

О. Ю. Усенко, А. В. Якушев, А. А. Стасенко, М. В. Костилов, Р. В. Салютін, В. Ф. Оніщенко

*Державна установа “Інститут хірургії та трансплантології
ім. О. О. Шалімова НАМН України”, 03680 Київ*

ОЦІНКА ЗМІН ІМУННОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ З РЕФРАКТЕРНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МОНОНУКЛЕАРНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ ТА ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ АКТИВАЦІЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ TORCH-ІНФЕКЦІЇ

(Представлено чл.-кор. НАМН України В. В. Лазоришинцем)

Робота присвячена виявленню можливих змін імунного статусу та активації персистуючої TORCH-інфекції у пацієнтів, яким з метою лікування рефрактерної серцевої недостатності в комплексі медикаментозної терапії було проведено трансплантацію мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові (ТМСК ПК). При оцінці прозапальних систем за рівнем макрофагального медіатора запалення — ІЛ-6 — встановлено підвищену його концентрацію до ТМСК ПК, що свідчило про переважання прозапальних впливів. На 3-6 місяці після ТМСК ПК концентрація ІЛ-6 знизилась до нормальних величин, але через 9 місяців після ТМСК ПК зареєстровано збільшення концентрації ІЛ-6, що свідчило про реактивацію запальних процесів. Концентрації протизапального ІЛ-10 та основного фактора активації T-лімфоцитів — ІЛ-2 — весь термін спостереження були співставні з аналогічними в контрольній групі здорових донорів, що свідчило про відсутність порушень імунного статусу внаслідок ТМСК ПК та низьку імуногенність даного типу стовбурових клітин. Клітинні фактори вродженого імунітету до ТМСК ПК характеризувалися підвищеною метаболічною активністю нейтрофільних гранулоцитів порівняно з референтними значеннями, отриманими для групи здорових донорів. Нормалізація та відсутність достовірних розбіжностей рівня клітинних факторів на період 3 та 6 місяців після ТМСК ПК, в порівнянні з референтними значеннями, свідчило про низький рівень імуногенності МСК ПК. Жодного випадку маніфестації персистуючої вірусної TORCH-інфекції весь термін спостереження до 9 місяців зареєстровано не було, що може свідчити про низький ризик розвитку даного ускладнення при використанні МСК ПК.

Ключові слова: рефрактерна серцева недостатність, пуповинна кров, стовбурові клітини, вірусна інфекція.

На сьогоднішній день лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається найбільш актуальною пробле-

мою системи охорони здоров'я [25]. Поширеність серцевої недостатності (СН) у світі становить 2-3 % і продовжує зростати [7]. Незважаючи на певні

О. Ю. Усенко — директор інституту, керівник відділу хірургії стравоходу та реконструктивної гастроентерології, д.м.н., професор
М. В. Костилов — перший заступник директора інституту з наукової та організаційної роботи, керівник відділу променевої діагностики, д.м.н.

Р. В. Салютін — заступник директора інституту з лікувальної роботи, д.м.н.

Відділення трансплантації серця та кардіохірургії

В. Ф. Оніщенко — с.н.с., к.м.н.

А. В. Якушев — лікар-хірург (yakushevandriy@gmail.com)

А. А. Стасенко — с.н.с. лабораторії імунології, д.б.н.

© О. Ю. Усенко, А. В. Якушев, А. А. Стасенко, М. В. Костилов, Р. В. Салютін, В. Ф. Оніщенко, 2015.

успіхи у зниженні смертності від СН, частота госпіталізацій, пов'язаних з нею, залишається високою, а темпи повторної госпіталізації підвищуються [15].

Методи лікування СН, що існують на сьогоднішній день, спрямовані в основному на симптоматичне лікування та підтримку скоротливої функції серця і не вирішують повністю проблему СН, особливо при її рефрактерній формі [12]. Крім того, прогресування СН у значної частини хворих призводить до необхідності виконання трансплантації серця. Проте існує низка причин, пов'язаних з хронічним дефіцитом донорських органів, що обмежує кількість операцій з трансплантації серця та, відповідно, зумовлює чергу пацієнтів на листі очікування донорського органу. Ці обставини призводять до високого рівня смертності пацієнтів з рефрактерною формою СН та обґрунтовують необхідність пошуку альтернативних методів лікування СН.

Одним з перспективних (але недостатньо досліджених) підходів до лікування рефрактерної СН є клітинна терапія. Як і будь-яка інша трансплантативна методика, трансплантація стовбурових клітин (ТСК) несе певний ризик виникнення специфічних ускладнень та побічних явищ, серед яких особливе клінічне значення має активізація персистоючої вірусної інфекції на фоні зміненого імунного статусу реципієнта.

Так, за даними деяких авторів, цитомегаловірусна інфекція є головною причиною захворюваності та смертності хворих після аlogenної ТСК [24]. Рядом інших дослідників показана можливість реактивації вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ) внаслідок аlogenної ТСК [10] та провідна роль реактивованого вірусу в розвитку лімфопролиферативних захворювань [29]. *F. Zallio* та співавт. було продемонстровано взаємозв'язок реактивації ВЕБ та реактивації цитомегаловірусної інфекції у реципієнтів СК [34], а також поєднаний негативний вплив на прогноз та перебіг післятрансплантативного періоду у реципієнтів аlogenних гематопетичних СК. Для даного типу СК *S. Herberts* та співавт. показали можливість і підвищений ризик реактивації вірусу простого герпесу (ВПГ) 1 типу [15]. В популяційних дослідженнях було доведено вплив цитомегаловірусу (ЦМВ), ВЕБ та ВПГ 1 типу на прогресування ІХС та, відповідно, СН [11]. Роль персистоючої вірусної інфекції як однієї з етіологічних причин розвитку атеросклерозу та ІХС, а також інфаркту міокарда на фоні можливих змін імунного статусу хворих активно дискутується і іншими дослідниками [1, 11, 19]. Діагностично значуще підвищення сироваткового рівня антитіл *IgG* до ВПГ 1, 2 типу або токсоплазм (*Toxoplasma gondii*, ТГ), а також серопозитивність за кількома патогенами *TORCH*-групи — ТГ, вірус краснухи

(ВК), ЦМВ, ВЕБ, ВПГ 1 і 2 типу — пов'язують з прогресуванням ІХС [4].

Реактивація персистоючої вірусної інфекції, в тому числі *TORCH*-інфекції, при ТСК у реципієнта в значній мірі залежить від походження СК, що трансплантуються, та, відповідно, від вираженості імунологічної несумісності. Рядом авторів було показано низьку імуногенність СК пуповинної крові (ПК) [22], проте даних щодо можливого впливу даного типу СК на імунний статус та можливість реактивації персистоючої вірусної інфекції у пацієнтів з рефрактерною СН залишається недостатньо.

Метою роботи було дослідити зміни імунного статусу та можливість активації персистоючої *TORCH*-інфекції у хворих з рефрактерною СН після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові (ТМСК ПК).

Обстежувані та методи. Аналіз перебігу післятрансплантативного періоду проведено в 11 хворих з рефрактерною СН, яким з метою відновлення зниженої скоротливої здатності міокарда внутрішньовенно вводили клітинний препарат "Кріоконсервована пуповинна кров людини". Препарат містив популяцію СК, яка була виділена з ПК людини та законсервована при температурі $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Кількість ядровмістних клітин у введених препаратах становила від $0,89 \cdot 10^9$ до $0,95 \cdot 10^9$, кількість мононуклеарних клітин була від $0,49 \cdot 10^9$ до $0,52 \cdot 10^9$, $CD34^+$ клітин — не менше $(1,0 \pm 0,01) \cdot 10^3$.

Хворих обстежували до та, через 1, 3, 6 та 9 місяців після ТМСК ПК.

Рівень ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові 11 хворих та 14 донорів (контрольна група) визначали імуноферментним методом, в якому використовувалась пероксидаза хрину як індикаторний фермент (набори фірми "Вектор-Бест", Новосибірськ).

Концентрацію імуноглобулінів класів *G* та *M* (*IgG*, *IgM*) до складових *TORCH*-інфекції (ТГ, ЦМВ, ВЕБ, ВПГ 1, 2 типів, ВК) у сироватці крові хворих з СН визначали імуноферментним методом [2]. Для дослідження фагоцитозу стан бактерицидних пероксидазних систем клітини, що корелював з утворенням супероксидних радикалів, визначали за активністю відновлення формазану в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ) [3].

Достовірність відмінностей середніх величин для двох вибірок визначали за *t*-критерієм Стьюдента. Для оцінки різниці між двома вибірками змін рівня *IgG* використовували непараметричний *U*-критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні.

Результати та їх обговорення. До ТМСК ПК стан хворих характеризувався симптомами СН, що проявлялися ФК СН за *NYHA* до $3,25 \pm 0,45$ та

підвищеним рівнем маркерів СН *NT-proBNP* до (2370,3 ± 448,9) нг/л, а також істотним зниженням якості життя (за анкетною *SF-36* та шкалою *MLHFQ*), значним порушенням скоротливої здатності міокарда ЛШ — ФВ становила (25,3 ± 6,9) %. При цьому традиційна консервативна терапія була недостатньо ефективною.

ТМСК ПК в комплексі консервативного лікування дала змогу покращити систолічну функцію ЛШ (ФВ у післятрансплантаційному періоді становила 28-35 %), зменшити прояви СН, а саме: покращити ФК СН за *NYHA* до 2,0, покращити як фізичний так і психологічний компоненти здоров'я (за анкетною *SF-36*) та знизити бали негативної оцінки якості життя за анкетною *MLHFQ*.

До ТМСК ПК у сироватці крові хворих була істотно підвищена концентрація прозапального цитокіну (ІЛ-6), що могло свідчити про переважання прозапальних впливів і узгоджується з даними інших дослідників [30, 31]. Через 1 міс після ТМСК ПК концентрація ІЛ-6 в сироватці крові хворих на СН залишалася підвищеною. Через 3 міс після ТМСК ПК концентрація ІЛ-6 в сироватці крові хворих з СН значно знизилася до рівня нормальних величин, що, на нашу думку, свідчило про затухання запальних процесів. Через 6 міс після ТМСК ПК концентрація ІЛ-6 в сироватці крові хворих залишалася на нормальних величинах здорових людей. Але через 9 міс після ТМСК ПК концентрації ІЛ-6 у сироватці крові хворих істотно підвищилася, що може свідчити про рецидив запальних процесів (табл. 1).

У ході проведеного порівняльного аналізу було встановлено, що концентрація протизапального ІЛ-10 у сироватці крові хворих до ТМСК ПК була співставною з аналогічною в контрольній групі здорових донорів. В динаміці процесу спостереження протягом 9 міс після ТМСК ПК концентрація ІЛ-10 в сироватці крові хворих достовірно не змінювалась і не відрізнялась від концентрації у здорових осіб і концентрації в дотрансплантаційному періоді. Концентрація основного фактора активації *T*-лімфоцитів — ІЛ-2 — протягом всього післятрансплантаційного періоду залишалася в межах нормальних значень і була співставною з концентрацією ІЛ-2 у донорів (див. табл. 1). Нормальні концентрації ІЛ-2 та ІЛ-10 у динаміці післятрансплантаційного періоду могли свідчити про відсутність порушень імунного статусу внаслідок ТМСК ПК та низьку імуногенність даного типу СК.

Результатом активації та переважання прозапальних реакцій були зміни рівня клітинних факторів вродженого імунітету (табл. 2). До ТМСК стан імунітету у хворих характеризувався підвищеною метаболічною активністю нейтрофільних гранулоцитів (НГ) крові в спонтанному (Сп) та стимульованому (Ст) НСТ-тестах при зниженому показнику резерву (ПР) та підвищеними фагоцитарними показниками порівняно зі значеннями, отриманими для групи донорів.

У кінці 1 місяця після ТМСК ПК метаболічна активність НГ крові в Сп НСТ-тесті достовірно не змінювалась порівняно з даними до ТМСК ПК — (55,3 ± 9,1) % та (61,3 ± 2,9) %, відповідно, тоді як в

Таблиця 1
Зміни концентрації ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці хворих з рефрактерною СН після ТМСК ПК, нг/л ($M \pm m$)

Цитокін	Донори ($n = 14$)	До ТМСК ПК ($n = 11$)	Термін після ТМСК ПК ($n = 11$)			
			1 міс	3 міс	6 міс	9 міс
ІЛ-2	2,9 ± 1,2	3,6 ± 2,8	3,2 ± 0,6	2,7 ± 0,6	2,6 ± 0,5	2,2 ± 0,4
ІЛ-6	2,0 ± 0,8	14,7 ± 6,1*	15,1 ± 2,0*	2,5 ± 1,4 ^α	1,5 ± 0,3 ^α	10,2 ± 4,3 ^{βγ}
ІЛ-10	5,0 ± 0,7	5,7 ± 1,8	5,2 ± 1,7	5,0 ± 0,7	7,2 ± 1,7	6,2 ± 2,8

Примітки: * — $P < 0,001$ порівняно з групою донорів, ^α — $P < 0,001$ порівняно з до ТМСК ПК, ^α — $P < 0,001$ порівняно з 1 міс після ТМСК ПК, ^β — $P < 0,001$ порівняно з 3 міс після ТМСК ПК, ^γ — $P < 0,001$ порівняно з 6 міс після ТМСК ПК.

Таблиця 2
Метаболічна і поглинальна активність нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих з рефрактерною СН після ТМСК ПК ($M \pm m$)

Показник	Донори ($n = 14$)	До ТМСК ПК ($n = 11$)	Термін після ТМСК ПК ($n = 11$)			
			1 міс	3 міс	6 міс	9 міс
Сп НСТ, %	10,0 ± 1,0	61,3 ± 2,9*	55,3 ± 9,1*	65,7 ± 5,2*	54,0 ± 6,0*	37,0 ± 13,0*#
Ст НСТ, %	26,3 ± 3,1	72,0 ± 1,5*	64,0 ± 3,6* ^α	70,7 ± 2,7*	66,0 ± 12,0*	58,0 ± 4,0*#
ПР, %	16,3 ± 3,1	10,7 ± 1,7*	9,3 ± 4,8	8,0 ± 5,0	12,0 ± 6,0	21,0 ± 13,0
ФІ, %	59,2 ± 2,9	75,0 ± 4,0*	74,0 ± 3,0*	69,2 ± 1,1*	65,5 ± 22,5	49,0 ± 10,0 ^{αβγ}
ФЧ	1,7 ± 0,1	4,8 ± 5,0	5,1 ± 0,6*	4,3 ± 0,5*	3,2 ± 1,1*	2,3 ± 0,3 ^{αβ}

Примітки: * — $P < 0,001$ порівняно з групою донорів, ^α — $P < 0,05$ порівняно з до ТМСК ПК, ^α — $P < 0,05$ порівняно з 1 міс після ТМСК ПК, ^β — $P < 0,05$ порівняно з 3 міс після ТМСК ПК, ^γ — $P < 0,05$ порівняно з 6 міс після ТМСК ПК.

Ст НСТ-тесті спостерігали достовірне ($P < 0,05$) зниження метаболічної активності НГ крові від $(72,0 \pm 1,5) \%$ до $(64,0 \pm 3,6) \%$. Фагоцитарні показники НГ крові в кінці 1 місяця після ТМСК ПК не відрізнялися від показників до ТМСК ПК: фагоцитарний індекс (ФІ) становив $(75,0 \pm 4,0) \%$ та $(74,0 \pm 3,0) \%$, відповідно.

Через 3 міс після ТМСК ПК не відзначено достовірних змін значень клітинних факторів вродженого захисту організму, як метаболічної (в Сп та Ст НСТ-тестах), так і поглинальної (ФІ та ФЧ) активності НГ крові порівняно з до ТМСК ПК. Через 6 міс після ТМСК ПК зберігались підвищені рівні метаболічної активності НГ крові в Сп та Ст НСТ-тестах, що відповідало показникам до ТМСК ПК. ФІ НГ крові достовірно не змінювався, тоді як ФЧ мало тенденцію до зменшення. Через 9 міс після ТМСК ПК спостерігали достовірне зменшення метаболічної активності в Ст НСТ-тесті та зменшення поглинальної активності НГ крові (ФІ та ФЧ).

Підвищення метаболічної активності НГ крові у хворих у післятрансплантаційному періоді ми пов'язуємо з вищезазначеним вивільненням прозапальних цитокінів, що активують НГ крові. Крім того, відновлення кардіоміоцитів також супроводжується (опосередковується) активацією цитокінів і клітин запалення в міокарді. За даними деяких дослідників, стимуляція прозапальних медіаторів і лейкоцитів відіграє вирішальну роль при фагоцитозі і видаленні некротизованих клітин і матриксних уламків пошкодженого міокарда та в забезпеченні відновлення і утворення рубця [21]. Нещодавні дослідження продемонстрували, що мезенхімальні СК продукують імуномодуючі цитокіни у відповідь на запальні молекули. Мезенхімальні СК перехресно "розмовляють" з компонентами імунної системи і виявляють механізми анти- та прозапальних ефектів [6].

Отже, достовірне зниження метаболічної активності НГ крові через 1 міс після ТМСК ПК, порівняно з до трансплантації свідчить про зменшення активації НГ крові у відповідь на додаткове антигенне навантаження, яке ми пов'язуємо з імуномодуючою дією цитокінів, що продукуються мезенхімальними СК. Відсутність істотних достовірних змін клітинних факторів вродженого імунітету у період від 3 до 6 міс після ТМСК ПК можна розцінювати як фактичний доказ неімунності ТМСК ПК, що співпадає з даними інших дослідників [26]. Крім того, мезенхімальні СК, що отримані з ПК людини, можуть сприяти ангиогенезу і пригнічувати запалення [18]. Достовірне зменшення метаболічної активності в Ст-НСТ-тесті та поглинальної активності НГ крові (ФІ та ФЧ) на 9 місяці після ТМСК ПК відображало переважання

прогизапальних процесів над реактивованими (про що свідчило підвищення рівня ІЛ-6 на 9 міс спостереження) прозапальними впливами.

Відповідно до відомих численних даних про підвищення ризику реактивації персистуючої вірусної інфекції на фоні змін імунного статусу, а також даних стосовно впливу TORCH-інфекції на скоротливий міокард [9, 16, 32, 33], до ТМСК ПК та на всіх етапах післятрансплантаційного періоду разом з клінічним дослідженням хворим було проведено імунологічне визначення рівня IgM та IgG до збудників групи TORCH-інфекції (табл. 3).

Таблиця 3
Серостатус хворих з рефрактерною СН ($n = 20$)

Вірусний агент	Ig M		Ig G			
	Негативний	Позитивний	Негативний	Сумнівний	Позитивний	Сильно позитивний
Цитомегаловірус (ЦМВ)	20	0	2	1	15	2
Токсоплазмоз (ТТ)	20	0	4	3	10	3
Вірус краснухи (ВК)	20	0	2	2	5	11
Вірус Епштейна — Барр (ВЕБ)	20	0	4	0	0	16
Вірус простого герпесу (ВПГ 1, 2 типу)	20	0	6	0	9	5

Як видно з табл. 3, про перенесену раніше TORCH-інфекцію свідчив підвищений рівень пізніх антитіл (IgG). Так, до ЦМВ та ТТ-позитивні IgG мали 85 % та 80 % пацієнтів, відповідно. У 85 % хворих було виявлено IgG до ВК. Пізні антитіла до ВЕБ виявили у 80 % досліджень. У 70 % хворих під час імунологічного аналізу було виявлено позитивні рівні IgG до ВПГ 1 і 2 типу. Слід зазначити, що у 3 пацієнтів було одночасне істотне (до позитивного та сильно позитивного) підвищення рівня IgG до 5 видів TORCH-інфекції, у 9 пацієнтів — до 4 збудників, у інших 8 хворих було зареєстровано підвищення рівня IgG до 3 збудників TORCH-інфекції. Отримані дані не суперечать поглядам деяких авторів [5] про те, що перенесений вірусний міокардит є важливою причиною розвитку СН.

Наші дані узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що тяжкість хронічної СН у хворих на ІХС асоціюється зі ступенем вираженості імунної відповіді на ВПГ 1 типу і ЦМВ [1]. Проте, отримані результати не можна вважати переконливими доказами вірусної етіології важких форм СН в групі спостереження. Частота зареєстрованих випадків перенесеної вірусної інфекції не перевищує роз-

повсюдженість зазначених вірусних інфекцій в загальній популяції. ЦМВ інфекція виявляється у 60-70 % дорослого населення розвинених країн і, майже, у 100 % населення інших країн [14]. За даними літератури, до 1/3 населення світу є носіями ТГ [20], у тому числі в США серопозитивними є від 10,8 % [17] до 22,5 % [20] населення, а в центральній Європі поширеність її оцінюється як 20-60 % [23]. Серопозитивний статус до ВК зустрічається у 93,4 % людей світу [27], до ВЕБ — у 54,1-82,9 % населення [13], а до вірусів ВПГ 1, 2 типів — у 60-95 % популяції [8].

За весь період спостереження жодного клінічного випадку маніфестації TORCH-інфекції зареєстровано не було. Клінічні спостереження підтверджувались відсутністю змін рівнів *IgM* та *IgG*. У довільно обраній групі пацієнтів, які пройшли відповідне обстеження, аналізували титри антитіл у кінці 1, 3, 6 та 9-го місяців після ТМСК ПК.

Жодного випадку підвищення *IgM* до клінічно значущого рівня в групі спостереження зафіксовано не було. При дослідженні *IgM* у всіх спостереженнях у кінці 1, 3, 6 та 9-го місяців були отримані негативні результати. Результати визначення титрів антитіл (*IgG*) до ЦМВ, ТГ, ВК, ВЕБ, ВПГ 1, 2 типу та у хворих з СН до та після ТМСК ПК узагальнені в табл. 4.

З наведеної таблиці видно, що діапазон концентрації *IgG* до збудників TORCH-інфекції на всіх етапах спостереження знаходився у переважній більшості в широких межах чутливості методу дослідження. Можливо з цим пов'язано те, що при визначенні достовірності відмінностей середніх величин концентрації *IgG* за *t*-критерієм Стьюдента та *U*-критерієм Вілкоксона — Манна — Уїтні жодного випадку статистично значущих відмінностей з вихідним станом та між етапами спостереження не зафіксовано.

Як видно з табл. 4, у хворих з СН у динаміці лікування через 1 міс після ТМСК ПК антитіла (*IgG*) до ТГ та ВК були виявлені у збільшених концентраціях порівняно з вихідними величинами, тоді як до ЦМВ, ВПГ та ВЕБ — незначно знижувалися.

Концентрації *IgG* до ТГ та ВПГ у хворих на 3-9 міс після ТМСК ПК були дещо збільшені, а концентрації *IgG* до ЦМВ та ВЕБ на 6 міс і 9 міс — дещо зменшені. Незважаючи на встановлені коливання, достовірних відмінностей від вихідних величин за всіма складовими TORCH-комплексу не зафіксовано; жодного випадку переходу напівкількісного негативного рівня *IgG* в сумнівний або сумнівного в позитивний зафіксовано не було.

Неможливо виключити, що статистично незначущі коливання рівнів середніх значень *IgG* у кінці 1-го місяця могли бути зумовлені певною активацією імунної відповіді на інфекційний збудник після ТМСК ПК, що персистує в організмі.

Висновок

ТМСК ПК показала свою ефективність в комплексі консервативного лікування ХСН. Вищезначене підтверджувалось значним покращенням загального стану хворих; зменшенням проявів СН, оцінених суб'єктивно та за даними об'єктивних методів дослідження; вагомим підвищенням зниженої скоротливої здатності міокарда; істотним покращенням якості життя хворих та прогнозу перебігу СН.

МСК ПК спричинюють затухання запальних реакцій після трансплантації у терміни до 9 місяців спостереження; МСК ПК не притаманна імуногенність, що могла б спричинити порушення імунного статусу реципієнтів, які потребують специфічного лікування.

Інфікованість хворих з вираженою СН збудниками TORCH-інфекції не відрізняється від розповсюдженості зазначених вірусних інфекцій в загальній популяції. Після ТМСК ПК жодного випадку активації персистуючої вірусної інфекції не зареєстровано.

ТМСК ПК, в комплексі консервативного лікування СН, слід вважати безпечною з огляду на можливість активації персистуючої вірусної інфекції на фоні змін імунного статусу хворих на рефрактерну СН.

Таблиця 4
Концентрація антитіл (*IgG*) до ЦМВ, ТГ, ВК, ВЕБ і ВПГ 1, 2 типу у хворих з рефрактерною СН після ТМСК ПК, $n = 11$, МО/мл ($M \pm m$)

<i>IgG</i>	До ТМСК	Термін після ТМСК ПК			
		1 міс	3 міс	6 міс	9 міс
до ЦМВ	5,6 ± 5,3	4,4 ± 4,4	4,5 ± 4,7	4,8 ± 4,3	5,1 ± 4,9
до ТГ	74,2 ± 68,0	101,1 ± 78,7	92,5 ± 77,2	97,3 ± 75,3	93,8 ± 70,4
до ВК	131,1 ± 91,9	142,5 ± 63,5	148,4 ± 49,2	115,8 ± 87,8	158,3 ± 45,8
до ВЕБ	87,5 ± 34,9	73,6 ± 23,4	69,1 ± 32,4	72,9 ± 23,7	69,1 ± 32,4
до ВПГ 1 і 2 типів	5,5 ± 5,4	5,2 ± 5,0	6,5 ± 6,2	5,9 ± 4,9	7,5 ± 6,2

Примітка: МО — міжнародна одиниця, 1 МО = 2,4 нг.

Список використаної літератури

1. Лобзин Ю. В., Бойцов С. А., Филиппов А. Е. и др. Влияние респираторных инфекций на клиническое течение ишемической болезни сердца // *Клин. Мед.* — 2005. — № 11. — С. 22-26.
2. Сизякина Л. П., Андреева И. И. Справочник по клинической иммунологии. — Ростов н/Д: Феникс, 2005. — 448 с.
3. Шмелев В. И., Бумагина Т. К., Мутерев Ю. Г. К оценке теста восстановления нитросинего тетразолия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Лабор. дело.* — 1979. — № 9. — С. 524-528.
4. Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis // *Pak. J. Pharm. Sci.* — 2012. — 25, № 1. — P. 89-97.
5. Bao J. L., Lin L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NFκB pathway during acute viral myocarditis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2014. — 18, № 16. — P. 2349-2356.
6. Bernardo M. E., Fibbe W. E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation // *Cell. Stem. Cell.* — 2013. — 13, № 4. — P. 392-402.
7. Burkoff D. New heart failure therapy: the shape of things to come? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. — 122. — P. 421-423.
8. Chayavichitsilp P., Buckwalter J. V., Krakowski A. C., Friedlander Sh. // *Herpes simplex. Pediatr. Rev.* — 2009. — 30, № 4. — P. 119-129.
9. Cheng J., Ke Q., Jin Z. et al. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure // *PLoS Pathog.* — 2009. — 5. — doi: 0.1371/journal.ppat.1000427.
10. Clave E., Agbalika F., Bajzik V. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in allogeneic stem-cell transplantation: relationship between viral load, EBV-specific T-cell reconstitution and rituximab therapy // *Transplantation.* — 2004. — 77, № 1. — P. 76-84.
11. Clifford A., Hoffman G. S. Evidence for a vascular microbiome and its role in vessel health and disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2015. — 7, № 4. — P. 397-405.
12. Dickstein K., Vardas P. E., Auricchio A. et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association // *Europace.* — 2010. — 12, № 11. — P. 1526-1536.
13. Dowd J. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. Children Ages 6-19, 2003-2010 // *PLoS ONE.* — 8. — doi: 10.1371/journal.pone.0064921.
14. Fülöp T., Larbi A., Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections // *Front. Immun.* — 2013. — 4. — doi: 10.3389/fimmu.2013.00271.
15. Herberts C., Kwa M., Hermsen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J. Transl. Med.* — 2011. — 9. — doi: 10.1186/1479-5876-9-29.
16. *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis* / Eds: A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski et al. — Cambridge Univ. Press, 2007. — 1388 p.
17. Jones J. Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2007. — 77, № 3. — P. 405-410.
18. Liao W., Zhong J., Yu J. et al. Therapeutic benefit of human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in intracerebral hemorrhage rat: implications of anti-inflammation and angiogenesis // *Cell Physiol. Biochem.* — 2009. — 24, № 3-4. — P. 307-316.
19. Mendy A., Vieira E. R., Gasana J. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with premature cardiovascular diseases: a population-based cross-sectional study // *Atherosclerosis.* — 2013. — 231, № 1. — P. 18-21.
20. Montoya J. G., Liesenfeld O. Toxoplasmosis // *Lancet.* — 2004. — 363, № 9425. — P. 1965-1976.
21. Nathan C. Points of control in inflammation // *Nature.* — 2002. — 420, № 6917. — P. 846-852.
22. Omar R., Beroud J., Stoltz J. F. Umbilical cord mesenchymal stem cells: the new goldstandard for mesenchymal stem cell-based therapies? // *Tissue Eng. Part B Rev.* — 2014. — 20, № 5. — P. 523-544.
23. Pappas G., Roussos N., Falagas E. Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis // *Internat. J. Parasitol.* — 2009. — 39, № 12. — P. 1385-1394.
24. Pietersma F. L., Dorp S., Minnema M. C. et al. Influence of donor cytomegalovirus (CMV) status on severity of viral reactivation after allogeneic stem cell transplantation in CMV-seropositive recipients // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — 52, № 7. — P. e144-e148.
25. Roger V. L. Heart failure compendium. *Epidemiology of Heart Failure // Circulation Res.* 2013. — 113. — P. 646-659.
26. Shahrokhi S., Mena F., Alimoghaddam K. et al. Insights and hopes in umbilical cord blood stem cell transplantations // *J Biomed. Biotechnol.* — 2012. doi: 10.1155/2012/572821.
27. Shirts B. H. Seropositivity rates for measles, mumps, and rubella IgG and costs associated with testing and revaccination // *Clin. Vaccine Immun.* — 2013. — 20, № 3. — P. 443-445.
28. Sorlie P., Nieto F., Adam E. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — 160, № 13. — P. 2027-2032.
29. Styczynski J., Einsele H., Gil L. et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases // *Transpl. Infect. Dis.* — 2009. — 11, № 5. — P. 383-392.
30. Trial J., Entman M. L., Cieslik K. A. Mesenchymal stem cell-derived inflammatory fibroblasts mediate interstitial fibrosis in the aging heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2016. — 91. — P. 28-34
31. Ueland T., Gullestad L., Nymo S. H. et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — 443. — P. 71-77.
32. Weiss L. M. Toxoplasma Gondii: The Model Apicomplexan. *Perspectives and Methods.* — Acad. Press, 2011. — 343 p.
33. Yonemitsu Y., Nakagawa K., Tanaka S. et al. *In situ* detection of frequent and active infection of human cytomegalovirus in inflammatory abdominal aortic aneurysms: possible pathogenic role in sustained chronic inflammatory reaction // *Lab. Invest.* — 1996. — 74, № 4. — P. 723-736.
34. Zallio F., Primon V., Tamiazzo S. et al. Epstein-Barr virus reactivation in allogeneic stem cell transplantation is highly related to cytomegalovirus reactivation // *Clin. Transplant.* — 2013. — doi: 10.1111/ctr.12172.

Одержано 9.10.2015 р.

**ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ
С РЕФРАКТЕРНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АКТИВАЦИИ
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ TORCH-ИНФЕКЦИИ**

А. Ю. Усенко, А. В. Якушев, А. А. Стасенко, М. В. Костылев, Р. В. Салютин, В. Ф. Онищенко

Государственное учреждение “Институт хирургии и трансплантологии
им. А. А. Шалимова НАМН Украины”, 03680 Киев

Работа посвящена выявлению возможных изменений иммунного статуса и активации персистирующей TORCH-инфекции у 11 больных с рефрактерной СН, которым в комплексе медикаментозной терапии было проведено трансплантацию мононуклеарных стволовых клеток пуповинной крови (ТМСК ПК). При оценке провоспалительных систем по концентрации макрофагального медиатора воспаления — ИЛ-6 — установлен повышенный ее уровень до проведения ТМСК ПК, что свидетельствовало о преобладании провоспалительных воздействий. Через 3-6 мес после ТМСК ПК концентрация ИЛ-6 снизилась до нормальных значений, но через 9 мес после ТМСК ПК концентрация ИЛ-6 повысилась что свидетельствовало о рецидиве воспалительных процессов. Концентрации противовоспалительного ИЛ-10 и основного фактора активации T-лимфоцитов — ИЛ-2 — в течение всего срок наблюдения оставались на уровне контрольной группы доноров, что свидетельствовало об отсутствии нарушений иммунного статуса после ТМСК ПК и низкую иммуногенность этого типа СК. Клеточные факторы врожденного иммунитета у больных с рефрактерной СН до ТМСК ПК характеризовались повышенной метаболической активностью нейтрофилов, по сравнению с группой доноров. Нормализация и отсутствие достоверных различий уровня клеточных факторов через 3 и 6 мес после ТМСК ПК, по сравнению с группой доноров, свидетельствовали о низком уровне иммуногенности МСК ПК. Ни одного случая манифестации персистирующей вирусной TORCH-инфекции в сроки наблюдения до 9 мес выявлено не было, что может свидетельствовать о низком риске развития этого осложнения при использовании МСК ПК.

**CHANGES IN THE IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH REFRACTORY
HEART FAILURE AFTER UMBILICAL CORD BLOOD MONONUCLEAR STEM
CELLS TRANSPLANTATION AND POSSIBILITY OF ACTIVATION OF
PERSISTENT TORCH-INFECTON**

A. Yu. Usenko, A. V. Yakushev, A. A. Stasenko, M. V. Kostylev, R. V. Saliutin, V. F. Onishchenko

State Institution “A. A. Shalimov Institute of Surgery and Transplantology NAMS Ukraine”, 03680 Kyiv

This investigation was aimed at identification of possible changes in the immune status and activation of TORCH-infection in 11 patients with refractory heart failure who underwent umbilical cord blood mononuclear stem cells transplantation (UCB MSCT) in combination with drug therapy. The level of proinflammatory interleukin — IL-6 — was found to be elevated prior to UCB MSCT, indicating the prevalence of proinflammatory effects. 3 to 6 months after UCBM SCT the level of IL-6 decreased to normal values, but on month 9 the IL-6 concentration increased, indicating recurrence of inflammation. Levels of antiinflammatory IL-10 and the main factor of T-lymphocytes activation — IL-2 — were comparable with values of donors (control group) throughout follow-up period, showing absence of disorders in the immune status following UCB MSCT and low immunogenicity of this type of stem cells. Cell factors of congenital immunity in patients with refractory heart failure prior to UCB MSCT showed increased metabolic activity of neutrophils, as compared with donor group. Normalization and lack of significant differences between the levels of cellular factors 3 and 6 months after UBMSCT, compared with reference values, indicated a low level of UCB MSC immunogenicity. No cases of manifestation of persistent TORCH-infections during observation period up to 9 months were registered, which may indicate a low risk of development of this complication due to UCB MSCT.