

КЛІТИННА ТЕРАПІЯ ПРИ УРАЖЕННЯХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ. СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Якушев А.В.¹, Доманський Т.М.¹, Шаблій В.М.²

¹ДУ Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ, Україна

²Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ, Україна

Ключові слова: серцева недостатність, стовбурові клітини, трансплантація, захворювання серцево-судинної системи, клітинна терапія.

На сьогоднішній день однією з масштабних проблем охорони здоров'я є захворювання серцево-судинної системи (ССС). Серцева недостатність (СН) є обов'язковою складовою кінцевої стадії більшості захворювань ССС і, як правило, вказується як додатковий діагноз. У консенсусі Американської асоціації серця (АНА) 2008 року, присвяченому профілактиці СН, зазначено, що проблема СН має високий пріоритет через значну захворюваність та смертність [1]. Приблизно, 40% пацієнтів, госпіталізованих з приводу СН впродовж першого року, помирають або вимагають повторної госпіталізації [1]. Понад 50% усіх хворих з СН помирають впродовж 4 років, а 8-річна смертність від СН становить 80% у чоловіків та 70% у жінок.

Поширеність СН у загальній популяції достеменно не відома, але, в середньому, оцінюється як 2-3% [1]. Приблизно, така ж кількість людей має асимптомну дисфункцію ЛШ. У рамках Фремінгемського дослідження, було показано, що ризик розвитку СН після 40 років сягає 21% у чоловіків та 20% у жінок (D.M Lloyd-Jones et al., 2002). Згідно Роттердамського дослідження ризик СН в осіб старше 55 років становить 33% у чоловіків та 28,5% у жінок (G.S. Bleumink et al., 2004). Серед учасників програми Medicare СН є основною причиною госпіталізації. СН частіше зустрічається в осіб після 65 років [2, 3]. Очікується, що до 2030 року поширеність СН збільшиться вдвічі [1]. Ці числа чітко показують нам, що в даний час СН досягла того соціально-економічного значення, на яке вже необхідно звертати увагу.

На сьогодні існує ціла низка схем фармакологічного лікування серцевої недостатності. Проте, при деяких формах СН консервативного лікування виявляється недостатньо. Основні підходи до лікування важких форм серцевої недостатності та виражених порушень скорочувальної функції міокарду базуються на нефармакологічних заходах [4]. Ці заходи направлені на: розвантаження серця (пристрої допоміжного кровообігу); оптимізацію скорочення і розслаблення міокарду (ресинхронізація шлуночків); хірургічне відновлення геометрії камер серця (Surgical Ventricular Restoration); відновлення уражених клапанів [5, 6]. Проте, навіть ці методи, в переважній більшості випадків, лише тимчасово покращують стан хворого. Можна стверджувати, що існуючі на сьогодні

методи лікування СН є недостатньо ефективними для хворих з її важкими стадіями. Єдиним радикальним методом лікування залишається трансплантація серця. Однак, застосування цієї методики суттєво обмежене через брак донорів, необхідність тривалої імуносупресії, низку морально-етичних та фінансових питань [7]. А отже, ця категорія хворих потребує пошуку альтернативних методик лікування хронічної СН (ХСН). На думку деяких авторів [Orlic D., 2001; Condorelli G., 2001], перспективним альтернативним напрямком в лікуванні ХСН є клітинна терапія.

В зв'язку з цим **метою роботи** ми визначили аналіз даних про ефективність клінічного застосування стовбурових клітин у пацієнтів з захворюваннями ССС.

Стовбурові клітини (СК) мають здатність до мультипотенції, швидкого самооновлення та тривалого перебігу клітинного циклу [8]. Ці якості роблять можливим диференціацію СК в будь-яку клітину своєї лінії при потрапленні під вплив відповідного мікрооточення. Для хворих з ІХС та ХСН це означає диференціацію трансплантованих СК в залежності від мікрооточення та потреб серцевого м'язу. Результати експериментальних та клінічних досліджень дозволили створити нову концепцію клітинної терапії. На сьогодні метою клітинної терапії є: збільшення продуктивності роботи міокарда, зменшення вираженості симптомів СН, запобігання прогресуванню СН, покращення якості життя та покращення виживаності пацієнтів [9, 10].

Оцінці ефективності клітинної терапії у хворих з СН було присвячено дослідження STAR-heart [10]. В дослідженні взяв участь 191 пацієнт. При цьому була показана позитивна динаміка таких показників: толерантність до фізичного навантаження, гемодинаміка лівого шлуночка, скорочувальна здатність міокарду, порушення процесів збудження та проведення.

Якість життя хворих з серцевою недостатністю переважна більшість дослідників оцінювали за спеціальними анкетами (SF-36, Seattle Angina Questionnaire, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). В ході досліджень було доведено значне покращення якості життя хворих після трансплантації СК (ТСК) [11].

Визначення толерантності до фізичного навантаження при дослідженні STAR-heart здійснювали за класифіка-

цією NYHA та за даними велоергометрії. Так, до ТСК, середній функціональний клас групи пацієнтів складав – $3,22 \pm 0,7$. Після ТСК через 3 місяці – $2,25 \pm 0,7$, а через 12 місяців – $2,1 \pm 0,7$, що є суттєвим, для даного контингенту хворих. Пікове поглинання кисню збільшилось в середньому на 11 %, а ергометричний поріг зріс на 15,2 % через 3 місяці після ТСК [10]. Зменшення функціонального класу за NYHA було доведено і під час інших досліджень [11]. Для визначення порогу толерантності до фізичного навантаження в цих дослідженнях використовували тредміл-тест за протоколом Bruce, велоергометрію та пробу з 6-хвилинною ходою. Було встановлено, що після ТСК у хворих з СН значно зростає толерантність до фізичного навантаження [11]. За даними дослідження C-CURE, середня дистанція, яку проходили хворі під час проби з 6-хвилинною ходою, через 6 місяців після ТСК, збільшилась з 15 ± 20 м до 62 ± 18 м [12].

Гемодинаміка лівого шлуночка також покращилась у пацієнтів після ТСК. Так, за даними дослідження STAR-heart, середній серцевий індекс в стані спокою після ТСК збільшився на 22,2 %, в порівнянні зі станом до ТСК. Середня фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка зросла на 0,22 % до 3 місяця і на 0,29 % до 12 місяця від моменту ТСК [10]. За даними інших досліджень (C-CURE), середня ФВ зросла майже на 7 % при використанні СК та фармакологічних засобів, що на 6,5 % більше ніж при монотерапії фармакологічними препаратами [12]. Показник середнього кінцевого систолічного об'єму (КСО) зменшився на 10 % до 3 місяця і на 13 % до 12 місяця від моменту ТСК. Показник середнього кінцевого діастолічного об'єму (КДО) зменшився на 5,4 % до 3 місяця і залишився незмінним до 12 місяця від моменту ТСК [10]. За даними дослідження C-CURE, середній КДО зменшився на 35 % через 6 місяців після ТСК ($24,8 \pm 3,0$ мл проти $8,8 \pm 3,0$ мл) [12]. Збільшення ФВ лівого шлуночка, зменшення КСО і КДО також було засвідчено іншими авторами, як в експерименті [13], так і в клініці при дослідженні дії СК у пацієнтів з інфарктом міокарду [12, 14].

При дослідженні ефективності інтракоронарної трансплантації СК кісткового мозку пацієнтам з гострим інфарктом міокарду ряд авторів узагальнили результати 8 досліджень із залученням 725 пацієнтів. Встановлено, що ТСК призвела до підвищення середньої ФВ на 4,37 %, середній КДО лівого шлуночка зменшився на 5,71 мл, середній КСО лівого шлуночка зменшився на 8,94 мл. В ході дослідження CADUCEUS не було суттєвих змін ФВ, кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного розмірів лівого шлуночка, в порівнянні з контрольною групою [15].

Скорочувальна здатність міокарду покращилась внаслідок ТСК [15]. Середній нормалізований рівень систолічного викиду (MNSER) зріс на 9% через 3 місяці після ТСК. Показник середнього загального систолічного напруження стінки лівого шлуночка (Global end-systolic wall stress, $N \cdot m^2 \cdot 10^{-3}$) зменшився на 4,6 %. Показник середнього загального діастолічного напруження стінки лівого шлуночка (Global end-diastolic wall stress, $N \cdot m^2 \cdot 10^{-3}$) збільшився на 2 %. Середній індекс скоротливості (Psys/ESV, mmHg/mL) збільшився на 18,6 %. Середні розміри інфарктної ділянки зменшились на 11,4 % за даними од-

них авторів [10] і на 2,42 % за даними інших [16]. Зменшення розмірів інфарктної ділянки після ТСК та збільшення об'єму життєздатного міокарду було показано і рядом інших авторів [14, 15]. Покращення показників скорочувальної здатності міокарду після ТСК було доведено і під час інших досліджень [11, 17].

Порушення процесів збудження та проведення після ТСК зменшилась. Варіабельність серцевого ритму зменшилась на 20 %, а середній клас по Lowp зменшився з 2,49 до 1,96 [10].

Смертність, за даними дослідження STAR-heart, після ТСК зменшилась – 0,75 % в порівнянні з 3,68 % за рік в контрольній групі при середньому часі спостереження 4,6±1,4 роки [10]. Значне зменшення рівня смертності у пацієнтів після ТСК було доведено і при інших дослідженнях [16].

Окрім дослідження вітчизняних вчених продемонстрували, що клітинна терапія є ефективним доповненням існуючих методик лікування, але не може бути рекомендована в якості монотерапії [18].

Висновок.

Таким чином, низка клінічних досліджень довела ефективність використання трансплантації СК, у пацієнтів з ураженням серця та СН. Метою ТСК в цих дослідженнях було збільшення ефективності існуючих схем лікування захворювань ССС у пацієнтів з вираженими проявами СН.

В якості показів до проведення ТСК у хворих з вираженою СН можуть слугувати ряд критеріїв: високий ризик смерті, зниження якості життя, зменшення толерантності до фізичного навантаження, зниження показників гемодинаміки та скорочувальної здатності міокарду ЛШ, недостатня ефективність традиційних схем лікування СН.

Оцінка ефективності ТСК повинна ґрунтуватися на комплексному аналізі зміни прогнозованого ризику смерті (наприклад, за шкалою MAGGIC, що базується на ретроспективному аналізі результатів 30 досліджень з залученням 39372 пацієнтів з СН [19]); оцінки якості життя хворих з СН (за допомогою анкет SF-36 та Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire); визначенні порогу толерантності до фізичного навантаження (за допомогою велоергометрії та проби з 6-хвилинною ходою). Внутрішньосерцева гемодинаміка та скорочувальна здатність міокарду лівого шлуночка повинна оцінюватися за: ФВ, КДО, КСО, ступенем клапанної регургітації, товщиною стінок ЛШ, показниками сегментарного скорочення.

Покращення, виявлені під час застосування ТСК можуть бути використані як основа для оцінки ефективності ТСК у даній категорії хворих.

Рецензент: д.мед.н., професор В.Й.Сморжевський

ЛІТЕРАТУРА

1. K. Dickstein. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; Vahanian A., Camm J., De Caterina R. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of

- the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. – *Eur Heart J*, 2008. – 29 (19): P. 2388-442.
2. D. Schocken. et al. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group / Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C. – *Circulation*. – 2008. – 117; P. 2544-2565.
3. W. Rosamond. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / Rosamond W. – *Circulation*, 2008. – 117: P. 25-146.
4. B.E. Strauer. Stem Cell Therapy in Perspective / Strauer B.E., Kornowski R. *Circulation*, 2003 – 107 – P. 929-934.
5. JM Hare. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure / Hare JM. *N Engl J Med*, 2002 – 346 – P. 1902–1905.
6. I. Gregoric. Surgical treatment of congestive heart failure / Gregoric I, Frazier OF, Couto WJ. *Congest Heart Fail*, 2002. – 8 – P.214–219.
7. K. Anastasiadis. Cells and pumps: Mechanical support and cellular therapy emerge as a realistic alternative to heart transplantation / Anastasiadis K., Antonitsis P. *Hippokratia*, 2012. – 16(4) – P. 292-293.
8. Moore Kateri. Stem Cells and Their Niches / Moore Kateri A., Lemischka Thor. *Science*, 2006 – 311: P. 1860-1865.
9. Peter Oettgen. Cardiac Stem Cell Therapy Need for Optimization of Efficacy and Safety Monitoring / Oettgen P. *Circulation*, 2006. – 114: P. 353-358.
10. B.E. Strauer. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study / Strauer B.E., Yousef M., Schannwell C.M. *European Journal of Heart Failure*, 2010. – 12 – P. 721–729
11. Bone Marrow Stem Cell Treatment for ischemic Heart Disease in Patients with No Option of revascularization: A Systemic Review and Meta-Analysis. [електронний ресурс] / Sheila A. Fisher S.A., Dorÿe C., Brunskill S.J. // Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686792>.
12. J. Bartunek. The C-CURE (Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure) Multicenter Randomized Trial With Lineage-Specified Biologics / Bartunek J., Behfar A., Dogatabadi D. *JACC*, 2013. – Vol. 61 – P. 2329 – 2338.
13. M.J. Lovell. Bone marrow mononuclear cells reduce myocardial reperfusion injury by activating the PI3K/Akt survival pathway / Lovell M.J., Yasin M, Lee KL. *Atherosclerosis*, 2010. – 213(1): P. 67-76.
14. Long-Term Effects of Autologous Bone Marrow Stem Treatment in Acute Myocardial Infarction^ Factors That May Influence Outcome. [електронний ресурс] / Clifford D.M., Fisher S.A., Brunskill S.J. // Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360027/>
15. R. Makkar. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial / Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K. *Lancet*, 2012 – Vol. 379 – P. 895 – 904.
16. Chunyu Zhang. Ef?cacy and safety of intracoronary autologous bone marrow-derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up / Chunyu Z., Aijun S., Shuning Z. *Clin. Cardiol*, 2010 – 33 – 6 – P. 353–360.
17. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. [електронний ресурс] / Rendon M., Brunskill S, Dorÿe C // Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843721>
18. Пат. 43994 Україна. Спосіб лікування хворих на рефрактерну стенокардію / В. К. Гринь, С. І. Естрін, Т. В. Кравченко, О. М. Денисова, А. Г. Попандопуло, А. О. Ковальчук – Опубл. 10.09.09, Бюл. № 17.
19. S. Pocock. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) / Pocock S., Ariti C., McMurray J. *Eur Heart J*, 2012. – 34 (19): P. 1404-1413.

**КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Якушев А.В.¹, Доманский Т.Н.¹, Шаблій В.М.²

¹ГУ Национальный институт хирургии
и трансплантологии им. А.А.Шалимова НАМН
Украины, Киев, Украина

²Институт молекулярной биологии и генетики
НАН Украины, г. Киев, Украина

В обзоре проведен анализ современного состояния нового направления в лечении заболевания сердечно-сосудистой системы – клеточной терапии. На основании многочисленных исследований продемонстрирована эффективность трансплантации стволовых клеток в комплексе лечения пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда. Указано, что для объективной оценки клинической эффективности клеточной терапии должен использоваться комплекс параметров, которые позволяют оценить риск смерти, качество жизни, толерантность к физической нагрузке, динамику внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда. Обзор содержит 19 ссылок.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, стволовые клетки, заболевание сердечнососудистой системы, трансплантация, клеточная терапия.

**CELL THERAPY IN PATIENTS WITH
CARDIOVASCULAR DISEASES. CURRENT STATE
OF PROBLEMS AND FUTURE POSSIBILITIES**

A. Yakushev¹, T. Domanskiy¹, V. Shabliy²

¹Shalimov's National institute of surgery and
transplantology of National Academy of Medical
Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Institute of genetics and molecular biology
of National Academy of Sciences of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

In this review we have analyzed the current state of stem cell therapy as a new direction in the treatment of the cardiovascular system diseases. Based on numerous studies we have shown the efficacy of stem cell transplantation in the complex treatment of patients with decreased myocardial contractility function. It has been demonstrated that for an objective assessment of the clinical efficacy of cell therapy should be used parameters that allow us to estimate the risk of death, quality of life, exercise tolerance, dynamic intracardiac hemodynamics and myocardial contractile function. Review contains 19 links.

Keywords: heart failure, stem cells, cardiovascular diseases, transplantation, stem cell therapy.