

Габрієлян А. В., д-р мед. наук, завідувач відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0002-4141-5902>

Романова С. В., лікар-кардіолог відділення трансплантації та хірургії серця; здобувач, <https://orcid.org/0000-0001-9320-8123>

Кудлай І. В., магістр медицини, лікар-кардіолог відділення трансплантації та хірургії серця
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України,
м. Київ, Україна

Застосування регенеративних властивостей стовбурових клітин пуповинної крові в лікуванні хворих з дилатаційною кардіоміопатією

Резюме

Вступ. У статті проаналізовано результати лікування хворих з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), яким у комплекс лікування крім медикаментозної терапії була включена трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові.

Мета. Проведення порівняльного аналізу ефективності лікування хворих з дилатаційною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові.

Матеріали та методи. Для аналізу ефективності клітинної терапії через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації було досліджено 40 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ДКМП. Серед них було сформовано групу хворих, які отримували лише медикаментозну терапію ($n = 20$), та групу, де додатково до медикаментозної терапії застосовували трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові ($n = 20$). Медикаментозне лікування проводили відповідно до загальноновизнаних стандартів. Трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові здійснювали шляхом внутрішньовенного крапельного введення препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» з концентрацією клітин у загальному об'ємі від $0,890 \times 10^9$ до $0,950 \times 10^9$.

Результати та обговорення. Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ДКМП дозволила підвищити фракцію викиду лівого шлуночка через 12 місяців проспективного спостереження на 26,9 %, покращити параметри систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, параметри поздовжньої, трансмуральної та циркулярної деформації, на відміну від консервативної терапії. Аналіз якості життя довів покращення як фізичного, так і ментального здоров'я, зменшення балів негативного оцінювання якості життя за Міннесотським опитувальником на 40,3 % порівняно з вихідним станом. За нашими даними, сама процедура трансплантації стовбурових клітин при ДКМП не підвищувала ризик небезпечних шлуночкових аритмій. Проте наявність ДКМП є проаритмогенним станом для пацієнтів.

На відміну від консервативного лікування, клінічне покращення стану пацієнтів з ДКМП після комплексної терапії із включенням трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові супроводжується покращенням серцево-судинної виживаності та зниженням серцево-судинної смертності на 15,0 %.

Висновки. Застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хворих з дилатаційною кардіоміопатією є ефективним та безпечним методом лікування, який дає змогу підвищити скорочувальну функцію лівого шлуночка, покращити стан пацієнтів та знизити прояви серцевої недостатності.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, стовбурові клітини, серцева недостатність.

Вступ

Захворювання серцево-судинної системи займають провідну позицію в структурі захворюваності і смертності населення світу. Обов'язковою складовою кінцевої стадії більшості захворювань серцево-судинної системи є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка часто вказується як додатковий діагноз [1].

Поширеність серцевої недостатності у світі є значною. Зокрема 62 млн дорослого населення у світі живе з проявами серцевої недостатності, і ця кількість буде збільшуватися. Рівень смертності при серцевій недостатності високий навіть у пацієнтів, які отримують найкраще лікування [2].

Методи лікування ХСН, що наявні на сьогодні, спрямовані переважно на симптоматичне лікування та механічну підтримку скоротливої функції серця і не вирішують повністю проблему серцевої недостатності [3, 4]. Більш того, перебіг ХСН при виключно медикаментозному лікуванні характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та відповідним зниженням фракції викиду лівого шлуночка [5].

Питому вагу серед некоронарогенних захворювань серця, які призводять до розвитку ХСН, займає дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) [6]. Єдиним радикальним та найефективнішим методом лікування рефрактерної стадії ХСН на сьогодні залишається трансплантація серця [7]. Після трансплантації серця виживаність хворих понад 1 рік становить 70 %, понад 5 років – 48 %, понад 10 років – 20,8 % [8, 9]. Водночас цей метод лікування не може отримати значного поширення, по-перше, у зв'язку з дефіцитом донорських органів, низьким рівнем віддаленої виживаності внаслідок васкулопатії трансплантата, інфекційних ускладнень, виникнення злоякісних новоутворень, а по-друге, через достатньо значні витрати, пов'язані із забезпеченням самої операції та післяопераційного періоду [10, 11]. Тобто незважаючи на постійне збільшення хворих з рефрактерною стадією ХСН

через низку суттєвих обмежень, кількість трансплантацій серця залишається сталою у світі впродовж останнього десятиріччя [12].

Також зростає роль у лікуванні хворих методів допоміжного та замісного кровообігу. За останні кілька років вони зазнали значної модернізації. Проте тривале застосування механічних пристроїв допоміжного та замісного кровообігу обмежується інфекційними ускладненнями, тромбозами та емболіями [13, 14].

Як наслідок, у зв'язку з низькою річною виживаністю пацієнтів (65 %), прогноз при прогресуючій серцевій недостатності є несприятливим [12]. Середня тривалість життя таких пацієнтів становить 1,7 року для чоловіків і 3,2 року для жінок, а 5-річна виживаність – 25 % та 38 % відповідно [15]. Тобто для профілактики фатальних ускладнень, покращення якості життя та подовження виживаності у пацієнтів із синдромом ХСН на тлі систолічної дисфункції лівого шлуночка сучасна лікарська терапія є малоефективною, а доступні хірургічні методи лікування мають низку обмежень.

З огляду на вищезазначене, у світі відбувається постійний пошук альтернативних методів, які б дозволили подовжити тривалість життя пацієнтів з рефрактерною стадією серцевої недостатності та покращити її якість. Одним із варіантів може бути клітинна кардіоміопластика, яка ґрунтується на регенерації пулу міокардіальних скоротливих клітин за рахунок трансплантації донорських клітин. За даними літератури, трансплантація різних видів донорських клітин (скелетні міобласти, стовбурові клітини кісткового мозку та ін.) сприяє покращенню скоротливої функції ураженого міокарда [16, 17].

Однак на сучасному етапі цей метод лікування перебуває в стадії дослідження і розвитку.

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз ефективності лікування хворих з дилатативною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові.

Матеріали та методи дослідження

Для аналізу ефективності клітинної терапії через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації було досліджено 40 пацієнтів з ХСН на тлі ДКМП. Серед них було сформовано групу хворих, які отримували лише медикаментозну терапію ($n = 20$), та групу, де додатково до медикаментозної терапії застосовували трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові (ТСКПК) ($n = 20$). Медикаментозне лікування проводили відповідно до загально визначених стандартів [3].

Трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові проводили шляхом внутрішньовенного крапельного введення препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини». Концентрація клітин: кількість клітин у загальному об'ємі від $0,890 \times 10^9$ до $0,950 \times 10^9$; кількість мононуклеарів: від $0,486 \times 10^9$ до $0,520 \times 10^9$; CD34+ клітин – не менше ніж $1,0 \pm 0,01 \times 10^9/\text{мл}$.

Досліджувані групи вірогідно не відрізнялися між собою (таблиця 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник	ТСКПК (n = 20)	Консервативна терапія (n = 20)
Стать		
ч	20	20
ж	0	0
Вік (роки)	45,7 ± 12,1	47,7 ± 9,8
САТ (мм рт. ст.)	108,1 ± 17,9	102,2 ± 12,4
ДАТ (мм рт. ст.)	75,0 ± 13,2	61,2 ± 8,7
Набряки	20 (100 %)	20 (100 %)
Задуха у спокої	5 (25,0 %)	5 (25,0 %)
ЧСС (уд./хв)	89 ± 13,7	102 ± 15,0
Інтервал P–Q (с)	0,20 ± 0,1	0,22 ± 0,2
НУНА		
III	5 (27,3 %)	6 (30,0 %)
IV	15 (73,7 %)	14 (70,0 %)
Цукровий діабет	3 (11 %)	3 (15 %)
Захворювання нирок	1 (3,7 %)	1 (5 %)

Примітка. САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень.

Початкові показники ехокардіографії (ЕхоКГ) представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Початкові показники ЕхоКГ

Показник	ТСКПК (n = 20)	Консервативна терапія (n = 20)
КДО	258,3 ± 101,2	292,4 ± 95,0
КДІ	123,1 ± 43,0	138,1 ± 34,8
КСО	187,4 ± 47,2	205,5 ± 54,1
КСІ	99,3 ± 39,4	95,7 ± 40,1
УО	47,2 ± 22,2	54,3 ± 24,7
СТЛА	46,4 ± 16,6	52,9 ± 17,0
ФВ	19,8 ± 7,8*	30,0 ± 5,9

Примітка. * p = 0,0075. КДО – кінцевий діастолічний об'єм, КСО – кінцевий систолічний об'єм, КДІ – кінцевий діастолічний індекс, КСІ – кінцевий систолічний індекс, СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

У всіх пацієнтів була в наявності мітральна недостатність не більше ніж 1–1,5 (+), яка не потребувала хірургічної корекції. Ефективність лікування оцінювали за такими критеріями: зменшення об'єму лівого шлуночка (ЛШ); підвищення фракції викиду (ФВ) ЛШ; динаміка рівня натрійуретичного пептиду proBNP; наявність аритмологічних ускладнень; якість життя хворих за даними Міннесотського опитувальника.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 10.0. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – H-критерій Краскела – Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна – Уїтні (у разі незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у разі залежних груп). Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона. Оцінювання ефективності лікування проводили з урахуванням наслідків лікування, абсолютного (AR) та відносного (RR) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі – різниці абсолютного ризику (ARR), змін відносного ризику (RRR), також відношення шансів (OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. Аналіз вірогідності настання результату, що вивчається, виконували за методом Каплана – Мейєра.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічних подій включав оцінювання безпосереднього перебігу, а також вірогідність клінічних подій при тривалому проспективному спостереженні впродовж 12 місяців.

Слід зазначити, що ТСКПК добре переносилась, перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії було пов'язане насамперед з необхідністю контролю та спостереження, ніж з тяжкістю стану хворих, епізодів виникнення гострої лівошлуночкової недостатності не спостерігалось, короточасне зниження систолічного артеріального тиску виникло лише у 2 випадках та добре коригувалося консервативною медикаментозною терапією. Загалом за параметрами кардіогемодинаміки було доведено добру переносимість ТСКПК. Алергічних реакцій під час проведення ТСКПК у пацієнтів з ДКМП не зареєстровано.

Аналіз віддалених ефектів терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові здійснювали за допомогою проспективного спостереження з контролем через 3, 6 та 12 місяців після трансплантації.

За даними ЕхоКГ через 6 місяців спостереження середня ФВ ЛШ у групі консервативного лікування знизилася з $28,5 \pm 4,12$ % до $26,4 \pm 3,78$ %, через 1 рік – загалом на 10,5 % від вихідного (до $25,8 \pm 2,78$ %, $p < 0,05$). При трансплантації СКПК був характерним приріст ФВ ЛШ на 21,8 % через 6 місяців (з $27,5 \pm 4,10$ % до $33,5 \pm 3,89$ %, $p < 0,05$), з подальшим збереженням цієї тенденції та наступним приростом ФВ ще на 4,2 % (до $34,9 \pm 3,12$ %) упродовж 12 місяців спостереження (рисунок 1). Загальний приріст ФВ ЛШ при трансплантації стовбурових клітин на тлі ДКМП за перший рік становив 26,9 % та був достатньо стійким.

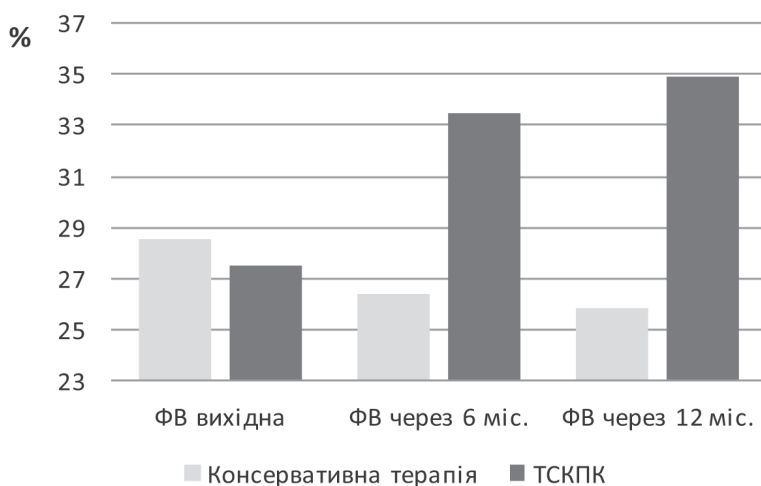


Рисунок 1. Динаміка ФВ ЛШ при різних видах лікування

При ТСКПК у хворих з ДКМП зафіксовано вірогідне збільшення ударного індексу на 23,0 % за 6 місяців спостереження (з $27,8 \pm 3,14$ до $34,2 \pm 2,78$ мл), стійкий терапевтичний ефект упродовж 1-го року після трансплантації з подальшим зростанням ударного об'єму до $35,8 \pm 4,15$ мл (рисунок 2). Загальний приріст на тлі трансплантації становив 28,7 % ($p < 0,05$).

Середнє значення КДІ та КСІ через 1 рік консервативної терапії становило $134,9 \pm 8,91$ мл/м² та $95,1 \pm 4,56$ мл/м² проти вихідних параметрів $127,1 \pm 5,11$ мл/м² та $91,7 \pm 3,78$ мл/м². Загальне збільшення за 12 місяців проспективного спостереження відзначено як 5,9 % та 3,7 %.

Натомість внутрішньовенне введення стовбурових клітин пуповинної крові сприяло зменшенню КДІ на 3,6 %, КСІ – на 2,4 %, що

спричиняло збільшення глобальної скоротливості ЛШ за рахунок передусім регенерації кардіоміоцитів.

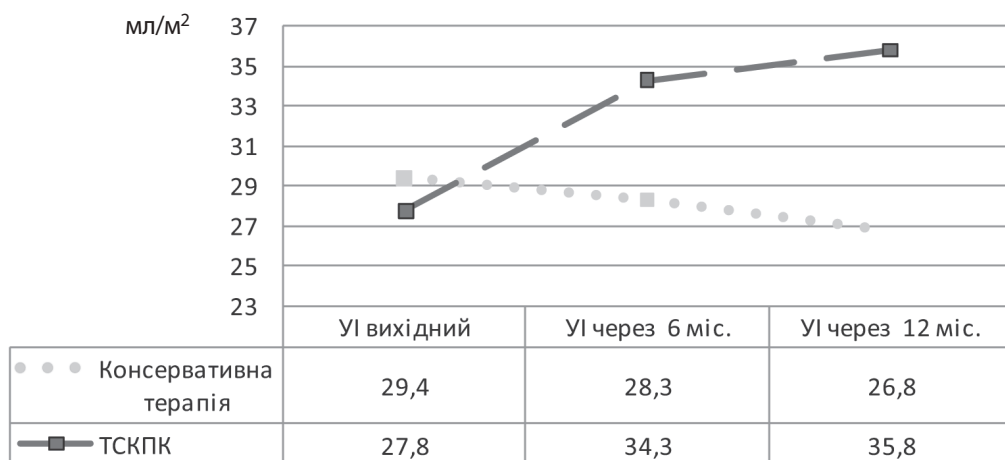


Рисунок 2. Динаміка змін ударного індексу (УІ) ЛШ при різних режимах лікування у хворих з ДКМП

Дані тканинної міокардіальної доплерокардіографії в динаміці спостереження при ДКМП показали, що за оцінки показників посегментарної деформації ЛШ після ТСКПК відзначено вірогідне покращення параметрів, що відображають поздовжню, трансмуральну, а також циркулярну деформацію.

Окрім того, відносно ДКМП ми також підтвердили наявність графічних моделей регіонарної скоротливості, запропонованих Матящук А. С. [18]. Кожна з моделей описувала як зміну скоротливої активності сегментів, так і зміну характеру міжсегментарної взаємодії і була характерна для покращення чи погіршення клінічного стану хворого (рисунок 3).

Зокрема в групі ТСКПК посилення кінетики окремих сегментів виявлено у 70,0 % (14 осіб) пацієнтів через 6 місяців спостереження. Модель зберігалася до кінця періоду проспективного спостереження (12 місяців) у 10 осіб у даній групі (50,0 %). Зменшення ступеня дискінезу зі зменшенням абсолютного значення систолічної поздовжньої та/або відновлення швидкості деформації визначалось у 4 осіб (20,0 %) через 6 місяців та у 8 осіб (40,0 %) через 12 місяців.

Посилення скорочення всієї стінки зі зростанням поздовжньої деформації та швидкості деформації базального, середнього та апікального сегментів спостерігалось у 2 пацієнтів (10,0 %) через 6 мі-

сяців, з таким самим показником через 12 місяців. Модель, що характеризує зменшення скорочення сусіднього сегмента з посиленням скорочення ураженого сегмента при включенні в дослідження хворих з ДКМП, не виявлялася, вірогідно, через те, що сам характер ураження при ДКМП має дифузні прояви.

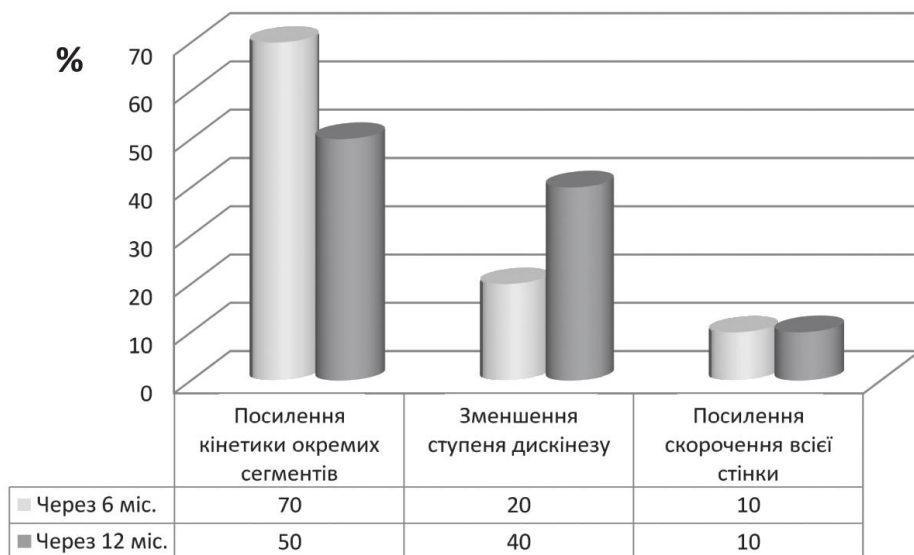


Рисунок 3. Графічні моделі регіонарної деформації та швидкості деформації у хворих з ДКМП через 6 та 12 місяців спостереження

Одним зі специфічних ускладнень після ТСКПК у хворих з ДКМП, який описується у літературі, вважається наявність проаритмогенних ефектів стовбурових клітин. З метою вивчення цього питання всім пацієнтам проводили добовий моніторинг Холтер-ЕКГ у фіксовані визначені терміни спостереження (до ТСКПК, через 1, 3, 6 та 12 місяців). Основним водієм ритму у всіх пацієнтів був синусовий вузол на всіх етапах спостереження. Коливання середньої ЧСС після ТСКПК порівняно з вихідним станом були статистично невірогідними ($p > 0,05$). Поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (*torsade de pointes*), подовження коригованого за ЧСС інтервалу Q-T (Q-Tc), епізодів брадикардії до 40 уд./хв та асистолії більше ніж 1,5 с за весь період спостереження зареєстровано у післятрансплантаційному періоді не було.

Динаміка шлуночкових екстрасистол у післятрансплантаційному періоді наведена на рисунку 4.

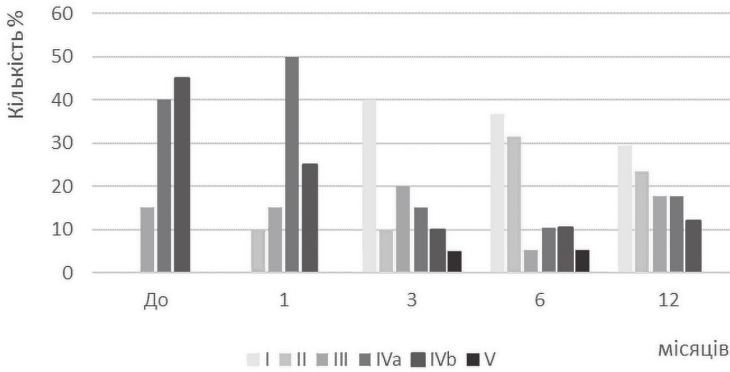


Рисунок 4. Динаміка шлуночкових екстрасистол у післятрансплантаційному періоді при ДКМП

При добовому моніторингу ЕКГ у всіх хворих було виявлено шлуночкові екстрасистоли на всіх етапах спостереження.

До 3-го місяця спостереження було зафіксовано зниження відносною кількості шлуночкових екстрасистол високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Виключення становили 2 пацієнти, в яких верифіковано підвищення до V Class шлуночкових екстрасистол за Lown – Wolf, які в подальшому були віднесені до групи кардіальної летальності.

Порівнюючи вірогідність підвищення класу шлуночкових екстрасистол серед різних груп лікування були отримані дані, що наведені в таблиці 3.

Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що сама процедура трансплантації СКПК при ДКМП не підвищувала ризик шлуночкових екстрасистол. Проте наявність ДКМП є проаритмогенним станом для пацієнтів.

Таблиця 3. Вірогідність підвищення класу шлуночкових екстрасистол за Lown – Wolf у пацієнтів з ДКМП залежно від методу лікування

Показник	Кількість пацієнтів	Підвищення класу ШЕ	АР, %	ВШ	Кумулятивне відношення шансів (ДІ 95 %)
Консервативна терапія	20	8	40,0	1,0	0,318 (0,11–0,87)
ТСКПК	20	2	10,0	0,16	

Мантеля – Хенцеля $\chi^2 - 4,61$ ($p = 0,034$) для лінійного тренду.

Примітка. ДІ – довірчий інтервал, ШЕ – шлуночкові екстрасистоли, АР – абсолютний ризик, ВШ – відношення шансів.

Оцінювання біомаркерів, що характеризують перебіг серцевої недостатності, показало, що середній рівень proBNP у групах з ДКМП до лікування становив $1219,0 \pm 382,4$ пг/мл. Через 12 місяців після трансплантації було виявлено вірогідне зниження вмісту proBNP до 575,6 (293,0–718,0) пг/мл порівняно з групою, де проводили консервативне лікування (рисунок 5).

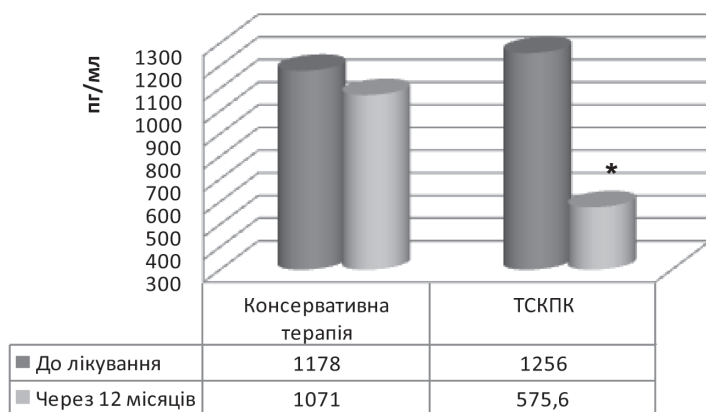


Рисунок 5. Динаміка рівня proBNP у хворих з ДКМП через 12 місяців після лікування

Примітка. * $p = 0,001$.

Якість життя має велике значення для хворих з ХСН. Під час аналізу якості життя за Міннесотським опитувальником виявлені результати, які представлені на рисунку 6.

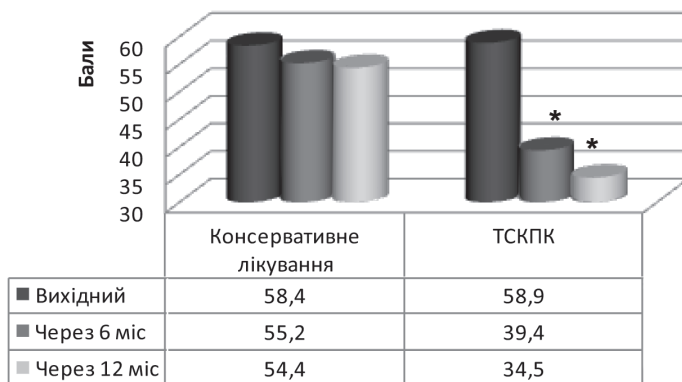


Рисунок 6. Сумарний показник якості життя за Міннесотським опитувальником у хворих з ДКМП у групах спостереження

Примітка. * $p = 0,001$.

Призначення консервативної терапії фактично не зменшувало обмеження фізичної та соціальної активності у зв'язку із серцевою недостатністю у хворих з ДКМП упродовж 12 місяців проспективного спостереження. Натомість застосування процедури ТСКПК мало вірогідний ефект на 6-му місяці дослідження, зменшуючись із $58,9 \pm 6,12$ до $39,4 \pm 6,23$ бала (49,5 %), а також стійкий ефект у хворих з ДКМП, що зберігався до 12-го місяця спостереження ($34,5 \pm 4,89$ бала).

Порівнюючи ефективність терапії стовбуровими клітинами пуповинної крові з консервативною терапією при ДКМП було доведено зниження серцево-судинної та загальної смертності на 15,0 %, зі значеннями відносного ризику та відношення шансів 2,00 (0,57–6,91) та 2,43 (0,51–11,5) проти групи, де застосовували консервативну терапію (таблиця 4).

Таблиця 4. Порівняльна оцінка ефективності терапії стовбуровими клітинами проти консервативної терапії за рівнем річної летальності при ДКМП

Показник	AR, %	ARR	RR	OR
Консервативна терапія	30,0	15,0	2,00 (0,57–6,91)	2,43 (0,51–11,5)
ТСКПК	15,0			

Тобто 1-річна летальність серед пацієнтів з ДКМП знижується на 15,0 % при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації.

Висновки

ТСКПК при лікуванні хворих з ДКМП є ефективним і безпечним методом лікування, що дає змогу значно підвищити скорочувальну здатність міокарда.

Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ДКМП через 12 місяців проспективного спостереження дозволила підвищити фракцію викиду лівого шлуночка, параметри систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, параметри позовдовжньої, трансмуральної та циркулярної деформації, на відміну від консервативної терапії, що є підставою вважати цей метод ефективним для комплексної корекції зниженої функції лівого шлуночка у хворих, які перебувають у листі очікування трансплантації серця.

При комплексній терапії із застосуванням консервативного лікування та ТСКПК у хворих з ДКМП, які перебувають у листі очікування трансплантації серця, доведено покращення серцево-судинної

виживаності та зниження 1-річної серцево-судинної смертності на 15,0 %.

Віддалені дані і виживаність пацієнтів у терміни більше ніж 2 роки вимагають подальшого вивчення.

Gabrielyan A., Romanova S., Kudlai I.

State Institute "National Shalimov Institute of Surgery and Transplantation" to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The Use of Regenerative Abilities of Cord Blood Stem Cells in Patients with Dilated Cardiomyopathy

Abstract

Induction. We have analyzed the results of treatment of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) where medicinal therapy has been supplemented with cord blood stem cells transplantation (CBSCT).

The aim. Comparative analysis of DCM patients treatment effectiveness using cord blood stem cells.

Materials and Methods. To analyze effectiveness of stem therapy after 3, 6 and 12 month after transplantation, we have analyzed 40 patients with chronic heart failure against the background of DCM. We have formed a group of patients with only medicinal therapy (n=20), and a group where, in addition to medicinal therapy, CBSCT has been used (n=20). Medicinal therapy has been done according to the common standards. CBSCT has been done by means of intravenous drip injection of cryopreserved human cord blood with cells concentration in general volume from $0.890 \cdot 10^9$ to $0.950 \cdot 10^9$.

Results and Discussion. CBSCT for patients with DCM allowed to increase left ventricle ejection fraction by 26.9% after 12 month of prospectus observation, improve the parameters of systolic and diastolic left ventricle function, longitudinal, transmural and circular deformation parameters, in contrast to the conservative therapy. The quality of life analysis proved both physical and mental health enhancement, Minnesota Questionnaire negative life quality grade score decrease by 40.3% compared to the baseline. According to our data, stem cell transplantation procedure itself has not increased the risk of dangerous ventricle arrhythmia. However, the DCM is considered as proarrhythmogenic state of the patients.

In contrast to the conservative treatment, clinical improvement of state in patients with DCM after the complex therapy which includes CBSCT is accompanied by cardiovascular survival and the decrease of cardiovascular mortality by 15%.

Conclusion. The use of cord blood stem cells in patients with DCM treatment complex is an effective and safe treatment method which allows to increase the left ventricle contraction function, improve the patient's state and decrease heart failure signs.

Keywords: dilated cardiomyopathy, stem cells, heart failure.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Qureshi WT, Zhang ZM, Chang PP, Rosamond WD, Kitzman DW, Wagenknecht LE, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.071>
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; for American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart Jour*. 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
4. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhussein M, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104(3):230-236. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311430>
5. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018;12: 1179546817751609. <https://doi.org/10.1177/1179546817751609>
6. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1037-1046. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>
7. Papa AA, D'Ambrosio P, Petillo R, Palladino A, Politano L. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(2):95-101. <https://doi.org/10.5582/irdr.2017.01024>
8. Shah S, Asante-Korang A, Ghazarian SR, Stapleton G, Herbert C, Decker J, et al. Risk Factors for Survival After Heart Transplantation in Children and Young Adults: A 22-Year Study of 179 Transplants. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(5):557-564. <https://doi.org/10.1177/2150135118782190>
9. Serfas JD, Patel PA, Krasuski RA. Heart Transplantation and Mechanical Circulatory Support in Adults with Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):81. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1028-1>
10. Mukdad L, Mantha A, Aguayo E, Sanaiha Y, Juo YY, Ziaieian B, et al. Readmission and resource utilization after orthotopic heart transplant versus ventricular assist device in the National Readmissions Database, 2010-2014. *Surgery*. 2018;164(2):274-81. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.013>
11. Patel N, Kalra R, Doshi R, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Trends and Cost of Heart Transplantation and Left Ventricular Assist Devices: Impact of Proposed Federal Cuts. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):424-432. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.005>
12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. *J. Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):951-964. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>

-
13. Blair A. The Use of Left Ventricular Assist Devices in End-Stage Heart Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2018;41(4):376-382. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000223>
 14. Parameshwar J, Hogg R, Rushton S, Taylor R, Shaw S, Mehew J, et al. Patient survival and therapeutic outcome in the UK bridge to transplant left ventricular assist device population. *Heart*. 2019 Feb;105(4):291-296. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313355>. Epub 2018 Aug 18.
 15. Schmidt T, Bjarnason-Wehrens B, Schulte-Eistrup S, Reiss N. Effects of pump speed changes on exercise capacity in patients supported with a left ventricular assist device-an overview. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 15):S1802-S1810. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.114>
 16. Гринь ВК, Михайличенко ВЮ. Патофизиологические аспекты клеточной кардиомиопластики при экспериментальном инфаркте миокарда. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(3 ч.1 (59)):81-84.
 - Gryn VK, Mikhailichenko VYu. [Pathophysiological aspect of cells cardiomyoplastics in heart with experimental myocardial infarct]. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2012;15(3 Suppl 1 (59)): 81-84. Russian.
 17. Hollweck T, Hagl C, Eissner G. Mesenchymal stem cells from umbilical cord tissue as potential therapeutics for cardiomyodegenerative diseases – a review. *Int J Mol Cell Med*. 2012;1(3):119-132.
 18. Матящук АС. Оцінка скоротливої функції лівого шлуночка методом картування деформації на етапах хірургічного лікування хворих на ішемічну хворобу серця [Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук]. Київ; 2017.
 - Matiashchuk AS. Otsinka skorotlyvoi funktsii livoho shlunochka metodom kartuvannia deformatsii na etapakh khirurhichnoho likuvannia khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [Left ventricular contractile function evaluation of the patients with coronary heart disease by strain rate imaging method in surgery treatment stages] [dissertation]. Kyiv: State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" to National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2017. Ukrainian.

Стаття надійшла в редакцію 11.01.2021 р.