

УДК: 616.127-007.26-089.844:615.36

© Карпенко Ю.І., Холодкова О.Л., Козлов В.П., Крижанівський Ю.М., Козлов Ю.В., 2012

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КЛІТИННОГО ТРАНСПЛАНТАТУ, ЩО МІСТИТЬ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ, ПРИ ДИЛЯТАЦІЙНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Карпенко Ю.І., Холодкова О.Л., Козлов В.П., Крижанівський Ю.М., Козлов Ю.В.

Одеський національний медичний університет

Стрімкий розвиток біотехнологій, що передбачають застосування стовбурових та прогеніторних клітин, створив фундаментальну платформу для їх втілення в клінічну практику [1-3]. На даний час відпрацьовані технології отримання стовбурових клітин з різних джерел: кісткового мозку, жирової тканини, пуповинної крові [4, 5]. Є певні позитивні та негативні боки у кожному методі виділення клітин-попередників, але використання периферійної крові для отримання терапевтичної кількості клітинної завісі, яка містить стовбурові клітини, має безперечні переваги серед більшості методів, що існують: безпечність для пацієнта, виключена необхідність культивування, низький ризик контамінації клітинного трансплантату, можливість проведення процедури в умовах маніпуляційної кімнати.

Висока захворюваність на серцево-судинну патологію, що може призводити до розвитку серцево-судинної недостатності, дилатації порожнин серця, клітинної гіпертрофії та ремоделювання клітинного матриксу вимагає пошуку альтернативних шляхів корекції таких станів [6, 7].

Перспективним являється метод застосування аутологічних CD34⁺ стовбурових клітин периферійної крові, які здатні мультилінійно диференціюватися та самовідновлюватися [8], для регенерації пошкодженого судинного русла [2]. Також показано, що стовбурові клітини периферійної крові здатні диференціюватися у майже всі тканини організму, у тому числі й у кардіоміоцити [9].

На описанні клінічного випадку застосування клітинного трансплантату, що містить стовбурові клітини, ми продемонструємо ефективність клітинної терапії при дилатаційній кардіоміопатії.

Матеріали та методи дослідження. Пацієнт Б. поступив зі скаргами на загальну слабкість, задишку при помірному фізичному навантаженні (ходьба до 50 м) та нахилах, дискомфорт за грудиною.

Anamnesis morbi: хворіє приблизно 6 років, коли вперше відбувся епізод задишки при фізичному навантаженні. За медичною допомогою не звертався. У 2009 році після гострої вірусної інфекції відмітив появу задишки та кашлю при інтенсивному фізичному навантаженні. Самостійно пройшов флюорографію органів грудної клітини, де було знайдено збільшення розмірів тіні серця, у зв'язку з чим

хворому було рекомендовано стаціонарне лікування, від якого він відмовився. Через 6 місяців, у зв'язку із значним погіршенням загального стану проходив стаціонарне лікування. Було встановлено діагноз: дилатаційна кардіоміопатія. Виписався із покращенням. У наступному проходив стаціонарне лікування кожні 3 місяця. Приймав медикаментозну терапію трифасом, раміприлом та кораксаном. У зв'язку з постійним прогресуючим погіршенням загального стану та неефективності стандартної медикаментозної терапії хворого госпіталізовано для інтраміокардіальної імплантації аутологічних клітин мононуклеарної фракції периферійної крові з високою концентрацією CD34⁺ стовбурових клітин.

Anamnesis vitae: без особливостей.

Status praesens objektivus: стан хворого середнього ступеню важкості. Шкіряні покриви та видимі слизові бліді, чисті. Периферійні лімфовузли та щитовидна залоза не збільшена.

Над легеньми перкуторно звук з коробочним відтінком. Аускультативно дихання жорстке, хрипів немає.

Границі абсолютної серцевої тупості: права – край грудини, верхня – третє ребро, ліва – +4 см від середньоключичної лінії. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені, патологічних шумів немає.

АД – 110/60 мм рт ст., Рс – 70 за хв.

Живіт м'який, безболісний, збільшений у розмірах за рахунок здуття кишечника. Розміри печінки по Курлову: 9x8x7 см. Селезінка пальпаторно не визначається.

Симптом биття по поперековій ділянці негативний.

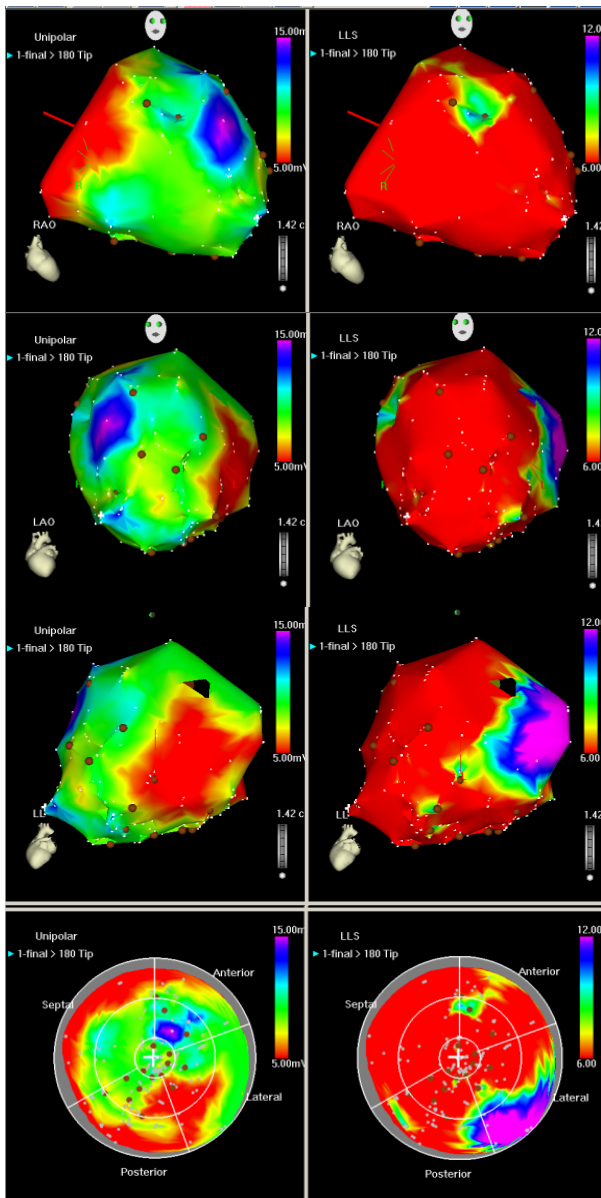
Відмічається пастозність гомілок та стоп.

Функціональні, лабораторні та інструментальні дослідження

Тест з 6-ти хвилинною ходьбою: до появи задишки та загрудинного болю пацієнт пройшов 100 м.

Коронарорентрикулографія: коронарні артерії – без значущих видимих атеросклеротичних змін. Порожнина лівого шлуночка дилатована, тотальний гіпокінез стінок лівого шлуночка. Регургітація на мітральному клапані (+++).

ЕхоКС: ЛП – 51 мм; МЖПд – 8 мм; ЗСЛЖд – 8 мм; КДР ЛЖ – 85 мм; КСР ЛЖ – 74 мм; КДО – 396 мл КСО – 330 ФВ по Тейч-хольцу – 26% ФВ. Кінез стінок ЛШ – тотальний гіпокінез.



Пациент Б. Дилатційна кардіоміопатія. Недостатність мітрального клапану Іст. Недостатність трикуспідального клапану Іст. Помірна легенева гіпертензія. СН ІА, ФК ІVNYHA. Тривимірні вольтажні карти (зліва) та карти скоротливості (зправа) лівого шлуночка. Крапками відзначено місця імплантації стовбурових клітин.

Пациєнту був сформований діагноз: Дилатційна кардіоміопатія. Недостатність мітра-

льного клапану ІІ ст. Недостатність трикуспідального клапану ІІ ст. Помірна легенева гіпертензія. СН ІІ А, ФК ІVNYHA.

Хворому було запропоновано операцію інтраміокардіальної імплантації аутологічних клітин мононуклеарної фракції периферійної крові, збагачених CD34+ стовбуровими клітинами.

З метою викиду гемопоетичних стовбурових клітин (CD34+) з депо у кістковому мозку напередодні забору первинного анатомічного матеріалу була виконана підшкірна ін'єкція гранулоцитарного колонієстимулювального фактору Нейпоген (Філгратім, Roche) 48 млн.

За даними загального аналізу крові в день колекції лейкоферезної зависі відзначалося значне зростання лейкоцитів: $29 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоферез здійснювався за допомогою сепаратора клітин FreseniusCOM.TEC під контролем загального стану хворого та кардіомоніторингу. Процесінг лейкоферезної зависі був зроблений за градієнтом щільності фікол – гістопак 1,077 (Sigma-Aldrich, Великобританія). В результаті колекції було отримано 266 мл лейкоферезної зависі.

Після процесінгу первинного анатомічного матеріалу було отримано клітинний трансплантат об'ємом 8 мл з вмістом ядровміщуючих клітин (ЯСК) 203 млн/мл. Життєздатність клітин перед відправкою до операційної становила 98 %.

За допомогою системи NOGA.XP та катетеру MyoStar побудовано тривимірні вольтажні карти та карти механічного скорочення міокарду, визначено зони гібернованого міокарду та виконано 15 ін'єкцій клітинного трансплантату у відповідні зони.

Результати. Післяопераційний період проходив без ускладнень. Пациєнт виписався на 5-ий день після процедури клітинної трансплантації.

Нагляд за хворим відбувався на протязі року. Контроль динаміки загального стану та скоротливої функції міокарду здійснювався через місяць, три, півроку та рік після процедури з наступним діагностичним електромеханічним картуванням лівого шлуночка за допомогою референтного катетеру та навігаційної системи NOGA.XP (табл., рис.).

Таблиця. Динаміка основних показників ЕхоКС

Момент дослідження	До імплантації СК	Через 3 міс. після імплантації СК	Через 11 міс. після імплантації СК
Показники			
ФВ (>55%)	21	27	32
ЛПІ(4 см)	40x60	40x61	47x62
МЖП д	8	8	8
ЗСЛЖ д	8	8	8
КДР (3.5 – 5.7 см)	85	84	84
КСР (2.3 – 3.2)	74	75	74
КДО (51 – 160 мл)	396	390	362
КСО (18 – 62 мл)	330	320	228

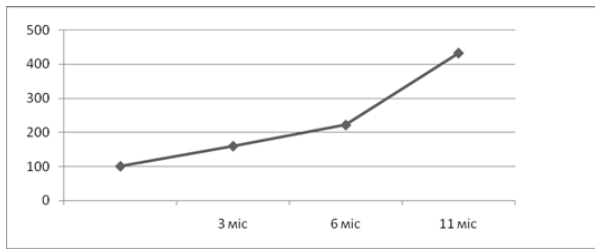


Рисунок. Динаміка тесту з 6-ти хвилинною ходьбою (вісь абсцис – відстань, яку пройшов пацієнт; вісь ординат – момент дослідження)

В результаті обстежень у пацієнта виявилось значне зростання фракції викиду лівого шлуночка (на 12 %) та зменшення КДО на 70 мл за даними ЕхоКС та електромеханічного картування. Також суттєво зменшився об'єм

гібернованого міокарда. Пацієнт відзначив значне покращення загального стану.

Висновки: Даний клінічний випадок демонструє, що імплантація аутологічної клітинної завісі, що містить стовбурові клітини периферійної крові, за допомогою навігаційної системи NOGA.XP хворим з дилатативною кардіоміопатією є безпечною та ефективною процедурою. В період виконання процедури та протягом року після трансплантації не відзначалося виникнення життєзагрожуючих аритмій та інших ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Існує необхідність проведення більшої кількості клінічних досліджень для отримання статистично достовірних результатів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Cardiovascular regeneration and Stem cell Therapy / L. Annarosa, A. Piero, William H. Frisman // Blackwell future. - 2007. - P.37-38.
2. Intramyocardial Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells for Intractable Angina / W. Losordo MD, Richard A. Schatz, MD. [et al.] // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P.3165-3172.
3. The treatment of advanced chronic lower limb ischemia with marrow stem cell autotransplantation / R. Nizankowski, T. Petriczek, A. Skotnicki, A. Szczeklik // Kardiol. Pol. - 2005. - Vol.63, N 4. - P. 351-360.
4. In vivo generation of B-cell-like cells from CD34+ cells differentiated from human embryonic stem cells / A. Daisy Adel Ersek, Nicole M. Varain // Experimental Hematology. - 2010. - Vol. 38. - P. 516 - 525.
5. Куртова А.В., Зуева Е.Е., Фрегатова Л.М. Методы банкирования пуповинной крови. - Санкт - Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова. - Санкт - Петербург, Россия. Том 6. Иммунология. Сентябрь 2005.
6. Передерий В.Г. Основы внутренней медицины / В. Г. Передерий, С. М. Ткач - М.: Нова Книга, 2009, Т.2 - С.112-117.
7. Braunwald E. Heart Disease, 8-th edition / E. Braunwald. - М.: Saunders, 2008. - 2288P.
8. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow transplantation in humans / Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. // Circulation. - 2002. - 106. - P. 1913-1918.
9. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes / C. Badorf, R.P. Brandes R. Popp [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1024-1031.

Карпенко Ю.І., Холодкова О.Л., Козлов В.П., Крижанівський Ю.М., Козлов Ю.В. Досвід застосування клітинного трансплантату, що містить стовбурові клітини, при дилатативній кардіоміопатії // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 6. - С. 69-71.

В статті описаний клінічний випадок лікування дилатативної кардіоміопатії шляхом інтраміокардіальної клітинної трансплантації. Було продемонстровано, що імплантація аутологічної клітинної завісі, що містить стовбурові клітини периферійної крові, за допомогою навігаційної системи NOGA.XP хворим з дилатативною кардіоміопатією є безпечною та ефективною методикою. В період виконання процедури та протягом року після трансплантації не відзначалося виникнення життєзагрожуючих аритмій та інших ускладнень.

Ключові слова: стовбурові клітини, інтраміокардіальна трансплантація, дилатативна кардіоміопатія

Карпенко Ю.И., Холодкова Е.Л., Козлов В.П., Крыжановский Ю.Н., Козлов Ю.В. Опыт применения клеточного трансплантата, содержащего стволовые клетки, при дилатационной кардиомиопатии // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 6. - С. 69-71.

В статье описан клинический случай лечения дилатационной кардиомиопатии путем интрамиокардиальной клеточной трансплантации. Было продемонстрировано, что имплантация аутологической клеточной взвеси, содержащей стволовые клетки периферической крови, при помощи навигационной системы NOGA.XP больным с дилатационной кардиомиопатией является безопасной и эффективной методикой. Во время выполнения процедуры и в течение года после трансплантации не отмечалось возникновения угрожающих жизни аритмий и других осложнений.

Ключевые слова: стволовые клетки, интрамиокардиальная трансплантация, дилатационная кардиомиопатия

Karpenko Yu.I., Kholodkova O.L., Kozlov V.P., Krizhanivskiy Yu.M., Kozlov Yu.V. Experience of cell transplant containing stem cells application in case of dilated cardiomyopathy // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 6. - С. 69-71.

In the article the clinical case of cellular transplantation of dilated cardiomyopathy treatment was described. It was shown, that implantation of autologous cellular suspension, that contains the stem cells of peripheral blood, by the navigation system NOGA.XP in a patient with dilated cardiomyopathy was safe and effective method. In the period of implementation of procedure and for a year after transplantation the life dangerous arrhythmias and other complications were not appeared.

Key words: stem cells, intramyocardial transplantation, dilated cardiomyopathy

Надійшла 11.10.2012 р.

Рецензент: проф. С.А.Кащенко