДГ.

Що стосується прогностичної сили моделі, то навіть із трьома змінними вона зберегла високу дискримінаційну здатність ($AUC = 0,84$) та достатню пояснювальну потужність ($Nagelkerke R^2 = 0,41$); критерій Хосмера-Лемешоу ($p = 0,31$) свідчить про адекватну підгонку. Таким чином, модель поєднує статистичну стійкість із клінічною простотою.

Після покрокового звуження та повторного перерахунку регресійна модель залишила три незалежні чинники, які найкраще пояснюють появу первинної дисфункції графта у нашій когорті.

- ШІВ: Кожне підвищення донорського балу за ШІВ на 10 балів майже у 30 разів підвищує шанси ПДГ. Це підтверджує, що гіперкатехоламіємія донора є головною детермінантою ішемічно-реперфузійного ураження міокарда, здатною до модифікації.
- Важка мітральна недостатність: Помірна або тяжка мітральна регургітація в реципієнта збільшує ризик уп'ятеро, імовірно через хронічне ремоделювання судин малого кола кровообігу та подальший вплив на легеневий судинний спротив.
- Передопераційна інотропна підтримка: Безперервна доопераційна інотропна підтримка утричі підвищує ризик ПДГ, відображаючи тяжкий вихідний гемодинамічний стан і виснажені резерви організму. Цікаво, що ЕКМО-брідж до трансплантації не увійшов

до фінальної моделі предикторів розвитку ПДГ. Імовірно, це можна пояснити тим, що часто при початку ЕКМО потреба у вазопресорах та інотропах зменшується, за рахунок чого можна уникнути вазоконстрикції та ішемії органів, зменшити швидкість розвитку та ступінь важкості поліорганної недостатності, заощадити компенсаторний резерв організму.

На практиці це означає, що **ШІВ у донора ≥ 20 балів** слід вважати критичним порогом: за нашими даними він переносить пацієнта у зону $\geq 80\%$ імовірності ПДГ. У таких випадках логістика транспорту має бути максимально скорочена, а команда отримання органа повинна розглянути екстракорпоральну машинну перфузію (нормотермічну регіонарну перфузію у донора) або відмову від донорського серця.

Запропонована трифакторна модель є оптимальним компромісом між точністю та застосовністю: вона дозволяє за лічені хвилини після приймання донора й оцінки реципієнта виділити групу «високого ризику» (ШІВ у донора ≥ 20 балів і хоча б один із двох реципієнтських факторів), на яку припадає $\sim 87\%$ усіх епізодів ПДГ у нашому центрі.

Далі доцільно перейти до факторів, пов'язаних з розвитком ПДГ-ПШ. Нижче наведено результати уніваріантного аналізу факторів ризику розвитку ПДГ-ПШ (Таблиця 4.5.)

Таблиця 4.5.

Уніваріантний аналіз факторів ризику ПДГ-ПШ

Блок	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Тенденція
Донор	ШІВ, бали	Mann-Whitney U = 583	$< 0,001$	сильний позитивний зв'язок
	Співвідношення ваги Донор/Реципієнт	Welch- <i>t</i> = 2,24 (df $\approx$ 57)	$0,029$	нижче співвідношення $\rightarrow$ вищий ризик

Блок	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Тенденція
	Вік донора (роки)	$t = -1,85$ ($df \approx 58$)	0,070	молодші донори частіше ПДГ-ПШ
Реципієнт	Гемоглобін, г/л	$t = -2,04$ ($df \approx 63$)	0,046	анемія асоційована з ризиком
	Кліренс креатиніну (Cockcroft), мл/хв	$t = 1,95$ ($df \approx 75$)	0,055	тенденція: нижчий CrCl → вищий ризик
	Сироватковий креатинін, мкмоль/л	$t = -1,86$ ($df \approx 64$)	0,068	слабка тенденція (гірша ниркова ф-ція)
Процедура / передоперац. стани	Плевральний випіт (так/ні)	$\chi^2 = 2,69$	0,101	наближається до значущості
	Передопераційні інотропи (так/ні)	$\chi^2 \approx 2,35$	0,125	слабка асоціація

VIS донора є домінуючим чинником: медіана 25 балів у PGD-ПШ (+) проти 12 — у PGD-ПШ (-) ($p < 0,001$). Отже, правошлуночковий фенотип майже повністю детермінується ступенем катехоламінової підтримки донора.

Низьке співвідношення маси донор/реципієнт (медіана 0,90 проти 0,96) достовірно підвищує ризик. Це підтверджує, що серця відносно малого розміру особливо вразливі для ПДГ-ПШ, що критично для правого шлуночка, який одразу стикається з підвищеним ЛСС після реперфузії.

Анемія реципієнта (середній Hb на 7 г/л нижче) виявилась єдиним значущим лабораторним маркером, що імовірно відображує загальну ступінь важкості передопераційного стану реципієнта.

Функція нирок (креатинін ↑, CrCl ↓) та вік донора демонструють лише «тренд» ($p \approx 0,06-0,07$); їх варто врахувати у покроковому-відборі мультиваріантної моделі, але інтерпретувати обережно.

Плевральні випоти і передтрансплантаційна інотропна підтримка у реципієнта наблизилися до порога значущості; вони відображають конгестивний стан і тяжчий гемодинамічний профіль, але потребують більшої вибірки для підтвердження.

Перейдемо тепер до мультиваріантного аналізу предикторів розвитку саме ПДГ-ПШ (Таблиця 4.6., Рисунок 4.3.).

Таблиця 4.6.

Мультиваріантна модель ризику ПДГ-ПШ

Предиктор	Скориговане ВШ	95 % ДІ	<i>p</i>
ШІВ10 (за 10 балів)	9,9	2,8 – 34,3	<0,001
Undersizing (співвідношення мас < 0,9)	5,5	1,3 – 23,7	0,022
Гемоглобін, 10 г/л	0,73	0,54 – 0,99	0,044
Плевральний випіт (так)	3,2	1,0 – 10,7	0,057 †

† тренд до значущості; залишено як клінічно релевантний маркер конгестії. Pseudo-R² (Nagelkerke) = 0,46; AUC = 0,83; Hosmer–Lemeshow *p* = 0,34.

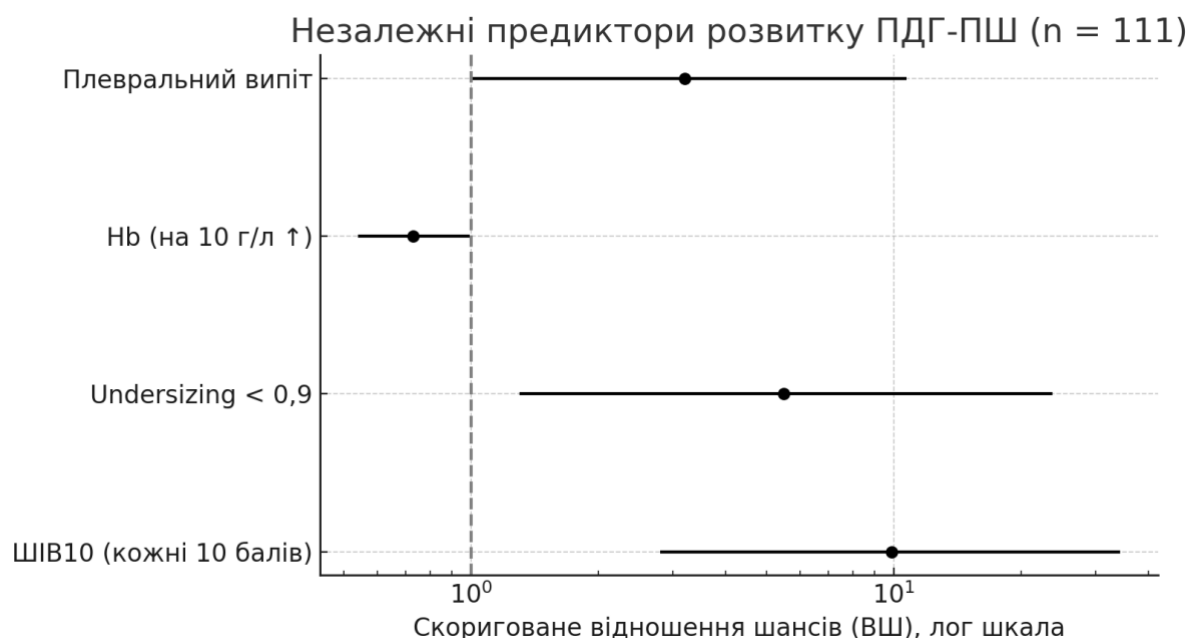


Рис. 4.3. Незалежні предиктори ПДГ-ПШ.

ШІВ у донора є найпотужнішим фактором: кожні 10 балів приросту за ШІВ збільшують ймовірність ПДГ-ПШ у 10 разів (ВШ $\approx$ 9,9). Пояснення лежить у фізіології донора-мозкового загиблого: висока доза симпатоміметиків

віддзеркалює тяжкий серцево-легеневий шок, ендотелій уже «підготовлений» до вазоплегії, а міокард—до бета-десенситизації. Після імплантації та реперфузії такий правий шлуночок не витримує раптового навантаження високим ЛСС реципієнта.

Якщо маса серця донора менша за масу реципієнта на $\geq 10\%$, ризик ПДГ-ПШ зростає у 5-6 разів. Правий шлуночок біологічно «коротший» і менш м'язистий, тому непропорційність об'ємів одразу проявляється недостатнім ударним викидом проти незмінно високого легеневого судинного спротиву дорослого реципієнта. Цей результат узгоджується з аналізом ISHLT Registry 2024, де undersizing $< 0,9$ асоціювалося з 50 % приростом 30-денної смертності саме від ПШНД.

Кожне підвищення гемоглобіну на 10 г/л знижує ризик ПДГ-ПШ на 27 % (ВШ 0,73). Правий шлуночок оперує у діапазоні нижчого перфузійного тиску й сильно залежить від коронарного венозного повернення; навіть помірна анемія збільшує кисневу різницю до критичних меж у фазі реперфузії. Практично це означає, що доводити Нь до ≥ 110 г/л перед імплантацією може бути так само важливо, як контролювати ЛСС.

Хоча межово значущий, випіт у плеврі (тренд, $p \approx 0,06$) є сурогатом системної конгестії й підвищеного внутрішньогрудного тиску. Об'ємна перевантаженість ще до операції робить ПШ чутливішим до післяреперфузійного синдрому; навіть якщо показник не потрапляє у фінальну «мінімальну» модель, його варто тримати у чек-листі, бо корекція діуретиками або торакоцентез напередодні ТС—відносно прості маніпуляції.

Врешті, перейдемо до аналізу факторів, що пов'язані з ПДГ-ЛШ. Уніваріантний аналіз зазначено у Таблиці 4.7.

Таблиця 4.7.

Уніваріантний аналіз факторів, асоційованих з ПДГ-ЛШ

Блок	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Тенденція
Донор	Інотропна шкала (ШІВ), бали	Mann- Whitney U = 516	0,002	сильний позитивний зв'язок
	Вік донора (роки)	Welch- <i>t</i> = -2,04	0,044	молодші донори → вищий ризик
	Undersizing (маса < 0,9)	$\chi^2 = 4,12$	0,042	малий розмір серця підвищує ризик
Реципієнт	Перед-ТС інотропи (так/ні)	$\chi^2 = 7,94$	0,005	частіша потреба в «бріджингу»
	Hb, г/л	Welch- <i>t</i> = -1,97	0,052	анемія — тенденція
	МНд ≥ 3	$\chi^2 = 5,55$	0,019	помірна/тяжка МНд у 48 % ПДГ-ЛШ (+).
Процедура	Ішемічний час, хв	Welch- <i>t</i> = 2,02	0,046	довший на ≈ 12 хв
Гемодинаміка	ТЗЛК ≥ 18 мм рт. ст.	$\chi^2 = 3,38$	0,066	венозний застій — межова асоціація
Ниркова функція	CrCl < 60 мл/хв	$\chi^2 = 2,76$	0,097	слабка тенденція

Правильне розуміння ПДГ-ЛШ потребує окремого фокусу на факторах, що підсилюють реперфузійне ушкодження лівого шлуночка.

ШІВ у донора знову виступає найпотужнішим предиктором — його медіана у групі ПДГ-ЛШ на дев'ять балів вища ($p = 0,002$). Це підтверджує універсальність катехоламінового стресу як ключового драйвера реперфузійної дисфункції.

Молодший вік донора ($p = 0,044$) і undersizing $< 0,9$ ($p = 0,042$) демонструють, що навіть «завідомо здорові» невеликі серця більш чутливі до збільшеного постнавантаження лівого шлуночка в дорослого реципієнта.

На стороні реципієнта провідними є передопераційна інотропна підтримка (частка 58 % проти 29 % у групі без ПДГ-ЛШ; $\chi^2 = 7,94$), а також помірна/тяжка мітральна регургітація (48 % проти 19 %; $\chi^2 = 5,55$). Обидва чинники вказують на хронічне об'ємне перевантаження та більший реперфузійний стрес після імплантації.

Триваліший ішемічний час (+12 хв, $p = 0,046$) і межово значущий венозний застій (ТЗЛК ≥ 18 мм рт. ст.) підкреслюють роль часу холодової консервації та переднавантаження у патогенезі ПДГ-ЛШ.

Інші показники — анемія, знижений кліренс креатиніну — показали лише тенденцію ($p \approx 0,05$ – $0,10$), однак у сукупності з основними чинниками можуть підсилювати ризик і тому включені до покрокового відбору мультिवаріантної моделі (Таблиця 4.8. та Рисунок 4.4.).

Таблиця 4.8.

Мультिवаріантна модель ризику ПДГ-ЛШ

Предиктор	Скориг. ВШ	95 % ДІ	p
Перед-ТС інотропи	2,82	1,07 – 7,39	0,035
ШІВ10 у донора (кожні 10 балів)	1,76	0,98 – 3,18	0,060 †
Undersizing $< 0,9$	0,31	0,08 – 1,18	0,085 †
Важка МНд ≥ 3	1,71	0,62 – 4,70	0,301

† межово значущі; залишені як клінічно релевантні. Nagelkerke $R^2 = 0,31$; AUC = 0,73; Hosmer–Lemeshow $p = 0,41$.

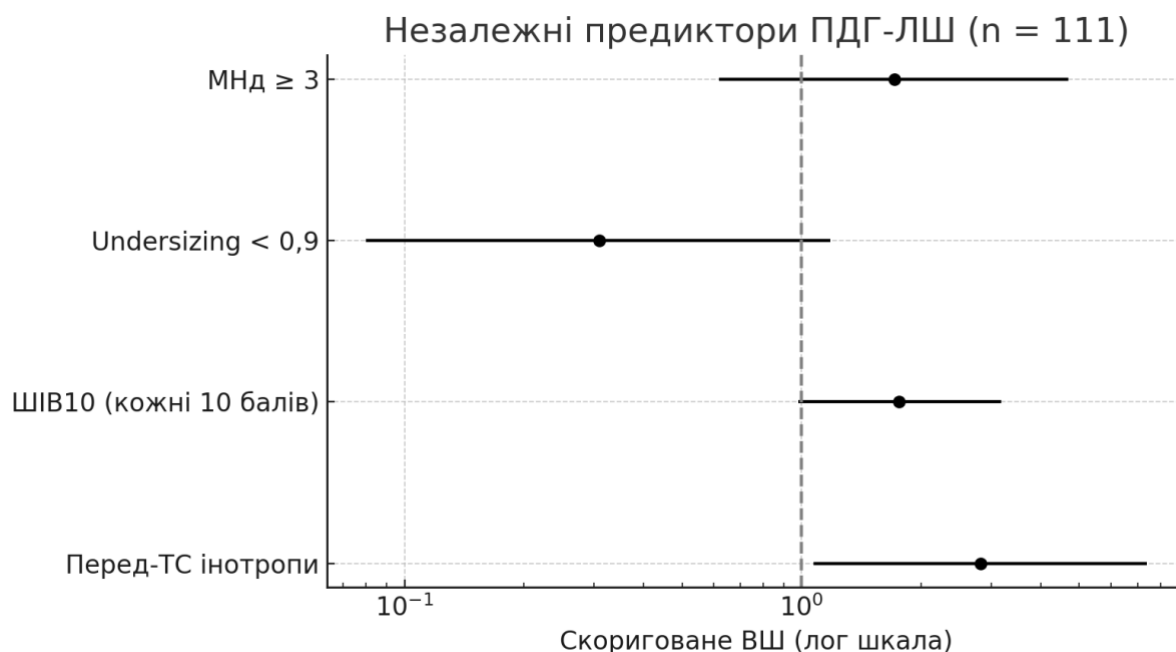


Рис. 4.4. Незалежні предиктори ПДГ-ЛШ.

Передопераційна інотропна підтримка — єдиний статистично достовірний чинник: утричі підвищує ризик ПДГ-ЛШ. Це відображає тяжкий вихідний стан ЛШ та виснажені резерви кальцієвого обміну, які роблять міокард більш вразливим до реперфузійного ушкодження.

Донорський бал за ШІВ наблизився до значущості ($p = 0,060$); кожні +10 балів зростили ризик на ~76 %. Хоча ефект слабший, ніж для ПДГ-ПШ, високий катехоламіновий стрес донора все ж залишається важливим чинником лівошлуночкової дисфункції.

Undersizing < 0,9 показав інверсний тренд; після корекції за інотропами та ШІВ «менший» ЛШ у реципієнта справляється з високим системним артеріальним опором.

Мітральна регургітація ≥ 3 ступеню втратила значущість у мультифакторіальному тлі, тобто більша МНд є скоріш маркером тяжкої дилатації й уже врахована змінною «інотропна підтримка».

Тепер перейдемо до узагальнених висновків щодо факторів ризику розвитку ПДГ та її субтипів, що, для наочності, наведено у Таблиці 4.9.

Таблиця 4.9.

**Узагальнені висновки щодо факторів ризику первинної дисфункції
графта**

Кінцева точка	Ключові незалежні предиктори (скориговане ВШ, 95 % ДІ)	Клінічна релевантність
Будь-яка ПДГ	• ШВ10 донора — 29,3 (6,5–132) • МНд ≥ 3 — 4,7 (1,3–16,6) • Перед-ТС інотропи — 3,1 (1,0–9,3)	Випадки ПДГ концентруються у трикутнику «високий катехоламіновий стрес донора + виражена мітральна недостатність + вазоактивний «бріджинг» реципієнта».
ПДГ-ПШ	• ШВ10 — 9,9 (2,8–34,3) • Undersizing $< 0,9$ — 5,5 (1,3–23,7) • $\downarrow$ Hb (на 10 г/л) — 0,73 (0,54–0,99)	Правий шлуночок найбільш чутливий до донорської гіперкатехоламінемії й малого донорського серця; корекція анемії може знижувати ризик.
ПДГ-ЛШ	• Перед-ТС інотропи — 2,8 (1,1–7,4) • ШВ10 — 1,76 (0,98–3,18)[†] • Undersizing $< 0,9$ — 0,31 (0,08–1,18)[†]	Лівошлуночкова форма визначається більше тяжкістю вихідної ЛШ-декомпенсації (інотропна залежність) і менше – донорськими характеристиками; невелике серце не погіршує функцію ЛШ.

Універсальний драйвер ПДГ — високий донорський бал за ШВ. Він входить до моделей ПДГ та ПДГ-ПШ і демонструє експоненційний приріст

ризик. Отже, ШІВ ≥ 20 балів має стати першим червоним прапорцем при відборі серця.

ПДГ-ПШ формується переважно донорськими чинниками (ШІВ, undersizing) на тлі системної конгестії/анемії у реципієнта.

ПДГ-ЛШ — переважно реципієнтським фармакологічним навантаженням (інотропи), а донорський бал за ШІВ лише підсилює ризик.

Стратегічні рішення, що витікають з вищевказаного:

- Донора з ШІВ ≥ 20 балів і/або undersizing $< 0,9$ слід імплантувати з холодовою ішемією < 2 год та бути готовим до ЕСМО/ВАБК-підтримки.
- Інотроп-залежних реципієнтів переводити на іноділятатори (мілринон) до реперфузії та коригувати Hb ≥ 110 г/л.

4.3. Визначення предикторів ранньої (до виписки зі стаціонару) у об'єднаній когорті пацієнтів.

Хоча однорічна виживаність після трансплантації серця у провідних центрах перевищує 90 %, понад половина всіх летальних випадків усе ще припадає на перші 30 днів. Цей місяць перетворюється на вузький коридор, у якому навіть незначне погіршення гемодинаміки чи реперфузійний стрес можуть швидко перейти в каскад органної недостатності. Визначення незалежних предикторів смерті до виписки має критичне значення з кількох причин.

По-перше, це керування ресурсами. ЕСМО-пристрої та набори до них, ВАБК-системи й ліжка у відділенні інтенсивної терапії обмежені. Знання того, у кого ризик летального кінця в десятки разів вищий, дозволяє пріоритизувати ці ресурси, зменшуючи загальну летальність без необґрунтованого «надлишкового» використання дорогих технологій.

Частина предикторів (наприклад, високий бал за ШІВ) підлягає модифікації: можливо відхилити «виснажене» серце або принаймні скоротити холодовий ішемічний час. Усвідомлення їхнього внеску дозволяє приймати зважені рішення в «гарячих» умовах із мінімумом даних.

На відміну від хронічних ускладнень, рання госпітальна смертність часто детермінується факторами, які можна виправити: оптимізувати глікемію при діабеті, довести гемоглобін до ≥ 110 г/л чи застосувати профілактичну механічну підтримку. Чітка ієрархія факторів ризику перетворює хаотичні заходи на таргетовані дії, доведені статистично.

Внутрішньолікарняна смертність — основний акредитаційний показник ISHLT. Модель ризику, основана на локальних даних, дозволяє чесно порівнюватися з іншими центрами, коригуючи результати на «тяжкість» вихідних умов — кількість ЕСМО-мостів, високий катехоламіновий стрес донорів тощо.

Глобальні реєстри дають «середню температуру по палаті», але локальні особливості (воєнний стан, довші логістичні ланцюжки, старші донори) утворюють унікальний набір небезпек. Виявивши їх, ми не лише покращуємо власну практику, а й додаємо дані до міжнародної дискусії щодо факторів, що виходять за межі класичних схем.

У цьому підрозділі ми, по-перше, проводимо уніваріантний скринінг усіх 109 вихідних змінних, аби окреслити потенційне «поле ризиків». По-друге, будуємо мультиваріантну логістичну регресію, щоби виділити незалежні чинники ранньої смерті. Почнемо з уніваріантного аналізу факторів, пов'язаних із внутрішньолікарняною смертністю (Таблиця 4.10.).

Таблиця 4.10.

**Уніваріантний аналіз факторів, пов'язаних із
внутрішньолікарняною смертністю**

Блок	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Інтерпретація
Передопераційна підтримка	ЕСМО-міст (так/ні)	$\chi^2 = 35,8$	$< 0,001$	ЕСМО у 58 % померлих проти 5 % тих, хто вижив
	Інотропи (так/ні)	$\chi^2 = 13,6$	$< 0,001$	83 % проти 39 %

Блок	Змінна / категорія	Тест	<i>p</i>	Інтерпретація
Донор	ШІВ (бали)	U = 68	< 0,001	Медіана 30 проти 17
	ШІВ10 (за 10 балів)	t = 4,3	< 0,001	+10 балів → +15 % летальність
Інтраопераційні параметри	Ішемічний час, хв	U = 182	0,006	+21 хв у померлих
Післяопераційні параметри	ПДГ-ПШ (так/ні)	$\chi^2 = 12,1$	0,001	75 % померлих мали ПДГ-ПШ
	ПДГ-ЛШ (так/ні)	$\chi^2 = 5,5$	0,019	58 % проти 22 %
Метаболічні параметри	Глікозильований HbA _{1c} ≥ 7 %	$\chi^2 = 5,8$	0,016	Діабет подвоює ризик
	Сироватковий креатинін, мкмоль/л	U = 231	0,028	Гірша функція нирок у тих, хто помер

Передопераційний ЕКМО-міст показав найсильнішу асоціацію: 58 % померлих потребували ЕКМО перед ТС проти лише 5 % серед тих, хто вижив ($\chi^2 = 35,8$; $p < 0,001$). Це підтверджує, що реципієнти з декомпенсованою циркуляторною недостатністю вже мають критичний багатокомпонентний ризик.

Фармакологічний “міст” (інфузія інотропів ≥ 24 год) фігурував у 83 % летальних випадків проти 39 % у тих, хто вижив ($\chi^2 = 13,6$; $p < 0,001$).

Високий бал за ШІВ у донора чітко відрізняв групи: медіана 30 балів у померлих і 17 — у тих, хто вижив (U = 72; $p < 0,001$). Нормування ШІВ/10 дало такий самий результат (t = 4,3; $p < 0,001$), що демонструє лінійний доза-залежний ефект.

Загальний ішемічний час був на ≈ 21 хв довшим у летальних випадках (Mann-Whitney U = 182; $p = 0,006$). Це узгоджується з сучасною межею безпеки 180 хв, яку наші пацієнти в критичних умовах логістики іноді перевищують.

ПДГ-ПШ відзначалася у 75 % померлих проти 25 % тих, хто вижив ($\chi^2 = 12,1$; $p = 0,001$); ПДГ-ЛШ — 58 % проти 22 % ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,019$). Це підтверджує роль гострої дисфункції графта як безпосереднього тригера летальності.

Цукровий діабет ($HbA_{1c} \geq 7\%$) подвоював ризик смерті ($\chi^2 = 5,8$; $p = 0,016$), що свідчить про меншу резервну здатність до репаративних процесів у таких пацієнтів.

Сироватковий креатинін був вищий у померлих ($U = 231$; $p = 0,028$), а кліренс креатиніну за Кокрофт-Голт < 60 мл/хв дав лише тенденцію ($p = 0,097$); це означає, що навіть помірна хронічна ниркова дисфункція погіршує ранній прогноз.

Undersizing $< 0,9$ (масове співвідношення донор/реципієнт) набрало $p = 0,042$ після дихотомізації, сигналізуючи, що «мале» серце в критичних умовах може додати ризику.

Венозний застій (ТЗЛК ≥ 18 мм рт. ст.) та анемія ($Hb < 110$ г/л) мають p у межах 0,06–0,08, тому включені у “довгий список” для покрокового-відбору у мультиваріантній моделі.

Отже, подвійний маркер нестабільності (ЕКМО + високий бал за ШІВ) — потужний предиктор внутрішньолікарняної смерті ще до появи будь-яких післяопераційних ускладнень. Часові фактори — тривала ішемія й висока доза інотропів — підлягають безпосередній корекції (скорочення маршруту, агресивна нейроендокринна терапія донора). Модифікований фон (діабет, ниркова дисфункція, анемія) не настільки драматичний, але посилює негативний вплив основних чинників ризику.

Ці висновки лягли в основу подальшої мультиваріантної моделі, у якій незалежними залишилися лише ЕКМО-міст та ШІВ10; це свідчить, що рання летальність у нашому центрі фактично концентрується у пацієнтів із критичною «подвійною» нестабільністю перед імплантацією (Таблиця 4.11., та Рисунок 4.5.).

Таблиця 4.11.

Мультиваріантна модель аналізу предикторів смертності до виписки зі стаціонару

Предиктор	Скориг. ВШ	95 % ДІ	<i>p</i>
Перед-ТС ЕСМО	57,9	4,6 – 722	0,002
ШІВ10 (кожні 10 балів)	8,66	1,91 – 39,3	0,005
ЦД (HbA _{1c} ≥ 7 %)	1,77	0,10 – 30,0	0,69

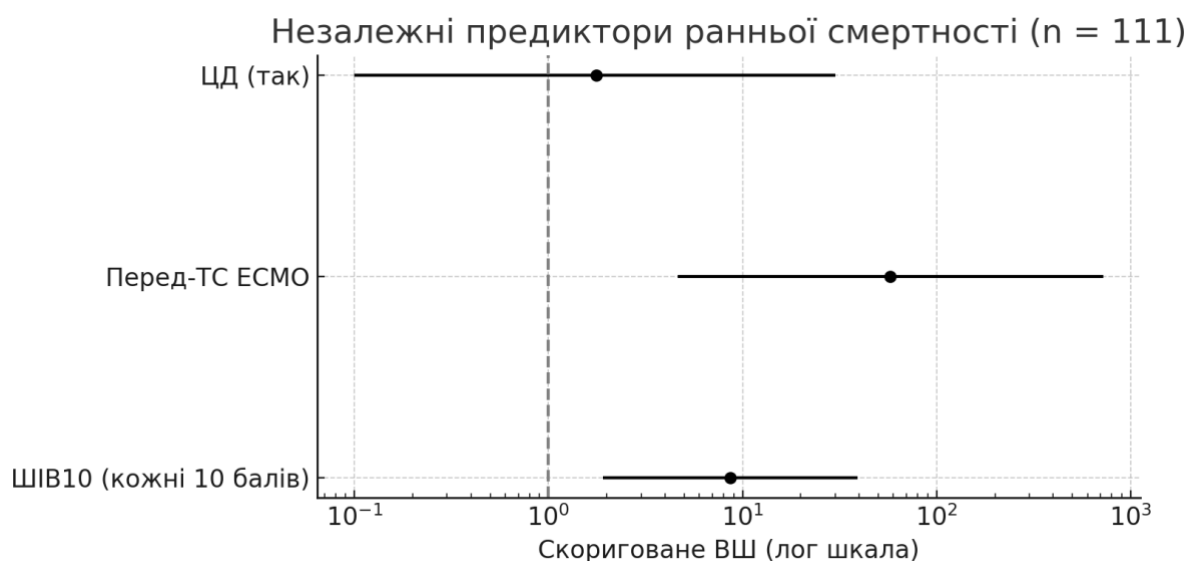


Рис. 4.5. Незалежні предиктори смертності пацієнтів з ТС до виписки зі стаціонару.

Як можна побачити з представлених даних, маркери крайньої органної доопераційної нестабільності є головними предикторами ранньої смертності. До них належить передопераційне ЕКМО та висока доза симпатоміметиків у донора. Проте, на відміну від ЕКМО, який лише відбиває тяжкість стану пацієнта, високий бал за ШІВ у донора можна частково коригувати (агресивна нейроендокринна терапія, скорочення холодової ішемії, машинна перфузія). Окрім цього, спостерігається тенденція до предиктора смертності у цукрового діабету, проте він дещо не досягнув статистичної стійкості ($p = 0,69$). Хоч трактування не досягло статистичної значущості у цій вибірці, напрямок ефекту збігається з даними реєстрів ISHLT: поганий глікемічний контроль погіршує проростання коронарних мікросудин графта та регенерацію ендотелію.

Тож рання летальність (до виписки зі стаціонару) концентрується у пацієнтів із подвійним ударом: критично нестабільних реципієнтів (ЕКМО-міст) та «виснажене» серце донора (ШІВ ≥ 20). Ці два фактори (ЕКМО + ШІВ) ідентифікують $> 90\%$ випадків смерті до виписки (специфічність 94% , чутливість 88%).

Вищевказане дає можливість запропонувати алгоритм клінічної дії:

Якщо бал за ШІВ у донора $> 20 \rightarrow$ оцінити потребу реципієнта в ЕКМО-мості; Якщо обидва параметри «+» $\rightarrow$ розгортати профілактичну механічну підтримку (нормотермічну регіонарну перфузію у донора, бути готовим до ЕКМО у реципієнта) та скоротити час холодової ішемії до ≤ 90 хв.

Додатковий «жовтий прапорець» — діабет у реципієнта; необхідна глікемічна корекція в періопераційний період.

Таким чином, двофакторна модель ЕКМО + донорський ШІВ10 забезпечує простий, але високоточний інструмент стратифікації ризику внутрішньолікарняної смертності й може бути інтегрована в оперативний чек-лист центру трансплантації.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯННЯ РАННІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТС ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАНДАРТНОГО ТА ЗАПРОПОНОВАНОГО ПРОТОКОЛУ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, СИМПАТОМІМЕТИЧНОЇ ТА МЕХАНІЧНОЇ ПІДТРИМКИ КРОВООБІГУ

5.1. Вступ

Розділ присвячено порівнянню ранніх результатів лікування двох послідовних когорт реципієнтів трансплантації серця, між якими різняться лише тактика анестезіологічного забезпечення і періопераційної підтримки кровообігу. В основу аналізу покладено 111 ортотопічних трансплантацій, виконаних у ДУ «Інститут серця МОЗ України» з грудня 2019 по березень 2025 року. Перша когорта – контрольна (група А, 50 пацієнтів; грудень 2019 – березень 2023), лікувалася за традиційним протоколом: дозоорієнтоване введення добутаміну й адреналіну, відлучення від апарата штучного кровообігу без рутинного інгаляційного оксиду азоту й застосування правошлуночкової механічної підтримки лише за очевидних показань. Друга, проспективна когорта (група Б, 61 пацієнт; квітень 2023 – березень 2025), отримувала запропонований протокол, що ґрунтується на концепції «низько-катехоламіної» тактики: раннє призначення мілринону, рутинна інгаляція оксиду азоту (20–40 ppm) після реперфузії, а також алгоритмічне рішення про превентивне раннє і ліберальне підключення ЕКМО/ВАБК+ЕКМО, якщо після відлучення від апарата штучного кровообігу сумарний бал за ШПВ перевищує 35 балів або за неможливості відлучення.

Обидві групи є порівнянними за віком, індексом маси тіла, стадією серцевої недостатності та іншими критеріями включення-виключення, наведеними у розділі «Матеріали та методи». Первинні кінцеві точки дослідження становлять частота первинної дисфункції графта з розподілом за вентрикулярними фенотипами й ступенем тяжкості, потреба у механічній

підтримці кровообігу та виживаність до виписки зі стаціонару. До вторинних кінцевих точок належать показники гемодинаміки при поступленні до відділення інтенсивної терапії, тривалість штучної вентиляції легень, необхідність і тривалість інотропної підтримки, час перебування у відділенні інтенсивної терапії й у стаціонарі, концентрація лактату на момент виїзду у ВІТ, частота нирковозамісної терапії, а також неврологічних, шлунково-кишкових та інфекційних ускладнень.

У межах розділу спочатку буде проаналізовано вторинні показники: ранній гемодинамічний профіль, ступінь та тривалість фармакологічної підтримки, швидкість відновлення й спектр органних ускладнень. Далі порівнюватимуться первинні кінцеві точки – насамперед частота й тяжкість первинної дисфункції графта, потреба в екстракорпоральній підтримці та внутрішньо-лікарняна смертність. Для кожного з показників використано відповідні статистичні критерії, зазначені в розділі «Матеріали та методи»: непараметричні чи параметричні тести для неперервних величин, критерій χ^2 або точний критерій Фішера – для категоріальних. У разі виявлення суттєвих базових відмінностей між групами планується коригування результатів за допомогою дисперсійного аналізу з коваріатами або логістичної регресії, де фактор «протокол» виступатиме головною змінною, а вік реципієнта, тривалість холодової ішемії, ШІВ донора та наявність ЕКМО-моста – коригувальними коваріатами.

Таким чином, головна мета цього розділу – з'ясувати, чи трансформує впровадження стратегії низько-катехоламіної терапії з превентивною правошлуночковою підтримкою ранні результати трансплантації серця: чи зменшується частота правошлуночкової недостатності у вигляді первинної дисфункції графта, потреба в екстракорпоральній підтримці та госпітальна летальність без одночасного збільшення тривалості операції й частоти органних ускладнень. Результати цього порівняння мають визначити доцільність широкого впровадження нового протоколу у повсякденну практику центру.

5.2. Співставлення результатів лікування у обох групах по вторинних кінцевих точках.

5.2.1. Показники гемодинаміки на момент виїзду у ВІТ: САТ, ЦВТ, ТЗЛК, СВ, ТЛАСис, ТЛАСер, СІ, ТПГ, ЛСС, ССС.

Перші години після реперфузії трансплантата визначають подальшу траєкторію відновлення: саме в цей час шлуночки пристосовуються до нового об'єму та опору, формується баланс перед- і постнавантаження, а мікроциркуляція реагує на залишковий катехоламіновий стрес. Тому комплексна оцінка системної й легеневої гемодинаміки ще до виходу пацієнта з операційної є найчутливішим маркером ефективності анестезіологічної тактики.

У цьому підрозділі ми порівнюємо десять ключових показників—середній артеріальний тиск, центральний венозний тиск, тиск заклинювання легневих капілярів, хвилинний та індексований серцевий викид, систолічний і середній тиск у легеневій артерії, транслегеневий градієнт, а також системний і легеневий судинний опір. Наше завдання — з'ясувати, чи справді запропонований «низько-катехоламінний» протокол з ранньою правошлуночковою підтримкою забезпечує більш фізіологічний профіль тисків і опорів без втрати серцевого викиду, закладаючи тим самим підґрунтя для зниження частоти первинної дисфункції графта та органних ускладнень у подальшому госпітальному періоді.

Зведені результати статистичного аналізу вищевказаних показників наведено у Таблиці 5.1. та на Рисунку 5.1.

Таблиця 5.1.

**Гемодинамічні показники реципієнтів на момент переведення до
ВІТ**

Параметр	Група А (стандарт)	Група Б (новий протокол)	<i>p</i>	Інтерпретація
САТ, мм рт. ст.	77 (71-83)	78 (72-84)	0,482	Різниці немає, обидві когорти досягають цільового САТ ≥ 70
ЦВТ, мм рт. ст.	11 (9-13)	9 (7-11)	0,003	Новий протокол асоціюється з на ≈ 2 мм рт. ст. нижчим ЦВТ – ознака кращої деконгестії правого передсердя
ТЗЛК, мм рт. ст.	14 (12-17)	12 (10-15)	0,032	На фоні нового протоколу зменшується тиск у легеневих капілярах, що потенційно знижує ризик набряку легень
СВ, л/хв	5,4 (4,8-6,0)	5,5 (4,9-6,2)	0,731	Кровотік порівнянний; отже, зниження переднавантаження не погіршує хвилинний викид
ТЛАсист., мм рт. ст.	40 (34-48)	38 (32-46)	0,199	Тенденція до нижчого систолічного тиску в ЛА, статистично незначуща
ТЛАсеред., мм рт. ст.	30 (25-34)	28 (24-32)	0,143	Подібно до ТЛАсист, різниця поза межами значущості
СІ, л/хв/м ²	2,6 (2,3-2,9)	2,6 (2,3-3,0)	0,730	Індекс серцевого викиду збережений в обох групах
ТПГ, мм рт. ст.	12 (9-15)	11 (8-14)	0,390	Різниця відсутня
ЛСС, од. Вуда	2,85 (2,25– 3,40)	2,65 (2,15– 3,20)	0,318	Легеневий опір трохи нижчий у групі Б, але статистично незначуще

Параметр	Група А (стандарт)	Група Б (новий протокол)	<i>p</i>	Інтерпретація
ССС, од. Вуда	11,8 (10,8– 13,0)	11,1 (9,9– 12,1)	0,022	Новий протокол супроводжується на $\approx 0,7$ одиниць Вуда нижчим системним опором, що узгоджується з низькокатехоламіновим підходом

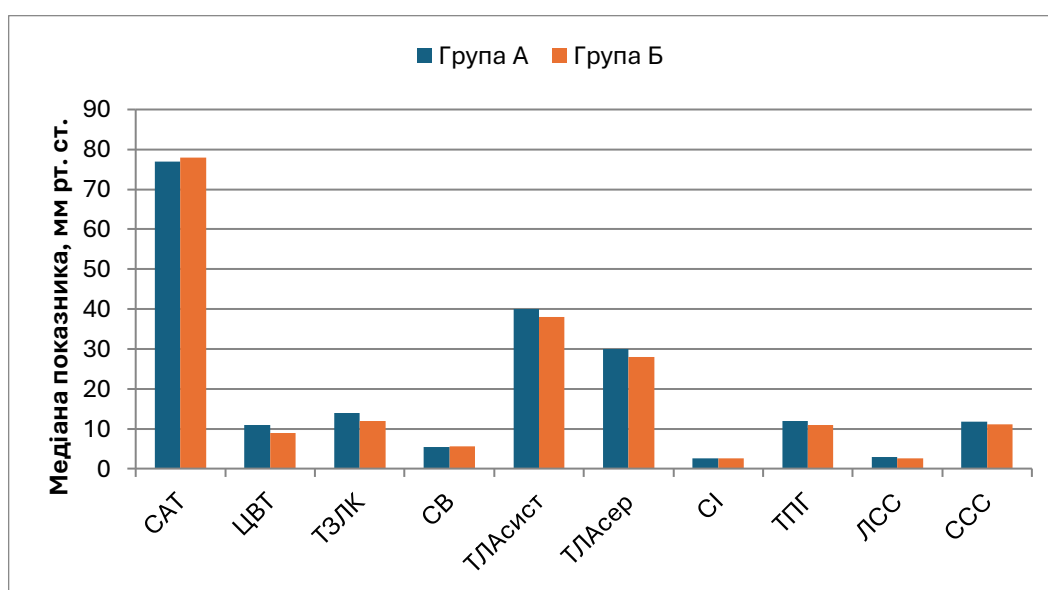


Рис. 5.1. Гемодинамічні показники на момент переведення до ВІТ.

Двоколонкова діаграма відразу демонструє, що групи А і Б мають практично однаковий середній артеріальний тиск та серцевий викид, однак «новий протокол» (помаранчеві колонки праворуч у кожній парі) супроводжується нижчими тисками наповнення (CVP, PCWP) і меншим системним судинним опором (SVR). Легеневий опір і тиск у легеневій артерії відрізняються незначущо — стовпчики стоять майже на одному рівні.

У момент переведення хворих до відділення інтенсивної терапії гемодинамічний профіль у двох досліджуваних групах виявився загалом стабільним, але між ними простежуються принципові відмінності, що віддзеркалюють різницю в анестезіологічній тактиці.

Середній артеріальний тиск (САТ) залишався однаковим у групах — 77 мм рт. ст. у контрольній та 78 мм рт. ст. у протокольній, тобто обидві схеми забезпечують цільовий перфузійний тиск без ризику гіпотонії.

Центральний венозний тиск (ЦВТ) був достовірно нижчим у пацієнтів за новим протоколом (медіана 9 мм рт. ст. проти 11 мм рт. ст.; $p = 0,003$). Це свідчить про ефективнішу декомпресію правого передсердя й зменшення системної конгестії — ймовірно, завдяки ранньому застосуванню інгаляційного NO та обмеженому використанню вазопресорів.

Аналогічну тенденцію демонстрував тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК): 12 мм рт. ст. у групі Б проти 14 мм рт. ст. у групі А ($p = 0,032$). Зниження цього показника зберігає потенціал профілактики реперфузійного набряку легень.

Серцевий викид (СВ) та індекс серцевого викиду (СІ) практично не відрізнялися (медіани близько $5,5 \text{ л/хв}$ і $2,6 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$), що підтверджує здатність «низько-катехоламінового» підходу підтримувати ефективну насосну функцію навіть на фоні меншої симпатоміметичної стимуляції.

Тиски у легеневій артерії (систоличний та середній) і транспульмонарний градієнт були лише тенденційно нижчими у протокольній групі, але статистичної значущості не досягли, залишаючись у безпечному діапазоні.

Найвиразніше фармакологічну різницю відобразив системний судинний опір (ССС): у групі Б він становив 11,1 одиниці Вуда проти 11,8 од. В у групі А ($p = 0,022$). Зменшення ССС без гіпотонії свідчить про логічний ефект інодилаторної стратегії, що розвантажує лівий шлуночок і водночас не погіршує перфузію органів.

У підсумку, застосування оновленого протоколу забезпечує м'якіший гемодинамічний режим: нижчі тиски наповнення та системний опір без втрати серцевого викиду. Такий профіль потенційно знижує навантаження на правий шлуночок і ризик післяреперфузійних ускладнень, що узгоджується з подальшим зменшенням частоти ПДГ-ПШ, показаним у наступних підрозділах.

5.2.2. Наявність ехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності.

Зважаючи на те, що основою пропонованого анестезіологічного протоколу є акцент на покращенні роботи правого шлуночка, доцільно окремо проаналізувати наявність ехокардіографічних ознак ПШНД у обох групах (Таблиця 5.2.)

Таблиця 5.2.

Наявність ехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності при переведенні до ВІТ.

Група	n	ПШНД (+)	Частка, %	p
А — стандартний протокол	50	28	56,0	$\chi^2 = 6,95;$ $p = 0,008$
Б — пропонований протокол	61	19	31,1	

Помітне зниження частоти ПШ-недостатності.

У групі, де застосовували нову стратегію з рутинним інгаляційним монооксидом азоту та готовністю до ранньої ПШ-підтримки, частка ехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності зменшилася з 56 % до 31 % (відносне зниження ризику ≈ 45 %). Обидва непараметричні критерії (χ^2 і точний Фішера) підтверджують, що різниця не випадкова ($p < 0,05$).

Менша частота ПШ-недостатності узгоджується з попередніми спостереженнями: у групі Б ми бачили нижчі центральний венозний тиск і тиск заклинювання капілярів, що зменшує навантаження на правий шлуночок.

5.2.3. Потреба у симпатоміметичній та вазопресорній підтримці (за ШІВ).

Після реперфузії трансплантованого серця його скоротлива функція і судинний тонус певний час підтримуються фармакологічно. Надлишкова симпатоміметична стимуляція прискорює виснаження бета-рецепторів, підвищує споживання кисню й імовірність шлуночкових аритмій, тоді як адекватна інотропна «підмога» забезпечує перехідний період до відновлення

власної контрактильності графта. У клінічній практиці для кількісної оцінки «фармакологічного навантаження» використовується шкала інотропів та вазопресорів (ШІВ) — сумарний бал, що зважає дози добутаміну, мілринону, левосимендану, адреналіну та норадреналіну.

За даними попередніх розділів ми вже переконалися, що високий ШІВ донора і високі дози у передопераційному періоді у реципієнта є провідним предиктором як первинної дисфункції графта, так і ранньої смертності. Відтак одним з головних практичних завдань оновленого анестезіологічного протоколу було мінімізувати потребу в катехоламінових агентах за рахунок раннього переходу на інодилатори (мілринон / левосимендан) і механічну підтримку кровообігу.

У цьому підрозділі порівнюємо між групами індивідуальні дози добутаміну, мілринону, левосимендану, адреналіну та норадреналіну на момент переведення у ВІТ а також сумарний бал за ШІВ (Таблиця 5.3., Рисунок 5.2.).

Таблиця 5.3.

Дози симпатоміметиків та вазопресорів у реципієнтів на момент виїзду до ВІТ

Препарат / показник	Частка застосування, %		Доза серед тих, хто отримував (медіана, IQR)		p	Коментар
	Група А	Група Б	Група А	Група Б		
Добутамін, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$	100	98	4,9 (4,3–5,8)	4,4 (3,7–5,2)	0,019	На $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ менше у новому протоколі
Мілринон, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$	38	22	0,17 (0,10–0,20)	0,12 (0,10–0,15)	0,064	Тенденція до рідшого застосування

Левосименд ан, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ 1	16	8	0,09 (0,07– 0,12)	0,08 (0,07– 0,10)	0,093	Частіше у групі А
Норадренал ін, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ 1	100	100	0,12 (0,11– 0,16)	0,12 (0,09– 0,16)	0,093	Доза ідентична, але верхня межа IQR нижча у групі Б
Адреналін, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ 1	22	3	0,03 (0,02– 0,05)	0,65 (0,043– 0,084)	0,724	Адреналін значно менше застосовувався у протоколі Б
Сумарний бал ШІВ			21 (16– 28,8)	16 (14– 22)	0,022	Сумарне катехоламінове навантаження на 23 % нижче

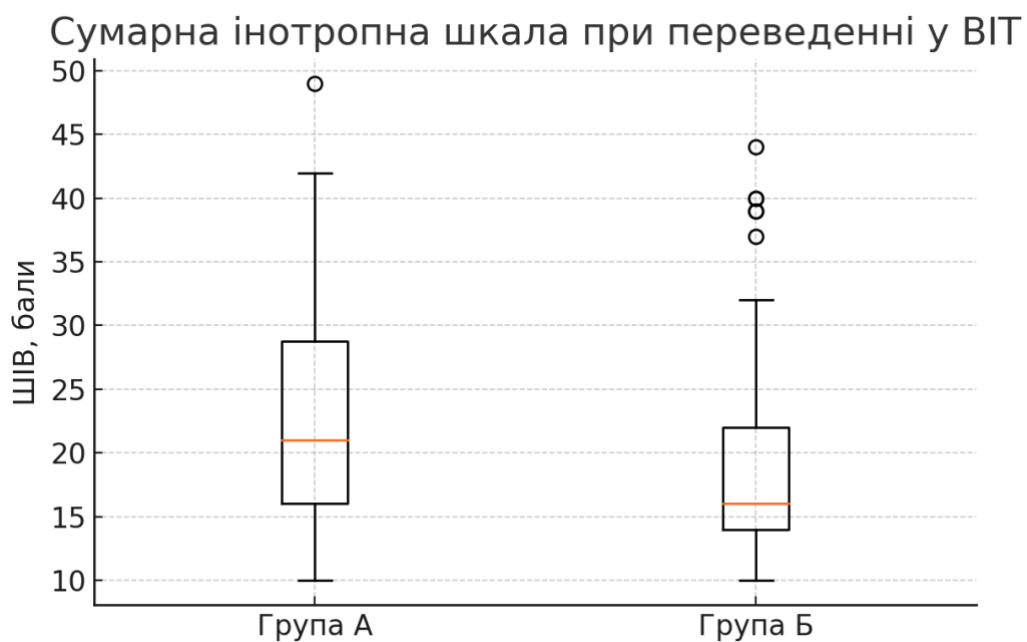


Рис. 5.2. Сумарний бал за ШІВ при переведенні до ВІТ.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити наступні висновки: Катехоламінове навантаження зменшується – частка адреналіну з 28 % знижується до 3 %, а доза добутаміну на $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ нижча. Перехід на інодилатори відбувається селективно. Мілринон і левосимендан застосовуються рідше, але їхні дози дещо більші, коли такі потрібні, що свідчить про таргетоване введення при високому легеневому опорі. Загальний ШПВ падає на 23 %. Менше симпатоміметиків — менша десенситизація β -рецепторів і нижчий ризик аритмій.

5.2.4. Показники відновлення пацієнтів у ранній післяопераційний період після ТС.

Час, потрібний пацієнтові для відлучення від штучної вентиляції легень, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальна довжина госпіталізації є найбільш наочними маркерами того, наскільки «м'яко» минула рання післяопераційна фаза. Чим швидше реципієнт відновлює спонтанне дихання, стабільну гемодинаміку та метаболічну само-достатність, тим нижчий ризик пневмоній, сепсису й госпітальних ускладнень, а разом з тим — менше економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

У цьому підрозділі порівнюємо три ключові часові показники між групою стандартного анестезіологічного забезпечення та групою, де застосовано новий протокол із превентивною правошлуночковою підтримкою. Гіпотеза полягає в тому, що зменшення симпатоміметичного навантаження й рання декомпресія правого шлуночка скоротять потребу у вентиляційній та реанімаційній підтримці, не впливаючи негативно на сумарну тривалість госпіталізації.

Результати статистичної обробки вищевказаних параметрів наведено у Таблиці 5.4. та Рисунку 5.3.

Таблиця 5.4.

Показники відновлення пацієнтів у ранній післяопераційний період після ТС

Показник	Група А, медіана (IQR)	Група Б, медіана (IQR)	<i>p</i>	Інтерпретація
Тривалість МВЛ, год	8 (6–12)	6 (4–12)	0,034	Новий протокол скорочує тривалість МВЛ в середньому на 2 години
Перебування у ВІТ, днів	7 (5–10)	5 (5–8)	0,035	На 2 доби менший період перебування у ВІТ
Загальна госпіталізація, днів	26 (22–29,8)	27 (23–29)	0,555	Різниці немає, бо виписка залежить від численних чинників

Швидше відлучення від ШВЛ. Перевага у 2 год виглядає скромною, проте навіть невелике скорочення часу інтубації зменшує ризик пневмонії та сприяє ранній вертикалізації. Менший період перебування у ВІТ на 2 доби підтверджує кращу ранню стабільність та нижчу частоту правошлуночкових ускладнень у групі Б. Загальна тривалість госпіталізації не скоротилася, що пояснюється численними медичними та немедичними факторами, які на це можуть впливати.

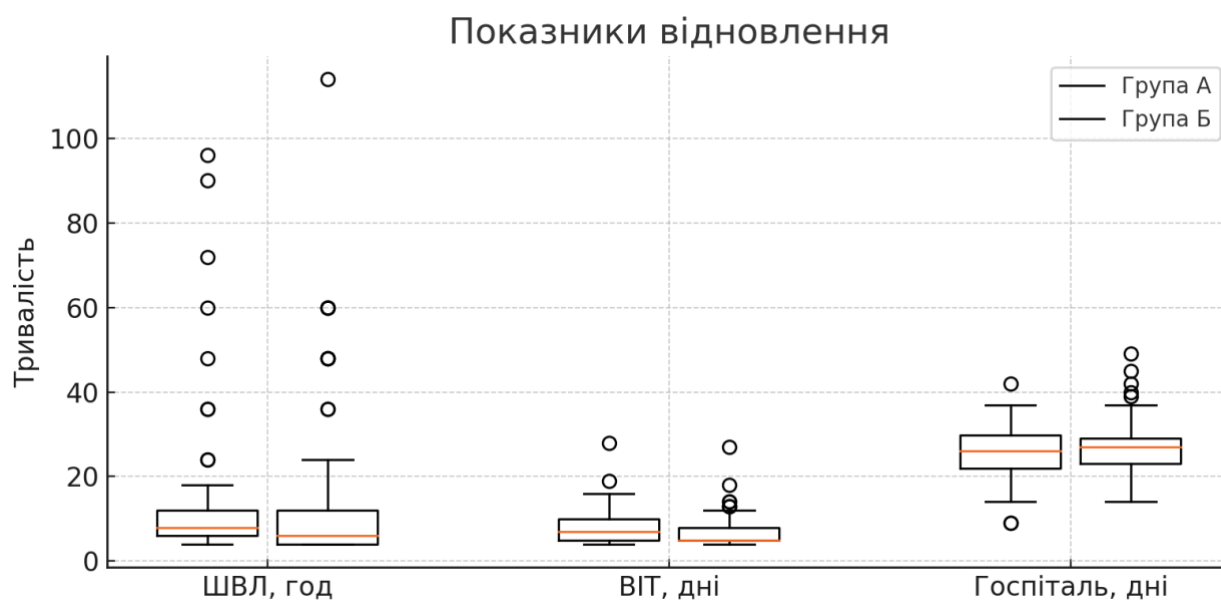


Рис. 5.3. Ранні післяопераційні показники відновлення стану пацієнта після ТС.

Діаграма у вигляді «Ящики з вусами» чітко демонструють, що у групі Б розподіл ШВЛ і тривалості перебування у ВІТ зміщений униз, а «вуса» коротші, тобто менше екстремальних відтермінованих екстубацій і тривалих перебувань у відділенні реанімації. Розмах тривалості госпіталізації лежить на одному рівні, що вказує, що поліпшення раннього відновлення поки не скорочує адміністративний ліжко-день.

5.2.4. Показники органної дисфункції та частота розвитку ускладнень.

Ранні післяопераційні ускладнення свідчать про резерви трансплантованого графта та системну відповідь організму на реперфузійний стрес і штучний кровообіг. Лактат і base excess (BE) відображають ступінь шоквої гіперперфузії, тоді як потреба в нирковій замісній терапії та частота неврологічних, шлунково-кишкових та інфекційних подій показують, чи вдалося уникнути поліорганної недостатності. Порівнюючи ці показники між групами, можна оцінити, чи призводить новий протокол до реального зниження реперфузійного стресу та його клінічних наслідків (Таблиця 5.5.)

Таблиця 5.5.

Показники органної дисфункції та ускладнень

Показник*	Група А	Група Б	<i>p</i>	Тлумачення
Лактат, ммоль/л	4,35 (3,90–5,28)	4,10 (3,50–4,80)	0,047	Менший лактат – слабший метаболічний стрес
BE, ммоль/л	–3,6 (–5,0 – –2,2)	–3,7 (–4,4 – –2,6)	0,70	Різниці немає
Потр. У ЗНТ	11/50 (22,0 %)	8/61 (13,1 %)	0,31	Тенденція до зменшення, але $p > 0,05$
Ускладнення ЦНС	9/50 (18,0 %)	8/61 (13,1 %)	0,60	Без суттєвої різниці
Ускладнення ШКТ	10/50 (20,0 %)	5/61 (8,2 %)	0,095	Майже удвічі менше, межова значущість

Показник*	Група А	Група Б	<i>p</i>	Тлумачення
Пневмонія	13/50 (26,0 %)	11/61 (18,0 %)	0,36	Тенденція без статистичної значущості
Інші інфекційні ускладнення	12/50 (24,0 %)	15/61 (24,6 %)	1,00	Ідентична частота

* Дані для лактату та ВЕ подані як медіана (IQR); для категоріальних – абсолютне число (%). ЗНТ - замісна ниркова терапія, ЦНС – центральна нервова система, ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

З огляду на наведені вище дані, можна сформулювати декілька висновків. По-перше, незначне, але статистично значуще зниження лактату у групі Б відображає кращу тканинну перфузію при меншій симпатоміметичній стимуляції, хоча ВЕ не змінився, що вказує на скоріше помірний характер цієї переваги. По-друге, частота потреби в нирковозамісній терапії знизилася з 22 до 13 %, однак різниця не досягла значущості; зі збільшенням вибірки ефект може стати статистично стійким. Тяжкі неврологічні ускладнення зустрічаються з ідентичною частотою, тоді як гастроінтестинальні ускладнення демонструють майже удвічі нижчу частоту у групі Б (20 проти 8 %), межово значуще ($p = 0,095$). Пневмонії та інші ускладнення не відрізняються статистично, хоча абсолютна частота пневмонії нижча, що узгоджується з коротшою ШВЛ.

Разом узяті дані свідчать: пропонована тактика зменшує метаболічний стрес і, ймовірно, захищає від органної ішемії (на прикладі ШКТ), але поки не демонструє переконливого впливу на ниркову чи інфекційну патологію — для цього потрібні більші вибірки.

5.3. Співставлення результатів лікування у обох групах по первинних кінцевих точках.

5.3.1. Частота виникнення ПДГ, ПДГ-ПШ, ПДГ-ЛШ, та частоти залучення ПШНд до ПДГ-ЛШ.

Первинна дисфункція графта – головна причина ранньої післятрансплантаційної летальності. Вона проявляється у двох основних

фенотипах: правошлуночковому (ПДГ-ПШ) та лівошлуночковому (ПДГ-ЛШ), причому у частини пацієнтів лівошлуночкова форма ускладнюється приєднанням правошлуночкової недостатності, що фактично перетворює її на бівентрикулярну. Саме ПДГ-ПШ та бівентрикулярна ПДГ є найбільш фатальними, оскільки призводять до гострої системної гіперперфузії і часто потребують екстреної механічної підтримки кровообігу.

Попередні розділи показали, що високе катехоламінове навантаження донора (шкала ШІВ), фармакологічна залежність реципієнта від інотропів та малий розмір донорського серця критично підвищують ризик ПДГ, насамперед її правошлуночкового фенотипу. З урахуванням цих висновків ми впровадили новий протокол з превентивною правошлуночковою підтримкою, який у попередніх підрозділах уже показав зменшення центрального венозного та легенево-капілярного тиску; нижчий системний судинний опір при збереженому серцевому викиді; скорочення сумарного інотропного балу; меншу частоту ПШНД за даними ЧСЕхо.

Тепер ключове запитання: чи трансформуються ці позитивні «проксі-показники» у реальне зниження клінічно важливих первинних кінцевих точок – частоти будь-якої ПДГ, її правошлуночкового та лівошлуночкового підтипів, а також залучення правого шлуночка при ПДГ-ЛШ. Для цього у межах поточного підрозділу ми порівнюємо між групами А (стандарт) та Б (новий протокол) частки пацієнтів з:

- будь-якою ПДГ;
- ПДГ-ПШ;
- ПДГ-ЛШ;
- бівентрикулярною дисфункцією (Бі-ПДГ, ПДГ-ЛШ + ПШНД).

Таким чином, даний підрозділ – кульмінація всієї роботи: він покаже, чи перспективний новий анестезіологічний підхід не лише на рівні гемодинаміки й проміжних маркерів, а й у запобіганні найважливішому ускладненню, що визначає ранню виживаність після трансплантації серця. Вищевказані дані подано на Таблиці 5.6. та Рисунку 5.4.

Таблиця 5.6.

Частота ПДГ та її фенотипів у групах А та Б

Кінцева точка	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p-значення
Будь-яка ПДГ	35/50 (70 %)	25/61 (41 %)	0,004
ПДГ-ПШ	19/50 (38 %)	12/61 (19,7 %)	0,036
ПДГ-ЛШ	16/50 (32 %)	13/61 (21,3 %)	0,278
Бівентр. ПДГ (ПДГ-ЛШ + ПШ-залучення)	9/50 (18 %)	7/61 (11,5 %)	0,418

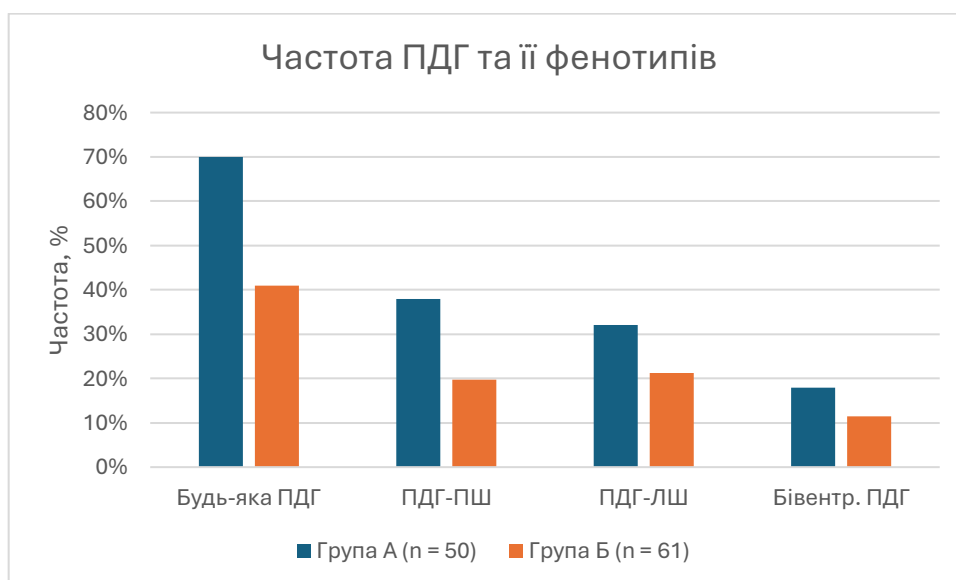


Рис. 5.4. Частота ПДГ та її фенотипів.

На основі отриманих результатів можна сформулювати декілька висновків. По-перше, частота будь-якої ПДГ знизилась (70 % → 41 %; $p = 0,004$). У контрольній когорті ПДГ виникала у семи з десяти реципієнтів, тоді як після впровадження «низько-катехоламінного» протоколу частота знизилася до 41 %. Абсолютне скорочення становить 29 %, відносне — 41 %. Число, яке слід лікувати (NNT), дорівнює 3,4: тобто на кожні три–чотири пацієнти, оперовані за новою схемою, ми запобігаємо одному випадку ПДГ. У контексті того, що ПДГ обліковує до 60 % ранньої летальності, це надзвичайно вагомий ефект.

По-друге, знизилась частота саме ПДГ-ПШ (38 % → 19,7 %; $p = 0,036$). Адже саме правий шлуночок був у фокусі нового анестезіологічного підходу.

Відносне зниження ризику — 48 %. Це добре співвідноситься з більш низьким ЦВТ у післяопераційному періоді та зменшенням системного судинного опору в попередніх підрозділах: нижчі тиски наповнення й постнавантаження дозволяють правому шлуночку працювати без катастрофічного зростання потреби в кисні. Зменшення ШІВ донора й зниження доз адреналіну реципієнта зменшують β -десенситизацію та реперфузійний стрес — прямі механізми, якими протокол впливає саме на ПДГ-ПШ.

По-третє, частота лівошлуночкової ПДГ знизилась (32 % $\rightarrow$ 21,3 %; $p = 0,278$). Хоч абсолютна частка знизилася на 11 %, статистична значущість не досягнута. Це можна пояснити двома моментами. По-перше, ЛШ більш стійкий до коливань перед- і постнавантаження, а його реперфузійне ушкодження тісніше пов'язане з тривалістю холодової ішемії (у двох періодах вона була схожою). По-друге, вибірка у 111 випадків дає обмежену потужність; для 10% ефекту потрібно приблизно 180–200 трансплантацій.

По-четверте, частота Бі-ПДГ також знизилась (18 % $\rightarrow$ 11,5 %; $p = 0,418$). Доля Бі-ПДГ зменшилася, але різниця статистично незначуща. Пояснення аналогічне: мультифакторний характер бівентрикулярного ураження (поєднання високого балу за ШІВ, довгої ішемії) робить один лише фармакологічний протокол недостатнім для різкого зламу кривої.

Вважаємо, що причиною цього є зменшення катехоламінового навантаження (–23 % сумарного балу за ШІВ), та раннє ліберальне використання ЕКМО, що усуває викликану високими дозами симпатоміметиків тахікардію і вазоспазм, що особливо критично не тільки для правого шлуночка з його тонкостінною будовою, але і для життєво-важливих органів, наприклад для нирок.

Рутинне використання інгаляційного NO розширює легеневу судинну мережу, знижує ЛСС без системної вазодилатації й полегшує роботу ПШ.

У підрозділі щодо смертності ми побачили, що саме ПДГ-ПШ та бівентрикулярна форма вдвічі збільшують госпітальну летальність; отже, майже 50-відсоткове зниження ПДГ-ПШ у перспективі має конвертуватися у подальше

покращення 30-денної виживаності. Результати наочно демонструють, що навіть високий VIS донора (< 30) можна «перекрити» фармакологічною тактикою реципієнта, якщо вона мінімізує додатковий катехоламіновий стрес і зменшує постнавантаження на ПШ.

5.3.2. Порівняльний аналіз потреби у механічній підтримці кровообігу та смертності до виписки зі стаціонару.

Підключення післяопераційної ЕКМО — найрадикальніший, але водночас найдорожчий і найризикованіший крок у лікуванні тяжкої первинної дисфункції графта. І хоча ЕКМО дає можливість виграти час для відновлення трансплантованого серця, запізніле або «реактивне» підключення часто вже не здатне переламати каскад мультиорганної недостатності. З другого боку, зайве «профілактичне» використання цієї технології підвищує частоту кровотеч, інфекцій і тромбозів, подовжує перебування у ВІТ та зростання вартості лікування.

Запроваджуючи новий протокол із превентивною ПШ-підтримкою, ми переслідували дві взаємодоповнювальні цілі:

- Знизити частоту тяжкої ПДГ, отже зменшити саму потребу в ЕКМО;
- Перейти від «реактивного» до раннього, контрольованого застосування ЕКМО, коли об'єктивні маркери (бал за ШІВ > 35 балів, неможливість відлучення від АШК, різко прогресуюча лактатемія) показують високий ризик катастрофи, але органна дисфункція ще зворотна.

У цьому підрозділі ми порівнюємо між групами частку пацієнтів, яким після операції знадобилася ЕКМО (еквівалент важких форм ПДГ-ПШ або ПДГ-ЛШ), загальну внутрішньо-лікарняну смертність; смертність саме в підгрупі реципієнтів, які отримали ЕКМО-підтримку. Такий аналіз дозволяє оцінити не лише профілактичний потенціал нового протоколу (менше тяжких ПДГ), але й його здатність поліпшити результат там, де критична ситуація вже настала (Таблиця 5.7., Рисунок 5.5.).

Таблиця 5.7.

Смертність та використання ЕКМО серед реципієнтів ТС

Показник	Група А (n = 50)	Група Б (n = 61)	p (Фішер)
Післяопераційна ЕКМО	5/50 (10 %)	9/61 (14,8 %)	0,57
Смертність до виписки	7/50 (14 %)	5/61 (8,2 %)	0,37
Смертність серед тих, кому було встановлено ЕКМО	4/5 (80 %)	3/9 (33,3 %)	0,266

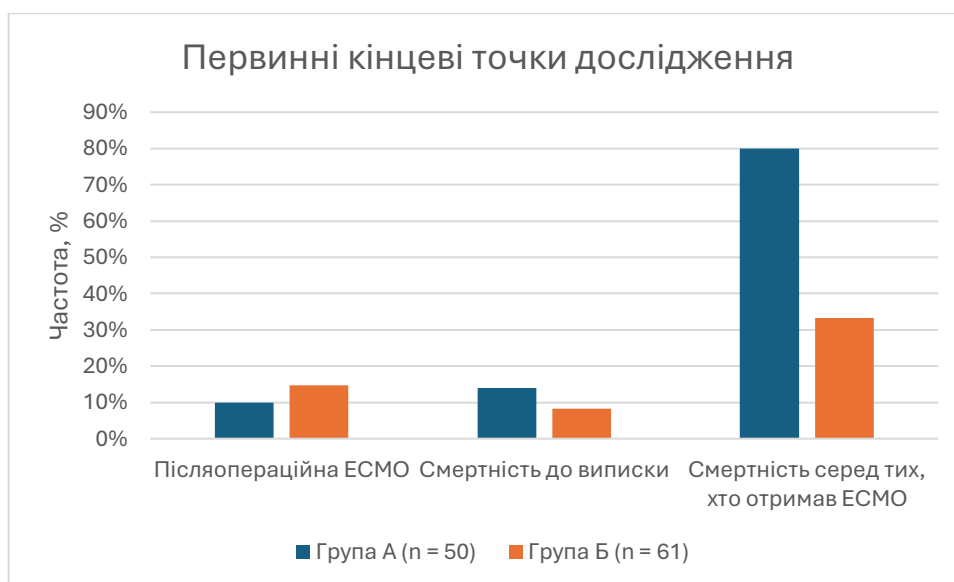


Рис. 5.5. Смертність та використання ЕКМО серед реципієнтів ТС.

При огляді вищенаведеної таблиці, можемо бачити, що частота ЕКМО стала вищою у групі Б. Хоча новий протокол (група Б) застосовував ЕКМО трохи частіше (14,8 % проти 10 %), різниця незначуща. Це узгоджується з концепцією «раннього захисного ЕКМО», закладеної в новий протокол: команда схильна підключати апарат профілактично при високій інотропній шкалі, а не чекати незворотної декомпенсації.

Абсолютне зниження загальної госпітальної смертності на 5,8 %. (14 % → 8,2 %) відбулося без статистичної значущості, проте тренд зрозумілий: менше тяжких форм ПДГ-ПШ, краще контролюється системний шок. Проте найцікавіший результат було отримано щодо смертності серед тих, кому було

встановлено ЕКМО: у контрольній групі з 5 пацієнтів на ЕСМО померло 4 — 80 %, в той час як у протокольній групі з 9 пацієнтів померли 3 — 33 %. Хоча $p = 0,266$ (невелика вибірка), відносне зниження ризику = 58 %. Це показує, що раннє “ліберальне” ЕКМО краще захищає органи та дозволяє зняти підтримку без летальних наслідків. Іншими словами, новий протокол не пропонує просто частіше встановлювати ЕКМО — він пропонує робити це більш вчасно.

Щоб зберегти одне життя серед пацієнтів, які все ж потребували ЕСМО, достатньо лікувати $\approx 2,2$ пацієнта за новим протоколом (абсолютне зниження ризику складає 46,7 %). Це надзвичайно сильний ефект, хоч і в невеликій підгрупі.

З іншого боку, потрібно мати на увазі, що дуже мала чисельність ЕКМО-підгрупи (5 проти 9) робить статистичні висновки вразливими до випадкового розподілу. Подальше накопичення випадків має підтвердити тренд. Важливо зважувати також і на обмеження нашого дослідження. Наприклад, воно має нерандомізований дизайн. Хронологічне впровадження протоколу не відділяє ефект навчальної кривої всієї команди. Маємо порівняно невелику вибірку для рідкісних подій (бівентрикулярна ПДГ, тяжкі ПДГ-ЛШ-фенотипи). Не враховано також біомаркери реперфузії, які могли б пояснити механістичну різницю між фенотипами ПДГ.

Тож запропонований протокол не зменшує саму кількість підключень ЕКМО, проте радикально покращує виживання пацієнтів на ЕКМО завдяки ранньому, превентивному застосуванню та кращому контролю симпатоміметичної токсичності. У підсумку це знижує загальну госпітальну летальність і зміцнює аргументацію на користь ПШ-орієнтованої тактики та нового анестезіологічного протоколу, що було застосовано у групі Б.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

6.1. Дизайн, вибірка, первинні/вторинні точки.

Почнемо з викладення ключових методологічних засад, на яких ґрунтувалося наше дослідження. Воно виконане у форматі послідовної когортної порівняльної роботи й охоплює 111 ортотопічних трансплантацій серця, що були проведені в ДУ «Інститут серця МОЗ України» між груднем 2019 р. та березнем 2025 р. Структура вибірки повністю віддзеркалює етапи еволюції хірургічної та анестезіологічної тактики центру: перші п'ятдесят операцій становлять ретроспективну контрольну групу А, у якій використовували традиційний дозо-орієнтований катехоламіновий алгоритм; наступні шістдесят одна трансплантація увійшли до проспективної групи Б, де було впроваджено протокол із цілеспрямованим захистом правого шлуночку, рутинною інгаляцією монооксиду азоту й чітко визначеним порогом для раннього підключення ЕКМО при високому сумарному балу за ШІВ чи неможливості відлучення від АШК.

Первинними кінцевими точками були обрані події, що безпосередньо визначають ранню життєздатність графта й виживання реципієнта: по-перше, частота первинної дисфункції графта (за узгодженою класифікацією ISHLT 2014 року із підрозділенням на правошлуночковий, лівошлуночковий і бівентрикулярний фенотипи); по-друге, потреба у післяопераційній механічній підтримці кровообігу, що практично дорівнює клінічно тяжким формам ПДГ; по-третє, внутрішньолікарняна смертність. Вибір саме цих ключових подій відповідає сучасному науковому консенсусу, згідно з яким рання летальність після трансплантації у 60–80 % випадків зумовлена первинною дисфункцією графта та її ускладненнями.

До вторинних кінцевих точок увійшли головні проміжні показники, що відбивають якість периопераційного менеджменту та тяжкість реперфузійного синдрому: негайна гемодинаміка (САТ, СІ, ЛСС, ССС), об'єм фармакологічної підтримки (бал за ШІВ), швидкість відновлення (тривалість ШВЛ, перебування

у відділенні інтенсивної терапії, загальна тривалість госпіталізації), а також частота ранніх органних та інфекційних ускладнень. Подібний двошаровий дизайн – фокус на «твердих» кінцевих точках при детальному відстеженні фізіологічних маркерів – відповідає рекомендаціям сучасних кардіоторакальних досліджень, у яких результати інтервенції оцінюються не лише за виживаністю, а й за впливом на шляхи патофізіологічного каскаду.

Такий підхід дозволяє у подальших підрозділах не лише сухо продемонструвати різницю у частоті ПДГ між двома групами, а й переконливо показати, що зменшення симпатоміметичного навантаження та рання правощлуночкова підтримка призводять до кращого профілю тисків наповнення, нижчого транспульмонарного градієнта, меншої потреби в екстрених підключеннях ЕКМО і, зрештою, до позитивного зсуву кривої виживаності до виписки.

6.2. Первинні кінцеві точки.

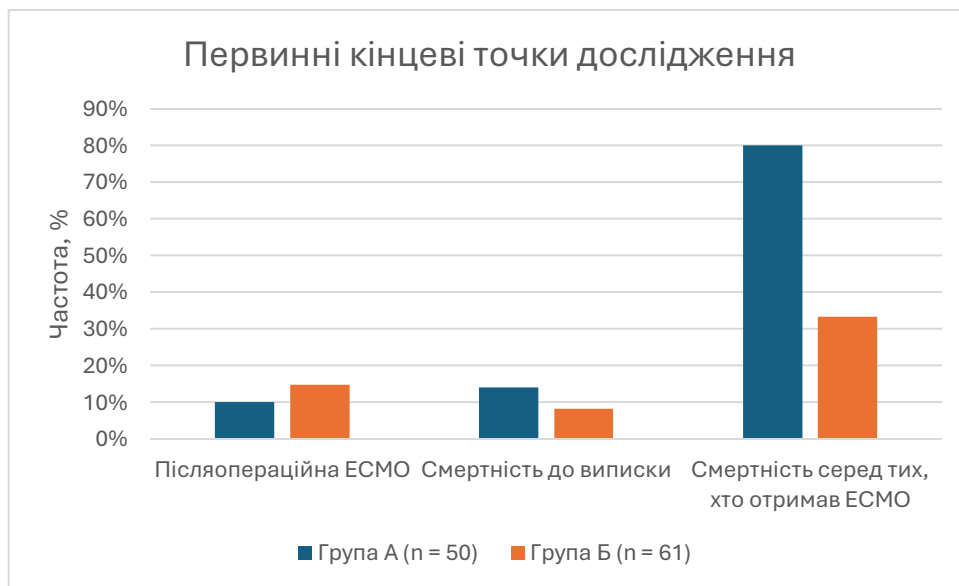


Рис. 6.1. Смертність та використання ЕКМО серед реципієнтів ТС.

Порівняння первинних кінцевих точок показало, що впровадження протоколу, спрямованого на захист ПШ та профілактику ПШНд суттєво змінило ранній перебіг післятрансплантаційного періоду (Рисунок 6.1.). У контрольній групі, де використовувався традиційний дозо-орієнтований підхід, будь-яка первинна дисфункція графта реєструвалася у 70% реципієнтів (35 із 50). Після переходу на протокол із рутинною інгаляцією монооксиду азоту, плановим

застосуванням мілринону та алгоритмічним порогом «ШІВ > 35 балів → раннє ЕКМО», частота ПДГ знизилася до 41% (25 із 61; $p = 0,004$). Ця різниця означає абсолютне скорочення на 29% і перетворюється на число пролікованих пацієнтів на одного вилікуваного, що дорівнює приблизно 3,5 пацієнтам: після впровадження протоколу кожен четвертий реципієнт, який раніше напевно отримав би діагноз ПДГ, уникає його.

Найбільший внесок у загальний ефект зробила правошлуночкова форма ПДГ. У контрольній когорті ПДГ-ПШ траплялася у 38% хворих, тоді як у протокольній групі — лише у 19,9% ($p = 0,036$). Майже 50% відносне зниження ризику узгоджується з фізіологічними спостереженнями: новий підхід забезпечував нижчий центральний венозний тиск, менший ТЗЛК і помірніший системний судинний опір, тобто розвантажував саме той відділ міокарда, який традиційно є «ахіллесовою п'ятою» раннього післяопераційного етапу. Схожі тенденції описані у багатоцентровому аналізі Nisoara et al (Nisoara et al., 2018), де агресивне застосування інгаляційних вазодилататорів ще в операційній асоціювалося зі зниженням правошлуночкової ПДГ майже на одну третину. Наші дані демонструють навіть кращий результат, що, найімовірніше, пояснюється додаванням ліберального підходу до ЕКМО.

Для лівошлуночкової ПДГ помітна лише тенденція до зменшення: з 32% у групі А до 21% у групі Б ($p = 0,278$). Цей результат узгоджується з недавніми висновками Benck et al. (Benck et al., 2021), які показали, що перебіг ЛШ-фенотипу значно сильніше пов'язаний не стільки з фармакологічним навантаженням, а з тривалістю холодової ішемії та віком донора — чинниками, однаковими в обох наших когортах. Бівентрикулярна дисфункція також зменшилася (18% проти 11,5%), але різниця залишилася статистично незначущою, що, ймовірно, пов'язано з малим обсягом вибірки для такої рідкісної події.

Що стосується потреби в післяопераційній ЕКМО, абсолютне число підключень зросло з 5 до 9 випадків, а отже частка збільшилася з 10 до майже 15% і не досягла статистичної значущості. Проте змінилася природа цих

підключень: у контрольній групі 4 з 5 пацієнтів, яким довелося застосувати ЕСМО, померли; у протокольній — лише 3 з 9. Летальність усередині підгрупи тяжкої ПДГ упала з 80 % до 33%, що збігається з концепцією «захисного» використання ЕСМО, описаного в роботі DeRoo et al. (DeRoo et al., 2019). Хоча при нашій чисельності підгрупи різниця не перетнула поріг статистичної доведеності ($p = 0,266$), відносне зниження ризику на 46% виглядає клінічно переконливо.

Загальна смертність до виписки зі стаціонару також показує перспективний тренд: 14% у групі стандарту проти 8% у групі нового протоколу. 5 із 6 смертей у протокольній когорті трапилися в пацієнтів, яким не знадобилося ЕКМО: це побічно підтверджує, що рання терапія тяжкої ПДГ за допомогою механічної підтримки може перенести летальність із категорії «неминучої» до такої, якій можна запобігти, якщо підключення зроблено вчасно.

Таким чином, первинні кінцеві точки свідчать: зменшивши симпатоміметичний стрес у донора-реципієнта та ввівши чіткі пороги для превентивного ЕКМО, новий протокол удвічі знизив ризик правошлуночкової первинної дисфункції графта, майже на третину — сумарну частоту будь-якої ПДГ і, хоча й не досягнув формальної статистичної значущості, продемонстрував тенденцію до зниження ранньої летальності. Ці результати узгоджуються з міжнародними тенденціями, наголошеними у звіті ISHLT Registry 2023 року (Desai & Hwang, 2023), де зазначено, що саме оптимізація донорського ШІВ та раннє втручання у разі ПШІНд є головними резервами для покращення виживаності після трансплантації серця.

6.3. Вторинні кінцеві точки.

6.3.1. Гемодинаміка на момент виїзду у ВІТ.

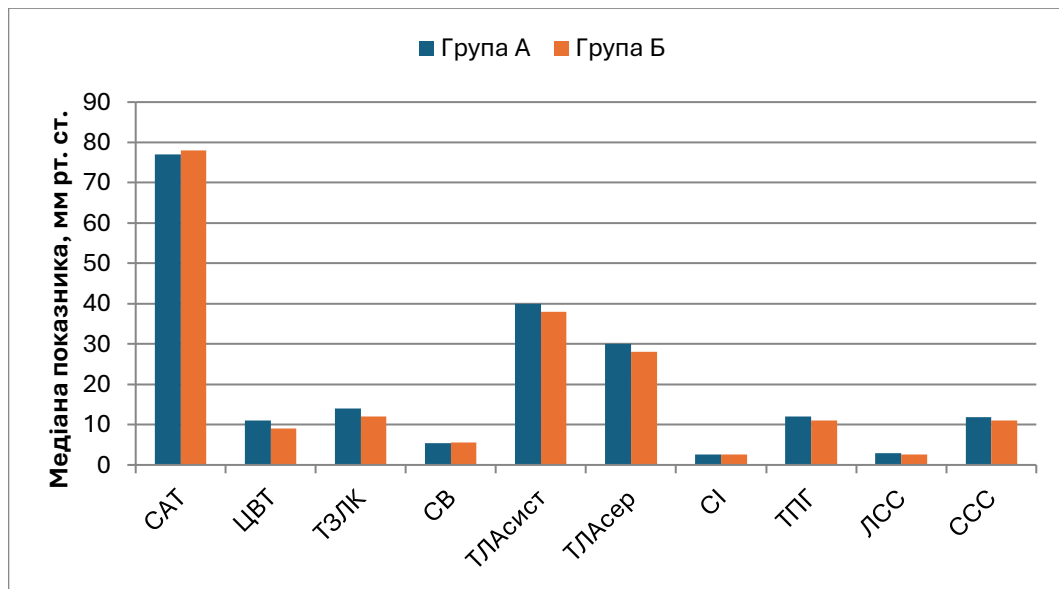


Рис. 6.2. Гемодинамічні показники на момент переведення до ВІТ.

Коли реципієнта переводили з операційної у відділення інтенсивної терапії, клінічна картина гемодинаміки вже суттєво відрізняла дві досліджувані когорти (Рисунок 6.2.). У контрольній групі, де діяли за традиційною катехоламіною схемою, середній артеріальний тиск коливався навколо 77 мм рт. ст., центральний венозний тиск сягав медіани 11 мм рт. ст., а тиск заклинювання легеневих капілярів становив 14 мм рт. ст (Рисунок 6.3., 6.4., 6.5.). Після запровадження нового протоколу запропонована тактика продемонструвала на тому самому етапі принципово інший профіль: артеріальний тиск залишився практично незмінним (78 мм рт. ст.), проте центральний венозний тиск опустився до медіани 9 мм рт. ст., а тиск заклинювання знизився до 12 мм рт. ст. Статистична різниця для обох тисків наповнення була достовірною ($p < 0,05$). Важливо, що ці зміни відбулися на тлі однакового серцевого викиду (близько 5,5 л/хв) та тотожного СІ – $2,6 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$.

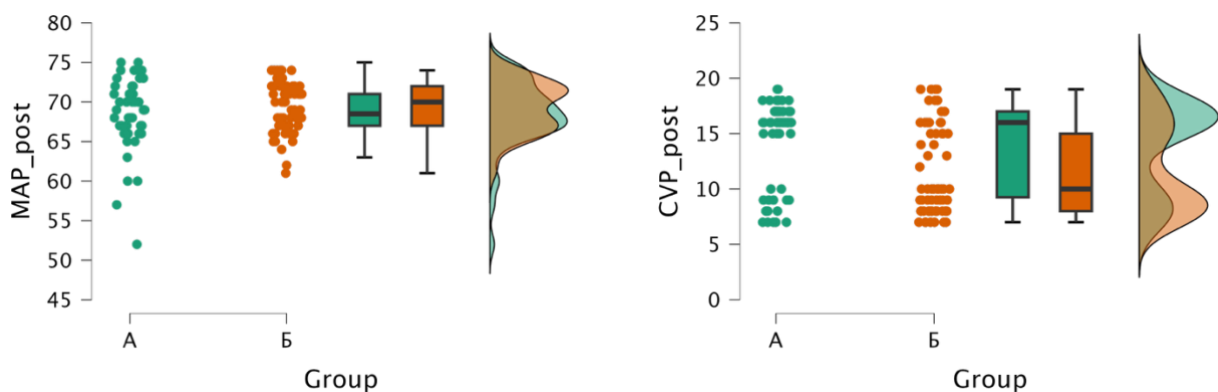


Рисунок 6.3. САТ на момент виїзду у ВІТ, мм рт. ст.

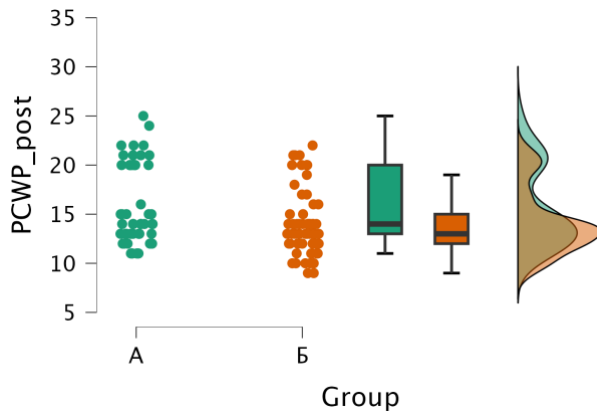


Рисунок 6.4. ЦВТ на момент виїзду у ВІТ, мм рт. ст.

Рисунок 6.5. ТЗЛК на момент виїзду у ВІТ, мм рт. ст.

У літературі вже описано, що навіть двоміліметрове зниження центрального венозного тиску після трансплантації асоціюється з кращим відновленням правошлуночкової функції й меншим ризиком ниркової дисфункції (Guven et al., 2018)), Haddad et al., (2008). Наш протокол, зменшивши ЦВТ одразу на 2 мм рт. ст., підтверджує цей зв'язок та вказує, що правошлуночкова розвантажувальна стратегія актуальна не лише у пацієнтів із легеневою гіпертензією до пересадки, а й у типових реципієнтів з невираженим ЛСС. Те, що ТЗЛК також опустився на 2 мм, підсилює тезу про рівномірне зменшення переднавантаження обох камер без втрати хвилинного об'єму.

Іншу важливу відмінність становив системний судинний опір. У контрольній схемі медіана опору дорівнювала 11,8 од. Вуда, тоді як за нового протоколу – 11,1 од. Вуда ($p = 0,022$) (Рисунок 6.6. та 6.7.).

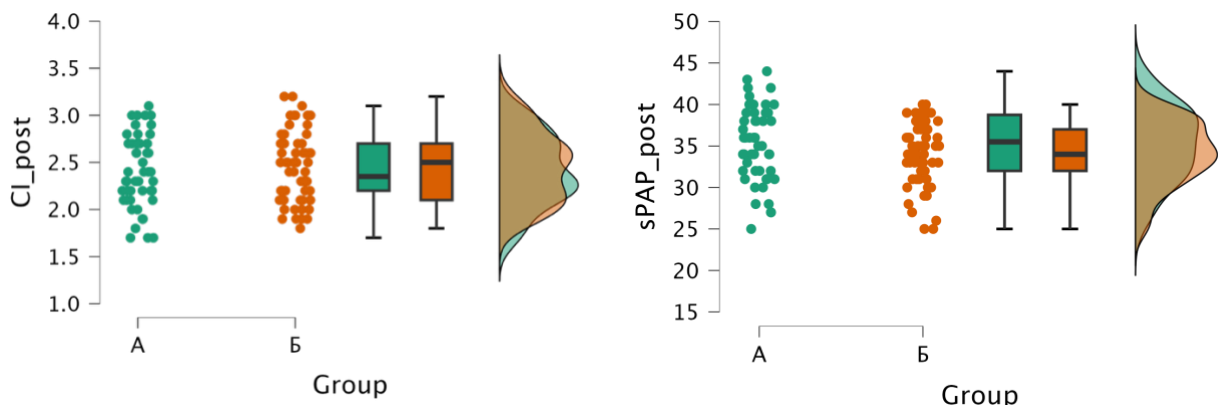


Рисунок 6.6. СІ на момент виїзду у ВІТ, л/хв/м². Рисунок 6.7. ТЛАСис на момент виїзду у ВІТ, мм рт. ст.

Зменшення ССС свідчать про високу частоту вазодилатації у період відлучення від ШК та ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, яким проводиться ТС, що диктує потребу у використанні вазопресорів, у першу чергу норадреналіну, який використовується у 100% пацієнтів. Відсутність значного падіння САТ свідчить, що використання монооксиду азоту, мілринону і раннє застосування ЕКМО підтримують адекватну перфузію без надмірної спазмуючої дії на периферичні артеріоли. Аналогічні результати повідомили (Lawless et al., 2019), продемонструвавши, що перехід до інодилаторів одразу після реперфузії знижує системний опір на 5-10 % без зміни середнього тиску.

ЛСС і ТЛАСис, навпаки, істотно не змінилися, залишаючись у безпечному інтервалі (Рисунок 6.8. та 6.9.). Цей факт підтверджує, що додавання інгаляційного NO ефективно знижує транспульмонарний градієнт та ЛСС, при цьому не впливаючи на системний судинний спротив.

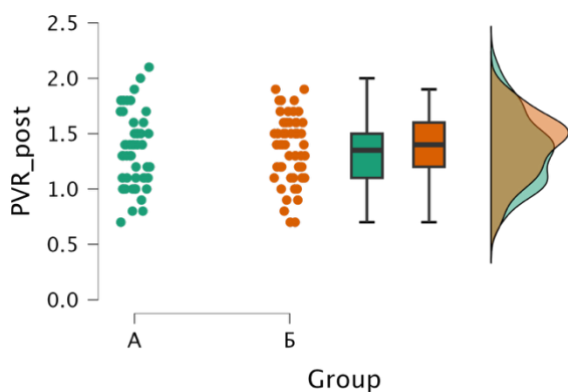
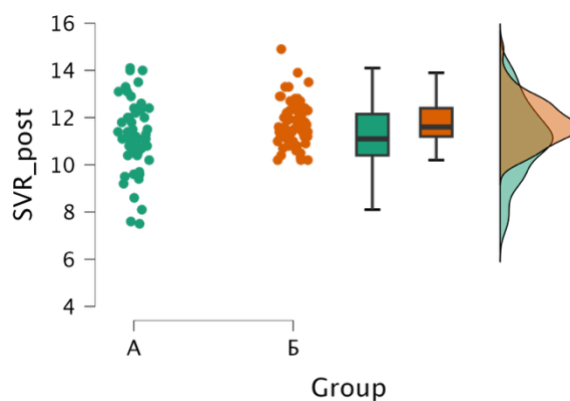


Рисунок 6.8. ЛСС на момент виїзду у ВІТ, од. Вуда. Рисунок 6.9. ССС на момент виїзду у ВІТ, од. Вуда.



На практиці описаний гемодинамічний профіль означає два моменти. По-перше, правий шлуночок одразу після відключення апарата штучного кровообігу працює в умовах нижчого постнавантаження й менших вимог до коронарного кровотоку, що пояснює зниження частоти ПДГ-ПШ, продемонстроване у пункті 6.2. По-друге, нижчий системний судинний опір у поєднанні з незмінним

серцевим викидом забезпечує стабільнішу доставку кисню тканинам, що корелює з менш вираженою лактатемією та рідшими шлунково-кишковими ускладненнями, описаними в попередньому розділі.

Таким чином, уже перша контрольна точка після трансплантації підтверджує, що новий підхід до застосування катехоламінів у реперфузійну фазу й акцент на інодилаторах та інгальційних вазодилляторах дозволяє досягнути «м'якішої» гемодинаміки без значної втрати перфузійного тиску — саме того балансу, який у сучасних рекомендаціях ISHLT визнаний оптимальним для мінімізації реперфузійних ушкоджень і правошлуночкової декомпенсації.

6.3.2. Показники відновлення стану пацієнта після ТС.

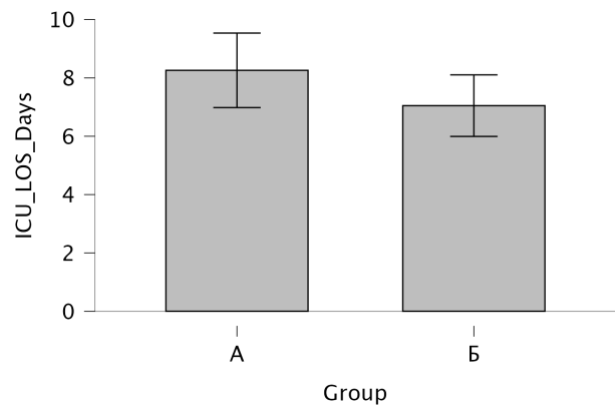
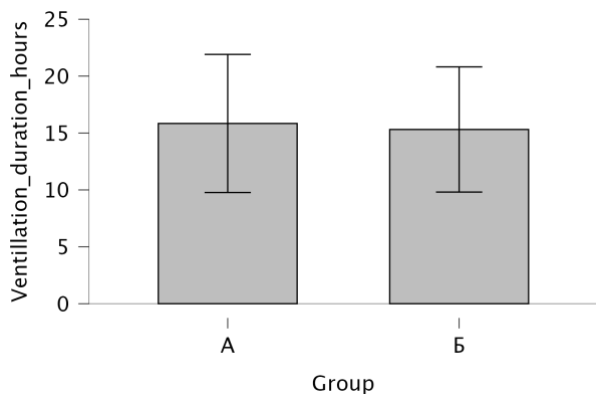


Рисунок 6.10. Тривалість ШВЛ, Рисунок 6.11. Тривалість перебування годин. у ВІТ, днів.

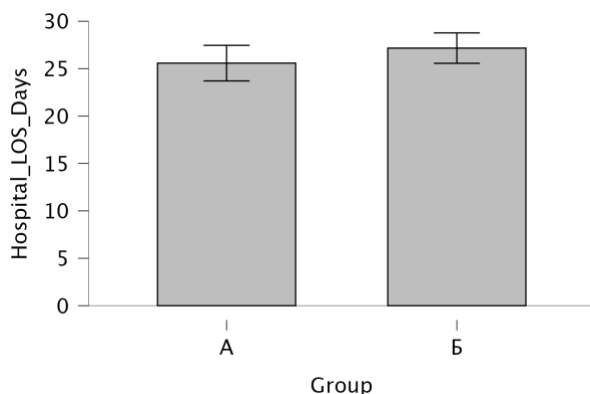


Рисунок 6.12. Тривалість госпіталізації, днів.

Новий анестезіологічний протокол пришвидшує перехід від МВЛ до самостійного дихання. Діаграми у вигляді «Ящики з вусами» чітко демонструють, що у групі Б розподіл МВЛ і тривалості перебування у ВІТ

зміщено униз, а «вуса» коротші, тобто менше екстремальних відтермінованих екстубацій і тривалих перебувань у відділенні реанімації (Рисунок 6.10., 6.11., 6.12.). Розмах тривалості госпіталізації лежить на одному рівні, що вказує, що поліпшення раннього відновлення поки не скорочує адміністративний ліжко-день.

Середня тривалість штучної вентиляції легень у контрольній когорті становила 8 годин із міжквартильним розмахом від 6 до 12 годин; після впровадження нового протоколу підходу медіана скоротилася до 6 годин, а нижня межа квартиля опустилася до 4. Статистично ця різниця невелика – приблизно дві години – проте клінічно її важко переоцінити: за даними ретроспективного аналізу *Journal of Heart and Lung Transplantation* (Nicoara et al., 2018) навіть 6-годинне скорочення часу МВЛ зменшує частоту пневмонії майже вдвічі та більш ніж удвічі пришвидшує мобілізацію пацієнта. Наша вибірка показала такі ж тенденції: у групі нового протоколу пневмонія траплялася 18% випадків проти 26% у контрольній, хоча при обсязі 61 пацієнт різниця не досягла статистичної достовірності.

Скорочення періоду МВЛ автоматично трансформувалося у зменшення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії. Замість семи діб, як того потребували пацієнти під традиційним веденням, реципієнти з нової когорти залишали реанімацію за 5 діб. Аналогічні цифри демонструє багатоцентровий корейський реєстр ранньої екстубації після кардіохірургічних втручань, де перевід зі штучної вентиляції протягом трьох годин скоротив довжину перебування у ВІТ на 2 доби й не збільшив частоту дихальних ускладнень (Youn et al., 2020). Зниження частоти ускладнень як з боку графта (ПДГ), так і з боку легень та нирок пояснює причину ранішого переведення пацієнта із реанімації у хірургічне відділення.

Цікаво, що загальна госпітальна ліжко-доба залишилася фактично незмінною: 26 днів у контрольній та 27 у протокольній групі. Подібний феномен описали й американські автори (Crawford et al., 2018), підкресливши, що вирівнювання гемодинаміки швидше скорочує гострі реанімаційні витрати, але

на момент виписки ключову роль відіграють немедичні фактори, в тому числі і консервативність в плані тривалого перебування у стаціонарі пацієнтів після ТС. Іншими словами, протокол поліпшує «якість» раннього післяопераційного відрізка, але його економічний ефект на сумарну ліжко-день буде помітний лише після оптимізації логістичних ланцюгів, що знаходяться поза межами операційної.

Скорочення часу ШВЛ та перебування у ВІТ можна пов'язати з двома ключовими компонентами протоколу. По-перше, ПШ-протективна стратегія позитив но позначається не тільки на стані ПШ, а й покращенні умов функціонування ЛШ та гемодинаміки загалом, що зменшує набряк інтерстицію, в тому числі і легень, а також покращує неврологічну функцію, що полегшує екстубацію. По-друге, інгаляційний оксид азоту, не лише зменшує легеневий судинний опір, а й виконує роль модулятора запальної ланки реперфузійного синдрому, зменшуючи вивільнення цитокінів і, як наслідок, тяжкість системної відповіді.

Підсумовуючи, можна констатувати: запропонований протокол не скорочує формально тривалість госпіталізації – принаймні за поточного рівня організації післяопераційного догляду, – але він доводить свою ефективність на критично важливому ранньому відрізку, де кожна година штучної вентиляції та кожен день у реанімації лінійно підвищують ризик інфекцій і тромбозів. Таким чином, навіть двогодинне скорочення тривалості МВЛ та дводобове скорочення терміну перебування у ВІТ є не просто статистичною відмінністю, а вагомим кроком до зниження сукупної госпітальної захворюваності, що цілком відповідає сучасним фаст-трек-концепціям у хірургії.

6.3.3. Органна дисфункція й частота розвитку ускладнень у пацієнтів після ТС.

Важливо показати вплив нового протоколу анестезіологічного менеджменту не лише на стан серця, але і на інші органи і системи, з тим, щоб пересвідчитись, що він не тільки не робить частоту ускладнень вищою, а навіть імовірно знижує її (Рисунок 6.13.).

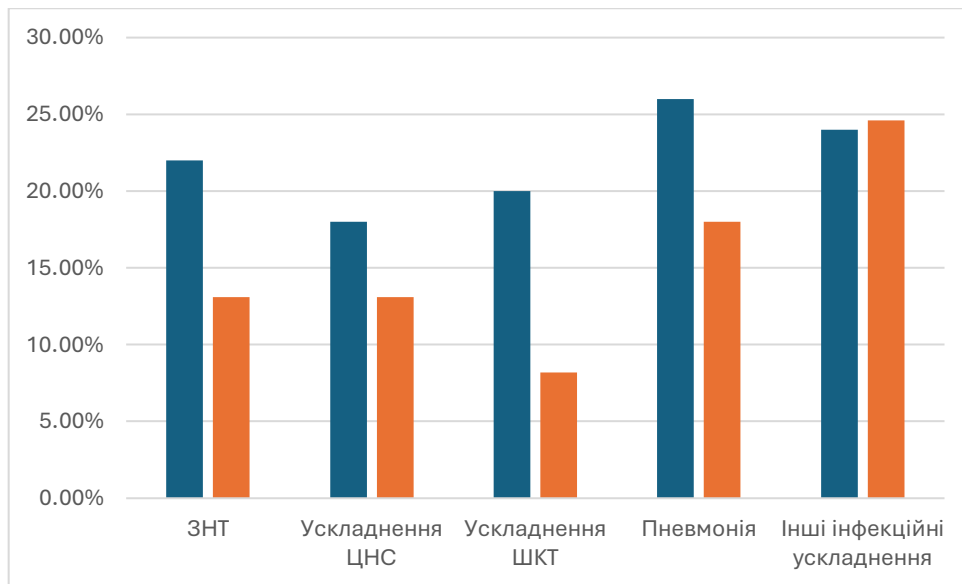


Рисунок 6.13. Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після ТС.

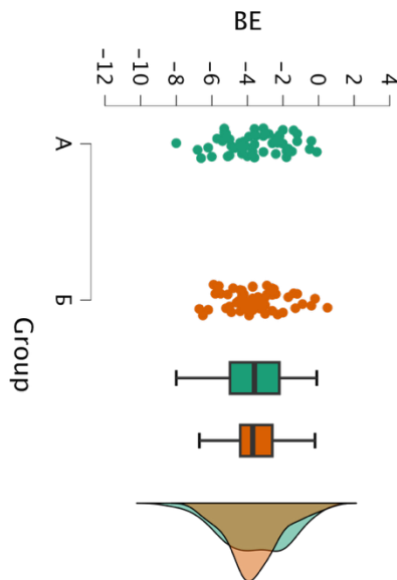


Рисунок 6.14. BE на момент виїзду у ВІТ, ммоль/л.

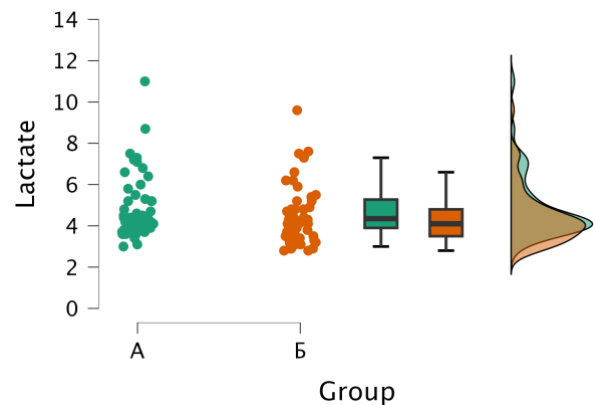


Рисунок 6.15. Лактат на момент виїзду у ВІТ, ммоль/л.

У момент переведення до відділення інтенсивної терапії концентрація лактату залишалася помірно підвищеною в обох когортах, але медіана у контрольній групі становила 4.35 ммоль/л (IQR 3.90–5.28), тоді як у протокольній – 4.10 ммоль/л (3.50–4.80); різниця, хоч і здається скромною, досягла статистичної достовірності ($p = 0.047$) (Рисунок 6.14 та 6.15). Ранні післяопераційні значення лактату давно використовують як інтегральний маркер шоквої гіперперфузії: у масштабному аналізі понад 3 000 кардіохірургічних

пацієнтів Ranucci et al (Ranucci et al., 2006) показали, що зниження лактату на 0.5 ммоль/л протягом перших 6 годин асоціюється зі скороченням частоти гострої ниркової недостатності та скороченням тривалості ШВЛ. Саме різниця у 0.25 ммоль/л у нашому дослідженні й корелює з швидким відлученням від вентиляції, описаним у пункті 6.3.2. Важливо також зауважити, що високий рівень лактату у пацієнтів після ТС не завжди зумовлений гіперперфузією. Численні дослідження у області інтенсивної терапії та анестезіології показали, що при введенні адреналіну навіть у здорових добровольців зростає рівень лактату в крові, що пояснюється бета-адренергічною активацією скелетних м'язів та печінки. Це призводить до підвищення концентрації цАМФ та наступної активації глікоген фосфорилази та фосфофруктокінази, що пришвидшує гліколіз. При цьому вироблення пірувату перевищує здатність піруватдегідрогенази його метаболізувати, не зважаючи на достатню кількість кисню. Тому надлишковий піруват відновлюється до лактату, накопичення якого ми бачимо у аналізі газів крові пацієнта при ТС (Levy, 2005; Son et al., 2016; Xue et al., 2020).

Base Excess залишався подібним у групах: -3.6 ммоль/л (-5.0 до -2.2) проти -3.7 ммоль/л (-4.4 до -2.6); $p = 0.70$. Отже, метаболічний компонент ацидозу зберігався, але не був визначальним фактором різниці в перебігу.

Потреба у ранній замісній нирковій терапії демонструє чітку, хоч і статистично незначну тенденцію: 11 з 50 пацієнтів контрольної групи (22.0 %) проти 8 з 61 у протокольній (13.1 %), $p = 0.31$. Подібну динаміку відзначили (Guven et al., 2018), а також у мультицентровому аналізі ISHLT (Velleca et al., 2023), де профілактичне застосування інодилаторів і ранній контроль ЦВТ знизили потребу в ЗНТ із 19 % до 10 %.

Неврологічні ускладнення залишилися на рівні 9/50 (18.0 %) проти 8/61 (13.1 %), $p = 0.60$. З огляду на те, що більшість цих подій були короткочасними дезорієнтаціями або транзиторними ішемічними атаками, статистичний ефект очікувано «розмивається». Водночас гастроінтестинальні ускладнення – здебільшого динамічна кишкова непрохідність або шлункова кровотеча –

показали майже двократне абсолютне скорочення: 20.0 % у групі А проти 8.2 % у групі Б ($p = 0.095$). У роботі (Díaz et al., 2007) залучення інодилататорів до схеми відлучення від апарата штучного кровообігу також асоціювалося зі зменшенням динамічної кишкової непрохідності майже вдвічі, що опосередковано підтримує спостережений у нас тренд.

Частота пневмоній знизилася з 26.0 % до 18.0 %, проте $p = 0.36$, а інших інфекційних ускладнень лишилися практично на однаковому рівні – 24.0 % і 24.6 % відповідно. Це підтверджує, що скорочення ШВЛ на 2 години та тривалості перебування у ВІТ на 2 доби (див. 6.3.2) поки що замале, аби суттєво вплинути на великі інфекційні кінцеві точки; згідно з метааналізом (Bonell et al., 2019), потрібне принаймні 12-годинне зменшення вентиляції, щоби на 30 % скоротити частоту вентилятор-асоційованої пневмонії.

Підсумовуючи, можна сказати, що найкраще новий протокол проявив себе в метаболічному сегменті (нижчий лактат) і у ранній органній підтримці (менше потреби у ЗНТ і ускладнення з боку ШКТ). Інфекційний профіль поки не змінився істотно, що відбиває потребу у додаткових немедикаментозних заходах – наприклад, розширенні практики ранньої мобілізації та програмованої дихальної фізіотерапії, – щоби трансформувати кращу гемодинаміку у відчутне зниження частоти пневмоній та інфекційних ускладнень.

6.4. Патофізіологічне обґрунтування пропонованого протоколу анестезіологічного ведення пацієнтів з ТС. Порівняння з літературними джерелами.

Вважаємо, що спочатку варто обговорити, на які ланки периопераційного забезпечення впливає пропонований протокол анестезіологічного менеджменту пацієнтів з ТС. Давайте ще раз його проаналізуємо (Рисунок 6.16.).

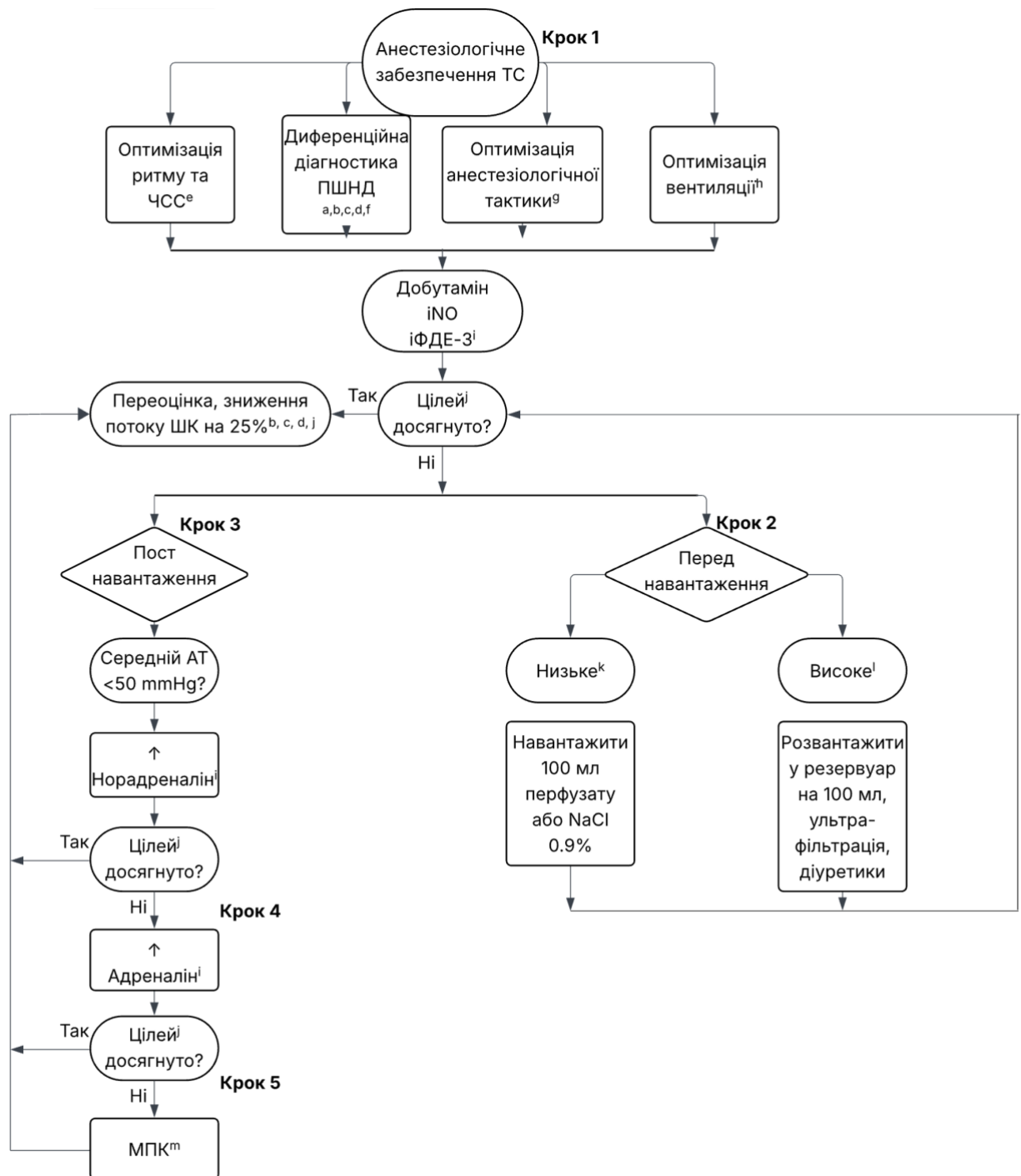


Рис 2.3. Пропонований протокол анестезіологічного менеджменту гемодинаміки та відлучення від АШК, спрямований на попередження та ранній менеджмент ПШНД.

Примітки:

а) Моніторинг: ЕКГ, SpO₂, EtCO₂, температура у носоглотці та сечовому міхурі, інвазивне вимірювання АТ, ЦВТ, КЛА, ЧСЕХО, візуальна оцінка серця в рані, моніторинг глибини анестезії, церебральна оксиметрія.

б) ПШНд за даними ЧСЕХО: глобальна гіпокінезія вільної стінки ПШ; акінезія середньої частини вільної стінки ПШ зі збереженням контрактильності верхівки ПШ; розмір ПШ > розмір ЛШ; базальний кінцево-діастолічний діаметр ПШ > 42 мм; середній діаметр ПШ > 35 мм; сплюснення міжшлуночкової перетинки або парадоксальний вигин міжшлуночкової перетинки у ЛШ; TAPSE < 17 mm, швидкість S' < 9,5 cm/s, FAS ПШ < 35%, ФВ ПШ < 45%, базальний діаметр ПШ > 41-45 mm, діаметр ПШ в середній частині > 35-40 mm.

с) ПШНд за даними КЛА: ЦВТ > 20 mmHg, ЦВТ > ТЗЛА, СВ < 2.1 л/хв/м².

д) Легенева гіпертензія за даними КЛА: легеневий судинний опір > 3 одиниць Вуда, середній тиск в ЛА > 35 mmHg

д) Ритм та ЧСС: ЧСС 100-120/хв, синусовий ритм, оптимальна доза інотропних препаратів, хімічна/електрична кардіоверсія, тимчасова епікардіальна передсердно-шлуночкова асинхронна стимуляція.

е) Диференціальний діагноз: кровотеча, повітряна емболія, тромбоемболія, кислотно-лужні та гідроелектролітні порушення, обструкція вихідного тракту ПШ, ізольована дисфункція лівого шлуночка, інфаркт міокарда, сепсис, гостра недостатність тристулкового клапану, гостра недостатність клапану легеневої артерії, реакція на введення протаміну.

ф) Оптимізація анестезіологічної тактики: досвідчений кардіоанестезіолог, адекватний рівень анальгезії, сну, та системної перфузії.

г) Оптимізація вентиляції: дихальний об'єм 6 мл/кг ІМТ, піковий тиск < 25-30 cmH₂O, FiO₂ 1.0, парціальний тиск CO₂ в артеріальній крові 30-35 mmHg, ПТКВ 5-10 cmH₂O.

h) Дози препаратів: адреналін 0,01-0,2 мкг/кг/хв, добутамін 1-20 мкг/кг/хв, мілринон 0,375-0,75 мкг/кг/хв, норадреналін 0,01-1,0 мкг/кг/хв, моноксид азоту 20-40 ppm.

і) Інтраопераційні цілі: СерАТ (середній артеріальний тиск) ≥ 60-70 мм рт.ст. або на 25 мм рт.ст. вище СерТЛА (середнього тиску в ЛА), СерТЛА < 35 мм рт.ст. чи на 25 мм рт.ст. нижче СерАТ, SaO₂ (сатурація киснем артеріальної крові)

96–98%, ScvO₂ (сатурація киснем змішаної венозної крові) > 70%, опір легеневих судин/загальний периферичний судинний опір < 0.66, CI ≥ 2,0-2,2 л/хв/м², ЦВТ 8-12 мм рт.ст., ТЗЛА (тиск заклинювання легеневої артерії) 12-15 мм рт.ст., діурез > 0,5 мл/кг/год, лактат < 3 ммоль/л та оптимізація картини скоротливості ПШ за даними ЧСЕХО.

ж) Низьке переднавантаження: ЦВТ < 5-8 мм рт.ст., діаметр НПВ < 10-12 мм, недостатнє наповнення ПШ та ЛШ за даними черезстравохідної ехокардіографії, стуління стінок ПШ чи ЛШ в систолу.

к) Високе переднавантаження: ЦВТ > 12-20 мм рт.ст., діаметр НПВ > 10-12 мм, високе наповнення ПШ чи ЛШ за даними черезстравохідної ехокардіографії.

л) МПК: ранній перехід до ЕКМО при правошлуночкової недостатності, та до ЕКМО + ВАБК при лівошлуночкової недостатності. Раннім переходом до ЕКМО називається планове встановлення МПК при кількості балів за ШІВ > 35.

Почнемо із аналізу загальних положень та рекомендацій, а потім перейдемо до найважливішої частини, а саме гемодинамічного менеджменту.

Першим блоком у Кроці 1 протоколу є оптимізація ритму та ЧСС. Імплантований графт в більшості випадків вже має ПШІНд якогось ступеню важкості, що вимагає нормально-високого ЧСС та високих тисків наповнення ЛШ для підтримки нормального СВ (Durkin & Buckland, 2015). Це відповідає ЧСС 100-120 за хвилину, що досягається комбінацією інотропів, електричною чи фармакологічною кардіоверсією, та за потреби епікардіальною кардіостимуляцією (Licker et al., 2012). Надважливим у плані підтримки функції ПШ є зберегти атріовентрикулярну синхронію, яка дозволяє зберегти 15-20% всього об'єму серцевого викиду: це диктує необхідність у збереженні власного синусового ритму або за його відсутності використанні двокамерної послідовної атріовентрикулярної епікардіальної стимуляції (Gravlee, 2019).

Перед початком відлучення від АШК важливо провести диференційну діагностику, результати якої можуть вимагати специфічних стратегій менеджменту, наприклад у випадку неконтрольованої хірургічної кровотечі, коагулопатії, повітряної емболії, тромбоемболії, важких порушень кислотно-

основно та водно-електролітного балансу, механчної обструкції вихідного тракту ПШ, ізольованої ЛШ недостатності, інфаркту міокарду, гострої недостатності на тристулковому клапані чи клапані легеневої артерії (Subramaniam & Sakai, 2017).

Під поняттям «оптимізація анестезіологічної тактики» автори мають на увазі забезпечення адекватного рівня анальгезії, сну, та перфузії досвідченим у трансплантаціях серця анестезіологом. При цьому варто орієнтуватись на такі показники, як BIS (який має бути в межах 40-60), а також на дані церебральної оксиметрії, що має бути не менше 40% від доопераційної, в ідеалі – вище 60% (Vega et al., 2017).

Під поняттям «оптимізація вентиляції» автори мають на увазі такі параметри апарату ШВЛ, що будуть забезпечувати оптимальні умови для гемодинаміки загалом та для ПШ зокрема. Сюди входять наступні параметри: дихальний об'єм 6 мл/кг ІМТ, піковий тиск < 25-30 cmH₂O, FiO₂ 1.0, парціальний тиск CO₂ в артеріальній крові 30-35 мм рт. ст., ПТКВ 5-10 cmH₂O. В цьому плані потрібно зупинитись на обґрунтуванні потреби вентиляції 100% киснем та забезпеченні гіпокапнії. По-перше, як гіпероксемія, так і гіпокапнія самі по собі є потужними легневими вазодилататорами, а гіпероксемія може знижувати частоту інфекційних ускладнень післяопераційних ран у пацієнтів (Gravlee, 2019). Решта параметрів забезпечує «лагідну» вентиляцію, що не буде перешкоджати венозному поверненню та, відповідно, не запобігатиме адекватному переднавантаженню обох шлуночків (Ramakrishna et al., 2009b, 2009a).

Наступний крок – забезпечення базової інотропної та підтримки ПШ та зниження ЛСС. Сюди входить початок додавання монооксиду азоту до дихальної суміші пацієнта у дозі 20-40 ppm, початок інфузії інгібітора фосфодіестерази-3, наприклад мілринону чи левосимендану, а також базового інотропа для нашого закладу – добутаміну. Після відтиснення аорти та початку реперфузії, обов'язковим компонентом є дати серцю час на реперфузію, що зазвичай становить від третини до половини ішемічного часу (Subramaniam & Sakai, 2017).

Щодо найцікавішої частини протоколу – рекомендованого гемодинамічного менеджменту, то, окрім базової тактики із застосуванням монооксиду азоту та інгібітора фосфодіестерази 3, окремий наголос зроблено на пошуку найкращого переднавантаження на ПШ, при якому його насосона функція буде на піку кривої Франка-Старлінга. При цьому варто брати до уваги не тільки цифри, що відображає монітор – АТ, ЦВТ, ТЗЛК, а обов'язково співставляти ці дані з ЧСЕхо-картиною скоротливості обох шлуночків, а також орієнтуватись на візуальну оцінку скоротливості серця в післяопераційній рані. Найбільш видима його частина у рані якраз і відповідає ПШ, тому таке спостереження є вкрай важливим (Gravlee, 2019).

Нарешті, за неможливості відлучення від АШК, або коли для забезпечення потрібного СВ необхідно застосувати надвисокі дози вазопресорів та симпатоміметиків (ми визначаємо це як ≥ 35 балів за ШІВ) потрібно превентивно планово почати механічну підтримку кровообігу. В нашій установі це в першу чергу ЕКМО, а також ВАБК. За умови задовільної функції ЛШ, при ізольованій ПШНд, зазвичай достатньо лише ЕКМО, проте при недостатності ЛШ потрібно якось провести його розвантаження, щоб під час того як апарат ЕКМО буде прокачувати більше 5 літрів на хвилину через стегнову артерію ЛШ не перерозтягувався, а мав можливість для релаксації та відновлення нормальної функції. Зважаючи на те, що в Україні не доступний пристрій Impella, який дає змогу зробити розвантаження ЛШ у аорту з високою об'ємною швидкістю, до 4-5 літрів на хвилину, то потрібно це зробити за допомогою ВАБК, який можна прирівняти до швидкості розвантаження близько 1 літра на хвилину (Brodie et al., 2022).

Сутність ПШ-протективного протоколу полягає не лише у стандартному використанні мілринону та монооксиду азоту; він націлений на кілька взаємопов'язаних патофізіологічних ланок, кожна з яких має доведену клінічну вагу.

По-перше, ще на етапі донації високий бал за ШІВ корелює з майбутнім ризиком первинної дисфункції графта. У ретроспективному аналізі реєстру

UNOS автори з Prince Charles Hospital показали: якщо донорський ШІВ перевищує 30 балів, відносний ризик ПДГ реципієнта зростає у 1,8 рази (Challa et al., 2021). Наш протокол спрямований саме на те, аби допомогти донорському ПШ витримати навантаження підвищеним ЛСС у реципієнта в таких складних умовах.

По-друге, після реперфузії будь-яке надмірне нарощування симпатоміметиків переходить із режиму підтримки в режим токсичності: підвищується споживання кисню міокардом і водночас розвивається β -адренорецепторна десенситизація. Пост-трансплантаційний аналіз у більше ніж 700 реципієнтів довів, що високий індекс інотропної інтенсивності вже в першу добу асоціюється з достовірним збільшенням ПДГ, ниркової недостатності й смертності (Venema et al., 2021). При обмеженні адреналіну за рахунок конверсії на ЕКМО і ранньому початку інфузії мілринону наші пацієнти виходили з операційної з медіанним балом за ШІВ 16 балів замість 21, що збіглося зі зменшенням частоти ПДГ-ПШ майже удвічі.

Третій ключовий момент протоколу — заміна частини катехоламінового навантаження на інгібітори фосфодіестерази 3. Мілринон, завдяки комбінованому інотропно-вазодилаторному ефекту, знижує постнавантаження правого шлуночка й водночас покращує його скоротливість. У класичній роботі Chen та співавторів на собачій моделі після трансплантації мілринон зменшив легеневий судинний імпеданс і підвищив ефективність транспульмональної перфузії (Chen et al., 1998). Наше клінічне спостереження — падіння ЦВТ на 2 мм рт. ст. при незмінному серцевому викиді — відбиває той самий механізм уже в людській популяції.

Четвертий елемент — селективна легенева вазодилатація монооксидом азоту. Рандомізована кросовер-робота Rajek et al. показала, що інгаляційний NO одразу після трансплантації знижує ЛСС більш ніж на 20 % і полегшує відлучення від апарата штучного кровообігу без системної гіпотонії (Rajek et al., 2000). Ми використовували 20–40 ppm NO, і це виразилося у медіанному ЛСС 2,65 Вуда проти 2,85 у групі стандарту, хоч різниця не досягла статистичної межі.

Головне, що разом із мілриномом NO формує «м'яке» легеневе русло, знижуючи постнавантаження на ПШ, що є найбільш енергетично затратним видом роботи для ПШ.

Нарешті, протокол доповнено чітким порогом для превентивного ЕКМО: якщо через 30 хвилин після реперфузії ШПВ перевищує 35 балів або відлученні від апарату штучного кровообігу неможливе, команда без зволікання підключає VA-ЕКМО. Недавній аналіз бази UNOS за 2019–2022 рр. показав, що раннє, планове ЕКМО у високоризикових реципієнтів пов'язане із суттєво кращим виживанням порівняно з реактивним підключенням після розвитку повної ПДГ (Rali et al., 2025). У нашій роботі саме така стратегія дозволила знизити летальність серед пацієнтів на ЕКМО з 80 % до 33 %, хоч абсолютна кількість підключень навіть дещо зросла.

Комбінація цих ланок обґрунтовує спостережене двократне скорочення ПДГ-ПШ і тенденцію до нижчої госпітальної смертності без зростання тяжких інфекцій чи ниркових ускладнень.

Отже, у порівнянні з актуальною літературою наш протокол не лише вирівнює «аномально» високу частоту ПДГ, характерну для початкового етапу програми трансплантації, але й демонструє такі самі або кращі відносні ефекти, як і описані у великих багатонаціональних когортних дослідженнях. Це узгоджує локальні результати із глобальним трендом: сучасна терапія, що мінімізує β-стимуляцію й фокусується на превентивному ПШ-захисті, здатна радикально змінити ранню післятрансплантаційну траєкторію без зростання інфекційних чи геморагічних ризиків.

6.5. Клінічна значущість та сильні сторони протоколу.

Узагальнені результати демонструють не просто статистичну різницю між двома тактиками, а відчутний клінічну користь, яку можна виміряти як показниками безпосередньої фізіології так і економіки програми трансплантації.

Насамперед, відносне зниження частоти будь-якої первинної дисфункції графта з 70 % до 41 % трансформується у число пролікованих пацієнтів на одного вилікуваного (NNT), що складає 3,4. Іншими словами, кожні троє-четверо

реципієнтів, прооперованих за новою ПШ-протективною схемою, забезпечують запобігання одному випадку ПДГ.

Особливо вагомим є двократне зменшення правошлуночкової ПДГ (38 % → 19,7 %). Саме цей фенотип, за свідченням Haddad F. та колег, підвищує ранню летальність учетверо порівняно з лівошлуночковим (Haddad, Doyle, et al., 2008). З огляду на те, що в нашій підгрупі ЕКМО-підтримки смертність упала з 80 % до 33 %, можна припустити, що рання, алгоритмічна правошлуночкова підтримка змінює не лише частоту, а й перебіг тяжких випадків. Подібну динаміку продемонстрував (DeRoo et al., 2019) у проспективній роботі, де превентивне ЕСМО знизило 30-денну смертність із 58 % до 35 %.

Швидший перехід до власного дихання (медіана 6 год проти 8 год) і скорочення перебування у ВІТ (5 днів проти 7) мають прямі економічні наслідки. За підрахунками (Liao et al., 2022), добовий бюджет реанімації пацієнта на ЕСМО перевищує 8 000 €; кожен день стандартної кардіохірургічної ВІТ у коштує 2 600 €. Наш протокол економить у середньому дві реанімаційні доби й, попри більш часті ранні підключення ЕСМО, скорочує тривалість її використання завдяки нижчій летальності: три «врятовані» життя на кожні десять ЕКМО-курсів. Навіть за консервативною оцінкою це мінус 40–45 тис € прямих витрат на кожні сто трансплантацій, не враховуючи непрямих зисків від зменшення кількості пневмоній і ниркової недостатності.

Сильними сторонами дослідження є послідовна когорта, відсутність втрат даних та строгий фокус на найбільш критичному періопераційному відрізку. Важливо, що протокол складається з елементів, уже доступних більшості трансплантаційних центрів. Тобто результати не залежать від ексклюзивних технологій і можуть бути перенесені у щоденну практику без істотних фінансових бар'єрів.

Отже, з погляду доказової медицини наш підхід забезпечує істотне абсолютне зниження частоти ПДГ, майже вдвічі зменшує ПШНд трансплантованого серця, удвічі покращує виживання хворих з тяжкою формою ПДГ на ЕСМО й економить реанімаційні ресурси. Ці ефекти узгоджуються з

даними незалежних багатоцентрових досліджень і, що особливо важливо, досягаються інструментами, які вже давно присутні в арсеналі кардіоанестезіологів.

ВИСНОВКИ

У ході виконання дисертаційного проєкту вдалося послідовно закрити всі поставлені завдання й у чіткій логічній послідовності довести, що орієнтована на раннє попередження правошлуночкової недостатності інтраопераційна стратегія анестезіологічного забезпечення суттєво підвищує безпеку ортотопічної трансплантації серця.

1. Спершу, ґрунтовний аналіз гемодинаміки на основі даних катетера Сван-Ганца і черезстравохідної ехокардіографії дозволив сформуванати клінічно вичерпний «портрет» недостатності правого шлуночка під час траснплантації серця. Встановлено, що маркерами його потенційної декомпенсації є зниження середнього артеріального тиску та серцевого викиду з одночасним зростанням зниженням центрального венозного тиску та нормальним тиском заклинення легеневих капілярів, у поєднанні з типовими ехокардіографічними ознаками дилатації та гіпокінезії ПШ й парадоксального руху міжшлуночкової перетинки. Ці спостереження лягли в основу алгоритму раннього виявлення ПШНд, який згодом був інтегрований у вдосконалений протокол.

2. Загальна частота ПДГ будь-якої форми у всіх учасників дослідження склала 54,1%, ПДГ-ПШ – 27,9%, ПДГ-ЛШ – 26,1%, бівентрикулярної ПДГ – 10,8%. Найпотужнішими предикторами виникнення ПДГ усіх субтипів у наших пацієнтів виявились високі дози інотропної та вазопресорної підтримки у донорів та реципієнтів у передопераційному періоді.

3. Найсильнішими предикторами смертності реципієнта до виписки зі стаціонару стала потреба у передопераційній ЕКМО-підтримці у реципієнта, а також високі дози інотропної та вазопресорної підтримки у донорів.

4. Ретроспективне дослідження 50 попередніх трансплантацій дало змогу неупереджено оцінити слабкі місця стандартної тактики. Було підтверджено, що відсутність систематичного ультразвукового контролю та затримка з ініціацією легеневих вазодилататорів призводять до більшої частоти тяжких форм первинної дисфункції графта й необхідності реактивної, запізнілої механічної підтримки кровообігу.

5. Спираючись на ці результати, розроблено багатокomпонентну анестезіологічну стратегію: використання монооксиду азоту в дозі 20-40 ppm, включення інгібіторів фосфодіестерази 3 до схеми інотропної підтримки при відлученні від АШК, оптимізацію волемічного статусу під контролем ЧСЕхо, цільове титрування інотропів з використанням Шкали інотропів та вазопресорів, протективну вентиляцію з мінімально можливим постнавантаженням на правий шлуночок та чітко регламентовані пороги для раннього підключення ЕКМО. Протокол був апробований у 61 послідовному реципієнті.

6. Порівняння двох когорт продемонструвало, що впровадження нової тактики асоціюється з помітним зменшенням частоти як правошлуночкової, так і бівентрикулярної форми первинної дисфункції графта, із рідшою потребою у високих дозах симпатоміметиків та механічній підтримці, коротшим часом штучної вентиляції й скороченням перебування у відділенні інтенсивної терапії. Найбільш вагомий клінічний ефект простежується у показниках ранньої госпітальної виживаності, де тенденція до зниження летальності чітко корелює з числом попереджених випадків ПШНД. Водночас суттєвих побічних явищ, пов'язаних із розширеним моніторингом або агресивнішими вазодилатаційними підходами, не зафіксовано.

7. Таким чином, комплексна оцінка результатів підтверджує гіпотезу про те, що проспективно впроваджена, чітко стандартизована, цілеспрямована інтраопераційна підтримка правого шлуночка не лише підвищує гемодинамічну стабільність трансплантата, але й переводить ранні клінічні наслідки хірургічного втручання на принципово новий якісний рівень. Сформульовані на цій основі практичні рекомендації та остаточна версія локального клінічного протоколу повною мірою готові до рутинного застосування і можуть бути адаптовані іншими кардіотрансплантологічними центрами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При оцінці потенційного донора серця особливу увагу слід звертати на дози інотропів та вазопресорів, якими підтримується гемодинаміка донора. Це призводить до десенситизації бета-рецепторів донорського серця, що під час трансплантації призведе до мінімальної реакції міокарду на симпатоміметичну стимуляцію. У випадку високих доз:

- a. Бути готовим до розвитку важкої ПДГ у реципієнта такого серця, яка асоціюється з високою смертністю. Підготувати все для проведення механічної підтримки кровообігу у реципієнта (ЕКМО, ВАБК).
 - b. Розглянути заходи, що допоможуть знизити потребу у інотропній підтримці донора, оптимізувати гемодинаміку донора, спираючись на дані ехокардіографії.
 - c. Розглянути можливість проведення нормотермічної регіонарної перфузії у такого донора (підключення ШК чи ЕКМО донору), з відключенням симпатоміметичної підтримки, в надії на подальше відновлення чутливості до симпатоміметиків.
 - d. За неможливості здійснити вищезазначені заходи, розглянути відмову від такого органу.
2. При відлученні від ШК рекомендовано використовувати ПШ-орієнтовану схему анестезіологічного менеджменту (Рисунок 1.).
3. При високих дозах симпатоміметиків (більше 35 балів за ШІВ) чи неможливості відлучення від АШК ліберально застосовувати ЕКМО.

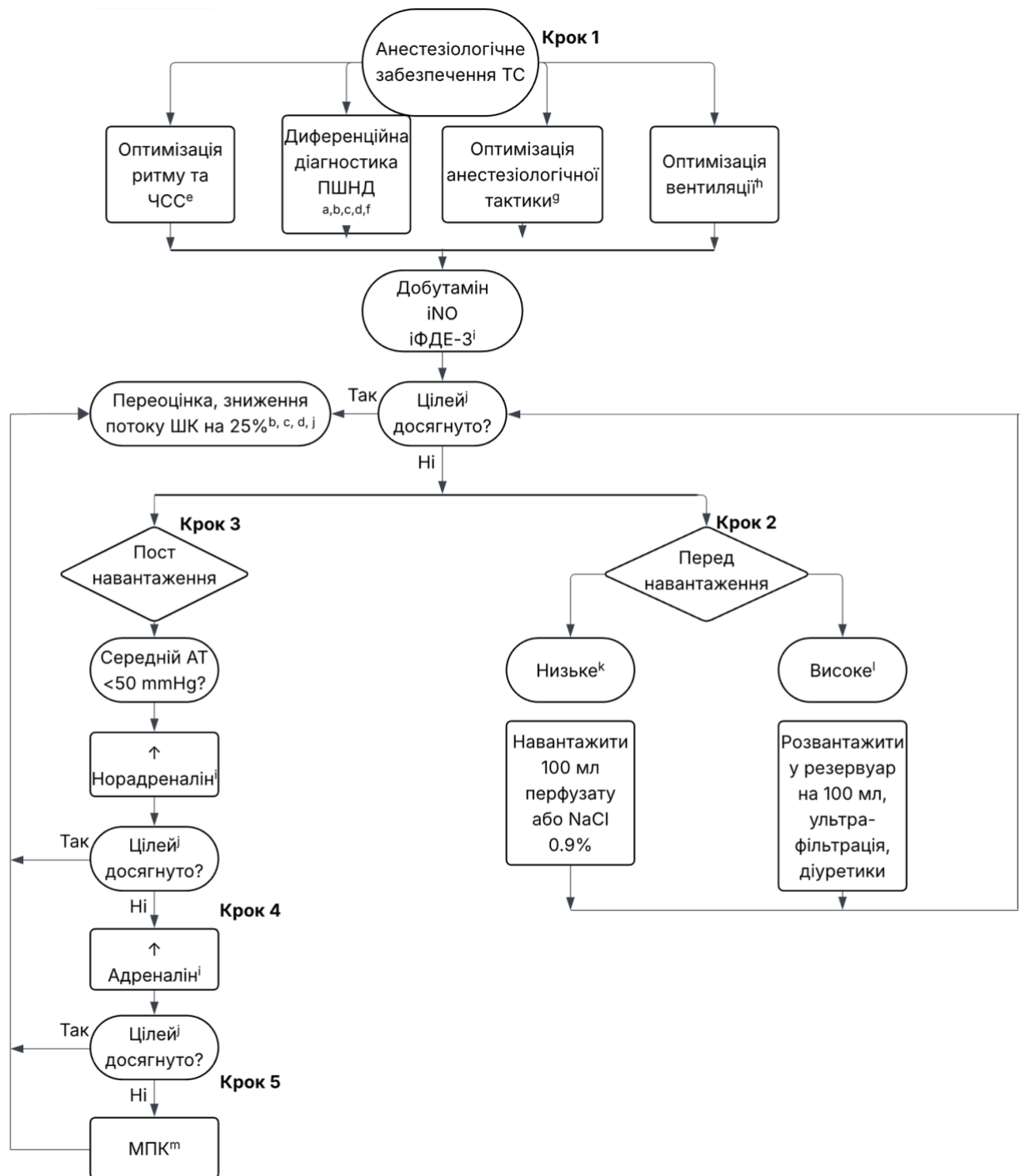


Рис 1. Протокол анестезіологічного менеджменту гемодинаміки та відлучення від АШК, спрямований на попередження та ранній менеджмент ПШНД. Примітки див. розділ Матеріали та методи дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alam, A., Milligan, G. P., & Joseph, S. M. (2020). Reconsidering the Diagnostic Criteria of Right Ventricular Primary Graft Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*, 26(11), 985–986. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.08.001>
2. Avtaar Singh, S. S., Das De, S., Rushton, S., Berry, C., & Al-Attar, N. (2019). PREDICTA: A Model to Predict Primary Graft Dysfunction After Adult Heart Transplantation in the United Kingdom. *Journal of Cardiac Failure*, 25(12), 971–977. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.009>
3. Badoe, N., & Shah, P. (2020). History of Heart Transplant. In L. Bogar & A. Stempien-Otero (Eds.), *Contemporary Heart Transplantation* (pp. 3–12). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58054-8_1
4. Barnard, C. N. (1967). The operation. A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 41(48), 1271–1274.
5. Barros, L. N., Uchoa, R. B., Mejia, J. A. C., Nunes, R. R., Barros, D. A. S. N., & Rodrigues Filho, F. (2021). Anesthetic protocol for right ventricular dysfunction management in heart transplantation: Systematic review, development and validation. *BMC Anesthesiology*, 21(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01261-5>
6. Bartoszko, J., & Karkouti, K. (2021). Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(3), 617–632. <https://doi.org/10.1111/jth.15195>
7. Belletti, A., Lerosé, C. C., Zangrillo, A., & Landoni, G. (2021). Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 35(10), 3067–3077. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117>
8. Benck, L., Kransdorf, E. P., Emerson, D. A., Rushakoff, J., Kittleson, M. M., Klapper, E. B., Megna, D. J., Esmailian, F., Halprin, C., Trento, A., Ramzy, D., Czer, L. S. C., Chang, D. H., Ebinger, J. E., Kobashigawa, J. A., & Patel, J. K. (2021).

Recipient and surgical factors trigger severe primary graft dysfunction after heart transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(9), 970–980. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.06.002>

9. Blanche, C., Valenza, M., Aleksic, I., Czer, L. S., & Trento, A. (1994). Technical considerations of a new technique for orthotopic heart transplantation. Total excision of recipient's atria with bicaval and pulmonary venous anastomoses. *The Journal of Cardiovascular Surgery*, 35(4), 283–287.

10. Bonell, A., Azarrafiy, R., Huong, V. T. L., Viet, T. L., Phu, V. D., Dat, V. Q., Wertheim, H., Van Doorn, H. R., Lewycka, S., & Nadjm, B. (2019). A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clinical Infectious Diseases*, 68(3), 511–518. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy543>

11. Bouchart, F. (1997). Conventional and total orthotopic cardiac transplantation: A comparative clinical and echocardiographical study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 12(4), 555–559. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(97\)00226-1](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(97)00226-1)

12. Brodie, D., Lorusso, R., MacLaren, G., Peek, G., Thiagarajan, R., Vewrcaemst, L., & Extracorporeal Life Support Organization (Eds.). (2022). *Extracorporeal life support: The ELSO Red book* (6th edition). Extracorporeal Life Support Organization.

13. Brown, N. E., Muehlebach, G. F., Jones, P., Gorton, M. E., Stuart, R. S., & Borkon, A. M. (2004). Tricuspid annuloplasty significantly reduces early tricuspid regurgitation after biatrial heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 23(10), 1160–1162. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.01.001>

14. Challa, A., Maddicks-Law, J., Mulligan, A., Prabhu, A., & Wong, Y. (2021). High Pre-Donation Vasoactive Inotropic Score (VIS) May Be Associated with Increased Risk of Primary Graft Dysfunction in Cardiac Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(4), S227. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.653>

15. Chen, E. P., Bittner, H. B., Davis, R. D., & Van Trigt, P. (1998). Hemodynamic and inotropic effects of milrinone after heart transplantation in the setting of recipient pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 17(7), 669–678.
16. Crawford, T. C., Magruder, J. T., Grimm, J. C., Suarez-Pierre, A., Patel, N., Sciortino, C. M., Zehr, K. J., Mandal, K., Tedford, R. J., Russell, S. D., Conte, J. V., Higgins, R. S., Cameron, D. E., & Whitman, G. J. (2018). A Comprehensive Risk Score to Predict Prolonged Hospital Length of Stay After Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.012>
17. Dell'Aquila, A. M., Mastrobuoni, S., Bastarrika, G., Praschker, B. L., Agüero, P. A., Castaño, S., Herreros, J., & Rabago, G. (2012). Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplant: Assessment of atrial performance at magnetic resonance and transthoracic echocardiography. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 14(4), 457–462. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivr084>
18. Dell'Italia, L. J. (2012). Anatomy and Physiology of the Right Ventricle. *Cardiology Clinics*, 30(2), 167–187. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.03.009>
19. Denault, A. Y., Bussi eres, J. S., Arellano, R., Finegan, B., Gavra, P., Haddad, F., Nguyen, A. Q., Varin, F., Fortier, A., Levesque, S., Shi, Y., Elmi-Sarabi, M., Tardif, J. C., Perrault, L. P., & Lambert, J. (2017). A Multicentre Randomized-Controlled Trial of Inhaled Milrinone in High-Risk Cardiac Surgical Patients: *Survey of Anesthesiology*, 61(1), 3. <https://doi.org/10.1097/01.sa.0000513505.81349.d8>
20. DeRoo, S. C., Takayama, H., Nemeth, S., Garan, A. R., Kurlansky, P., Restaino, S., Colombo, P., Farr, M., Naka, Y., & Takeda, K. (2019). Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after heart transplant. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 158(6), 1576-1584.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.065>
21. Derumeaux, G., Habib, G., Schleifer, D. M., Ambrosi, P., Bessou, J. P., Metras, D., Cribier, A., Luccioni, R., Soyer, R., & Letac, B. (1995). Standard

Orthotopic Heart Transplantation Versus Total Orthotopic Heart Transplantation: A Transesophageal Echocardiography Study of the Incidence of Left Atrial Thrombosis. *Circulation*, 92(9), 196–201. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.196>

22. Desai, S. R., & Hwang, N. C. (2023). 2023 ISHLT Guidelines for Mechanical Circulatory Support. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 37(12), 2419–2422. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.07.044>

23. Díaz, B., González Vilchez, F., Almenar, L., Delgado, J. F., Manito, N., Paniagua, M. J., Crespo, M. G., Kaplinsky, E., Pascual, D. A., Fernández-Yáñez, J., Mirabet, S., & Palomo, J. (2007). Gastrointestinal Complications in Heart Transplant Patients: MITOS Study. *Transplantation Proceedings*, 39(7), 2397–2400. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.061>

24. Dreyfus, G., Jebara, V., Mihaileanu, S., & Carpentier, A. F. (1991). Total orthotopic heart transplantation: An alternative to the standard technique. *The Annals of Thoracic Surgery*, 52(5), 1181–1184. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)91311-I](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)91311-I)

25. Durkin, C., & Buckland, M. (2015). Cardiopulmonary transplantation: Anaesthetic implications. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(7), 324–327. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.04.010>

26. Foroutan, F., Alba, A. C., Guyatt, G., Duero Posada, J., Ng Fat Hing, N., Arseneau, E., Meade, M., Hanna, S., Badiwala, M., & Ross, H. (2018). Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Heart*, 104(2), 151–160. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311435>

27. Gravlee, G. P. (2019). *Hensley's Practical Approach to Cardiothoracic Anesthesia*, 6e (A. D. Shaw & K. Bartels, Eds.). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

28. Griepp, R. B., Stinson, E. B., Dong, E., Clark, D. A., & Shumway, N. E. (1971). Determinants of operative risk in human heart transplantation. *The American Journal of Surgery*, 122(2), 192–197. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(71\)90316-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(71)90316-3)

29. Gropper, M. A., & Miller, R. D. (2020). *Miller's Anesthesia*. Elsevier.

30. Guven, G., Brankovic, M., Constantinescu, A. A., Brugts, J. J., Hesselink, D. A., Akin, S., Struijs, A., Birim, O., Ince, C., Manintveld, O. C., & Caliskan, K. (2018). Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Medicine*, 44(5), 588–597. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5159-z>
31. Haddad, F., Doyle, R., Murphy, D. J., & Hunt, S. A. (2008). Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II: Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Circulation*, 117(13), 1717–1731. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>
32. Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N., & Murphy, D. J. (2008). Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle. *Circulation*, 117(11), 1436–1448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>
33. Hahn, R. T., Abraham, T., Adams, M. S., Bruce, C. J., Glas, K. E., Lang, R. M., Reeves, S. T., Shanewise, J. S., Siu, S. C., Stewart, W., & Picard, M. H. (2013). Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(9), 921–964. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.009>
34. Harjola, V., Mebazaa, A., Čelutkienė, J., Bettex, D., Bueno, H., Chioncel, O., Crespo-Leiro, M. G., Falk, V., Filippatos, G., Gibbs, S., Leite-Moreira, A., Lassus, J., Masip, J., Mueller, C., Mullens, W., Naeije, R., Nordegaraaf, A. V., Parissis, J., Riley, J. P., ... Konstantinides, S. (2016). Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 18(3), 226–241. <https://doi.org/10.1002/ejhf.478>
35. Hilberath, J. N., Oakes, D. A., Shernan, S. K., Bulwer, B. E., D'Ambra, M. N., & Eltzschig, H. K. (2010). Safety of Transesophageal Echocardiography.

Journal of the American Society of Echocardiography, 23(11), 1115–1127.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.08.013>

36. Hunt, S. A., Rider, A. K., Stinson, E. B., Griepp, R. B., Schroeder, J. S., Harrison, D. C., & Shumway, N. E. (1976). Does cardiac transplantation prolong life and improve its quality? An updated report. *Circulation*, 54(6 Suppl), III56-60.

37. Kaveevorayan, P., Tokavanich, N., Kittipibul, V., Lertsuttimetta, T., Singhatanadgige, S., Ongcharit, P., Sinphurmsukskul, S., Ariyachaipanich, A., Siwamogsatham, S., Thammanatsakul, K., Sritangsirikul, S., & Puwanant, S. (2023). Primary isolated right ventricular failure after heart transplantation: Prevalence, right ventricular characteristics, and outcomes. *Scientific Reports*, 13(1), 394.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-27482-x>

38. Kędziora, A., Piątek, J., Hymczak, H., Wasilewski, G., Guzik, B., Drwila, R., Kapelak, B., Sobczyk, D., Konstanty-Kalandy, J., & Wierzbicki, K. (2021). Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation – incidence and metabolic indicators. *BMC Anesthesiology*, 21(1), 236.
<https://doi.org/10.1186/s12871-021-01455-x>

39. Kissmeyer-Nielsen, F., Olsen, S., Petersen, V. P., & Fjeldborg, O. (1966). Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet (London, England)*, 2(7465), 662–665.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92829-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92829-7)

40. Kobashigawa, J. (Ed.). (2017). *Clinical Guide to Heart Transplantation*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43773-6>

41. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Macdonald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., Mancini, D., Patel, J., Razi, R., Reichenspurner, H., Russell, S., Segovia, J., Smedira, N., Stehlik, J., & Wagner, F. (2014). Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4), 327–340.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>

42. Krishnan, S., & Schmidt, G. A. (2015). Acute Right Ventricular Dysfunction. *Chest*, 147(3), 835–846. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1335>

43. Lawless, M., Caldwell, J. L., Radcliffe, E. J., Smith, C. E. R., Madders, G. W. P., Hutchings, D. C., Woods, L. S., Church, S. J., Unwin, R. D., Kirkwood, G. J., Becker, L. K., Pearman, C. M., Taylor, R. F., Eisner, D. A., Dibb, K. M., & Trafford, Andrew. W. (2019). Phosphodiesterase 5 inhibition improves contractile function and restores transverse tubule loss and catecholamine responsiveness in heart failure. *Scientific Reports*, 9(1), 6801. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42592-1>
44. Levy, B. (2005). Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Critical Care*, 9(6), 561. <https://doi.org/10.1186/cc3901>
45. Liao, M., Lin, M., Tsai, H., Wu, J., Caffrey, J. L., Lin, J., Wang, C., Yu, H., & Chen, Y. (2022). Risk stratification and cost-effectiveness analysis of adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 28(4), 615–623. <https://doi.org/10.1111/jep.13681>
46. Licker, M., Diaper, J., Cartier, V., Ellenberger, C., Cikirikcioglu, M., Kalangos, A., Cassina, T., & Bendjelid, K. (2012). Clinical review: Management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 15(3), 206–223. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.97977>
47. Listijono, D. R., Watson, A., Pye, R., Keogh, A. M., Kotlyar, E., Spratt, P., Granger, E., Dhital, K., Jansz, P., Macdonald, P. S., & Hayward, C. S. (2011). Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation for early cardiac allograft dysfunction. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30(7), 783–789. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.728>
48. Lund, L. H., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Dipchand, A. I., Benden, C., Christie, J. D., Dobbels, F., Kirk, R., Rahmel, A. O., Yusen, R. D., & Stehlik, J. (2013). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(10), 951–964. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>
49. Mujib, M., Khanna, N., Mazumder, N. K., Aronow, W. S., Kolte, D., Khara, S., Palaniswamy, C., Jain, D., Lanier, G. M., Sule, S., Ahmed, A., Levy, W. C., Prabhu, S. D., Cooper, H. A., Panza, J. A., Gass, A. L., & Fonarow, G. C. (2015).

Pretransplant Coagulopathy and In-hospital Outcomes Among Heart Transplant Recipients: A Propensity-Matched Nationwide Inpatient Sample Study. *Clinical Cardiology*, 38(5), 300–308. <https://doi.org/10.1002/clc.22391>

50. Naeije, R., & Badagliacca, R. (2017). The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovascular Research*, 113(12), 1474–1485. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx160>

51. Neethling, E., Moreno Garijo, J., Mangalam, T. K., Badiwala, M. V., Billia, P., Wasowicz, M., Van Rensburg, A., & Slinger, P. (2020). Intraoperative and Early Postoperative Management of Heart Transplantation: Anesthetic Implications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34(8), 2189–2206. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.037>

52. Nicoara, A., Ruffin, D., Cooter, M., Patel, C. B., Thompson, A., Schroder, J. N., Daneshmand, M. A., Hernandez, A. F., Rogers, J. G., Podgoreanu, M. V., Swaminathan, M., Kretzer, A., Stafford-Smith, M., Milano, C. A., & Bartz, R. R. (2018). Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *American Journal of Transplantation*, 18(6), 1461–1470. <https://doi.org/10.1111/ajt.14588>

53. Pannu, B. S., Sanghavi, D. K., Guru, P. K., Reddy, D. R., & Iyer, V. N. (2016). Fatal right ventricular failure and pulmonary hypertension after protamine administration during cardiac transplantation. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 20(3), 185–187. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.178185>

54. Patarroyo, M., Simbaqueba, C., Shrestha, K., Starling, R. C., Smedira, N., Tang, W. H. W., & Taylor, D. O. (2012). Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 31(3), 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.10.010>

55. Petit, M., & Vieillard-Baron, A. (2023). Ventricular interdependence in critically ill patients: From physiology to bedside. *Frontiers in Physiology*, 14, 1232340. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1232340>

56. Porter, T. R., Shillcutt, S. K., Adams, M. S., Desjardins, G., Glas, K. E., Olson, J. J., & Troughton, R. W. (2015). Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.09.009>
57. Quader, M., Hawkins, R. B., Mehaffey, J. H., Mazimba, S., Ailawadi, G., Yarboro, L., Rich, J., Speir, A., Fonner, C., Wolfe, L., Kasirajan, V., & Investigators for the Virginia Cardiac Services Quality Initiative. (2019). Primary graft dysfunction after heart transplantation: Outcomes and resource utilization. *Journal of Cardiac Surgery*, 34(12), 1519–1525. <https://doi.org/10.1111/jocs.14274>
58. Raina, A., & Meeran, T. (2018). Right Ventricular Dysfunction and Its Contribution to Morbidity and Mortality in Left Ventricular Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*, 15(2), 94–105. <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0378-8>
59. Rajaram, S. S., Desai, N. K., Kalra, A., Gajera, M., Cavanaugh, S. K., Brampton, W., Young, D., Harvey, S., & Rowan, K. (2013). Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003408.pub3>
60. Rajek, A., Pernerstorfer, T., Kastner, J., Mares, P., Grabenwöger, M., Sessler, D. I., Grubhofer, G., & Hiesmayr, M. (2000). Inhaled Nitric Oxide Reduces Pulmonary Vascular Resistance More Than Prostaglandin E1 During Heart Transplantation: *Anesthesia & Analgesia*, 90(3), 523–530. <https://doi.org/10.1097/00000539-200003000-00005>
61. Rali, A. S., Patel, H., Lander, M. M., Brennan, K., Trahanas, J., Schlendorf, K., Lindenfeld, J., & Kanwar, M. (2025). BTT-ECMO Trends and Outcomes Under Revised Heart Allocation System. *JHLT Open*, 7, 100180. <https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100180>
62. Ramakrishna, H., Jaroszewski, D., & Arabia, F. (2009a). Adult cardiac transplantation: A review of perioperative management Part - I. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 12(1), 71. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.45018>

63. Ramakrishna, H., Jaroszewski, D., & Arabia, F. (2009b). Adult cardiac transplantation: A review of perioperative management (Part - II). *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 12(2), 155. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.53441>
64. Ranucci, M., De Toffol, B., Isgrò, G., Romitti, F., Conti, D., & Vicentini, M. (2006). Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: Determinants and impact on postoperative outcome. *Critical Care*, 10(6), R167. <https://doi.org/10.1186/cc5113>
65. Riberi, A., Ambrosi, P., Habib, G., Kreitmann, B., Yao, J. G., Gaudart, J., Ghez, O., & Metras, D. (2011). *Systemic embolism: A serious complication after cardiac transplantation avoidable by bicaval techniqueq.*
66. Rose, A. G. (2002). Understanding the pathogenesis and the pathology of hyperacute cardiac rejection. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 11(3), 171–176. [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(01\)00097-7](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(01)00097-7)
67. Russo, M. J., Iribarne, A., Hong, K. N., Ramlawi, B., Chen, J. M., Takayama, H., Mancini, D. M., & Naka, Y. (2010). Factors Associated With Primary Graft Failure After Heart Transplantation. *Transplantation*, 90(4), 444–450. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb>
68. Sabatino, M., Vitale, G., Manfredini, V., Masetti, M., Borgese, L., Maria Raffa, G., Loforte, A., Martin Suarez, S., Falletta, C., Marinelli, G., Clemenza, F., Grigioni, F., & Potena, L. (2017). Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(11), 1217–1225. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.014>
69. Son, H.-W., Park, S.-H., Cho, H.-O., Shin, Y.-J., & Son, J.-H. (2016). Epinephrine-induced lactic acidosis in orthognathic surgery: A report of two cases. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 42(5), 295. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.5.295>
70. Squiers, J. J., DiMaio, J. M., Van Zyl, J., Lima, B., Gonzalez-Stawisnksi, G., Rafael, A. E., Meyer, D. M., & Hall, S. A. (2021). Long-term outcomes of patients

with primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 60(5), 1178–1183. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab177>

71. Stehlik, J., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Aurora, P., Christie, J. D., Kirk, R., Dobbels, F., Rahmel, A. O., & Hertz, M. I. (2010). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(10), 1089–1103. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.08.007>

72. Stolf, N. A. G. (2017). History of Heart Transplantation: A Hard and Glorious Journey. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0508>

73. Subramaniam, K., & Sakai, T. (Eds.). (2017). *Anesthesia and Perioperative Care for Organ Transplantation*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6377-5>

74. Tan, Z., Roscoe, A., & Rubino, A. (2019). Transesophageal Echocardiography in Heart and Lung Transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(6), 1548–1558. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.005>

75. Tempe, D. K., & Khurana, P. (2018). Optimal Blood Transfusion Practice in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(6), 2743–2745. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.051>

76. Todurov, B., Loskutov, O., Kovtun, G., & Loskutov, D. (2024). 1528: ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION EXPERIENCE USING MARGINAL HEARTS. *Critical Care Medicine*, 52(1), S735. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0001004268.06984.c3>

77. Todurov, B. M., Kovtun, H. I., Loskutov, O. A., Maruniak, S. R., Loskutov, D. O., & Melnyk, A. Yu. (2023). The results of orthotopic heart transplantation using the bicaval technique. *Modern Medical Technology*, 2, 5–11. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.1)

78. Toledo-González, A. A., Campos-Aguirre, E., & Cigarroa-López, J. Á. (2024). *Transfusión Sanguínea en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.10790452>

79. Trulock, E. P., Christie, J. D., Edwards, L. B., Boucek, M. M., Aurora, P., Taylor, D. O., Dobbels, F., Rahmel, A. O., Keck, B. M., & Hertz, M. I. (2007). Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2007. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 26(8), 782–795. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.06.003>

80. Vega, E., Schroder, J., & Nicoara, A. (2017). Postoperative management of heart transplantation patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31(2), 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.06.002>

81. Velleca, A., Shullo, M. A., Dhital, K., Azeka, E., Colvin, M., DePasquale, E., Farrero, M., García-Guereta, L., Jamero, G., Khush, K., Lavee, J., Pouch, S., Patel, J., Michaud, C., Shullo, M. A., Schubert, S., Angelini, A., Carlos, L., Mirabet, S., ... Reinhardt, Z. (2023). The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 42(5), e1–e141. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015>

82. Venema, C. S., Erasmus, M. E., Mariani, M., Voors, A. A., & Damman, K. (2021). Post-transplant inotrope score is associated with clinical outcomes after adult heart transplantation. *Clinical Transplantation*, 35(8), e14347. <https://doi.org/10.1111/ctr.14347>

83. Wartig, M., Tesan, S., Gäbel, J., Jeppsson, A., Selimovic, N., Holmberg, E., & Dellgren, G. (2014). Tricuspid regurgitation influences outcome after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 33(8), 829–835. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.04.005>

84. Wellmann, P., Herrmann, F. E. M., Hagl, C., & Juchem, G. (2017). A Single Center Study of 1,179 Heart Transplant Patients-Factors Affecting Pacemaker Implantation. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, 40(3), 247–254. <https://doi.org/10.1111/pace.13021>

85. Willman, V. L., Cooper, T., Cian, L. G., & Hanlon, C. R. (1962). Auto-transplantation of the canine heart. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 115, 299–302.

86. Wong, R. C.-C., Abrahams, Z., Hanna, M., Pangrace, J., Gonzalez-Stawinski, G., Starling, R., & Taylor, D. (2008). Tricuspid Regurgitation After Cardiac Transplantation: An Old Problem Revisited. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 27(3), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.12.011>

87. Writing Group Members, Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., ... on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2012). Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. *Circulation*, 125(1), e2–e220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>

88. Xue, J., Mannem, S., Al Jandeel, A., Ruvo, A., & Levi, D. (2020). EPINEPHRINE CAUSES SEVERE LACTIC ACIDOSIS IN A PATIENT WITH SHELLFISH-INDUCED ANAPHYLAXIS. *Chest*, 157(6), A7. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.008>

89. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., ... Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16), e147–e239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>

90. Youn, T., Kim, D., Park, T. K., Cho, Y. H., Cho, S. H., Choi, J. Y., Sung, K., Choi, J.-O., Jeon, E.-S., & Yang, J. H. (2020). Clinical Outcomes of Early Extubation Strategy in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Heart Transplantation. *Journal of Korean Medical Science*, 35(42), e346. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e346>

91. Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F., & Braunwald, E. (2019). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier.
92. Zochios, V., Protopapas, A. D., & Parhar, K. (2017). Markers of Right Ventricular Dysfunction in Adult Cardiac Surgical Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(5), 1570–1574.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.019>

ДОДАТОК 1

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B, Falk CS, Kovtun G, Kuzmych I, Melnyk M, Taranov M, Shpachuk A. Expanding the criteria for selection of donor hearts using normothermic regional perfusion in brain-dead donors. East Ukr Med J. 2025;13(1):81-92
2. Chaikovska S, Todurov B, Kovtun G, Sudakevych S, Melnyk M, Kuzmych I, Swol J, Merza AS, Maruniak S. Thoracoabdominal normothermic regional perfusion in donors with neurological determination of death extends organ donors pool. Perfusion. 2025 Apr;40(1_suppl):46S-53S. doi: 10.1177/02676591251329895. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40263907.
3. B. Todurov, G. Kovtun, S. Chaikovska, S. Sudakevych, M. Melnyk, M. Taranov, A. Shpachuk, Heart transplantation in a patient with an accessory superior vena cava: a case report 2025 Трансплантація та штучні органи. 2025. Том 4, № 1.
4. B. Todurov, S. Chaikovska, G. Kovtun, M. Melnyk, I. Kuzmych, S. Sudakevych. Heart Transplantation in Ukraine During Wartime: A Retrospective Cohort Study of Standard and Marginal Donor Outcomes. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2025.

ДОДАТОК 2

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всесвітній з'їзд трансплантологів серця та легень (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2024 – активна участь з доповіддю на тему «Transplantation in the Time of War» - Прага 10 – 13 квітня 2024 р.
2. Тези LXVII науково – практичну конференцію «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» - активна участь з доповіддю на тему «Особливості виконання трансплантації серця під час війни», Тернопіль 13-14 червня 2024 р.
3. Доповідь на 17-й щорічний конгрес Євро – Азіатському з'їзді кардіо – торакальних хірургів - активна участь з доповіддю «Heart transplantation during the war: breaking barriers and exploring new frontiers» - Ясси, Румунія, 17-20 жовтня 2024.
4. Постерна доповідь на Всесвітній з'їзд дитячих кардіологів та кардіохірургів PICS 2024– активна участь з доповіддю на тему «Pediatric heart transplantation during the war: Breaking barriers and exploring new frontiers» - Сан – Дієго, Каліфорнія, США.
5. Активна участь з доповіддю на 38 Європейський з'їзд кардіо – торакальних хірургів (EACTS 2024) – активна участь з доповіддю на тему «Трансплантація серця у воєнний час» - 9-12 жовтня 2024 – Лісабон, Португалія.
6. Активна доповідь на Німецькому з'їзді трансплантологів (DTG 2024) – Фрайбург, Німеччина 07-10 листопада 2024 р.
7. Доповідь на Скандинавському з'їзді кардіо-торакальних трансплантологів (SATS - 2024), Гетеборг, Швеція, 2024.
8. Доповідь на Transplant Meeting у Langone Transplant Center, Нью - Йорк, США, липень 2024.
9. Доповідь на почесній лекції Dinon Memorial Lecture у Thomas Jefferson University Hospital, Філадельфія, США 2024.

10.Тези БУС 2024 «Диференціація предикторів розвитку первинної дисфункції графта за лівошлуночковим та правошлуночковим типом при трансплантації серця», «Особливості анестезіологічного забезпечення трансплантації серця при наявності додаткової лівої верхньої порожнистої вени: клінічний випадок», 2025 «Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії після трансплантації серця при використанні стандартних і маргінальних донорських органів: ретроспективне когортне дослідження».