

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕФРАКТЕРНУ СТЕНОКАРДІЮ ЗА ДОПОМОГОЮ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Канд. мед. наук С. І. ЕСТРИН, канд. мед. наук Т. В. КРАВЧЕНКО, А. О. КОВАЛЬЧУК

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України»,
Харків, Україна

Проведено дослідження ефективності внутрішньовенного введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із рефрактерною стенокардією, ускладненою зниженням насосної функції серця. Подано безпосередні результати кардіоміопластики стовбуровими клітинами. Відзначено покращення показників насосної функції серця та якості життя пацієнтів.

Ключові слова: кардіоміопластика, стовбурові клітини, серцева недостатність, рефрактерна стенокардія.

Серцева недостатність (СН), яку спричиняє ішемічна хвороба серця (ІХС) або кардіоміопатії, є одним із найтяжчих захворювань із поганим прогнозом. Незважаючи на великий арсенал медикаментозних препаратів і хірургічних видів інтервенції, на теперішній час залишається значна кількість хворих на стенокардію, у яких хірургічне втручання з різних причин неможливе, а медикаментозна терапія недостатньо ефективна [1–3].

У 2002 р. об'єднаною групою Європейського товариства кардіологів із лікування рефрактерної стенокардії (РС) вперше було запропоновано її означення: це хронічний стан, що триває понад три місяці та характеризується наявністю стенокардії, причиною якої є недостатність коронарного кровообігу на тлі ураження коронарних артерій. Він супроводжується тяжкими клінічними симптомами, які не вдається контролювати комбінованою медикаментозною терапією в максимально переносимих дозах через неможливість виконати ревазуляризацію міокарда. На відміну від медикаментозних і хірургічних методів лікування ІХС та її ускладнень, які мають зберегти і поліпшити функцію міокарда без відновлення некротизованих ділянок, клітинна кардіоміопластика спрямована на створення нових клітин і стійких паростків нормально функціонуючої серцевої тканини [6]. З огляду на те що інфаркт міокарда як кінцева точка проявів ІХС характеризується процесами запалення, некротичною й апоптотичною загибеллю кардіоміоцитів, гіперплазією і ремоделюванням як ураженої, так і здорових ділянок міокарда, то, відповідно, сучасна терапія повинна бути спрямована й на ці патогенетичні механізми.

Кардіоміогенні властивості клітин кісткового мозку (КМ) *in vivo* вперше було описано R. E. Bittner et al. [4]. Подальші більш детальні дослідження властивостей цих клітин, що мають здатність після ішемічного uszkodження міокарда ставати клітинами з фенотипом кардіоміоцитів і замінювати загиблі клітини серця хазяїна, були

продемонстровані D. Orlic et al. (2001) [5], що привернуло велику увагу до клітинної терапії як учених, так і практикуючих медиків [7].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є перспективним матеріалом для клітинної як ауто-, так і аlogenної терапії.

Метою нашого дослідження є покращення результатів лікування хворих на РС шляхом розробки нових методів корекції насосної функції серця.

В основу клінічних досліджень лягли результати обстеження, лікування та динамічного спостереження за 156 пацієнтами з РС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України» (м. Донецьк) із 2007 до 2013 р. і відділенні кардіохірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України» (м. Харків) сумісно з фахівцями Інституту клітинної біореабілітації у період із 2014 до 2018 р. Дослідження виконувалося з дотриманням міжнародних правил біоетики, його протокол було схвалено локальним етичним комітетом, воно відповідає Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації 2010 р.

Критеріями включення в дослідження пацієнтів з ІХС були такі: наявність у хворого РС із тяжкими клінічними проявами і малою ефективністю медикаментозної терапії; неможливість ревазуляризації зони інфаркту (нешунтабельна та/або непридатна для транслюмінальної балонної ангіопластики коронарна артерія); вік пацієнта не більше 70 років; високий ризик виконання аортокоронарного шунтування (АКШ) у зв'язку з низькою скоротливою функцією лівого шлуночка (ЛШ); підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні.

Як критерії невиключення в дослідження визначено захворювання КМ, які перешкоджають забору матеріалу й трансплантації (лімфома, мієлодиспластичний синдром та ін.); супровідна онкопатологія;

гострий інфаркт міокарда; свіжий (менше шести тижнів до початку дослідження) інсульт; наявність вказівок на діагностовані злоякісні новоутворення протягом останніх п'яти років, виражену дисфункцію нирок (сечовина крові > 50 мг/дл, креатинін більше або дорівнює 2,5 мг/дл), виражену дисфункцію печінки (АсТ, АлТ у 5 разів перевищують верхню межу норми); імунокомпрометуючий статус; наявність активної інфекції будь-якого типу; тяжке легеневе захворювання; алкоголізм чи наркотична залежність; відсутність згоди хворого на пропонувану програму обстеження та лікування.

У клінічному дослідженні на основі ретроспективного аналізу результатів лікування 156 хворих на РС вивчалася ефективність remodelювання міокарда з використанням МСК. Згідно із завданнями хворих було розподілено на дві групи. Групу порівняння (ГП) становили 80 хворих, у яких у період із 2007 до 2010 р. використовувалися традиційні схеми консервативного лікування. В основну групу (ОГ) увійшли 76 хворих, у яких у період 2011–2018 рр. проспективно вивчався запропонований лікувально-тактичний підхід. Контрольні лабораторні дослідження виконано у 17 умовно здорових людей.

Слід зазначити, що всім обстеженим пацієнтам (на обох етапах дослідження) було призначено необхідну медикаментозну терапію. До надходження у стаціонар вони в середньому отримували 4–6 препаратів, а під час госпіталізації – 6–9 ($p = 0,03$). Із медикаментозних препаратів у 100% випадках застосовувалися статини, кардіомагніл, діуретики та інгібітори АПФ. Бета-блокатори отримували 99,1% пацієнтів, нітрати – 96,7%, варфарин – 55,8%, серцеві глікозиди – 54,9%, аміодарон – 50,6%, плавікс – 42,9%, інотропні засоби – 6,9%, соталекс – 7,8%. Усі пацієнти приймали аторвастатин із метою корекції гіперхолестеринемії.

Проведено порівняльну оцінку безпосередніх результатів лікування пацієнтів ГП (у яких застосовувалася тільки традиційна медикаментозна терапія) і ОГ, де було використано внутрішньовенне введення МСК. Пацієнтам ОГ після виконання клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження визначали показання до клітинної терапії.

МСК отримували з КМ грудини або гребеня клубової кістки. Цю моноклеарну суспензію клітин КМ засівали на покриті колагеном поверхні і культивували в CO_2 -інкубаторі за температури 37°C і 5% атмосфери CO_2 . Культури досягали первинного моношару на 8–11-ту добу культивування, коефіцієнт пасирування становив 1:2 або 1:3. Після цього клітини повторно культивували в CO_2 -інкубаторі. Усім пацієнтам ОГ проводили інфузії аутологічних МСК (50 000 000 клітин) на 100 мл розчину NaCl 0,9% крапельно повільно.

До початку лікування усі хворі скаржилися на болі за грудиною, 109 (69,9%) мали задишку і 13 (8,3%) – периферичні набряки.

Для оцінки ефективності застосування трансплантації аутологічних МСК було простежено динаміку стану пацієнтів. При цьому серед хворих ОГ значне поліпшення загального стану відзначили у 18 (23,7%) випадках, покращення – у 38 (50%), без змін залишався стан у 13 (17,1%) пацієнтів, його погіршення відзначили 7 (9,2%). У ГП наявного поліпшення загального стану в процесі лікування пацієнти не відзначали, на певне покращення вказували 34 (42,5%) хворих, відсутність динаміки стану спостерігали у 29 (36,25%) випадках, його погіршення – у 7 (21,25%). Таким чином, клітинна терапія показала явну перевагу перед медикаментозним лікуванням стенокардії.

Через 3 міс після лікування у 48,8% хворих ГП залишалися болі за грудиною, задишка – у 29 (36,3%), периферичні набряки – у 9 (11,3%). Через 6 міс після проведення курсу консервативного лікування болі за грудиною відзначали 72 (90,0%), задишку – 100% і периферичні набряки – 16 (20,0%) хворих ГП.

В ОГ через 3 міс після застосування клітинної терапії болі за грудиною зберігалися у 18 (23,7%) хворих, задишка – у 11 (14,5%), периферичні набряки – у 2 (2,6%), а через 6 міс за грудинний біль відзначався у 13 (17,1%), задишка – у 8 (10,5%) пацієнтів. Периферичні набряки в цей термін дослідження в осіб ОГ були відсутні.

У досліджуваних групах проведено порівняння якості життя за Міннесотським опитувальником (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) (табл. 1).

У ГП після проведення курсу консервативної терапії через 3 міс відзначалося поліпшення якості життя від $68,3 \pm 9,5$ до $77,1 \pm 5,4$ бала, проте вже через 6 міс пацієнти зазначали його деяке зниження в середньому до $71,3 \pm 5,8$ бала. У той же час пацієнти ОГ вказували на поліпшення якості життя у 1,4 разу. Цей показник і через 6 міс після проведення лікування перевищував вихідні значення у 1,8 разу.

При вивченні динаміки функціонального класу (ФК) стабільної стенокардії (CCS0) у ГП отримано такі дані (рис. 1): через 3 міс після проведення курсу медикаментозної терапії зросла кількість пацієнтів із ФК III (від 61,25 до 77,5%) за рахунок зменшення хворих із ФК II (від 18,75 до 10,0%), кількість осіб із ФК IV зменшилася від 20,0 до 12,5%. Однак через 6 міс потому кількість хворих

Таблиця 1

Динаміка показників якості життя обстежених пацієнтів за MLHFQ ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Терміни спостереження		
	до лікування	через 3 міс	через 6 міс
Основна, $n = 76$	$40,8 \pm 12,6$	$56,6 \pm 18,7^*$	$73,2 \pm 6,9^*$
Порівняння, $n = 80$	$68,3 \pm 9,5$	$77,1 \pm 5,4^*$	$71,3 \pm 5,8$

* $p \leq 0,005$.

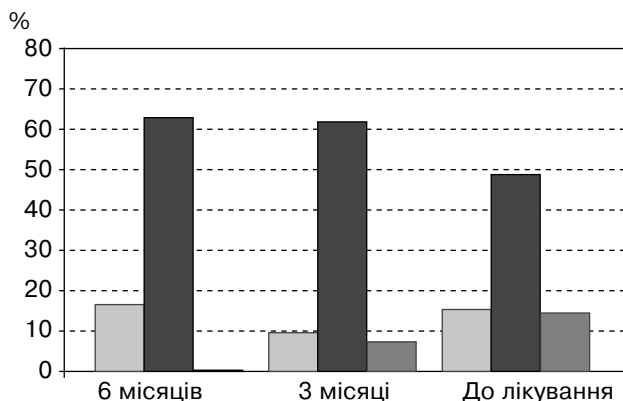


Рис. 1. Динаміка функціональних класів стенокардії за CCS у хворих групи порівняння: □ – ФК IV, ■ – ФК III, ■ – ФК II. Те саме на рис. 2–4

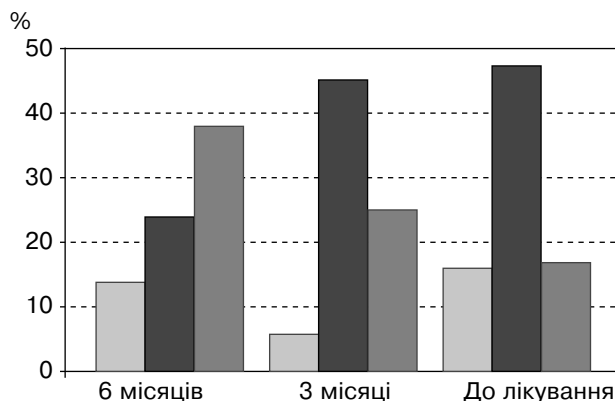


Рис. 2. Динаміка функціональних класів стенокардії за CCS у пацієнтів основної групи

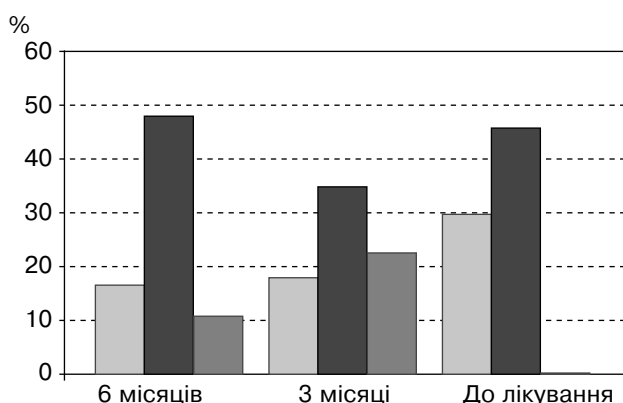


Рис. 3. Динаміка функціональних класів серцевої недостатності за NYHA пацієнтів основної групи

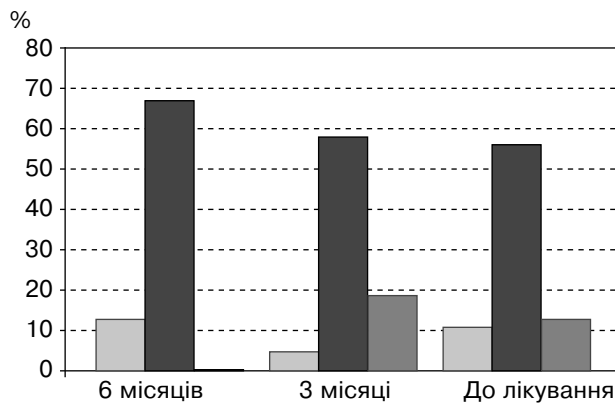


Рис. 4. Динаміка функціональних класів серцевої недостатності за NYHA пацієнтів групи порівняння

із ФК II зменшилася до 0, а з ФК IV зростає до 21,25%. Таким чином, стандартне медикаментозне лікування стенокардії призводило до погіршення загального стану хворих і підвищення ФК.

Доповнення консервативної терапії внутрішньовенним введенням МСК дало такі результати: через 3 міс після проведення курсу у групі хворих із ФК III істотних розбіжностей виявлено не було, при цьому зменшилася кількість пацієнтів з ФК IV

(від 21,0 до 7,9%) і зростає — з ФК II (від 22,4 до 32,9%). Через 6 міс кількість пацієнтів із ФК IV істотно не змінилася порівняно з вихідними даними, а хворих із ФК III зменшилася до 31,6% (відповідно ФК II зростає до 50,0%) (рис. 2). Таким чином, слід відзначити позитивний вплив внутрішньовенної клітинної кардіоміопластики на перебіг РС.

Зменшення проявів і зниження ФК серцевої недостатності (СН) за NYHA (табл. 2) виявлено

Таблиця 2

Динаміка розподілу пацієнтів з ішемічною хворобою серця за функціональними класами серцевої недостатності (за NYHA) через 3 і 6 місяців після введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин

ФК	Групи	Терміни дослідження					
		до лікування		через 3 міс		через 6 міс	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
II	Основна	0	0	23	30,3	11	14,5
	Порівняння	13	16,25	19	23,8	0	0
III	Основна	46	60,5	35	46,1	48	63,2
	Порівняння	56	70,0	58	72,5	67	83,75
IV	Основна	30	39,5	18	23,7	17	22,4
	Порівняння	11	13,75	3	3,75	13	16,25

Примітка. $p < 0,05$.

Таблиця 3

Динаміка толерантності пацієнтів до фізичних навантажень (тредміл) ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Перед введенням	Через 6 міс
Основна, $n = 76$	$2,8 \pm 0,46$	$3,8 \pm 0,47$
Порівняння, $n = 80$	$3,2 \pm 0,47$	$2,3 \pm 0,48$

Примітка. $p < 0,05$ – достовірність між початковими показниками і через 6 міс.

у пацієнтів ОГ, при цьому ефект тривав протягом 2–4 міс ($p < 0,05$).

При вивченні динаміки ФК за NYHA в ОГ (рис. 3) відзначалася позитивна динаміка впродовж 3-місячного терміну у вигляді достовірного збільшення кількості пацієнтів із ФК II і зменшення – з ФК IV і ФК III. Проте через 6 міс незначно зросло число пацієнтів із ФК IV і ФК III, але порівняно з вихідними значеннями спостерігався явний позитивний ефект у перебігу захворювання.

За результатами медикаментозного лікування (рис. 4) було зазначено спочатку хибнопозитивну динаміку перебігу СН (з терміну 3 міс) у вигляді збільшення числа пацієнтів із ФК II і ФК III, а також зменшення хворих із ФК IV. Але через 6 міс кількість хворих із ФК II нівелювалася і значно зростала – з ФК IV і ФК III. Отже, це ще раз підтвердило негативний перебіг СН при медикаментозному лікуванні в динаміці.

При вивченні динаміки толерантності до фізичного навантаження отримано такі дані (табл. 3).

В ОГ відзначено достовірне підвищення толерантності до фізичного навантаження (тредміл) від $2,8 \pm 0,46$ до $3,8 \pm 0,47$ ($p < 0,05$), при цьому в ГП спостерігалася її зниження – від $3,2 \pm 0,47$ до $2,3 \pm 0,48$ ($p < 0,05$).

При аналізі глобальної скоротливості ЛШ за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) в ОГ пацієнтів зафіксовано достовірне зменшення розмірів ЛШ (порівняно із хворими, які отримували традиційне

консервативне лікування) з помірним збільшенням показника фракції викиду (ФВ) ЛШ у порівнянні з вихідними значеннями.

При вивченні динаміки кінцевого діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, який є прогностичною ознакою перебігу СН, було отримано такі дані (табл. 4). В ОГ через 3 міс відбувалося зниження КДО від $244,1 \pm 24,3$ до $193,4 \pm 18,9$ мл і потім до 6 міс КДО залишався стабільним і нижчим, ніж до лікування, але поступово зростав і наближався до початкових даних.

Таким чином, в ОГ зниження КДО ЛШ у посттрансплантаційному періоді є прогностично позитивною ознакою для хворих із СН на тлі стенокардії. У ГП показник КДО був стабільним і не змінювався протягом дослідження.

При вивченні динаміки ФВ ЛШ (табл. 5) в ОГ відзначалося зростання цього показника в термін 3 міс від $33,8 \pm 3,6$ до $42,8 \pm 4,8\%$ із подальшим незначним зниженням. Таким чином, клітинна трансплантація підвищує ФВ ЛШ. Слід зазначити, що у пацієнтів ГП будь-яка динаміка ФВ ЛШ була відсутня.

Частота денних ангінозних епізодів у хворих ОГ протягом 6-місячного періоду знизилася від $2,8 \pm 4,1$ до $1,0 \pm 1,5$ і становила $0,6 \pm 1,2$ після 12 міс $p = 0,022$. Відповідно частота прийняття сублінгвальних нітратів зменшилася від $1,8 \pm 2,8$ таблетки до процедури імплантації аутоМСК до $0,5 \pm 1,2$ таблетки в день через 6 міс і до $0,5 \pm 1,3$ через рік ($p = 0,043$). На відміну від цього у хворих ГП через 3 міс відзначалася хибнопозитивна динаміка, яка нівелювалася через 6 міс.

Слід зазначити, що ускладнень внутрішньовенної трансплантації аутоМСК у пацієнтів не було. У терміни до 6 міс летальних випадків в ОГ не зареєстровано. У ГП за піврічний період померли 3 (3,75%) пацієнти.

У 9 (11,8%) хворих ОГ внутрішньовенну трансплантацію аутоМСК використовували як перший етап лікування ІХС для підвищення скоротливості ЛШ (а саме – ФВ). У цих хворих про-

Таблиця 4

Динаміка показників кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка (мл) ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Перед введенням МСК	Через 3 міс	p^1	Через 6 міс	p^2	p^3
Основна, $n = 76$	$244,1 \pm 24,3$	$193,4 \pm 18,9$	$< 0,05$	$204,3 \pm 45,6$	$> 0,05$	$< 0,05$
Порівняння, $n = 80$	$251,4 \pm 28,1$	$248,6 \pm 42,1$	$> 0,05$	$268,3 \pm 25,6$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примітки. p^1 – достовірність між початковими показниками і через 3 міс; p^2 – між показниками через 3 і 6 міс; p^3 – між початковими показниками і через 6 міс. Те саме в табл. 5.

Таблиця 5

Динаміка показників фракції викиду лівого шлуночка (%) ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Перед введенням МСК	Через 3 міс	p^1	Через 6 міс	p^2	p^3
Основна, $n = 76$	$33,8 \pm 3,6$	$42,8 \pm 4,8$	$< 0,05$	$40,3 \pm 5,1$	$> 0,05$	$< 0,05$
Порівняння, $n = 80$	$42,4 \pm 4,2$	$40,3 \pm 3,8$	$> 0,05$	$36,5 \pm 3,8$	$> 0,05$	$> 0,05$

типоказанням до виконання АКШ було зниження ФВ ЛШ, яке в середньому становило $30,6 \pm 2,3\%$.

Через 3 міс після проведеного лікування нами було зафіксовано підвищення ФВ у середньому до $46,8 \pm 3,8\%$.

На фоні стабілізації скоротливої функції ЛШ пацієнтів було прооперовано в терміни 4–6 міс після трансплантації аутоМСК. У трьох випадках виконували АКШ 1, у 4 – АКШ 2 і ще у 4 – АКШ 3. Перебіг післяопераційного періоду в усіх випадках був гладкий, летальних випадків не за-

фіксовано. Середні терміни перебування хворих у стаціонарі становили $10,3 \pm 2,2$ ліжко-днів.

Отже, внутрішньовенне введення аутологічних МСК КМ пацієнтам із хронічною ІХС, яка маніфестує РС та ускладнена СН, є безпечною альтернативою іншим методам лікування, що не супроводжується ускладненнями, сприяє зменшенню тяжкості проявів стенокардії та СН, покращенню показників насосної функції ЛШ, толерантності до фізичних навантажень і, як результат, підвищенню якості життя пацієнтів цієї категорії.

Список літератури

1. Рефрактерная стенокардия: особенности диагностики и подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии / И. С. Любченко и др. // Креативная кардиология. 2011. № 2. С. 46–58.
2. *Оганов Р. Г.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 5–9.
3. *Mannheimer C., Camici P., Chester M. R.* The problem of chronic refractory angina report from the ESC Joint Study Group on the treatment of refractory angina // Eur. Heart. J. 2002. Vol. 23. P. 355–370. doi: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2706>
4. Recruitment of bone marrow derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice / R. E. Bittner et al. // Anat. Embryol. (Berl.). 1999. Vol. 199. P. 391–396. doi: <https://doi.org/10.1007/s004290050237>
5. Mobilized bone marrow cells repair the myocardial heart, improving function and survival / D. Orlic et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 10344–10349. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.181177898>
6. Первый клинический опыт трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при остром инфаркте миокарда / А. У. Джолбасбекова, Б. Г. Куленов, Г. В. Федотовских, Н. В. Попова // Материалы Междунар. заочн. науч.-практ. конф. «Современная медицина: теоретические и практические аспекты». (РФ, г. Новосибирск, 2 октября 2012). С. 45–49.
7. *Гулевский А. К., Щенявский И. И., Абакумова Е. С.* Клеточная трансплантация в кардиомиопластике при ишемическом повреждении сердца // Биотехнология. 2011. Т. 4. № 1. С. 60–73.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ПОМОЩЬЮ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С. И. ЭСТРИН, Т. В. КРАВЧЕНКО, А. О. КОВАЛЬЧУК

Проведено исследование эффективности внутривенного введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в лечении пациентов с рефрактерной стенокардией, осложненной снижением насосной функции сердца. Представлены непосредственные результаты кардиомиопластики стволовыми клетками. Отмечено улучшение показателей насосной функции сердца и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: кардиомиопластика, стволовые клетки, сердечная недостаточность, рефрактерная стенокардия.

SHORT-TERM RESULTS IN PATIENTS WITH REFRACTORY ANGINA TREATMENT USING STEM CELLS

S. I. ESTRIN, T. V. KRAVCHENKO, A. O. KOVALCHUK

The effectiveness of intravenous autologous mesenchymal stem cells in treatment of the patients with refractory angina complicated with a reduced pumping function of the heart has been studied. The direct results of cardiomyoplasty by stem cells have been presented. An improvement in the pumping function of heart and the quality of life of the patients was observed.

Key words: cardiomyoplasty, stem cells, heart failure, refractory angina.

Надійшла 28.09.2020