

УДК 616.12-008.46:615.361:611-018.5.013.8



Габрієлян А. В., Якушев А. В., Матящук А. С., Доманський Т. М., Кудлай І. В., Романова С. В., Шимова А. Ю.*

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

* Київська міська клінічна лікарня № 3, Київ, Україна

e-mail: t.domansky@i.ua

ЗМІНИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ СКОРОТЛИВОЮ ЗДАТНІСТЮ МІОКАРДА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ

РЕЗЮМЕ

В експериментах на тваринах було показано ефективність застосування стовбурових клітин (СК) пуповинної крові для відновлення скоротливої здатності міокарда, проте клінічних даних щодо застосування даного типу СК при патології серця у людини недостатньо.

Метою роботи був аналіз впливу трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на порушену скоротливу здатність міокарда у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. За даними ехокардіографії (ЕХО-КГ) проаналізовано зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда, яким у випадку недостатньої ефективності традиційних схем консервативної терапії серцевої недостатності проведено внутрішньовенну трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові.

РЕЗУЛЬТАТИ. Фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) до трансплантації СК пуповинної крові становила $22,0 \pm 5,0\%$, через 1 місяць після трансплантації СК – $22,3 \pm 6,5\%$, а через 3 – $28,5 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$ в порівнянні з вихідним станом). Середній ударний індекс збільшився з $21,3 \pm 3,5$ мл/м² до трансплантації до $29,0 \pm 8,5$ мл/м² через 3 міс. після трансплантації СК ($p < 0,05$). Статистично вірогідних змін показників діастолічної функцій (показники e' , E/A , E/e') та венозної застою встановлено не було. До трансплантації клітин індекс локальної скоротливості (ЛКС) базальних та середніх сегментів становив 2,43 бали, через 1 місяць після трансплантації ЛКС знизився до 2,38, а через 3 місяці – до 2,18 балів ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ. В короткострокові терміни (1-3 місяці) після трансплантації клітин пуповинної крові пацієнтам із серцевою недостатністю продемонстровано часткове відновлення показників, що характеризують систолічну функцію лівого шлуночка, та суттєве покращення порушеної механіки серцевих скорочень. Жодних негативних наслідків, ускладнень та побічних явищ в короткострокові терміни спостереження після трансплантації клітин пуповинної крові зареєстровано не було.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність; фракція викиду лівого шлуночка; стовбурові клітини пуповинної крові; клітинна терапія

До сьогодні ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічна серцева недостатність (СН) залишаються найбільшою проблемою системи охорони здоров'я в цілому світі [1]. Внаслідок захворювань серцево-судинної системи та зниження насосної функції серця мільйони людей живуть з СН [2]. Для лікування СН розроблено багато підходів, проте вони в ряді випадків не вирішують дану проблему.

Одним з нових та перспективних підходів є трансплантація стовбурових клітин (СК). В ході багатьох досліджень було показано, що трансплантація СК призводить до значного покращення скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у тварин [3] та у людей [4-5] при його ішемічному ураженні. Доведено, що СК призводять до покращення виживання та підвищення якості життя пацієнтів [6].

Проте низка інших досліджень показала певну вірогідність розвитку ускладнень та негативних супутніх явищ при трансплантації СК [7-9]. Такі розбіжності досліджень пояснюються використанням різних за джерелом походження та, відповідно, різних за властивостями типів СК.

В експериментах на тваринах було показано ефективність СК пуповинної крові у відновленні скоротливої здатності міокарда [10-13], проте клінічних даних щодо даного типу СК при ураженні міокарда людини недостатньо. Тому метою даної роботи став аналіз впливу трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на порушену скоротливу здатність міокарда серця людини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження базувалось на аналізі перебігу післятрансплантацийного періоду в короткострокові терміни у 6 пацієнтів з СН стадії IIa-IIб, III-IV функціональним класом за NYHA та зниженою (менше 35%) фракцією викиду (ФВ) ЛШ. Традиційна схема консервативної терапії СН (бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та діуретики) у даної групи хворих була не ефективною. Загальна характеристика групи узагальнена в **табл. 1**.

Оцінка ефективності застосування клітинної терапії у хворих з порушеною скоротливою здатністю міокарда проводилась на початку дослідження, перед трансплантацією клітин та в кінці 1-го і 3-го місяців після трансплантації.

Трансплантація СК проводилась пацієнтам за їхньої інформованої згоди відповідно до програми клінічних випробувань клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини». До складу клітинного препарату входили незрілі комітовані гемопоетичні прогенітори та зрілі клітини крові. Кількість ядромісних клітин у введених препаратах становила від $0,89 \times 10^9$ до $0,95 \times 10^9$, кількість мононуклеарів – від $0,49 \cdot 10^9$ до $0,52 \cdot 10^9$, CD34⁺ клітин – не менш $1,0 \pm 0,01 \cdot 10^3$. Суспензію клітин, розведену у 200 мл фізіологічного розчину, вводили внутрішньовенно краплинно з швидкістю 2-3 мл/хв.

ЕхоКГ обстеження пацієнтів проводили за допомогою ультразвукового сканера Arlio 500 (Toshiba, Японія). Для оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і показників систолічної та діастолічної функцій серцевого м'язу використовували загальноприйняті методи [14]. Для виявлення локальних порушень скоротливості ЛШ умовно ділилися на сегменти, що розташовувалися в площині трьох поперечних перетинів серця. При напівкількісній оцінці порушень локальної скоротливості розраховували ІЛС, який являв собою суму бальної оцінки скоротливості кожного сегмента (S), поділену на загальне число досліджених сегментів ЛШ (n): $ІЛС = \sum S / n$, де нормокінез відповідав 1 балу, помірний гіпокінез – 2 балам, виражений гіпокінез – 3 балам, акінез – 4 балам.

Статистичну значущість розбіжностей на етапах досліджень між параметрами, що реєструвались, визначали за допомогою критерію U Манна-Уїтні. Розбіжності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у всіх обстежених пацієнтів характеризувався зниженням як систолічної, так і діастолічної функції. Результати обстеження пацієнтів узагальнені в **табл. 2**.

Так, було зареєстровано значне зниження ФВ ЛШ та ударного індексу (VI) від нормальних значень. Зниження ФВ ЛШ, обумовлене значним зниженням кінцевого систолічного індексу (КІ) при відносно нормальній величині кінцевого діастолічного індексу (КДІ). Як видно із **табл. 2**, у досліджених базальних та середніх сегментах ділянок гіперкінезу або аневризм зареєстровано не було. Серед них в 71% зареєстровані суттєві порушення скорочення. ІЛС базальних та середніх сегментів становив 2,4 бала.

Зниження діастолічної функції серця у пацієнтів з СН проявлялося зменшенням показника ранньо-діастолічної швидкості руху мітрального кільця (e') в групі пацієнтів до $7,20 \pm 0,42$ см/с (від 6,9 до 7,8). Це свідчило про сповільнення релаксації ЛШ. Співвідношення пікових швидкостей, відповідно, раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) знаходилось в межах нормальних значень ($1,58 \pm 0,33$; діапазон 1,2-2,0), що нами розглядалось як псевдонормалізація та діастолічна дисфункція II типу. Значення співвідношення швидкості ранньо-діастолічного наповнення ЛШ до показника ранньої діастолічної швидкості кільця (показник E/e') знаходилось в діапазоні проміжних значень $10,4 \pm 2,1$ (від 8,9 до 13,4) і не піддавалось однозначному трактуванню.

Спостерігався венозний застій у великому колі кровообігу з підвищенням тиску в правому передсерді та зміною умов кровотоку через серцеві клапани. Так, до трансплантації СК середній тиск у правому передсерді складав $10,3 \pm 3,4$ мм.рт.ст. (від 7 до 16). Середній діаметр нижньої порожнистої вени був $17,0 \pm 2,6$ мм. (від 15,2 до 20), а її середній колапс на вдиху – $64,0 \pm 5,3\%$ (від 60 до 70). До трансплантації СК у 50% хворих була зареєстрована легенева гіпертензія, що клінічно не проявлялась. Так, середній показник систолічного тиску в легеневій артерії (ЛА) становив $35,0 \pm 12,1$ мм.рт.ст.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів.

№ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	ВІК (РОКІВ)	СТАТЬ	ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА NYHA	СТАДІЯ СН
Пацієнт 1	47	Чол.	III	II а
Пацієнт 2	14	Чол.	III	II б
Пацієнт 3	54	Чол.	III	II б
Пацієнт 4	57	Чол.	IV	II а
Пацієнт 5	49	Чол.	IV	II б
Пацієнт 6	52	Чол.	III	II б

Таблиця 2. Внутрішньосерцева гемодинаміка та порушення локального скорочення у пацієнтів з ураженням міокарда ішемічного генезу до трансплантації СК (n = 6).

ПОКАЗНИК	ДОСЛІДЖУВАНА ГРУПА
Фракція викиду лівого шлуночка	$22,0 \pm 5,0\%$ (від 17 до 28)
Середній ударний індекс	$21,3 \pm 3,5$ мл/м ² (від 16 до 23)
Кінцевий систолічний індекс	$78,3 \pm 15,8$ мл/м ² (від 61 до 98)
Кінцевий діастолічний індекс	$99,8 \pm 16,0$ мл/м ² (від 84 до 122)
Середня кількість сегментів з нормокінезом в базальних та середніх перетинах	3,5 (29%)
Середня кількість сегментів з гіпокінезом в базальних та середніх перетинах	5,3 (45%)
Середня кількість сегментів з акінезом в базальних та середніх перетинах	3,2 (26%)

Примітки: * % сегментів з нормокінезом, гіпокінезом та акінезом, розрахований від загальної кількості досліджуваних сегментів в базальних та середніх перетинах серця (n = 12).

(від 22 до 52). Такі зміни гемодинаміки правих відділів серця могли пояснюватися зниженням насосної функції ЛШ, що спершу призвело до застою крові по малому колу кровообігу, а як наслідок – до перевантаження об'ємом правого шлуночка і розвитку правощлуночкової недостатності.

Крім того, у всіх хворих до трансплантації СК було зареєстровано порушення функції клапанів серця. Так, на мітральному клапані у 16,6% пацієнтів відмічалась виражена регургітація, у 33,3% – помірна, у інших 50% відзначалась мінімальна або незначна регургітація. Регургітація на тристулковому клапані у 16,6% хворих була вираженою, а у інших 16,6% – помірною. Регургітація на клапані аорти була мінімальною і клінічно незначущою. Необхідно вказати, що геометричні параметри камер серця знаходились близько вікової норми пацієнтів.

В короткострокові терміни після ТСК була зареєстрована позитивна динаміка основних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та показників скорочення міокарда в порівнянні з вихідним станом (табл. 3). Причому, якщо через 1 місяць зміни досліджуваних параметрів були не суттєві, то через 3 місяці після трансплантації СК зростання ФВ становило 27%, а VI – 36% від рівня вихідного стану. Це могло свідчити про покращення функції ЛШ. При аналізі змін сегментарного скорочення було зареєстровано зменшення кількості сегментів з суттєвими порушеннями скоротливості міокарда (табл. 2): через 1 місяць після трансплантації СК ІЛС знизився до 2,4, а через 3 місяці – до 2,2 бала. Таким чином, трансплантація СК в комплексі консервативного лікування хронічної СН ішемічного генезу дозволила суттєво покращити показники внутрішньосерцевої гемодинаміки та скоротливості міокарда протягом усього короткострокового (1-, 2-, 3-й місяці) періоду.

Через 1 місяць після трансплантації СК зберігалась ехокардіографічна картина діастолічної дисфункції. Показник E/A суттєво не змінювався протягом короткострокового терміну спостереження: через 1 місяць – $1,60 \pm 0,14$, а через 3 – $1,73 \pm 0,17$. Проте було зареєстровано збільшення показника e' до нормальних значень вже до кінця 1-го місяця спостереження $11,0 \pm 3,3$ см/с (від 7,2 до 12,9), а до кінця 3 місяця – $10,9 \pm 3,7$ (від 8,4 до 15,2). Співвідношення E/ e' до кінця 1-го місяця спостереження відповідало нормальним значенням – $6,2 \pm 1,8$ (від 4,4 до 8), але в кінці 3-го місяця значення даного показника було збільшеним – $9,4 \pm 3,2$ (від 6,6 до 12,8). Отже, незважаючи на незначні коливання показників діастолічної дисфункції в кінці 1-го місяця спостереження, в короткостроковому терміні спостереження

була зареєстрована лише тенденція до покращення діастолічної функції серця.

Венозний застій в системі нижньої порожнистої вени був значно виражений. Так, середній діаметр нижньої порожнистої вени складав $20,3 \pm 2,8$ мм (від 15,6 до 23,7), а середній колапс на вдиху – $51,7 \pm 12,2\%$ (від 40 до 72). Середній тиск у правому передсерді відповідав значенню $10,8 \pm 2,9$ мм.рт.ст. (від 7 до 15). Як видно з зазначених цифр, гемодинаміка правого передсердя та системи нижньої порожнистої вени не зазнала суттєвих змін протягом першого місяця після трансплантації СК. До кінця 3-го місяця спостереження зареєстровані такі зміни ехокардіографічних показників діастолічної функції серця: середній тиск в правому передсерді становив $10,2 \pm 3,6$ мм.рт.ст. (від 6 до 15), середній діаметр нижньої порожнистої вени складав $18,5 \pm 3,1$ мм (від 14 до 22) при середньому колапсі на вдиху $41,2 \pm 14,8\%$ (від 21 до 60).

Зареєстрована зміна ступеня колапсу нижньої порожнистої вени на вдиху (до 3-го місяця спостереження середній колапс знизився на 23%), швидше за все, пояснювалось зменшенням об'єму циркулюючої крові внаслідок проведення сечогінної терапії.

Через 1 місяць після трансплантації СК легенева гіпертензія реєструвалась у 50% хворих, а середній показник тиску в легеневій артерії становив $34,8 \pm 12,4$ мм.рт.ст. (від 20 до 54), що майже не відрізнялось від відповідних показників до трансплантації СК. Через 3 місяці після трансплантації СК безсимптомна легенева гіпертензія реєструвалась у 33,3% хворих з середнім значенням тиску в легеневій артерії $29,2 \pm 10,6$ мм.рт.ст. (від 15 до 45). За час спостереження зареєстровано зменшення рівня легеневої гіпертензії на 16,6%, в порівнянні з вихідним станом, причому зниження середнього показника систолічного тиску в легеневій артерії відмічено на 2-, 3-му місяці дослідження, що могло пояснюватися зменшенням застійних явищ при покращенні систолічної функції ЛШ.

Суттєвих змін ступеня мітральної регургітації та регургітації на тристулковому клапані за весь період спостереження у більшості пацієнтів зареєстровано не було. Деяке покращення функції атріо-вентрикулярних клапанів через 3 місяці після трансплантації СК, імовірно, зумовлено частковим відновленням геометрії шлуночків серця та покращенням сегментарної скоротливості міокарда.

Таким чином, картина внутрішньосерцевої гемодинаміки пацієнтів з хронічною СН ішемічного генезу до трансплантації СК характеризувалася вираженою систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ.

Таблиця 3. Внутрішньосерцева гемодинаміка та порушення локального скорочення до та в короткострокові терміни спостереження після трансплантації СК (n = 6).

ПОКАЗНИКИ	ЧЕРЕЗ 1 МІС.		ЧЕРЕЗ 3 МІС.	
		% ВІД ВИХІДНОГО СТАНУ		% ВІД ВИХІДНОГО СТАНУ
Фракція викиду лівого шлуночка	$22,3 \pm 6,5\%$ (від 16 до 29)	+ 1,4	$28,5 \pm 7,8\%$ (від 23 до 34)	+ 27,3*
Ударний індекс	$20,7 \pm 8,4$ мл/м ² (від 11 до 26)	- 2,8	$29,0 \pm 8,5$ мл/м ² (від 23 до 35)	+ 36,2*
Кінцевий систолічний індекс	$70,3 \pm 13,7$ мл/м ² (від 61 до 86)	- 10,2	$73,5 \pm 6,4$ мл/м ² (від 69 до 78)	- 6,1*
Кінцевий діастолічний індекс	$91,0 \pm 19,5$ мл/м ² (від 72 до 111)	- 8,8	$102,5 \pm 2,1$ мл/м ² (від 101 до 104)	+ 2,7*
Середня кількість сегментів з нормокінезом в базальних та середніх перетинах	4,0 (33%)	+ 14,3*	5,2 (43%)	+ 47,6*
Середня кількість з гіпокінезом в базальних та середніх перетинах	5,2 (43%)	- 3,14	4,3 (36%)	- 18,8
Середня кількість сегментів з акінезом в базальних та середніх перетинах	2,8 (24%)	- 10,5*	2,5 (12%)	- 21,1*

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

Протягом усього короткострокового (1-й і 3-й місяці) періоду спостереження реєструвалось порушення систолічної функції серця. Але після трансплантації СК відмічалась суттєва позитивна динаміка зміни ехокардіографічних показників, що відображають часткове від-

новлення систолічної функції серця. Ехокардіографічні параметри, що характеризують порушення діастолічної функції серця за 3-місячний період спостереження, характеризувались лише несуттєвим покращенням відносно початкового рівня.

ВИСНОВКИ

Аналіз динаміки змін ЕхоКГ продемонстрував, що трансплантація СК пуповинної крові у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю призводить до відновлення ураженого міокарда, що виражається у прогресивному покращенні показників скоротливості міокарда в ранні періоди (1-3 місяці після трансплантації).

Трансплантація СК може бути ефективною процедурою в комплексі консервативного лікування пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, що супроводжується систолічною серцевою недостатністю.

Жодних негативних наслідків, ускладнень та побічних явищ в короткострокові терміни спостереження після трансплантації СК зареєстровано не було. Отримані попередні позитивні результати використання трансплантації СК пуповинної крові у пацієнтів з ішемічним ураженням міокарда дають підстави обґрунтовано продовжувати дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association [Text] / V. L. Roger, A. S Go, D. M. Lloyd-Jones, et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 123, №4. – P. e18–e209.
2. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution [Text] / A. J. Marelli, A. S. Mackie, R. Ionescu-Iltu, et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 2. – P. 163–172.
3. Human umbilical cord blood-derived CD133+ cells enhance function and repair of the infarcted myocardium [Text] / J. Leor, E. Guetta, M. S. Feinberg, et al. // Stem Cells. – 2006; Vol. 24. – P. 772–780.
4. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy [Text] / E. C. Perin, H. F. Dohmann, R. Borojevic, et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 11213–11218
5. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial [Text] / K. C. Wollert, G. P. Meyer, J. Lotz, et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 141–148.
6. The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study [Text] / B. Strauer, M. Yousef, C. Schannwell // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 721–729.
7. Cardiac systolic function in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: risk factors for posttransplantation cardiac toxicity [Text] / G. T. Sucak, Z. N. Ozkurt, Z. Aki, et al. // Transplant. Proc. – 2008. – Vol. 40. – P. 1586–1590.
8. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with low left ventricular ejection fraction [Text] / M. H. Qazilbash, A. I. Amjad, S. Qureshi, et al. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 15. – P. 1265–1270.
9. Cardiac complications in patients undergoing a reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation [Text] / E. Peres, J. E. Levine, Y. A. Khaled, et al. // Bone Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 45. – P. 149–152.
10. Human umbilical cord stem cells are attracted to myocardial infarctions [Text] / R. J. Henning, J. D. Burgos, L. Ondrovic, et al. // Cell Transplant. 2006. – Vol. 15. – P. 647–658.
11. Human umbilical cord stem cells and myocardial infarction: effect of dose and route of administration on infarct size [Text] / R. J. Henning, J. D. Burgos, M. Vasko, et al. // Cell Transplant. – 2007. – Vol. 16. – P. 907–917.
12. Human cord blood mononuclear cells decrease cytokines and inflammatory cells in acute infarcts [Text] / R. J. Henning, M. Shariff, E. Ujwala, et al. // Stem Cells Dev. 2008. – Vol. 17. – P. 1207–1220.
13. Human umbilical cord stem cells decrease fibrosis and increase cardiac function in cardiomyopathy [Text] / R. J. Henning, J. Aufman, M. Shariff, et al. // Reg. Med. 2010. – Vol. 5. – P. 45–54.
14. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография [Текст] / Н. Шиллер, М. А. Осипов // М.: Видар, 2005. – 344 с.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 19.09.2014 р.

Прийнята до друку 14.04.2015 р.