

# АУТОЛОГІЧНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

*Гринь В. К., Попандопуло А. Г., Денисова О. М., Сергієнко Н. В.*

*ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В. К. Гусака НАМН України»*

Клітинні технології останнім часом розглядаються як перспективний метод у боротьбі із різними морфо-функціональними змінами серця при ішемічному ушкодженні. Метою дослідження була оцінка ефективності трансплантації аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічної етіології. У 17 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з проявами серцевої недостатності проводилося лікування із застосуванням аутологічних стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку пацієнта. Після культивування аутоССК культура клітин вводилась шляхом внутрішньовенної інфузії. Другу групу складали пацієнти з подібними клініко-ангіологічними показниками, що приймали традиційну медикаментозну терапію. У кожній з груп досліджувався функціональний стан міокарду та якість життя пацієнтів. За результатами піврічного спостереження було отримано достовірне покращення якості життя та функціональних показників у пацієнтів основної групи, отриманий ефект після однократного введення аутоССК тривав не менше 3–4 місяців. Внутрішньовенна трансплантація добре переносилась хворими. При даному способі введення було отримано позитивну системну дію клітинного препарату, а також дію безпосередньо у зоні гібернації міокарду. Розвиток регенеративної клітинної терапії у комплексному лікуванні дозволить розширити можливості надання допомоги пацієнтам з тяжким перебігом серцевої дисфункції ішемічної етіології.

**Ключові слова:** аутологічні стовбурові клітини, ішемічна кардіоміопатія, хронічна серцева недостатність, якість життя

Ішемічна хвороба серця (ІХС) лишається чи не найактуальнішою проблемою сучасної кардіології. Показники захворюваності та смертності в Україні, як і в багатьох інших країнах, лишаються високими незважаючи на стрімкий розвиток медичних технологій [1, 5, 10]. Поширеність цієї нозології після 50 років сягає 25%, у порівнянні з 10% у популяції 40-річних. Різко зростає кількість хворих на ІХС жінок у післяменопаузальному періоді, хвороба діагностується у кожної п'ятої [4].

Обмежена здатність клітин серця до регенерації обумовлює заміщення пошкоджених під час гострого інфаркту міокарду клітин сполучною тканиною, що далі веде до зниження скоротливої здатності міокарду та розвитку серцевої недостатності [11, 17, 18]. Зниження систолічної функції серця клінічно проявляється зниженням витривалості до фізичних навантажень (швидка стомлюваність), задишка, затримка рідини. Хворі на хронічну серцеву недостатність (ХСН) ішемічної етіології мають найгірший прогноз у порівнянні з групами пацієнтів, що страждають на ХСН іншої етіології. Якість життя таких хворих, зазвичай, низька, із значними обмеженнями у повсякденному житті, як за рахунок нападів стенокардії, та і у зв'язку з проявами ХСН [4].

Різноманіття медикаментозних препаратів, що використовуються для лікування ІХС, новітні методи реваскуляризації, у тому числі у гострій фазі порушення коронарного кровотоку, дозволили значно зменшити смертність, покращити якість життя у цій категорії хворих [1, 3, 14]. Але у пацієнтів із значною площею ураження серцевого м'язу, дифузним та/або дистальним ураженням коронарних судин, більшість з наведених маніпуляцій неможлива.

Розвиток клітинних технологій дозволив сподіватися на можливість створення нових стійких паростків нормально функціонуючої здорової тканини та неоангіогенез, результатом чого має стати покращення систолічної функції, а відтак, і якості життя хворого [6, 7, 10, 20].

Існує декілька способів введення клітинних препаратів при ІХС. Наразі використовують внутрішньовенний, інтракоронарний, трансендокардіальне, трансепікардіальне та введення через коронарний синус [2, 11, 12, 13, 19].

Внутрішньовенний спосіб введення стовбурових клітин – найбільш простий та найменш інвазивний метод. Він не потребує хірургічних та ендоскопічних втручань та спеціального обладнання. Ефективність цього шляху введення СК базується на ефекті «homing». Завдяки

«homing»-процесу, існування якого було доведено у багатьох експериментальних роботах відбувається міграція клітин до уражених ділянок та зон ішемії [8, 16]. Це забезпечує реалізацію ефектів клітинної терапії на рівні міокарду. Цей метод наразі розглядається як допоміжний у лікування серцево-судинної патології.

**Мета роботи:** оцінити ефективність трансплантації аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічної етіології.

### Матеріали і методи

У дослідження включено 32 пацієнти, що страждають на ІХС з післяінфарктною дисфункцією ЛШ. Критерії включення до дослідження: наявність атеросклеротичного ураження коронарних судин за даними коронарорентгенографії (КВГ), неможливість реваскуляризації зони інфаркту, вік пацієнта до 70 років, підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні. Пацієнтів із захворюваннями кісткового мозку, що унеможливають забір матеріалу та трансплантації (лімфома, мієлодиспластичний синдром та ін.), гострим інфарктом міокарду, інсультом менше 6 тижнів до початку дослідження, наявністю злоякісних новоутворень, значної дисфункції нирок та/або печінки, імунокомпроментуючого статусу та наявністю активної інфекції будь-якого типу до дослідження не включали.

У дослідження було включено пацієнтів від 45 до 70 років. Тривалість захворювання складала від 7 до 16 років (середня  $7,42 \pm 3,58$ ).

На початку дослідження всім пацієнтам проводилося обстеження: загально клінічне (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохі-

мічний аналіз крові, визначення електролітів, коагулограма, ліпидограма), ЕКГ, ЕхоКГ, добове моніторування ЕКГ, тест з 6-хвилинною ходьбою, анкетування за Мінесотським опитувальником. Через 3 та 6 місяців проводили контрольне дослідження.

Всі пацієнти отримували медикаментозне лікування, що на початку дослідження складало у середньому від 4,6 до 7 препаратів ( $p=0,03$ ).

Незважаючи на оптимальні комбінації препаратів, що отримували всі включені до дослідження згідно стандартів лікування, пацієнти продовжували відчувати стенокардитичний біль, мали прояви ХСН, ефективність максимальних доз медикаментів була незначною.

Всі пацієнти в залежності від вираженості проявів ХСН були віднесені до II–IV ФК ХСН за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця (НУНА).

Клінічна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 2.

Всіх хворих було розподілено на 2 групи: у першу увійшли 17 пацієнтів, яким проводилася клітинна трансплантація аутологічних стовбурових клітин у поєднанні з традиційним лікуванням. До контрольної групи увійшло 15 пацієнтів стандартної медикаментозної терапії. Пацієнти обох груп були співставні між собою за клініко-ангіологічними показниками. Середня тривалість захворювання склала від  $6,1 \pm 3,0$  в основній групі до  $7,6 \pm 2,3$  у групі контролю. Кількість інфарктів у анамнезі по одному ІМ 18,5 та 20% відповідно, по 2 ІМ 45% – в основній групі та 18,5 у контрольній. Час, що пройшов від останнього ІМ  $3,2 \pm 3,4$  роки у першій групі та  $2,9 \pm 1,5$  – у другій. Розбіжностей у клінічних характеристик у досліджуваній групі та групах контролю не було ( $p>0,05$ ).

Таблиця 1

Характеристика медикаментозного лікування пацієнтів

Назва групи	%	Назва групи	%
Інгібітори АПФ	100	Петльові діуретики	63
Серцеві глікозиди (дігосин)	59	Антагоністи альдостерону	38
Аміодарон	54	Нітропрепарати	88
$\beta$ -адреноблокатори	98	Варфарин	48
Кардіомагніл	100	Статини	100

Таблиця 2

Розподіл хворих на ІХС різної статі за ФК згідно НУНА

Стать хворих	Всього	ФК за НУНА					
		II		III		IV	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	23	3	10,0	14	46,7	6	20,0
Жінки	9	0	0	6	66,7	3	10,0
Всього	32	3	9,4	20	62,5	9	28,2

Після обстеження та отримання інформованої згоди від пацієнтів, в умовах асептичної операційної під місцевою анестезією із задньоверхнього гребня здухвинної кістки здійснювався забір кісткового мозку у кількості близько 110 мл для отримання аутологічних стовбурових клітин. Далі отримували МСК та протягом 14–21 дня культивували до отримання клітинності  $5 \times 10^7$ . Трансплантацію проводили шляхом внутрішньовенної інфузії суспензії аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку в об'ємі 2 мл розчиненому у ізотонічному розчині хлориду натрію безпосередньо перед введенням. Тривалість трансплантації складала 20–25 хвилин.

Результати, отриманні у ході дослідження, аналізували за допомогою ліцензійних статистичних пакетів Stastica 5.5.

### Результати та обговорення

У всіх пацієнтів основної групи при контрольному обстеженні через 3 місяці спостерігалось клінічне покращення: знизився ступінь серцевої недостатності згідно класифікації за NYHA. При контрольному обстеженні через 6 місяців ефект зберігався у 2/3 пацієнтів. Решта пацієнтів відзначали незначне погіршення стану.

Також у групі клітинної терапії виявлено статистично достовірне покращення якості життя за Мінесотським опитувальником (MLHFQ). У групі дослідження показник зменшився на 32 бали через 3 місяці після трансплантації та на 15 балів через півроку. Практично не змінилась якість життя через 3 місяці у пацієнтів медикаментозної групи, та відмічалось погіршення показників через 6 місяців (до 3–4 балів).

Ехокардіографічне дослідження показало достовірне збільшення скорочувальної здатності міокарду в основній групі. Достовірно зменшилися розміри ЛШ у даній групі у порівнянні з групою контролю та помірно збільшилась ФВ ЛШ. Дані стосовно збільшення ФВ були значимими через 3 місяці після трансплантації, та дещо знижувалися через 6 місяців.

Під час дослідження було доведено позитивний вплив трансплантації аутологічних МСК щодо покращення функціонального стану серцевого м'язу та, як слідство, якості життя пацієнтів з ІХС та проявами СН. Застосування аутоССК

дозволяє у деяких пацієнтів з низькою систолічною функцією ЛШ досягти стану, що дозволяє виконати пряму реваскуляризацію (АКШ, ЧКА). Зміни зафіксовані при ЕхоКГ підтверджують позитивний вплив на процеси ремоделювання серця. Отриманий ефект після трансплантації аутоССК зберігається щонайменше протягом 6 місяців, але дещо знижується через 4–6 місяців у порівнянні з показниками тримісячного контролю.

Враховуючи тяжкість перебігу захворювання у пацієнтів, що увійшли у дослідження, чимале значення має те, що методика внутрішньовенної трансплантації є безпечною та неінвазивною процедурою, що добре переноситься хворими. Важливо й те, що при даному способі введення клітин, ми отримуємо як системну дію клітинного препарату (позитивний вплив на периферичні судини, скелетні м'язи та інші органи, що страждають при тяжкому перебігу ХСН), так і завдяки ефекту хоумінгу, дію безпосередньо у зоні гібернації міокарду [8, 16].

Наразі не можливо оцінити віддалені результати застосування цього методу, а саме вплив на виживаність таких хворих, але питання покращення якості життя вже має ґрунтовні позитивних підтверджень.

### Висновки

Таким чином, сучасний стан проблеми з серцево-судинною патологією вимагає подальшого вивчення клітинних технологій та пошуку найбільш оптимальних методик проведення клітинної трансплантації. Потребує оптимізації вибір клітинного матеріалу та способу введення, визначення показань та протипоказань, диспансеризації хворих. Вимагають додаткових досліджень питання механізму покращення серцевої функції при проведенні клітинної терапії. Лишаються відкритими питання візуалізації патологічної зони під час лікування, тератогенності та онкогенності цього методу. Однак, не викликає сумнівів доцільність активного розвитку регенеративної клітинної терапії у комплексному лікуванні пацієнтів з тяжким перебігом серцевої дисфункції ішемічної етіології. Вирішення вищезазначених проблем, безумовно, дозволить зберегти життя багатьом хворим на тяжкі форми ІХС.

### Література

1. Балабаева Н. А. Сравнительная оценка качества жизни больных инфарктом миокарда после тромболизиса и оперативного лечения /Н. А. Балабаева, Ю. М. Мостовой, Ю. В. Бабищук [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – приложение № 1. – С. 39.
2. Беленков Ю. Н. Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты послед-
- них клинических исследований/ Беленков Ю. Н., Е. В. Привалова, И. С. Чекнев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 5. – С. 4–18
3. Беришвили И. И. Результаты изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации у больных, предварительно планирующих на аорто-коронарное шунтирование / И. И. Беришвили, Ю. В. Игнатъевна, П. В. Гусев // Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. – Т. 10, № 6. – С. 66.

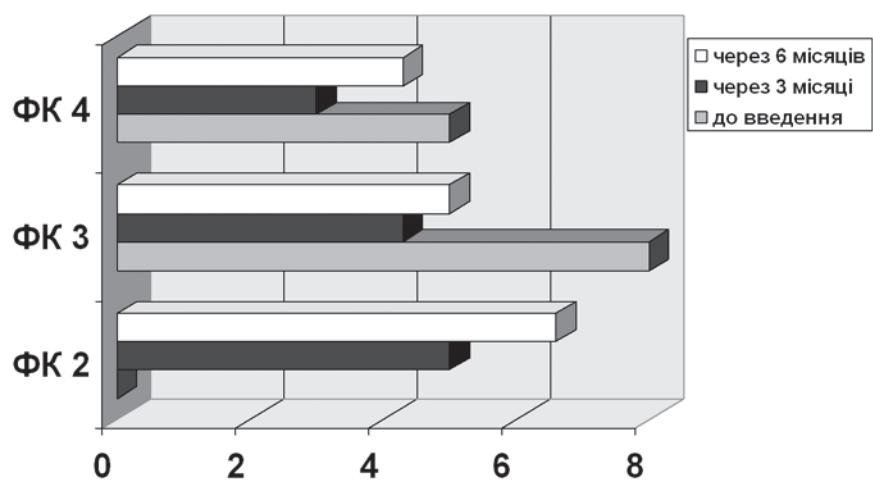


Рис. 1. Динаміка ФК за NYHA при внутрішньовенному введенні аутоССК

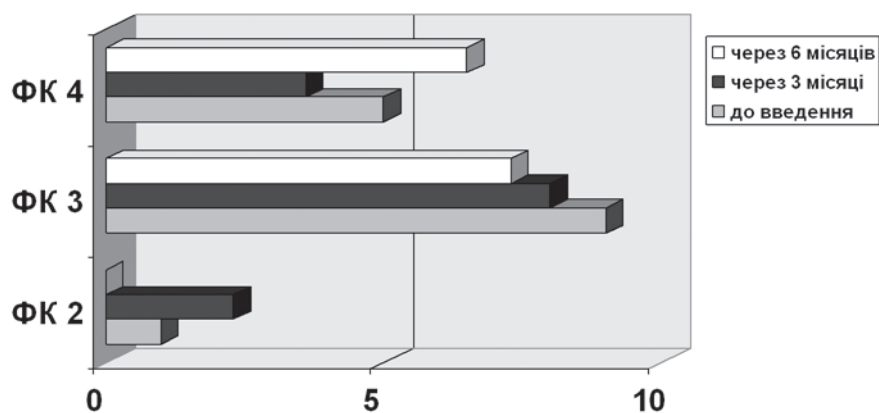


Рис. 2. Динаміка ФК за NYHA у групі медикаментозного лікування

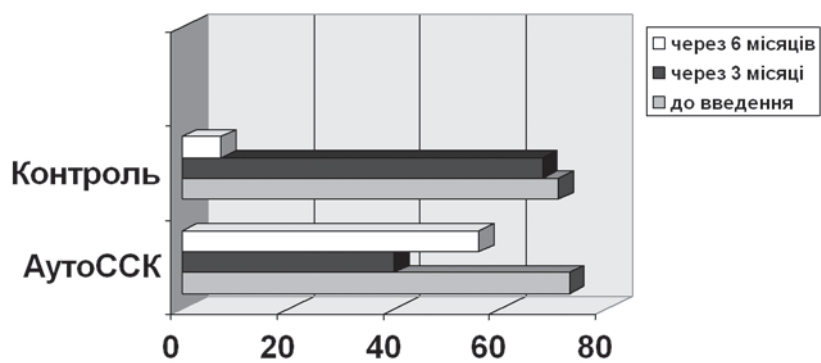


Рис. 3. Динаміка якості життя за Мінесотським опитувальником (MLHFQ)

Таблиця 3

Динаміка ФВ ЛЖ

Вид терапії	Перед введенням	Через 3 місяця	P1	Через 6 місяців	P2	P3
Внутрішньовенна трансплантація	33,8±3,6	42,8±4,8	<0,05	40,3±5,1	>0,05	>0,05
Медикаментозна терапія	42,4±4,2	40,3±3,8	>0,05	36,5±3,8	>0,05	>0,05



4. Воронков Л. Г. Преди́ктори якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за НҮНА/ Л. Г. Воронков, Л. П. Парашенюк, Г. В. Яновський // Серце і судини. – 2009. – № 1. – С. 1–8
5. Голухова Е. З. Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии./ Е. З. Голухова, Е. Е. Какучая // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 55–74.
6. Гринь В. К. Сократительная функция сердца после различных вариантов введения клеточного трансплантата при инфаркте миокарда в эксперименте / В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко, В. А. Коноплянко // Университетская клиника. – 2010. – № 1–2. – Т. 6. – С. 20–23
7. Карпов Р. С. Результаты шестимесячного наблюдения после трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда/ Р. С. Карпов, В. В. Рябов, Т. Е. Сулов, В. А. Марков, С. В. Попов/ Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 200–208
8. Михайличенко В. Ю. Эффект «хоуминга» при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте// Збірник наукових праць «Проблеми військової охорони здоров'я». – тези доклад. – Київ., 2008. – Вип. 23. – С. 216–222.
9. Никифоров В. С. Ишемическая дисфункция миокарда/ В. С. Никифоров, Никитин А. Э., Тыренко В. В., Свистов А. С. // М.: АПКППРО, 2006. – 102 с.
10. Рахмат-заде Т. М. Костномозговые стволовые клетки в лечении ишемической болезни сердца/ Т. М. Рахмат-заде Е. А. Скридлевская, Р. С. Акчури // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 47–51
11. Цыб А. Ф. Использование системной трансплантации кардиомиоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью/ А. Ф. Цыб, А. Г. Коноплянко, М. А. Каплан и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – № 1. – С. 78–84
12. Чернявский А. М. Первые результаты эндокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца /А. М. Чернявский, Е. А. Покушалов, Е. Н. Кливер [и др.] // Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – тезисы докладов. – Москва, 2007. – С. 245.
13. Шевченко Ю. Л. Медико-биологические и физиологические основы клеточных технологий в сердечно-сосудистой хирургии. – С – Пб. – «Наука». – 2006. – 285 с.
14. Abbott J. D. Stem cells and cardiovascular disease / J. D. Abbott, F. J. Giordano // J. Nucl. Cardiol. – 2003. – Vol. 10. – P. 403–412.
15. Beltrami A. P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration / A. P. Beltrami, L. Barlucchi, D. Torella [et al.] // Cell. – 2003. – Vol. 114. – P. 763–776.
16. Davani S. Mesenchymal progenitor cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a rat cellular cardiomyoplasty model/ S. Davani, Marandin A., Mersin N. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 253–258.
17. Emerson C. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure/ C. Emerson, Perin, E. R. Hans Dohmann, Radovan Borojevic. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2294.
18. Etzion S. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction/ S. Etzion, A. Battler, I. M. Barbash et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33 – P. 1321–1330.
19. Rong Zhou Ferrari Imaging stem cells implanted in infarcted myocardium/ Rong Zhou, Paul D. Acton, Victor A. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – nov 21. – 48 (10). – 2094–106
20. Yano T. Intracardiac fibroblasts, but not bone marrow derived cells, are the origin of myofibroblasts in myocardial infarct repair/ T. Yano, T. Miura, Y. Ikeda et al. // Cardiovasc. Pathol. – 2005. – Vol. 14. – P. 241–246.

## AUTOLOGOS STEM CELLS IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN CORONARY HEART DISEASE

**Grin V. K., Popandopulo A. G., Denisova O. M., Sergienko N. V.**

*Public Institution «Institute of Urgent and Recovery Surgery n. a. V. K. Gusak NAMS of Ukraine»*

Cellular technology has recently considered a promising method in the treatment of different morphological and functional changes in cardiac ischemic injury. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of transplantation of autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. In 17 patients with coronary heart disease (CHD) with indications of heart failure the treatment was conducted with the use of autologous stem cells derived from bone marrow of the patient. After cultivation the autologos stem cells culture was introduced by intravenous infusion. The second group included 15 patients with similar clinical and angiologic indicators that had a traditional drug therapy. In each of the group the myocardial functional status and quality of life of patients have been researched. As a result of six-month observation the data were, obtained that showed significant improvement of quality of life and functional performance in the main group of patients/ The received effect after a single introduction of autologos stem cells lasted at least 3–4 months. Intravenous transplantation was well tolerated by the patients. This way of introduction made the systemic effects of cell preparation in the zone of myocardial hibernation. The development of regenerative cell therapy in the combined treatment will enhance the ability to help patients with severe cardiac dysfunction of ischemic etiology.

**Keywords:** autologous stem cells, ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure, quality of life