

УДК 616.12-008.46:616-003.93:611.013.68



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

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

e-mail: perfusion@ukr.net

ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЯДРОВМІСНИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ НА ПРОЯВИ ТА ПРОГНОЗ РЕФРАКТЕРНОЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

РЕЗЮМЕ

Представлено результати проспективного нерандомізованого обсерваційного дослідження без контрольної групи, спрямованого на оцінку перебігу серцевої недостатності (СН) у хворих, яким в поєднанні з традиційною медикаментозною терапією виконували трансплантацію ядровмісних клітин пуповинної крові (ТКПК).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В дослідження було включено 20 пацієнтів з СН ІІА-ІІБ стадії, функціональний клас (ФК) III-IV за NYHA. ТКПК проводили шляхом однократного внутрішньовенного введення дози клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини». До та через 1, 3, 6 та 9 місяців після ТКПК пацієнтам проводили ЕхоКГ-дослідження; за результатами проби із 6-хвилинною ходою визначали толерантність до фізичного навантаження та концентрацію в крові попередника мозкового натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP). Розрахунок ризиків серцево-судинної смерті проводили із застосуванням шкали MAGGIC.

РЕЗУЛЬТАТИ. Вихідний стан хворих характеризувався наявністю вираженої СН зі зниженою скоротливою здатністю міокарду та підвищеними ризиками 1- та 3-річної смерті. Традиційна консервативна терапія (бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, сечогінні засоби) була недостатньо ефективною. Після ТКПК було зареєстровано значне покращення загального стану пацієнтів, збільшення толерантності до фізичного навантаження та, відповідно, зменшення функціонального класу (ФК) СН по NYHA (до ТКПК середній ФК становив 3,2, в післятрансплантаційному періоді – від 2,1 до 2,8). Також після ТКПК відмічено тенденцію до зниження рівня біохімічних маркерів СН (до ТКПК рівень NT-proBNP становив $2370,3 \pm 448,9$ пг/мл, після ТКПК – від $1198,6 \pm 396,3$ до $2300,7 \pm 403,0$ пг/мл) та розрахункового ризику смерті від СН (1-річний – на 10,1-37,4 %, 3-річний – на 9,1-42,3 %, відносно даних вихідного стану). Зниження проявів СН після ТКПК дозволило значно знизити дози застосовуваних сечогінних засобів.

ВИСНОВКИ. Таким чином, при трансплантації ядровмісних клітин пуповинної крові в комплексному консервативному лікуванні СН у пацієнтів виявлено підвищення ефективності призначеної терапії та суттєве зменшення проявів СН.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцева недостатність, ядровмісні клітини пуповинної крові, трансплантація клітин.

Захворювання серцево-судинної системи (ССС) посідають провідні позиції в структурі захворюваності, госпіталізації та смертності населення світу. Більшість даних захворювань призводять до розвитку серцевої недостатності (СН). Хронічна СН вважається найчастішою причиною інвалідизації та смертності в індустріалізованому світі [4]. Поширеність хронічної СН оцінюється в середньому як 1-2 % та значно зростає з віком [1, 8]. Також СН є основною причиною госпіталізації серед населення старшого віку [3]. Таким чином, хронічна СН являє собою прогресуючу медичну, соціальну та економічну пробле-

му в системі охорони здоров'я. Існуючі методи лікування, переважно, лише усувають симптоми та стримують прогресування СН, але повністю не вирішують цю проблему [11].

Єдиним радикальним та найбільш ефективним методом лікування термінальних стадій СН на сьогодні залишається трансплантація серця [12], але, незважаючи на постійне збільшення числа хворих з термінальними стадіями СН, через низку суттєвих обмежень кількості трансплантацій серця в світі залишається порівняно сталою впродовж останнього десятиріччя [6]. Враховуючи вищезазначене,

ведуться постійні пошуки альтернативних методів, які б дозволили подовжити тривалість життя пацієнтів з термінальними стадіями СН та покращити його якість [2, 11].

Одним з таких альтернативних методів лікування СН є клітинна терапія з використанням різних типів стовбурових клітин (СК). В ході багатьох досліджень було показано перспективність застосування маловивченого джерела СК – пуповинної крові – у пацієнтів з СН та зниженням скоротливої здатності міокарду [9].

МЕТОЮ даної роботи став аналіз безпеки та ефективності трансплантації ядровмісних клітин пуповинної крові у пацієнтів з рефрактерною серцевою недостатністю. Для досягнення поставленої мети було обрано наступні **ЗАДАЧІ**: 1) проаналізувати зміни проявів серцевої недостатності та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів після трансплантації ядровмісних клітин пуповинної крові; 2) проаналізувати ефективність консервативної терапії до трансплантації ядровмісних клітин пуповинної крові та в коротко- і середньострокові терміни після неї; 3) проаналізувати зміни біохімічних маркерів серцевої недостатності та розрахункових ризиків смерті від захворювань серцево-судинної системи після трансплантації ядровмісних клітин пуповинної крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота ґрунтується на результатах проспективного нерандомізованого обсерваційного дослідження без контрольної групи, спрямованого на оцінку перебігу СН у 20 хворих (характеристика групи хворих наведена в **табл. 1**), яким в поєднанні з традиційною медикаментозною терапією виконували трансплантацію ядровмісних клітин пуповинної крові (ТКПК). Робота виконана в рамках науково-дослідної теми ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» (НІХТ) НАМН України. Дане дослідження, а також забір і заготівля пуповинної крові проводились відповідно до чинного законодавства України, з дотриманням загальноприйнятих етичних аспектів, з дозволу Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України та рішення комісії з медичної етики НІХТ ім. О. О. Шалімова від 29.07.2013 р.

Критеріями включення в досліджувану групу були: вік від 20 до 60 років, стадія СН ІІА-ІІБ, ІІІ-ІІV ФК за New York Heart Association (NYHA), знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 35 %. Пацієнти давали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні та зобов'язувалися дотримуватись усіх запланованих призначень, повідомляти про всі інші лікарські препарати, які приймали. Критеріями виключення учасників дослідження у випробуваннях були: відмова пацієнта від участі; наявність важких ускладнень; наявність супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів, здатних істотно вплинути на результати дослідження; прийом не рекомендованих лікарських засобів; обтяжений супутній онкологічний або психіатричний анамнез (**табл. 1**).

Забір пуповинної крові, а також введення клітинного препарату проводили за наявності інформованої письмової згоди представників донора та реципієнта. Життєздатність клітин, а також необхідні

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, що включені в дослідження.

СТАТЬ, N (%)	Чоловіки	20 (100 %)
	Жінки	0
ВІК, РОКИ	Середнє значення	49,6 ± 8,0
	Діапазон	39-63
СТАДІЯ СН, N (%)	ІІА	16 (80 %)
	ІІБ	4 (20 %)
СТАДІЯ АНА, N (%)	Рефрактерна (D)	20 (100 %)
	ІІІ	16 (80 %)
ФК NYHA, N (%)	ІІІ	16 (80 %)
	ІІV	4 (20 %)
ФВ ЛШ, %	Середнє значення	24,8 ± 4,1
	Діапазон	16-33

Примітки: NYHA – New York Heart Association; АНА – American Heart Association; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

параметри безпеки були засвідчені в аналітичному паспорті, що надавався для кожної індивідуальної дози препарату виробником (Інститут клітинної терапії, м. Київ). Для кожної дози клітинного препарату було проведено мікробіологічне дослідження та полімеразну ланцюгову реакцію для виключення маркерів трансмісивних інфекцій в пуповинній крові та крові матері (HIV 1/2, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii, CMV, HCV, HBsAg, HBeAg).

ТКПК проводили шляхом однократного внутрішньовенного введення дози відмитого від кріоконсерванту клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» у 200 мл фізіологічного розчину зі швидкістю інфузії 20-25 крапель за хвилину. Доза клітинного препарату (4,5 мл суспензії) містила ядровмісних клітин від $0,89 \cdot 10^9$ до $0,95 \cdot 10^9$, в тому числі мононуклеарів – від $0,486 \cdot 10^9$ до $0,52 \cdot 10^9$ із життєздатністю 98-99 %.

Комплексне обстеження пацієнтів проводили до ТКПК та через 1, 3, 6 і 9 місяців після неї. ЕхоКГ обстеження пацієнтів проводили за допомогою ультразвукового сканера Aplio 500 (Toshiba, Японія). Для оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і показників систолічної та діастолічної функцій серцевого м'язу використовували загальноприйняті методики [5]. Клінічну оцінку систолічної та діастолічної дисфункції за даними ЕхоКГ-дослідження проводили відповідно до «Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності» [14]. Результати ЕхоКГ-дослідження реципієнтів ТКПК узагальнені по етапам спостереження в **табл. 2**.

Толерантність до фізичного навантаження та, відповідно, функціональний клас (ФК) СН визначали за результатами проби із 6-хвилинною ходою. Об'єктивізацію важкості СН проводили за рівнями попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP)

ПОКАЗНИК	ДО ТМСК N = 20	ЧЕРЕЗ 1 МІС. N = 18	ЧЕРЕЗ 3 МІС. N = 18	ЧЕРЕЗ 6 МІС. N = 14	ЧЕРЕЗ 9 МІС. N = 14
ФВ ЛШ (%)	24,8 ± 4,1	25,3 ± 4,5	31,6 ± 4,8*	33,3 ± 4,5*	32,7 ± 4,9*
КСІ (мл/м²)	79,7 ± 12,7	78,5 ± 16,1	71,1 ± 17,1	66,8 ± 8,4 *	67,0 ± 7,9 *
КДІ (мл/м²)	105,9 ± 14,7	104,3 ± 17,6	103,2 ± 19,0	100,4 ± 11,1	100,3 ± 11,7
УІ (мл/м²)	26,2 ± 5,2	25,9 ± 5,2	32,1 ± 5,9 *	33,5 ± 6,3 *	33,3 ± 7,5 *

Таблиця 2. Систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка до та після ТКПК (M ± m).

Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;

КСІ – кінцево-систолічний індекс;

КДІ – кінцево-діастолічний індекс;

УІ – ударний індекс;

ТКПК – трансплантація ядровмісних клітин пуповинної крові;

* – $p < 0,05$ в порівнянні з вихідним станом.

згідно чинних рекомендацій [7]. Розрахунок ризиків серцево-судинної смерті проводили із застосуванням шкали MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [10, 13].

Статистична обробка даних проводилась за загальноприйнятими методиками із використанням двохвибіркового t-критерію Ст'юдента з нерівними дисперсіями. Відмінності між групами порівняння вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За весь період спостереження не було зареєстровано посилення клінічних проявів СН, за виключенням двох хворих: у одного пацієнта до декомпенсації СН призвело систематичне порушення призначеної медикаментозної терапії; інший хворий мав значні супутні некардіальні захворювання, що в поєднанні з прогресуючою СН призвело до смерті пацієнта на 2-му місяці спостереження.

ТКПК дозволила суттєво покращити загальний стан у пацієнтів з рефрактерністю до традиційних методів консервативного лікування СН (табл. 3).

Як видно з наведеної таблиці, з моменту ТКПК до 6-го місяця спостереження було зареєстровано стабільне покращення ФК СН за NYHA. В кінці 9-го місяця спостереження середній ФК групи пацієнтів дещо погіршився відносно попередніх максимальних значень, проте суттєво перевищував вихідні значення.

Вищезазначені зміни ФК СН підтверджувалися збільшенням пройденої відстані під час проби з 6-хвилинною ходою (табл. 4).

Як видно з наведеної таблиці, з моменту ТКПК до 3-го місяця спостереження толерантність до фізичного навантаження суттєво зросла. В період з 3-го по 9-й місяць спостереження, незважаючи на негативну тенденцію відносно рівня найкращих показників, пройдена відстань достовірно перевищувала показники у даних пацієнтів до ТКПК ($p < 0,05$). До кінця 3-го місяця спостереження вдалось досягти повної клінічної компенсації симптомів СН та втримати позитивний ефект до кінця періоду спостереження.

Об'єктивним підтвердженням клінічного зменшення проявів СН була позитивна динаміка маркера СН – попередника мозкового на-

тріуретичного пептиду (NT-proBNP). Як видно з таблиці 3, найбільш суттєве зменшення рівня NT-proBNP було зареєстровано на 1-му місяці спостереження з найменшим рівнем на 3-му місяці. В кінці 6-го і 9-го місяців спостереження також зареєстровано тенденцію до зниження рівнів NT-proBNP в порівнянні з вихідним станом.

В ході спостереження вже до кінця 1-го місяця після ТКПК, в порівнянні з вихідним станом, було зареєстровано значне зменшення набрякового синдрому. При зниженні проявів СН спостерігалось підвищення ефективності сечогінної терапії. Після ТКПК вдалось зменшити середні дози діуретичних препаратів: на 38,4-41,4 % для спіронолактону (Верошпірон, Гедеон Ріхтер, Угорщина) та на 31,2-48,4 % для фуросеміду (Борщагівський ХФЗ, Україна), в порівнянні з вихідним станом. Один хворий після ТКПК потребував 2-, 3-кратного внутрішньовенного введення фуросеміду (у зв'язку з порушенням призначеної медикаментозної терапії) з подальшим пероральним прийомом комбінації верошпірону та фуросеміду.

Переважає більшість пацієнтів (80 % до ТКПК) отримувала в якості бета-адреноблокатора бісопролол (Конкор, Takeda, Японія). Карведілол (Київський вітамінний завод, Україна) застосовувався у 20 % пацієнтів зі зниженою ФВ (до 20 %) у зв'язку з альфа-адреноблокуючою дією. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) використовували лише у 50 % пацієнтів та в мінімальних дозах у зв'язку з вираженою гіпотонією. Основним інгібітором АПФ був раміприл (Тритаце, Sanofi-Aventis S.p.A., Італія); у хворих, які поступали в стаціонар з оптимально призначеними дозами каптоприлу (Київмедпрепарат, Україна), препарат не замінювали.

За виключенням двох хворих, випадків прогресування СН виявлено не було. Середні дози бета-адреноблокаторів та інгібіторів АПФ залишались відносно сталими протягом усього дослідження: середня доза бісопрололу становила 2,4-3,1 мг/добу; карведілолу – 6,25-7,8 мг/добу; раміприлу – 2,0-2,5 мг/добу; каптоприлу – 4,68-6,25 мг/добу.

Встановлено, що всі хворі з рефрактерною СН мали підвищений ризик смерті внаслідок захворювань ССС (табл. 4). Тенденцію до зниження як 1-річного, так і 3-річного ризику смерті від захворювань ССС за шкалою MAGGIC було зареєстровано вже з 1-го місяця спостереження після ТКПК. В ході дослідження 1-річний ризик зменшився на 10,1 %, 15,2 %, 37,4 %, 30,5 %, в порівнянні з вихід-

Таблиця 3. Динаміка зміни структури ФК і стадії СН у пацієнтів при ТКПК.

ПОКАЗНИК		ЕТАП СПОСТЕРЕЖЕННЯ (МІСЯЦЬ)				
		0 (N = 20)	1 (N = 18)	3 (N = 18)	6 (N = 14)	9 (N = 14)
Функціональний клас по NYHA	I	–	–	–	–	–
	II	–	6	12	12	9
	III	16	10	6	2	5
	IV	4	2	–	–	–
Середній ФК по NYHA		3,2	2,8	2,3	2,1	2,4

Примітки:
ФК – функціональний клас, NYHA – New York Heart Association, СН – серцева недостатність, ТКПК – трансплантація ядровмісних клітин пуповинної крові.

Таблиця 4. Динаміка зміни пройденої відстані під час проби з 6-хвилинною ходою, рівня NT-proBNP, одно- та трирічного ризику смерті від захворювань серцево-судинної системи за шкалою MAGGIC у пацієнтів до та після ТКПК.

ПОКАЗНИК	ВИХІДНИЙ СТАН (N = 20)	ПІСЛЯ ТКПК			
		1 МІС. (N = 18)	3 МІС. (N = 18)	6 МІС. (N = 14)	9 МІС. (N = 14)
Відстань, пройдена за 6 хвилин (м)	225,5 ± 72,5	272,0 ± 70,7	357,1 ± 44,4	376,4 ± 55,5 *	350,4 ± 64,4*
Концентрація в крові NT-proBNP (пг/мл)	2370,3 ± 448,9	2300,7 ± 403,0	1726,7 ± 432,1	1198,6 ± 396,3	1367,1 ± 381,1
1-річний ризик смерті за шкалою MAGGIC (%)	9,9 ± 6,6	8,9 ± 6,0	8,4 ± 5,6	6,2 ± 4,5	6,9 ± 4,6
3-річний ризик смерті за шкалою MAGGIC (%)	27,4 ± 10,6	24,9 ± 9,9	20,1 ± 10,2	15,8 ± 8,9	18,7 ± 9,4

Примітки: NT-proBNP – попередник мозкового натрійуретичного пептиду, ТКПК – трансплантація ядровмісних клітин пуповинної крові;

* – $p < 0,05$ в порівнянні з вихідним станом.

ним станом, до кінця 1-го, 3-го, 6-го та 9-го місяців спостереження відповідно. 3-річний ризик, відносно вихідного стану, зменшився на 9,1 %, 26,6 %, 42,3 %, 31,8 % до кінця 1-го, 3-го, 6-го та 9-го місяців

спостереження відповідно. Зменшення ризику смерті від захворювань ССС, в порівнянні з вихідним станом, може надати можливість подовжити термін очікування трансплантації серця.

ВИСНОВКИ

Таким чином, після ТКПК прояви СН суттєво зменшились, починаючи з 1-го місяця спостереження. Зменшення проявів СН проявлялось у значному збільшенні толерантності до фізичного навантаження та зменшенні ФК СН за NYHA. Застосування ТКПК дозволило суттєво підвищити ефективність традиційних схем медикаментозного лікування СН та зменшити дози діуретичної терапії. Підтвердженням зменшення проявів СН стало динамічне зниження рівня біохімічного маркеру NT-proBNP та розрахункових ризиків смерті від захворювань ССС. Пікові значення зменшення проявів та об'єктивних показників СН були встановлені на 3-му та 6-му місяцях спостереження. У віддаленому терміні спостереження (9-й місяць) показники проявів СН були суттєво кращими, ніж до ТКПК, але відносно попередніх пікових значень була зареєстрована деяка негативна тенденція.

Отже, ТКПК може бути ефективним додатковим засобом лікування у пацієнтів з рефрактерною стадією СН, що знаходяться на черзі очікування трансплантації серця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Braunwald E. Heart failure [Text] / E. Braunwald // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 1. – P. 1–20.
2. Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM-HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice [Text] / G. Filippatos, D. Farmakis, J. Parissis, et al. // BMC Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 35.
3. Gheorghide M. Diagnosis and management of acute heart failure syndromes [Text] / M. Gheorghide, G. Filippatos, G. M. Felker // In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9. Philadelphia: Elsevier. – 2012. – P. 517–42.
4. Hofmann R. First outline and baseline data of a randomized, controlled multicenter trial to evaluate the health economic impact of home telemonitoring in chronic heart failure – CardioBBEAT [Text] / R. Hofmann // Trials. – 2015. – Vol. 16. – P. 343.
5. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi, et al. // J Amer Soc Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39.
6. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report–2013; Focus Theme: Age [Text] / R. D. Yusen, J. D. Christie, L. B. Edwards, et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2013. – Vol. 32, № 10. – P. 951–64.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Text] / J. J. V. McMurray, S. Aamopoulos, S. D. Anker, et al. // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–847.
8. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspective [Text] / T. Neumann, J. Biermann, A. Neumann, et al. // Dtsch Arztebl Int. – 2009. – Vol. 106. – P. 269–75.
9. MSCs Conditioned Media and Umbilical Cord Blood Plasma Metabolomics and Composition [Text] / T. Pereira, G. Ivanova, A. R. Caseiro, et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e113769.
10. 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) [Text] / S. J. Pocock, C. A. Ariti, J. J. McMurray, et al. // Eur. Heart. J. – 2012. – Vol. 34, № 19. – P. 1404–413.
11. Roe A. T. Targeting Cardiomyocyte Ca²⁺ Homeostasis in Heart Failure [Text] / A. T. Roe, M. Frisk, W. E. Louch // Curr Pharm Des. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 431–48.
12. Salvadori M. What's new in clinical solid organ transplantation by 2013 [Text] / M. Salvadori, E. Bertoni // World J Transplant. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 243–66.
13. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. e240–e327.
14. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Серцева недостатність. – 2012. – Режим доступу: <http://ukrsn.com/рекомендації-з-діагностики-та-лікування-371>.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 07.12.2015 р.

Прийнята до друку 29.04.2016 р.