

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ДИЛЯТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ НА РАЗВИТИЕ АРИТМИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Канд. мед. наук А. В. ГАБРИЕЛЯН

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, Украина

**Проведен анализ влияния трансплантации стволовых клеток пуповинной крови на развитие аритмий у больных с дилатационной кардиомиопатией. Показано, что применение указанной клеточной терапии в комплексном лечении пациентов с дилатационной кардиомиопатией не приводит к развитию тяжелых аритмологических осложнений в отдаленные сроки наблюдения.**

*Ключевые слова:* дилатационная кардиомиопатия, стволовые клетки, сердечная недостаточность, аритмия.

Среди некоронарогенных заболеваний сердца, которые приводят к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), значительный удельный вес имеет дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 1,7 года для мужчин и 3,2 года для женщин, а 5-летняя выживаемость — 25 и 38% соответственно [1].

Для предупреждения фатальных осложнений у пациентов с ДКМП современная лекарственная терапия малоэффективна, а доступные хирургические методы ограничены. Ортопическая трансплантация сердца является единственным радикальным хирургическим методом лечения больных в терминальной стадии сердечной недостаточности, включая пациентов с ДКМП [2]. Однако существующий дефицит донорских органов, а также наличие этических и правовых ограничений в ряде стран существенно ограничивают возможность применения данного метода лечения. На сегодняшний день по-прежнему актуален поиск новых, альтернативных методов лечения, направленных на восстановление или замещение сердца в зависимости от состояния миокарда [3].

Одним из перспективных направлений лечения больных с ДКМП считается клеточная кардиомиопластика, основанная на регенерации миокардиальных клеток за счет трансплантации донорских стволовых [4]. По данным литературы, трансплантация различных видов стволовых клеток (СК) (скелетные миобласты, СК костного мозга и др.) способствует улучшению сократительной функции пораженного миокарда [5]. В TRIDENT (Transendocardial Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis Study), которое является рандомизированным слепым исследованием, представлены данные по безопасности и эффективности эндокардиального введения СК при хронической левожелудочковой дис-

функции [6]. В исследовании POSEIDON (The Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects of Neomyogenesis Pilot Study), первом рандомизированном клиническом трайле с применением мезенхимальных СК, продемонстрирована дозозависимость повышения фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХСН [7]. В исследовании TOPCARE-CHDB В. Assmus et al. [8] сравнивали эффективность воздействия интракоронарной инфузии эндотелиальных клеток-предшественников в объеме  $22 \pm 11 \times 10^6$  на глобальную функцию ЛЖ у 75 пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией. Через три месяца после лечения отмечено значительное улучшение функции ЛЖ у пациентов после трансплантации СК (ТСК). В исследовании TOPCARE-DCM, где изучалось применение ТСК пуповинной крови (ТСКПК) в лечении ишемической кардиомиопатии, было показано, что внутрикоронарное введение СК в количестве  $259 \pm 135 \times 10^6$  у 33 пациентов с ДКМП улучшало сократительную функцию ЛЖ и способствовало уменьшению мозгового натрийуретического пептида в крови, что позволило сделать вывод о благоприятном влиянии данного метода на ремоделирование ЛЖ.

С увеличением количества исследований появилось множество сообщений о наличии проаритмогенного эффекта стволовых клеток [9–11]. Это связывают с невозможностью полной электромеханической интеграции трансплантированных клеток с миокардом реципиента. В то же время пациенты, которым показана клеточная трансплантация, сами по себе склонны к развитию аритмий из-за основного заболевания — ишемической или ДКМП [10]. Кроме того, риск развития аритмий после терапии СК не может быть полностью обусловлен самими клетками. Существует как минимум два других фактора — способ их доставки и характер целевого субстрата, которые могут вносить существенный

вклад в развитие посттрансплантационных аритмий [10]. Чаще СК вводятся путем внутривенной инфузии, внутрикороноарно или интрамиокардиально [9]. Введение СК внутривенным путем практически не приводит к нарушениям ритма, а интрамиокардиальным в определенной степени обладает аритмогенностью, которая является объемзависимой [9, 10]. Источники СК для лечения пациентов с нарушенной сократительной функцией миокарда могут быть разные. Увеличение частоты неустойчивых желудочковых тахикардий после ТСК у пациентов, которым вводились скелетные миообласти, обусловлена их спонтанной электрической активностью. При этом частота развития аритмий прямо пропорционально коррелирует с дозой имплантированных в миокард СК [6]. Аритмогенность мезенхимальных СК по сравнению со скелетными миообластями меньше. Однако при введении мезенхимальных СК повышается частота возникновения ре-энтри-волн и желудочковых нарушений ритма [11]. На этом фоне плюрипотентные эмбриональные СК выглядят особенно привлекательно, потому что проявляют синхронную электромеханическую активность с кардиомиоцитами реципиента [10, 11]. Близки по характеристикам к эмбриональным СК пуповинной крови.

Цель нашего исследования — изучить влияние ТСКПК у больных с ДКМП на развитие аритмий в отдаленном периоде.

Выбор СК пуповинной крови связан с рядом преимуществ, которыми они обладают, а именно: относительная простота их заготовки, отсутствие

риска для донора, низкая контаминация неонатальных клеток вирусами, сравнительно невысокая себестоимость пересадки.

Проведено обследование 20 пациентов с ДКМП, средний возраст которых составил  $44 \pm 9$  лет, с диагнозом сердечной недостаточности IIА–IIБ стадий, функциональный класс (ФК) по NYHA — III–IV, фракция выброса (ФВ) ЛЖ —  $22,0 \pm 5,0\%$ . Все они получали медикаментозное лечение согласно общепринятым схемам терапии сердечной недостаточности [12], которое оказалось малоэффективным. Всем пациентам выполнена ТСКПК путем внутривенного капельного введения препарата «Криоконсервированные стволовые клетки пуповинной крови человека» со следующими характеристиками: количество клеток в общем объеме — от  $0,890 \times 10^9$  до  $0,950 \times 10^9$ ; количество мононуклеаров — от  $0,486 \times 10^9$  до  $0,520 \times 10^9$ ; CD34+ клеток — не менее  $1,0 \pm 0,01 \times 10^9$ /мл. Осложнений после процедуры ТСКПК не было. С целью изучения проаритмогенного эффекта стволовых клеток всем пациентам проводился суточный мониторинг Холтер-ЭКГ в фиксированные сроки наблюдения — до ТСКПК, через 1, 3, 6, 12 и 18 мес. Основным водителем ритма у всех пациентов был синусовый узел на всех этапах наблюдения. Колебания средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) после ТСКПК по сравнению с исходным состоянием были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ) и достоверно не менялась на «фиксированных» точках наблюдения.

Таблица 1

**Динамика желудочковых экстрасистол у пациентов с дилатационной кардиомиопатией после трансплантации стволовых клеток**

Class Lown — Wolf	До, $n = 20$		3 мес, $n = 20$		6 мес, $n = 19$		12 мес, $n = 17$		18 мес, $n = 17$	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
I	—	—	8	40,0	7	36,8	5	29,4	5	29,4
II	—	—	2	10,0	6	31,6	4	23,5	4	23,5
III	3	15,0	4	20,0	1	5,3	3	17,6	3	17,6
IVa	8	40,0*	3	15,0	2	10,5	3	17,6*	3	17,6
IVb	9	45,0*	2	10,0	2	10,5	2	11,9*	2	11,9
V	—	—	1	5,0	1	5,3	—	—	—	—

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Вероятность повышения класса желудочковых экстрасистол по Lown — Wolf у пациентов с дилатационной кардиомиопатией в зависимости от метода лечения**

Метод лечения	Количество пациентов	Повышение класса ЖЭ	АЕ, %	OR	Cumulative Odds Ratio [CI % 95]
Консервативная терапия	20	8	40,0	1,0	0,318 [0,11–0,87]
ТСКПК	20	2	10,0	0,16	

Примечание. Мантеля — Хенцеля  $\chi^2 = 4,61$  ( $p = 0,034$ ) для линейного тренда. ЖЭ — желудочковые экстрасистолы.

Полиморфной желудочковой тахикардии типа пирует (Torsade de pointes), удлиненного корригированного по ЧСС интервала QT (QTc), эпизодов брадикардии до 40 уд./мин и асистолии более 1,5 с за весь период наблюдения не зарегистрировано.

Динамика желудочковых экстрасистол у пациентов с ДКМП после ТСК представлена в табл. 1.

При суточном мониторинге ЭКГ у всех больных были выявлены желудочковые экстрасистолы на всех этапах наблюдения. Через месяц контролируемого наблюдения у 5 (25,0%) пациентов были зарегистрированы групповые экстрасистолы (IVB класс по Lowп – Wolf), у 10 (50%) – мономорфные парные желудочковые экстрасистолы (IVA класса по Lowп – Wolf), у 3 (15,0%) пациентов – поли-топные желудочковые экстрасистолы (III класс по Lowп – Wolf), у 2 (10,0%) больных – частые мономорфные экстрасистолы, что позволило отнести их ко II классу по Lowп – Wolf. Больным с экстрасистолами III–V классов по Lowп – Wolf назначался амиодарон в дозе 400–600 мг/сут per os.

На третьем и шестом месяцах посттрансплантационного периода желудочковые экстрасистолы V класса по Lowп – Wolf верифицировались у 1 (5,0 и 5,3%) пациента, однако после шестого месяца они не регистрировались. К концу контролируемого наблюдения общее количество случаев экстрасистол IVB класса по Lowп – Wolf уменьшилось с 45,0 до 25,0% на первом месяце наблюдения, до 10,0% – до третьего месяца, оставаясь на постоянном уровне до конца проспективного наблюдения. Количество желудочковых экстрасистол IVA класса по Lowп – Wolf варьировало от 40,0 (до начала исследования) до 50,0% на первом

месяце, 15,0 и 10,5% – на третьем и шестом, достигая 17,6% к 18 мес.

Таким образом, к концу проспективного периода наблюдения после ТСКПК у больных с ДКМП было зафиксировано уменьшение относительного количества желудочковых экстрасистол высоких градаций, составляющих повышенный риск возникновения фатальных аритмологических событий. Исключение составили два пациента, у которых верифицировано повышение желудочковых экстрасистол до V класса по Lowп – Wolf, в дальнейшем они были отнесены к группе кардиальной летальности. Для анализа вероятности повышения класса желудочковых экстрасистол в исследуемой группе мы сравнили полученные данные с результатами холтеровского мониторирования 20 пациентов, которые получали только консервативную терапию (табл. 2).

Учитывая полученные данные, можно утверждать, что сама процедура ТСКПК при ДКМП не повышала риск развития желудочковых экстрасистол. Однако наличие ДКМП само по себе является проаритмогенным состоянием для пациентов. Данные анализа холтеровского мониторирования свидетельствуют об уменьшении аритмогенной активности миокарда через 18 мес наблюдения после ТСКПК в сочетании с медикаментозным лечением, что подтверждалось уменьшением относительного количества и класса прогностически неблагоприятных желудочковых событий (III–V классы по Lowп – Wolf). Негативных последствий ТСКПК, включая проаритмогенез, зарегистрировано не было, что может свидетельствовать о безопасности этого класса СК в долгосрочном наблюдении.

#### Список литературы

1. Диагностический алгоритм и тактика ведения больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии / Л. И. Ризун, Г. Д. Коваль, Е. Ю. Ван [и др.] // Буковинський медичний вісн.— 2016.— Т. 20, № 2 (78).— С. 130–137.
2. Современный взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности / А. Г. Булгак, Ю. П. Островский, Л. В. Рачок [и др.] // Кардиология в Беларуси.— 2009.— № 3 (04).— С. 114–123.
3. Nicolini F. Alternatives to transplantation in the surgical therapy for heart failure / F. Nicolini, T. Gherli // Eur. J. of Cardio Thoracic Surgery.— 2009.— Vol. 35, № 2.— P. 214–228.
4. Bolli R. Current status of cell therapy for non-ischaemic cardiomyopathy: a brief overview / R. Bolli, Sh. Ghafghazi // Eur. Heart J. — 2015.— Vol. 36, Iss. 42 (7).— P. 2905–2908.— doi: org/10.1093/eurheartj/ehv454
5. Hao M. Cell Therapies in Cardiomyopathy: Current Status of Clinical Trials / M. Hao, R. Wang, W. Wang // Hindawi Analytical Cellular Pathology.— 2017.— Article ID 9404057.— 20 p.— doi: org/10.1155/2017/9404057
6. Dose Comparison Study of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients with Ischemic Cardiomyopathy (The TRIDENT Study) // Circulation Research.— 2017.— November 10.— P. 1279–1290.
7. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial / J. M. Hare, J. E. Fishman, G. Gerstenblith [et al.] // JAMA.— 2012.— Vol. 308.— P. 2369–2379.— doi: 10.1001/jama.2012.25321
8. Transcatheter transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: Results of the topcare-CHD registry / B. Assmus [et al.] // Circ. Res.— 2007.— Vol. 100.— P. 1234–1241.
9. Stem Cells Transplantation in Myocardial Tissue Induces Pro-Arrhythmic Effects and Promotes 4 Reperfusion. Comparison between Intramyocardial and Intravenous Approach / R. Vertti, J. Moran-Martinez, F. Gonzalez-Galarza [et al.] // J. Genet. Syndr. Gene Ther.— 2015.— Vol. 6.— P. 266.— doi: 10.4172/2157-7412.1000266
10. Menasché P. Stem Cell Therapy for Heart Failure Are

- Arrhythmias a Real Safety Concern? / P. Menasché // Circulation.— 2009.— Vol. 119.— P. 2735–2740.
11. Arrhythmia in Stem Cell Transplantation / S. Almeida, R. Skelton, S. Adigopula [et al.] // Card. Electrophysiol. Clin.— 2015.— Vol. 7 (2)— P. 357–370.— doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.012
12. 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) / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. — 2016.— Vol. 37.— P. 2129–2200.

**ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ  
У ХВОРИХ НА ДИЛЯТАЦІЙНУ КАРДІОМІОПАТІЮ НА РОЗВИТОК АРИТМІЙ  
У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ**

А. В. ГАБРИЄЛЯН

Проведено аналіз впливу трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на розвиток аритмій у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. Показано, що застосування зазначеної клітинної терапії у комплексному лікуванні пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією не призводить до розвитку тяжких аритмологічних ускладнень у віддалені терміни спостереження.

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

**EFFECT OF CORD BLOOD STEM CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH DILATED  
CARDIOMYOPATHY ON ARRHYTHMIA DEVELOPMENT IN LONG-TERM PERIOD**

A. V. GABRIYELYAN

The effect of cord blood stem cells transplantation in the patients with dilated cardiomyopathy on arrhythmia development has been analyzed. It has been proven that using the cord blood stem cells in treatment of the patients with dilated cardiomyopathy did not result in severe arrhythmia complications within the long-term time period.

*Key words:* dilated cardiomyopathy, stem cells, heart failure, arrhythmia.

Поступила 23.01.2019