

Віддалені результати лікування хворих з ішемічною кардіоміопатією із застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові

А. В. Габрієлян

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

Late results of treatment of patients, suffering ischemic cardiomyopathy, with application of stem cells of umbilical blood

A. V. Gabrielyan

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Мета. Порівняльний аналіз віддалених результатів трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (ТСКПК) та хірургічної ревазуляризації у хворих з ішемічною кардіоміопатією (ІКМП).

Матеріали і методи. Проаналізовано віддалені результати лікування 113 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ІКМП. У 38 (33,6%) пацієнтів було виконано ізольоване коронарне шунтування, у 35 (31,0%) – стентування коронарних артерій, у 20 (17,7%) – хірургічну ревазуляризацію було доповнено ТСКПК. Окрему групу склали 20 (17,7%) хворих, яким проводили тільки консервативну терапію. Термін спостереження становив 12 міс.

Результати. Через 6 міс після ТСКПК у хворих з ІКМП фракція викиду лівого шлуночка зросла з 24,8 до 33,3% ($p < 0,05$), рівень попередника натрійуретичного пептиду (proBNP) знизився на 51,6% (з 499,0 до 257,5 пг/мл). Досягнутий ефект зберігався впродовж 12 міс спостереження. Холтерівський добовий моніторинг електрокардіограми, проведений через 3, 6 та 12 міс після ТСКПК, не показав достовірного збільшення ризику виникнення фатальної аритмії.

Висновки. Застосування ТСКПК у комплексі лікування хворих з ІКМП поліпшує прогноз серцево-судинної смертності, знижує прояви серцевої недостатності, достовірно поліпшує якість життя і скоротливу функцію міокарда.

Ключові слова: ішемічна кардіоміопатія; серцева недостатність; стовбурові клітини.

Abstract

Objective. Comparative analysis of late results of the stem cells transplantation, obtained from umbilical blood (SCTUB) and surgical revascularization in patients, suffering an ischemic cardiomyopathy (ICMP).

Materials and methods. Late results of treatment in 113 patients, suffering chronic cardiac insufficiency on background of ICMP, were analyzed. In 38 (33.6%) patients the isolated coronary shunting was performed, in 35 (31.0%) – stenting of coronary arteries, in 20 (17.7%) – surgical revascularization was added by SCTUB. Separate group of the patients, consisted of 20 (17.7%) persons, in whom independent conservative therapy was accomplished. The follow-up duration have constituted 12 mo.

Results. In 6 mo after SCTUB in the patients, suffering ICMP the left ventricular ejection fraction have raised from 24.8 to 33.3% ($p < 0.05$), while the level of N-terminal pro brain natriuretic peptide (proBNP) have lowered by 51.6% (from 499.0 to 257.5 pg/ml). The effect achieved have persisted through 12 mo of observation. Holter day monitoring of electrocardiogram, conducted in 3, 6 and 12 mo after SCTUB, did not show trustworthy enhancement of risk for occurrence of fatal arrhythmia.

Conclusion. Application of SCTUB in complex of treatment in patients, suffering ICMP, favorably impacts prognosis for the cardio-vascular mortality, reduces the cardiac insufficiency signs, improves the patients' quality of life and myocardium's contractile function trustworthily.

Keywords: ischemic cardiomyopathy; cardiac insufficiency; stem cells.

Відомі методи лікування ішемічної кардіоміопатії (ІКМП) та супутньої серцевої недостатності (СН) передбачають в основному симптоматичне лікування та механічну підтримку скоротливої функції серця і не розв'язують повністю проблему СН [1, 2], перебіг якої у разі виключно консервативного лікування характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [3]. Результативними у хворих з ІКМП та застійною СН є ревазуляризація міокарда за рахунок коронарного шунтування (КШ) або стентування коронарних артерій (КА). Радикальнішим та ефективнішим методом лікування рефрактерної стадії СН у хворих

з ІКМП залишається трансплантація серця (ТС) [4], проте, незважаючи на постійне збільшення числа таких хворих, через низку суттєвих обмежень кількість ТС залишається сталою у світі впродовж останнього десятиріччя [5].

Перспективним з точки зору поєднання безпеки та ефективності відновлення скоротливої здатності міокарда може бути застосування в комплексі лікування хворих з ІКМП мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові (СКПК). Ефективність застосування стовбурових клітин (СК) показана в численних експериментальних [6] та клінічних [7] дослідженнях. Натомість даних відносно ефективності та безпеки застосування кордових клітин у лікуванні хворих з ІКМП у літературі недостатньо. І

зовсім немає даних щодо порівняльної характеристики інтервенційних втручань та трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (ТСКПК), виконаних хворим даної категорії. Залишається маловідомим вплив ТСКПК на прояви СН, розвиток побічних явищ і ускладнень, типових для трансплантації СК, досі немає єдиної думки щодо показань та протипоказань до виконання ТСКПК, а вивченню динаміки показників якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з ураженнями серця після трансплантації СК присвячені лише поодинокі дослідження. Всі ці питання, включаючи оцінку ефективності клітинної терапії, потребують подальшого ретельного аналізу та прицільних досліджень.

Мета дослідження: порівняльний аналіз віддалених результатів ТСКПК та хірургічної ревазуляризації у хворих з ІКМП.

Матеріали і методи дослідження

Для аналізу віддалених ефектів ТСКПК через 3, 6 та 12 міс проведено дослідження щодо 113 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на тлі ІКМП. Хірургічне лікування проведено 93 пацієнтам: у 38 (33,6%) виконано коронарне шунтування (КШ), у 35 (31,0%) – стентування КА, у 20 (17,7%) на доповнення до хірургічної ревазуляризації виконана ТСКПК шляхом внутрішньовенного краплинного введення препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» з такою концентрацією клітин: кількість клітин у загальному об'ємі – від $0,890 \times 10^9$ до $0,950 \times 10^9$; кількість мононуклеарів – від

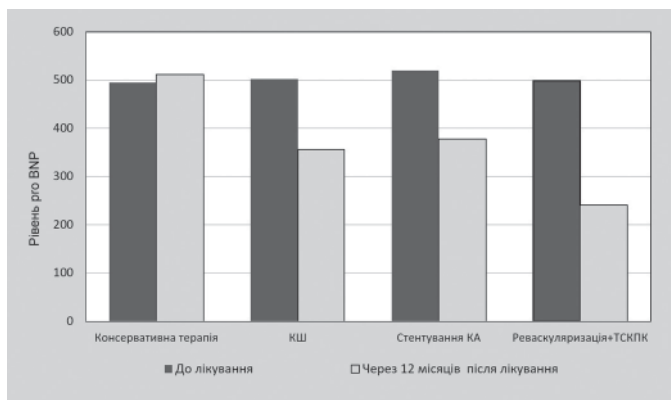


Рис. 1.
Динаміка змін рівня proBNP у хворих з ІКМП через 12 міс після лікування.

$0,486 \times 10^9$ до $0,520 \times 10^9$; кількість CD34 – позитивних клітин – не менше $1,0 \pm 0,01 \times 10^9$ /мл. Окрім того, всі хворі, яким проведено інвазивне лікування, в післяопераційному періоді додатково отримували медикаментозну терапію згідно з останніми стандартами [2]. З метою тривалого проспективного спостереження окремо виділено групу із 20 (17,7%) пацієнтів, яким проведено тільки консервативну терапію. Хворі вказаних груп не мали суттєвих відмінностей за антропометричними характеристиками, вихідним станом, основним та супутніми захворюваннями, віковими характеристиками та основними досліджуваними параметрами, отже, були порівнянними.

Усім хворим проводили клінічні (детальний анамнез, об'єктивне обстеження), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, коронарорентрикулографія, магнітно-резонансна томографія), лабораторні (загальноклінічний та біохімічний аналіз) та імуноферментне (визначення вмісту попередника натрійуретичного пептиду – proBNP) дослідження.

З метою дослідження особливостей серцевого ритму та виявлення можливого негативного впливу ТСКПК на електрофізіологічні процеси в міокарді всім пацієнтам проводили добовий холтерівський моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) до та через 3, 6 та 12 міс після ТСКПК.

Результати

Проаналізувавши перебіг СН за динамікою змін рівня proBNP (рис. 1), ми встановили, що у хворих, яким була проведена ТСКПК, середній рівень показника до лікування становив 499,0 (178,2 – 1404,0) пг/мл, а через 12 міс після ТСКПК він вірогідно знизився до 241,5 (193,0 – 892,0) пг/мл, або на 257,5 (51,6%) пг/мл.

Після хірургічного лікування, яке полягало у виконанні КШ, рівень proBNP знизився на 146 пг/мл, або на 29,0%, після стентування КА – на 142 пг/мл, або на 27,3%. Тобто процедура ТСКПК була вірогідно більш ефективною за цим показником ($p=0,001$). У порівнянні з групами хворих, яким проводили лише хірургічне та лише консервативне лікування, у хворих з ІКМП після ТСКПК було досягнуто більшу ефективність. Показником ефективності вважали зменшення рівня proBNP на 50,0% від вихідного.

Окрім оцінки динаміки змін рівня proBNP, щодо хворих, яким виконана ТСКПК, був проведений кластерний

Фактори ризику у групах хворих, які добре відповідали та задовільно відповідали на ТСКПК

Фактор ризику		які добре відповідали на ТСКПК (n=12)	які задовільно відповідали на ТСКПК (n=8)	Вірогідність	
				ВШ	p
Артеріальна гіпертензія	абс.	3	5	0,23 [0,09-0,59]	-
	%	25,0	62,5		
Цукровий діабет	абс.	4	1	3,51 [1,21-10,1]	-
	%	33,3	12,5		
Холестерол, ммоль/л ($\bar{x} \pm m$)		5,13 \pm 0,61	5,86 \pm 0,74	-	0,026
ЛПНШ, ммоль/л ($\bar{x} \pm m$)		2,76 \pm 0,21	3,01 \pm 0,25	-	0,026
Індекс маси тіла, кг/м ² ($\bar{x} \pm m$)		29,3 \pm 2,76	29,6 \pm 3,11	-	>0,05

Примітка. ВШ – відношення шансів

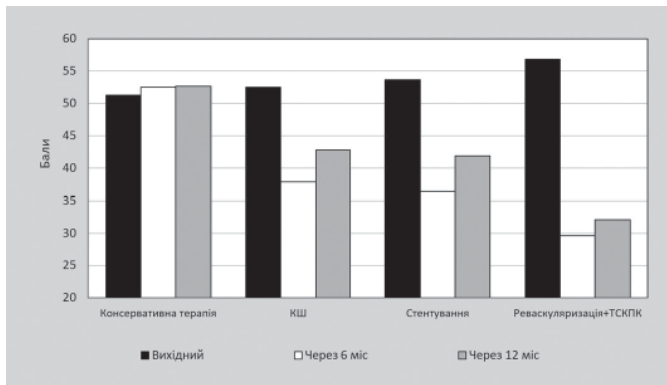


Рис. 2. Сумарний показник ЯЖ за Міннесотським опитувальником у хворих з ІКМП.

аналіз. Згідно з отриманими результатами хворих, у яких зниження рівня proBNP становило більше 50,0%, визначили як хворих, які добре відповідали, а хворих, у яких зниження рівня proBNP становило менше 50,0%, як хворих, які задовільно відповідали на ТСКПК.

Проаналізувавши ряд супутніх кардіоваскулярних факторів ризику в обох групах «відповідачів», ми встановили, що пацієнти, які мали супутню артеріальну гіпертензію, вищий рівень холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), вірогідно частіше задовільно відповідали на ТСКПК, а у пацієнтів, які добре відповідали, частіше спостерігали цукровий діабет (див. таблицю).

ЯЖ після хірургічного лікування та ТСКПК у хворих з ІКМП упродовж 12 міс оцінювали за Міннесотським опитувальником «життя з серцевою недостатністю», фіксуючи вихідний показник та дані через 6 та 12 міс контрольованого періоду спостереження.

Шляхом аналізу показників ЯЖ у хворих з ІКМП, яким проводили консервативну терапію та хірургічне лікування, отримані результати, які засвідчили, що застосування консервативної терапії не призводило до зменшення обмеження фізичної та соціальної активності у зв'язку з СН за 12 міс (рис. 2). На 6-му місяці після КШ показник ЯЖ покращувався та становив $(37,9 \pm 4,57)$ бала, тоді як його вихідне значення було $(52,5 \pm 7,41)$ бала. Такою ж була тенденція і зміни показника ЯЖ через 6 міс після стентування КА – відповідно $(36,4 \pm 5,41)$ та $(53,7 \pm 6,92)$ бала ($p < 0,05$). Проте на 12-му місяці після КШ та стентування КА спостерігали приріст обмеження активності у зв'язку із СН – відповідно до $(42,8 \pm 6,67)$ та $(41,9 \pm 5,82)$ бала ($p_1 < 0,05$).

Оцінка параметрів кардіогемодинаміки впродовж контрольованого періоду спостереження за даними ехокардіографії показала, що через 12 міс середній показник ФВЛШ у хворих з ІКМП, яких лікували консервативно, становив $(25,2 \pm 13,4)\%$ у порівнянні з вихідним значенням $(26,7 \pm 4,4)\%$ ($p > 0,05$). У хворих, яким застосовували КШ, відбувся приріст показника ФВЛШ на 24,3% через 6 міс – до $(31,7 \pm 12,1)\%$ у порівнянні з вихідним значенням 25,5%, а через 12 міс відбулося його зниження до $(28,1 \pm 8,9)\%$. У хворих, яким реваскуляризацію доповню-

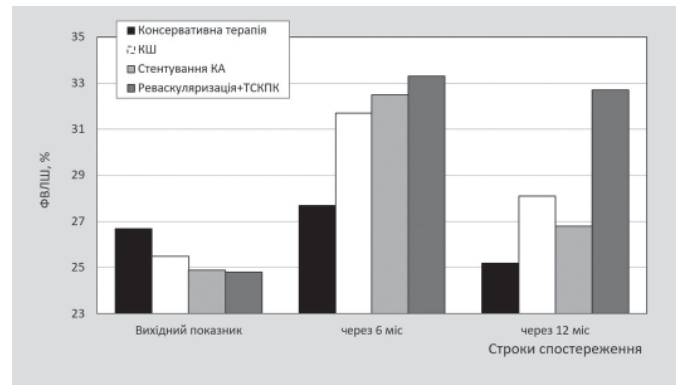


Рис. 3. Динаміка змін показника ФВЛШ після різних видів лікування у хворих з ІКМП.

вали ТСКПК, показник ФВЛШ зріс з 24,8 (вихідне значення) до 33,3% ($p < 0,05$) через 6 міс. Цей ефект зберігався впродовж 12 міс спостереження (рис. 3).

Подібна тенденція за параметрами глобальної скоротливості серця зберігалась і відносно ударного індексу (КДІ) через 12 міс консервативної терапії становило $(120,2 \pm 64,7)$ мл/м², кінцево-систоличного індексу (КСІ) – $(90,9 \pm 50,2)$ мл/м². У цих хворих не було зареєстровано позитивних змін ФВЛШ та її складових у порівнянні з вихідним станом у разі призначення медикаментозної терапії згідно з клінічними рекомендаціями. Таким чином, проведений аналіз перебігу СН ішемічного генезу не виявив покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (ФВЛШ, КДІ, КСІ) у строки спостереження до 12 міс у разі призначення лише фармакологічних засобів.

Дослідження особливостей серцевого ритму за допомогою добового холтеровського моніторингу ЕКГ показало, що основним водієм ритму у всіх пацієнтів із СН був синусовий вузол на всіх етапах спостереження. Коливання середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) після ТСКПК у порівнянні з вихідним станом були статистично невірогідними ($p > 0,05$). Епізодів поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (Torsade de pointes) протягом усього періоду спостереження зареєстровано не було. У період між 6-м та 12-м місяцями спостереження епізоди брадикардії з ЧСС менше 40 за 1 хв зареєстровані у 2 (10,0%) хворих, проте вони не мали гемодинамічних наслідків та були поодинокими.

За даними добового моніторингу ЕКГ у всіх хворих виявлено шлуночкові екстрасистоли (ШЕС) на всіх етапах спостереження. У 3 (15%) пацієнтів зареєстровано групові ШЕС (V клас за Lown–Wolf), у 6 (30%) – мономорфні парні ШЕС (IVa клас за Lown–Wolf), у 6 (30%) – політопні ШЕС (III клас за Lown–Wolf), у 5 (25%) – поодинокі мономорфні ШЕС (I клас за Lown–Wolf). Таким чином, у 15 (75,0%) хворих реєстрували ШЕС III–V класів за Lown–Wolf до виконання ТСКПК, у зв'язку з чим їм призначали аміодарон у дозі 400 – 600 мг на добу перорально.

На 3-му місяці після ТСКПК та до кінця контрольованого періоду спостереження ШЕС V класу за Lown–Wolf не

верифікували. Частота реєстрації ШЕС IV класу за Lown–Wolf зменшилась на 10,0% до кінця 3–го місяця та на 14,4% до кінця 6–го місяця після ТСКПК. Частота реєстрації ШЕС III класу за Lown–Wolf зменшилась до 5,6% через 6 міс з подальшим збільшенням до 16,6% через 12 міс після ТСКПК.

Ризик загальної та серцево–судинної смертності при ІКМП залежав від лікувальної тактики. Упродовж 12 міс спостереження абсолютний ризик загальної та серцево–судинної смертності становив 25,0% у хворих, яких лікували консервативно (із 20 хворих померли 5), 5,2% – у хворих, яким застосували КШ (із 38 хворих померли 2), та 5,7% – у хворих, яким виконали стентування КА (із 35 хворих померли 2), що було вище, ніж у хворих, яким застосували в комплексі реваскуляризацію та ТСКПК – 0,16% (із 20 хворих помер 1).

Проте, незважаючи на зменшення показника ВШ з 1,0 (консервативна терапія) до 0,61 (КШ), 0,60 (стентування КА) та 0,16 (ТСКПК) у хворих з ІКМП різниця між показниками була невірогідною (кумулятивний показник ВШ 1,87, 95% довірчий інтервал 0,99 – 3,49).

Шляхом порівняння ефективності лікування було доведено вірогідне зниження показників серцево–судинної та загальної смертності ($p=0,05$) у хворих, яким застосовували ТСКПК, у порівнянні з хворими, яких лікували лише консервативно (критерій Мантеля – Хензеля $\chi^2 = 3,834$). Слід відмітити, що смертність реєстрували серед пацієнтів, первинно стратифікованих як пацієнти, які задовільно відповідали на ТСКПК.

Обговорення

У загальній структурі ІХС ІКМП займає особливе місце, оскільки вона викликає порушення скоротливої функції міокарда і дилатацію лівого шлуночка, які часто призводять до вираженого порушення насосної функції серця та розвитку тяжкої СН. У таких хворих надзвичайно складно отримати ефективні результати хірургічного лікування [8, 9]. Ізольована реваскуляризація міокарда при ІКМП пов'язана з великою кількістю ускладнень, високою летальністю і незадовільними віддаленими результатами. Водночас у численних дослідженнях показано перевагу хірургічних методів лікування ІКМП [8, 10]. Наші дані збігаються з даними інших авторів, які повідомили про ефективність реваскуляризації у хворих з ІКМП. Реваскуляризацію слід виконувати всім пацієнтам, яким вона показана і які цю процедуру можуть перенести. Разом з тим КШ – це все–таки втручання, не позбавлене ризиків та ускладнень [10].

Широке впровадження в практику нових сучасних стентів з лікарським покриттям знижує ризики, пов'язані з відкритою операцією [8, 10].

Однак є група пацієнтів, у яких хірургічна реваскуляризація в повному обсязі не може бути виконана або ефект від реваскуляризації буде низьким через вихідний стан міокарда. У таких хворих з ІКМП у комплексі лікування доцільно застосовувати СК. ТСКПК сприяє зниженню проявів СН, про що свідчило зменшення рівня ргоBNP на 51,6% ($p < 0,05$) порівняно з вихідним значенням. У хворих з

ІКМП ТСКПК була більш ефективною, ніж хірургічне та консервативне лікування.

Одним із найбільш серйозних ускладнень трансплантації СК вважають високу ймовірність розвитку фатальної аритмії. В нашому дослідженні добовим моніторингом ЕКГ у всіх хворих було виявлено ШЕС на всіх етапах спостереження. До кінця 3–го місяця після ТСКПК у хворих з ІКМП було зафіксовано зниження частоти ШЕС високої градації, що становлять підвищений ризик виникнення фатальної аритмії. Через 6 міс після ТСКПК зберігалась позитивна тенденція зниження класу аритмогенних ризиків. Через 12 міс відбулося невелике підвищення ризику розвитку фатальної аритмії за рахунок невеликого збільшення частоти ШЕС III класу за Lown–Wolf. Таким чином, за нашими даними після ТСКПК ризик виникнення фатальної аритмії достовірно не збільшується.

Проаналізувавши показники смертності, ми виявили, що після інвазивного втручання вони менші, ніж після консервативної терапії. Ми спостерігали поліпшення показника серцево–судинної смертності через 12 міс після ТСКПК. Цей показник не відрізнявся статистично достовірно від показника смертності після інтервенційного втручання, але він статистично достовірно відрізнявся від показника смертності після консервативної терапії. У пацієнтів, яким додатково виконували ТСКПК, спостерігали достовірно кращу ЯЖ, поліпшення психічного і фізичного компонентів здоров'я, вищі показники ФВЛШ і кращі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки. До речі, якщо у хворих, яких лікували без введення СК, відбувалось поступове зниження зазначених показників до 12–го місяця спостереження, то у хворих, яким виконали ТСКПК, ці показники мали сталий характер. Якщо брати до уваги, що найбільш радикальним і ефективним методом лікування хворих з ІКМП є ТС, а очікування донорського органа може тривати рік і більше, то ТСКПК у комплексі з хірургічними методами реваскуляризації уможливило збільшення часу очікування донорського органа і запобігання розвитку тяжкої СН. Водночас у пацієнтів зберігається толерантність до фізичних навантажень, здатність до самообслуговування, більш високі фізичний і психічний компоненти здоров'я.

Висновки

1. Лише консервативне лікування ІКМП не поліпшує стану хворих.
2. Реваскуляризація міокарда покращує прогноз серцево–судинної смертності та виживаність хворих з ІКМП у середньостроковий період спостереження.
3. Застосування СКПК у комплексі лікування хворих з ІКМП покращує якість життя, знижує прояви СН і достовірно поліпшує показники скоротливої функції міокарда.

Підтвердження

Фінансування. Робота є фрагментом НДР «Розробити та удосконалити методи корекції насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у хворих з ішеміч-

ною хворобою серця» (№ держреєстрації 0113 U 006511), яка була виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова" НАМН України. Фінансування за рахунок держбюджету.

Конфлікт інтересів

Автор декларує відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

References

1. 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 Feb;104(3):230–6. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311430.
2. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul; 37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018 Jan 8;12:1179–89. doi: 10.1177/1179546817751609.
4. 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. doi: 10.5582/irdr.2017.01024.
5. Lund LH. 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 Oct;32 (10):951–64. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
6. Sangalmath SK, Bolli R. Cell therapy for heart failure: A comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ. Res*. 2013 Aug 30;113 (6):810–34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300219.
7. Mathur A, Arnold R, Assmus B, Bartunek J, Belmans A, Böning H, et al. The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMI trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov;19(11):1545–50. doi: 10.1002/ejhf.829.
8. Velazquez E, Lee K, Jones R, Al-Khalidi H, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1511–20. doi: 10.1056/NEJMoa1602001.
9. Zharinov OI, Pinchuk AV, Shnyrkova YeV, Kuts VA, Sohrab K, et al. Surgical treatment of the ischemic cardiomyopathy. Role of the myocardial viability. *Kardiokhirurhiia ta interventsiiina kardioloiiia*. 2013;(1);51–7. [In Russian].
10. Murashita T. The role of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy in the current era. *J Thorac Dis* 2016 Sep;8(9):E1032–E1033. doi: 10.21037/jtd.2016.08.37.