УДК 616.12-008.46:615.361:612.646

Клунник М. О., Сич Н. С., Матіящук І. Г., Іванкова О. В., Скалозуб М. В., Демчук М. П., Сінельник А. А.

Центр клітинної терапії EmCell, Київ

e-mail: maria_klunnik@ukr.net

ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ОЦІНКА ЇХ ВПЛИВУ НА СТАН МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

РЕЗЮМЕ

Припускають, що застосування фетальних стовбурових клітин (ФСК) може бути новим напрямком в комплексному лікуванні хворих з важкою хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Обстежено 20 пацієнтів (середній вік 50,1 ± 1,1 року) з ХСН III-IV функціонального класу, яким разом з медикаментозним лікуванням проведена трансплантація кріоконсервованих клітин фетальної печінки та серця плодів 5-8 тижнів гестації. Контрольна група (20 хворих) за статтю і віком була зіставною з основною.

Через 6 місяців відмічені статистично достовірний приріст скоротливої функції міокарду лівого шлуночка за ЕхоКГ (збільшення фракції викиду на 20,9%, що в 2 рази вище, ніж у хворих, яким клітини не застосовували, $p<0,05$) та ознаки ремоделювання лівого шлуночка (зменшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка на 20,5%, $p<0,05$). Рівень *NT-proBNP* через 1 місяць після трансплантації ФСК зменшився на 33,8%, через 3 міс. – в 2 рази, а через 6 міс. – на 65,1% ($p<0,001$), і вже з 1-го міс. цей показник був достовірно нижчим, ніж в контрольній групі ($p<0,05$). Покращення загального стану хворих супроводжувалось збільшенням показника 6-хвилинної ходьби через 1 міс. в 7,3 разу, через 3 міс. – в 10,3 разу, а через 6 міс. – в 12,5 разу, порівняно з показниками до лікування, що в 2 рази вище, ніж у хворих контрольної групи ($p<0,001$). Індекс DASI через 1 міс. після лікування збільшився на 54,6%, через 3 міс. – на 63,2%, а через 6 міс. – на 66,4% ($p<0,05$).

Показано, що комплексне лікування хворих з ХСН із застосуванням ФСК і стандартної терапії призводить до підвищення скоротливої здатності міокарда, зменшення рівня *NT-proBNP* та покращення якості життя пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцева недостатність, фетальні стовбурові клітини, ремоделювання лівого шлуночка.

Серцево-судинні захворювання займають перше місце серед причин смерті в загальній популяції людей та є однією з основних проблем закладів охорони здоров'я всіх економічно розвинутих країн світу [20, 21]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2008 році від серцево-судинних захворювань померло 17,3 млн людей, що становило 30% всіх випадків смерті у світі. Ця проблема різною мірою торкається країн з низьким і високим рівнем доходів. Більше 80% випадків смерті в країнах з високим доходом припадає на серцево-судинні захворювання, причому рівень смертності від цих хвороб майже однаковий для жінок і чоловіків. До 2030 року близько 23,6 млн осіб помиратиме щороку від серцево-судинних захворювань, головним чином від хвороб серця та інсульту, які залишаться,

за прогнозом, єдиними основними причинами смерті [1, 26]. Наслідком будь-якої патології серцево-судинної системи є хронічна серцева недостатність (ХСН).

ХСН – це стан, обумовлений недостатньою силою скорочення серцевого м'яза для вигнання крові з лівого шлуночка (ЛШ), внаслідок чого органи і тканини зазнають нестачі кисню та поживних речовин [24]. За останні 10-15 років змінились підходи до лікування ХСН. З'явились нові класи ліків, змінились погляди щодо ефективності терапії інотропними засобами внаслідок детального вивчення порушення нейрогуморальної регуляції в прогресуванні ХСН. Хворим на ХСН, окрім симптоматичної терапії, застосовують спеціальні дефібрилятори [16], але, попри досягнення медичної науки, кількість пацієнтів збільшується з кожним роком, тому що кардіоміоцити, які вже відмерли, використовуючи тільки «класичну терапію», відновити неможливо. Постійне збільшення частоти смертності внаслідок ХСН як результату серцево-судинних захворювань в загальній популяції стимулює дослідників до розробки принципово нових, доступних та ефективних методів лікування таких хворих. Новим напрямком в лікуванні цієї проблеми може бути застосування в комплексному лікуванні разом із препаратами «класичної терапії» фетальних стовбурових клітин (ФСК). За даними деяких поодиноких досліджень, ФСК мають змогу диференціюватися в кардіоміоцити, кількість яких при ХСН прогресивно зменшується [11, 18]. Внаслідок комплексного лікування із залученням ФСК збільшується маса м'язової тканини міокарда, покращується скоротлива властивість міокарда, що сприяє поліпшенню самопочуття хворих на ХСН, подовженню життя та поліпшенню його якості [3, 15, 12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основну групу дослідження (ОГ) складали 20 хворих з ХСН III-IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA (функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів ХСН – New York Heart Association Functional Classification) **(табл. 1)**. Діагноз ХСН був встановлений за характерною клінічною картиною (наявність слабкості, задишки, набряків нижніх кінцівок, серцебиття, нападів ядухи вночі), що підтверджувалось відповідними змінами при фізикальному обстеженні, лабораторними змінами (збільшення рівня мозкового натрійуретичного пептиду *NT-proBNP* в сироватці крові), а також даними ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ): фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 45% та збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) більше 140 мл.

Серед причин, що призвели до ХСН, були ішемічна кардіоміопатія – у 14 хворих (70,0%), алкогольна кардіоміопатія – у 3 осіб (15,0%), дилатаційна кардіоміопатія – у 3 пацієнтів (15,0%). Вік хворих коливався від 33 до 60 років (в середньому 50,1 ± 1,1 року). Серед обстежених пацієнтів було 14 чоловіків (70,0%) та 6 жінок (30,0%). Середня тривалість ХСН становила 7,6 ± 0,5 року, середня тривалість лікування ХСН – 6,3 ± 0,6 року. ХСН III ФК за NYHA спостерігалась у 16 хворих (80,0%), IV ФК за NYHA – у 4 хворих (20,0%).

Контрольну групу (КГ) склали 20 хворих із ХСН, за статтю і віком зіставні з хворими основної групи. У хворих групи контролю причини, що призвели до ХСН були наступні: у 16 хворих (80,0%) – ішемічна кардіоміопатія, у 3 хворих (15,0%) – дилатаційна кардіоміопатія, у 1 хворого (5,0%) – алкогольна кардіоміопатія. ХСН III ФК за NYHA спостерігалась у 14 хворих (70,0%), IV ФК за NYHA – у 6 хворих (30,0%) **(табл. 1)**. Усі хворі тривало приймали стандартну терапію ведення хворих ХСН, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2011): сечогінні препарати (торасемід у середній дозі 12,5 ± 1,3 мг), бета-адреноблокатори (карведілол у середній дозі 46,9 ± 7,9 мг), інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (периндоприлу аргінін у середній дозі 6,5 ± 0,7 мг) та/або блокатори ангіотензинових рецепторів (валсартан у середній дозі 100 ± 10,5 мг), серцеві глікозиди (дігоксин у середній дозі 0,00019 ± 0,00001 мг), а також непрямі антикоагулянти (варфарин у середній дозі 4,8 ± 0,4 мг) з індивідуальним підбором дози **(табл. 2)**.

Хворим ОГ на фоні стандартної схеми лікування, яку пацієнти продовжували приймати, застосовували стовбурові клітини фетального походження. Жодний із обстежених хворих основної та контрольної груп не страждав на інфекційні, злоякісні або психічні захворювання.

Для лікування використовували кріозаморожену суспензію, що містить плюрипотентні стовбурові клітини фетального походження. Суспензію виділяли з трупів ембріонів людини 5-8 тижнів гестації, отриманих в результаті легальних планових абортів за соціальними показами. Всі жінки при цьому підписували інформовану згоду про використання абортивного матеріалу. Забір абортивного матеріалу проводили з дотриманням етико-моральних та законодавчих принципів роботи з біологічними тканинами. Всі донори абортивного матеріалу були практично здоровими жінками та мали негативні результати тестування на наявність гемічних інфекцій.

Біотехнологічний процес приготування суспензії включав виділення клітин із різних росткових зон фетуса (печінка, мозок, серце та м'які тканини ембріона), оцінку життєздатності клітин, програмне кріозаморожування, бактеріологічне та вірусологічне дослідження.

Таблиця 1. Розподіл хворих основної та контрольної груп, в залежності від ФК за NYHA

IV ФК ЗА NYHA		III ФК ЗА NYHA	
ОГ	КГ	ОГ	КГ
4 (20,0%)	6 (30,0%)	16 (80,0%)	14 (70,0%)

Таблиця 2. Стандартна терапія хворих з ХСН, залежно від класу NYHA

ПРЕПАРАТ	ОСНОВНА ГРУПА		КОНТРОЛЬНА ГРУПА	
	КЛАС III	КЛАС IV	КЛАС III	КЛАС IV
Варфарин, n	12 (60,0%)	4 (20,0%)	11 (55,0%)	6 (30,0%)
Аспірин, n	4 (20,0%)	-	3 (15,0%)	-
Карведілол, n	16 (80,0%)	4 (20,0%)	14 (70,0%)	6 (30,0%)
Торасемід, n	10 (50,0%)	4 (20,0%)	9 (45,0%)	6 (30,0%)
Периндоприл, n	10 (50,0%)	2 (10,0%)	10 (50,0%)	5 (25,0%)
Валсартан, n	6 (30,0%)	2 (10,0%)	4 (20,0%)	1 (5,0%)
Дігоксин, n	5 (25,0%)	4 (20,0%)	6 (30,0%)	6 (30,0%)

Безпосередньо перед введенням проводили розморожування кріозамороженої суспензії на водяній бані при температурі 37 °С та оцінювали життєздатність клітин.

Кріоконсервацію проводили під захистом 5% диметилсульфоксиду (ДМСО) з використанням заморожувальної програми в 3 етапи з початковою швидкістю 1 °С/хв та ініціалізацією кристалоутворення. Життєздатність клітин безпосередньо перед введенням оцінювали, застосовуючи забарвлення трипановим синім. Підрахунок проводили паралельно в камері Горяєва та автоматичним клітинним аналізатором *TC10™* (*Bio-Rad*, США). Життєздатність клітин до заморожування становила 83,0 ± 3,0%. Після зберігання в низькотемпературному банку (t° = -196 °С) та обігріву на водяній бані при температурі +37,5 ± 0,1 °С життєздатність клітин становила не менше 74,8 ± 1,0%.

Пацієнтам проводили введення ФСК впродовж двох днів: в перший день вводили клітини фетальної печінки внутрішньовенно крапельно, на другий день вводили клітини фетального серця підшкірно в ділянку передньої черевної стінки. Об'єм лікувальної дози для кожного введення підбирали індивідуально, але не менш ніж 0,1 мл суспензії клітин, з вмістом ядровмісних клітин не менш ніж 0,10 • 10^8/мл та клітин-попередників *CD34*$^+$ від 0,3 до 2,54 • 10^6/мл за одне введення. Частка життєздатних клітин в суспензії складала 80,0 ± 10,0%.

Усі хворі перед лікуванням підписували інформовану згоду. До лікування та через 1, 3 та 6 місяців проводили загально-клінічне обстеження. Фізичні можливості хворих оцінювали за величиною індексу активності *DASI* (The Duke Activity Status Index), проводили електрокардіографію (ЕКГ) в 12 відведеннях, допплерівську ЕхоКГ, визначали відстань 6-хвилинної ходи, проводили вимірювання рівня *NT-proBNP*.

ЕКГ реєстрували на апаратно-програмному комплексі *Cardiovit CS-100* (*Shiller*, Швейцарія), де відмічалася наявність порушень ритму та провідності, ознак гіпертрофії ЛШ, ішемічних змін сегменту ST, патологічного зубця Q, неспецифічних змін сегменту ST та зубця T.

Допплерівську ЕхоКГ проводили в стані спокою на апараті *Toshiba SSA 380A Powervision 7000* (*Toshiba Corp*., Японія) датчиком із змінною частотою від 2,5 до 3,5 МГц, в положенні лежачого хворого на лівому боці та на спині за загальноприйнятою методикою (*H. Feigenbaum*, 1993; *F. A. Bullock et al*., 1995). Проводили визначення систолічної та діастолічної функцій шлуночків серця та показників їх ремоделювання [5].

При виконанні тесту з 6-хвилинною ходою дистанції, яку пройшов хворий протягом 6 хв (6MWD), вимірювали в метрах та порівнювали з показником 6MWD (i). Розрахунок 6MWD (i) проводили за формулою, що наведена нижче, беручи до уваги вік хворого в роках та індекс маси тіла (ІМТ):

- для чоловіків: 6MWD (i) = 1140 - 5,61 x ІМТ - 6,94 x вік
- для жінок: 6MWD (i) = 1017 - 6,24 x ІМТ - 5,83 x вік.

ІМТ визначали як відношення маси тіла (в кілограмах) до квадрату зросту (в метрах).

Наявність *NT-proBNP* у сироватці є показником ранніх стадій серцевої недостатності і найбільш показовим маркером шлуночкової дисфункції. Його рівень корелює зі ступенем ХСН. Рівень *NT-proBNP* визначали методом імуноферментного аналізу [8].

Достовірність середніх величин визначалась за допомогою t-критерію Стьюдента (для параметричної статистики) та за допомогою критерію Мана-Уітні (для непараметричної статистики). Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$. Статистичну обробку проведено за допомогою програми Statistica v.8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 1 міс. після лікування усі хворі ОГ, що мали IV ФК (4 хворих, або 20,0% хворих ОГ), досягли III ФК, а 5 хворих з III ФК (25,0% від загальної кількості учасників дослідження, або майже третина хворих з III ФК) перейшли в II ФК. Таким чином, через 1 місяць після лікування жоден із пролікованих хворих не мав IV ФК ХСН, III ФК спостерігався у 15 хворих (75,0%), II ФК – у 5 осіб (25,0%). Через 3 міс. кількість осіб з III ФК зменшилась на 4 пацієнти і становила 11 хворих, 9 пацієнтів мали II ФК. Через 6 міс. III ФК мали 8 хворих (40,0%), а II ФК був у 12 хворих (60,0%).

У той же час в КГ 3 хворих (15,0% від загальної кількості) з ХСН IV ФК за NYHA через 1 міс. спостереження досягли III ФК,

Таблиця 3. Динаміка змін ФК за NYHA на фоні стандартного лікування без ФСК та з включенням ФСК

СТРОК СПОСТЕРЕЖЕННЯ	IV ФК ЗА NYHA		III ФК ЗА NYHA		II ФК ЗА NYHA	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
До лікування	4 (20,0%)	6 (30,0%)	16 (80,0%)	14 (70,0%)	0	0
Через 1 міс.	0	3 (15,0%)	15 (75,0%)	13 (65,0%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)
Через 3 міс.	0	0	11 (55,0%)	13 (65,0%)	9 (45,0%)	7 (35,0%)
Через 6 міс.	0	0	8 (40,0%)	11 (65,0%)	12 (60,0%)	9 (45,0%)

Таблиця 4. Зміни показників комплексної клінічної оцінки та морфофункціонального стану міокарду ЛШ у хворих із ХСН основної та контрольної груп

ДОСЛІДЖЕННЯ	ОГ до лікування	КГ до лікування	ОГ через 1 міс.	КГ через 1 міс.	ОГ через 3 міс.	КГ через 3 міс.	ОГ через 6 міс.	КГ через 6 міс.
ІНДЕКС DASI, БАЛИ, M ± m	15,2 ± 1,85	15,4 ± 1,48	23,5 ± 3,4$^{*\#}$	16,8 ± 0,4*	24,8 ± 3,4*	21,0 ± 1,2*	25,3 ± 3,4$^{*\#}$	21,5 ± 0,3*
6-ХВИЛИННИЙ ТЕСТ, M, M ± m	30,0 ± 4,5	31,5 ± 4,9	220,5 ± 7,4$^{\alpha\beta}$	167,4 ± 6,2$^{\alpha}$	325,0 ± 1,2$^{\alpha\beta}$	213,75 ± 10,3$^{\alpha}$	375,0 ± 13,6$^{\alpha\beta}$	285,3 ± 7,0$^{\alpha}$
ФВ ЛШ,%	36,8 ± 2,9	36,1 ± 2,9	37,1 ± 2,9	35,9 ± 0,3	40,5 ± 2,4*	38,8 ± 0,3	44,5 ± 1,6$^{*\$\#}$	40,2 ± 0,3$^{*\$}$
КДО, мл	222,8 ±19,3	225,1 ± 17,6	205,3 ± 10,1	212,6 ± 3,5	192,7 ± 7,6	205,0± 3,7	177,1 ± 11,3$^{\alpha\$}$	200,4 ± 1,9$^{\alpha\$}$

*Примітки: * – p<0,05 порівняно з відповідними групами до лікування; α – p < 0,001, порівняно з відповідними групами до лікування; $ – p < 0,05 порівняно з відповідними групами через 3 міс. після лікування; # – p < 0,05 порівняно з контрольною групою; β – p<0,001 порівняно з контрольною групою*

а 4 хворих (20,0%) з III ФК за NYHA перейшли в II ФК. Через 3 міс. спостереження 3 хворих (15,0%), що залишились в IV ФК, перейшли в III ФК за NYHA, а кількість осіб з III ФК зменшилась на 3 пацієнти і становила 13 хворих (65,0%), 7 пацієнтів (35,0%) мали II ФК і жоден із хворих групи контролю не мав IV ФК ХСН. Через 6 міс. III ФК мали 11 хворих (55,0%), а II ФК – 9 хворих (45,0%). Різниця кількості хворих II, III, IV ФК через 1, 3 та 6 міс. ОГ та КГ виявилась недостовірною, однак тенденція до покращення ФК за NYHA та швидкість переходу хворих з одного ФК до іншого чітко простежується **(табл. 3)**.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення зміни якості життя хворих на ХСН за шкалою *DASI*, толерантності до фізичного навантаження (6-хвилинний тест), та морфо- функціонального стану міокарду ЛШ **(табл. 4)**.

Після лікування виявлено тенденцію до покращення показників, які досліджувались: збільшення індексу *DASI* та збільшення толерантності до фізичного навантаження (6-хвилинний тест), збільшення ФВ ЛШ та зменшення КДО ЛШ.

Індекс *DASI* в ОГ через 1 міс. після лікування збільшився на 54,6%, через 3 міс. – на 63,2%, а через 6 міс. – на 66,4%, що достовірно вище, ніж до лікування ($p < 0,05$ для всіх, порівняно з вихідним рівнем). В той же час в КГ через 1 міс. спостереження показник активності збільшився на 10,7%, через 3 міс. – на 38,1% ($p < 0,05$), а через 6 місяців – на 41,7%, що достовірно вище, ніж на початку дослідження ($p < 0,05$). Також виявлено достовірну різницю між групами через 6 міс.: рівень індексу в ОГ був на 30,0% вищим, ніж в КГ ($p < 0,05$). Таким чином, у хворих обох груп індекс функціональних можливостей через 6 міс. достовірно покращився, але суттєві зміни цього показника виявлені швидше (вже через 1 міс.) в групі хворих, що отримували ФСК, і поліпшення функціональних можливостей хворих ОГ було інтенсивнішим.

Достовірні зміни показника 6-хвилинного тесту в ОГ були виявлені через 1 міс. після комплексного лікування з включенням ФСК – мало місце збільшення цього показника в 7,3 разу ($p < 0,001$), через 3 міс. – в 10,3 разу ($p < 0,001$) проти вихідного рівня, а через 6 міс. – в 12,5 разу ($p < 0,001$). В КГ цей показник теж мав тенденцію до зростання. Через 1 міс. після лікування цей показник збільшився в 5,6 разу ($p < 0,001$), через 3 міс. – в 7,1 разу ($p < 0,001$), а через 6 міс. – в 9,5 разу ($p < 0,001$). Крім того, вже через 1 міс. була виявлена достовірна різниця між показником 6-хвилинного тесту між групами. В ОГ через 1 міс. цей показник був вищим на 24,1% ($p < 0,001$), через 3 міс. – на 34,2% ($p < 0,001$), а через 6 міс. – на 23,9% ($p < 0,001$).

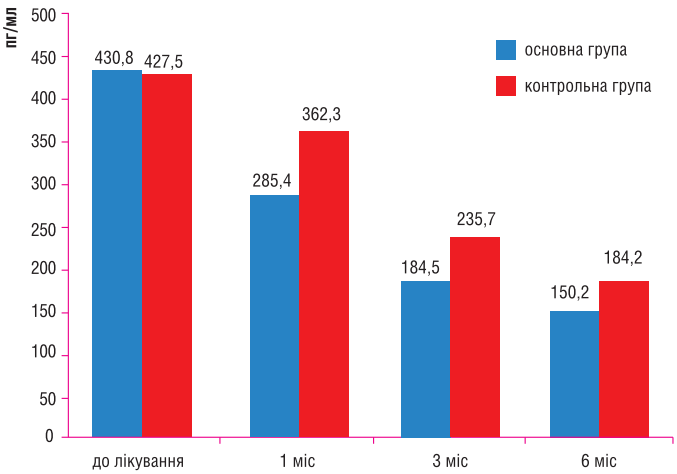

Рис. 1. Динаміка рівня *NT-proBNP* під впливом лікування у хворих з ХСН (достовірність різниці показників між групами порівняння зазначена в тексті)

Показник ФВ ЛШ в основній групі через 1 міс. після трансплантації ФСК суттєво не змінився, однак через 3 міс. він збільшився на 10,5% ($p < 0,05$), а через 6 міс. – на 20,9% ($p < 0,05$), порівняно з даними до лікування, та на 9,9% ($p < 0,05$), порівняно з цим показником через 3 міс. після лікування. В контрольній групі ФВ ЛШ через 1 та 3 міс. достовірно не змінилась, порівняно із показниками до лікування та ФВ ЛШ хворих ОГ. Через 6 міс. ФВ ЛШ в КГ зросла на 10,1%, що було достовірно більше ($p < 0,05$), порівняно з вихідними даними і на 9,6% менше, в порівнянні з хворими ОГ ($p < 0,05$).

КДО ЛШ в основній групі мав тенденцію до зменшення вже після 1 міс. лікування – на 7,9%, через 3 міс. цей показник ще зменшився – на 13,5% проти вихідного рівня, а через 6 міс. – на 20,5% ($p < 0,05$). В КГ через 1 міс. спостерігалось зменшення КДО ЛШ на 9,1%, в порівнянні з даними до лікування, через 3 міс. – на 12,5% і через 6 міс. – на 17,7% ($p < 0,05$). Крім того, через 6 міс. спостерігалась достовірна різниця КДО ЛШ між групами в середньому на 23,3% ($p < 0,05$). Зменшення КДО ЛШ в ОГ було більш інтенсивним, ніж в КГ, хоча і не достовірним.

При дослідженні рівня *NT-proBNP* в сироватці крові хворих ОГ виявлено, що через 1 міс. після трансплантації ФСК цей показник достовірно зменшився на 33,8%, через 3 міс. після трансплантації ФСК – на 57,2%, а через 6 міс. – на 65,1%, $p < 0,001$, порівняно з даними до лікування **(рис. 1)**. В КГ під дією стандартного лікування рівень *NT-proBNP* в сироватці крові теж зменшувався: через 1 міс. – на 15,3%, через 3 міс. – на 44,9%, а через 6 міс. – на 64,9%, $p<0,001$, порівняно з вихідними даними **(рис. 1)**. Ми можемо бачити, що рівень *NT-proBNP* в сироватці крові пацієнтів ОГ знижується більш інтенсивно, ніж в КГ. Через 1 міс. в ОГ рівень *NT-proBNP* зменшився на 21,2%, в порівнянні з КГ, через 3 і 6 міс. – на 27,8% і 18,5%, ($p < 0,05$). Отже, на фоні стандартної терапії рівень *NT-proBNP* знижувався в обох групах, однак, починаючи з 1 міс. ступінь зниження в ОГ був достовірно вищим, і ця динаміка утримувалась протягом усього періоду спостереження.

Отже, для всіх хворих з ХСН після трансплантації ФСК встановлена позитивна динаміка змін показників клінічного стану, як об'єктивних, так і суб'єктивних. Через 6 міс. після проведення трансплантації ФСК виявлено достовірне збільшення ФВ ЛШ на 20,9% ($p < 0,05$), КДО ЛШ зменшився на 20,5% ($p < 0,05$). Виявлена стійка позитивна динаміка рівня *NT-proBNP* через 1 міс. після трансплантації ФСК – зменшення на 33,8%, через 3 міс. – в 2 рази, а через 6 міс. – на 65,1%, ($p < 0,001$). Через 1 міс. після комплексного лікування з включенням ФСК показник 6-хвилинного тесту збільшився в 7,3 разу, через 3 міс. – в 10,3 разу, а через 6 міс. – в 12,5 разу ($p < 0,01$). Індекс *DASI* через 1 міс. після лікування збільшився в 2 рази, а через 6 міс. – на 66,4% ($p < 0,01$).

Ми розуміємо, що 6-місячний строк спостереження не є достатнім для рекомендацій щодо широкого клінічного застосування, але протягом цього терміну після лікування хворих на ХСН із застосуванням комплексної терапії із включенням ФСК у пацієнтів не відмічалось побічних ефектів, що впливають на функції серцево-судинної системи або головного мозку, а також клінічно не було жодної алергічної реакції. Таким чином, метод можна вважати безпечним для подальшого проведення довгострокових спостережень.

Трансплантація ФСК при ХСН застосовувалась нами з метою поліпшення скоротливої функції серця та регуляції процесів ремоделювання ЛШ, шляхом заміщення клітин, що нездатні скорочуватися, некротичних або склерозованих тканин. На нашу думку, відновлення функції міокарду може досягатися шляхом збільшення кількості скоротливих клітинних елементів в міокарді та/або шляхом підвищення функціонального резерву кардіоміоцитів реципієнта за рахунок стимуляції в них процесів внутрішньоклітинної регенерації [6, 14, 4].

Відомо, що кардіоміоцити електромеханічно інтегровані між собою спеціалізованими контактами в ділянці вставних дисків, в складі яких є *fascia adherens* (зона прикріплення міофібрил), щілинні контакти, десмосоми [1, 22, 19]. Десмосоми і *fascia adherens* виконують

механічну функцію, тобто фіксують кардіоміоцити між собою, а щілинним контактам відводиться роль провідника електричних імпульсів [17, 9]. Електромеханічна інтеграція кардіоміоцитів – це основа скоординованої активності міокарда, за рахунок якої серцевий м'яз працює як цілісна одиниця [7, 23, 2]. Виходячи з цього, успіх трансплантації кардіоміоцитів визначається тим, чи зможуть вони взаємодіяти з м'язовими клітинами реципієнта та мікрооточенням.

Експериментальне застосування людського фетального матеріалу викликає дуже багато суперечок і протиріч. Використання фетальних тканин людини не підтримується і навіть заборонено в деяких країнах, серед яких можна назвати і США, і країни ЄС. В інших країнах, до яких відноситься і Україна, цей біологічний матеріал може використовуватись з експериментальною метою після згоди жінки, котра приймає рішення про аборт та передачу матеріалу для донорства тканин, згідно із етичними, моральними та юридичними принципами. Є дуже багато противників використання тканин абортивних людських ембріонів в медичних цілях, що, за їхньою думкою, може призвести до збільшення «попиту» на аборти. В наш час фемінізації, коли переважна кількість жінок працює, навіть займає керівні посади, вони хочуть планувати своє життя та вирішувати час появи у них дитини. Тому проблема абортів була, є і буде, незважаючи на протести окремих політичних та релігійних організацій. Приймаючи до уваги цінність фетального матеріалу з його колосальними властивостями для допомоги багатьом людям навіть при невиліковних досі хворобах, є просто негуманним не скористатись цією можливістю спробувати врятувати чи поліпшити життя іншим. Враховуючи невеликий, але дуже оптимістичний досвід використання ФСК, які спроможні перетворюватись у функціонуючі спеціалізовані клітини різноманітних тканин організму, науковці покладають великі надії на ефективне використання їх в клінічній практиці.

Поряд з цим існують побоювання експертів щодо можливості розвитку досить небажаних побічних ефектів терапії стовбуровими клітинами. Існують дані літератури [13, 27] про неправильне диференціювання ембріональних стовбурових клітин, що може привести до утворення пухлин – тератом. В нашому дослідженні ми використовували стовбурові клітини фетального походження, які не мають потенційно онкогенних властивостей, і в жодному випадку ми не спостерігали таких проявів. Іншим побічним ефектом при трансплантації ФСК є можливість їх відторгнення, однак, в силу незрілості рецепторів *HLA* системи у фетусів 5-8 тижнів гестації [25, 10], реакція відторгнення не виникає. Жодного подібного явища за загальноклінічними критеріями ми не виявили в нашому спостереженні. Можна зробити попередні висновки, що традиційна терапія з включенням ФСК є перспективним безпечним методом лікування ХСН.

Отримані дані вселяють надію на комплексне лікування хворих з ХСН за допомогою стандартної терапії та ФСК і дозволяють запропонувати трансплантацію ФСК як біологічний міст до трансплантації серця. Особливо це стосується хворих, що включені в лист очікування на трансплантацію серця. Говорити про роль ФСК у запобіганні апоптозу кардіоміоцитів людини на основі отриманих результатів поки що рано, але дуже хочеться сподіватися, що найближчі дослідження проллють світло і на цей аспект впливу ФСК на перебіг і прогноз ХСН.

ВИСНОВКИ

1. КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ФЕТАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН І СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ЧЕРЕЗ 6 МІСЯЦІВ ПРИЗВОДИТЬ ДО ПОЛІПШЕННЯ СКОРОТЛИВОЇ ЗДАТНОСТІ МІОКАРДА (ПРИРІСТ ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ПОРІВНЯНО З ВИХІДНИМИ ДАНИМИ, В 2 РАЗИ БІЛЬШИЙ, НІЖ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКИМ ФЕТАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ НЕ ЗАСТОСОВУВАЛИ) І РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА (ЗМЕНШЕННЯ КІНЦЕВО-ДІАСТОЛІЧНОГО ОБ'ЄМУ). НА ФОНІ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ, ПОЧИНАЮЧИ З 1-ГО МІСЯЦЯ, ШВИДКІСТЬ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ МАРКЕРА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ *NT-proBNP* В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ТРАНСПЛАНТАЦІЄЮ ФСК БУЛА ДОСТОВІРНО ВИЩОЮ, НІЖ У ПАЦІЄНТІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ, І ЦЯ ДИНАМІКА УТРИМУВАЛАСЬ ПРОТЯГОМ УСЬОГО ПЕРІОДУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.

2. ЧЕРЕЗ 1, 3 ТА 6 МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ФЕТАЛЬНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ВІДМІЧАЛОСЬ СУТТЄВЕ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ЯКІСТЬ ЇХ ЖИТТЯ, ЩО ПРОЯВЛЯЛОСЬ ЗБІЛЬШЕННЯМ ПОКАЗНИКІВ 6-ХВИЛИННОГО ТЕСТУ ХОДЬБИ ТА ІНДЕКСУ *DASI*.

3. ПОКАЗАНО, ЩО ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ФСК Є БЕЗПЕЧНИМ ТА ЕФЕКТИВНИМ МЕТОДОМ ЛІКУВАННЯ І МОЖЕ ВИКОРИСТОВУВАТИСЬ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАЗОМ ІЗ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ У ХВОРИХ З ВАЖКОЮ ХСН. ЦЕЙ СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДАЄ ВЕЛИКІ НАДІЇ, АЛЕ ПОТРЕБУЄ ПРОВЕДЕННЯ КОНТРОЛЬОВАНИХ РАНДОМІЗОВАНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

ЛІТЕРАТУРА

1. The brain in congestive heart failure [Text] / *D. Acanfora, L. Trojano, G.L. Iannuzzi et al.* // Arch Gerontol Geriatr. – 1996. – **Vol. 23**. – P. 247-56.
2. Effects of phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil in the pressure overloaded right heart [Text] / *A. Asger, J.M. Møller, P.C. Daugaard et al.* // Eur J Heart Fail. – 2008. – **Vol. 10**. – P. 1153-7.
3. *Enright P.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults [Text] / *P.L. Enright, D.L. Sherill* // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – **Vol. 158** – P. 1384-7.
4. *Evans M.J.* Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos [Text] / *M.J. Evans, M.H. Kaufman* // Nature. – 1981. – **Vol. 292, № 5819**. P. 154-6.
5. *Feigenbaum H.* Echocardiography [Text] / *H. Feigenbaum* // 5th Ed. Lea&Febiger. – Philadelphia, 1994. – 675 p.
6. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure [Text] // *D. Georgiadis, M. Sievert, S. Cencetti et al.* // Eur Heart J. – 2000. – **Vol. 21**. – P. 407-13.
7. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines [Text] / *H. Kamihata, H. Matsubara, T. Nishiue et al.* // Circulation. – 2001. – **Vol. 104**. – P. 1046-52.
8. NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the «BATTLESCARRED» trial [Text] / *J.G. Lainchbury, R.W. Troughton, C.M. Frampton et al.* // Eur J Heart Fail. – 2006. – **Vol. 8**. – P. 532-8.
9. *LeBlanc K.* Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation [Text] / *K. LeBlanc, O. Ringdén* // Biol Blood Marrow Transplant. – 2005. – **Vol. 11**. – P. 321-34.

10. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro [Text] / *S. Makino, K. Fukuda K, S. Miyoshi et al.* // J Clin Invest. – 1999. – **Vol. 103**. – P: 697-705
11. Myoblast transplantation for heart failure [Text] // *P. Menasche, A. Hagege, M. Scorsin et al.* // Lancet. – 2001. – **Vol. 357**. – P. 279-80.
12. *Nichols W.W.* Aging, high blood pressure and disease in humans [Text] // *W.W. Nichols M.F. O'Rourke* // In: Arnold E., editor. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and ClinicalPrinciples. – 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990. – P. 398-420.
13. Cell transplantation in non-ischemic dilated cardiomyopathy [Text] // *N. Ohno, P.W. Fedak, R.D. Weisel et al.* // A novel biological approach for ventricular restoration // Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. – 2002. – **Vol. 50**. – P. 457-60.
14. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium [Text]. / *D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti et al.* / Nature. – 2001. – **Vol. 410**. – P. 701-5.
15. Right ventricle ejection fractionas myocardium revascularisation efficiency marker in ischemic heart disease with congestive circulatory failure [Text] / *E.N. Ostroumov, A.E. Yermolenko, S.V. Gureev et al.* // Cardiology. – 1996. – **Vol. 4**. – P. 57-61.
16. *Panteghini M.* (2004) Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals [El. source] // eJIFCC. – **Vol. 14, No. 2**. – Available: http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-%28cpd%29/ifcc-publications/ejifcc-%28journal%29/e-journal-volumes/vol-14-n%C2%B0-2/recommendations-on-use-of-biochemical-markers-in-acute-coronary-syndrome-ifcc-proposals.
17. *Petrenko A.Y.* Stem cells. Properties and clinical perspectives [Text] // *A.Y. Petrenko, Y.A. Khunov, Y.N. Ivanov* // Luhansk. – Ukraine: Press Express, 2001. – pp. 224-239.
18. Multilineage potential of adult human mesenchimal tem cells [Text] // *M.F. Pittenger, A.M. Mackay , S.C. Beck et al.* // Science. – 1999. – **Vol. 284**. – P. 143-7.
19. Effect of embryonic cardiomyocytes and mesenchymal cell transplantation on contractile function of the heart in experimental myocardial infarction [Text] // *I.V. Potapov, L.V. Bashkina, V.A. Zaydenov et al.* // Bull Transplantol Artif Organ. – 2002. – **Vol. 3**. – P. 88-9.
20. *Robbins M.A.* Economic impact of heart failure in management of end-stage heart disease [Text] / *M.A. Robbins, J.B. O'Connell* // In: E.A. Rose, L.W. Stevenson. – Management of end-stage heart disease. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. – P. 3–11.
21. Combined procedure of surgical repair and cell transplantation for left ventricular aneurysm: An experimental study [Text] / *Y. Sakakibara, K. Tambara, F. Lu et al.* // Circulation. – 2002. – **Vol. 106(I)**. – P. 193-7.
22. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. [Text] / *B.E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus et al.* // NatMed. – 2001. – **Vol. 7**. – 430-6.
23. *Taupin P.* Stem cells and regenerative medicine. [Text] / *P. Taupin*. // In: Pharmacology and therapy. – Vol. III. – New York: Nova Science Publishers, 2008. – 135 p.
24. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. [Text] / *S. Tomita, R.K. Li, R.D. Weisel et al.* // Circulation. – 1999. **Vol. 100 (II)**. – P. – 247-56.
25. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation [Text] / *S. Tomita, D.A.G Mickle, R.D. Weisel et al.* // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2002. – **Vol. 123**. – P. 1132-40.
26. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: Feasibility and potential clinical advantages. [Text] / *J-S. Wang, D. Shum-Tim, J. Galipeau et al.* // J Thorac Cardiovasc Surg. -2000. – **Vol. 120**. – P. 999-1006.
27. The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: Pathophysiologic and therapeutic implications [Text] / J-*S. Wang, D. Shum-Tim, E. Chedrawy et al.* // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – **Vol. 122**. – P. 699-705.

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Стаття надійшла до редакції 23.02.2014 р.

Прийнята до друку 14.03.2014 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG