

ХІРУРГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.88.03.06>

УДК 616.12-009.72-089.844:576.3

С.І. Естрін^{1,2}, Т.В. Кравченко¹, А.Р. Печененко¹

¹ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна

²ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України», м. Київ, Україна

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КЛІТИННОЇ КАРДІОМІОПЛАСТИКИ У ХВОРИХ ІЗ РЕФРАКТЕРНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Вивчено віддалені результати клітинної кардіоміопластики у хворих з ішемічною дисфункцією серця. Проведено аналіз результатів лікування 45 пацієнтів у віці від 46 до 70 років, у середньому (56,8±19,7) року, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України» з 2007 до 2013 року. Виявлено, що трансплантація аутологічних мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку з використанням навігаційної системи є безпечною і ефективною процедурою, сприяє підвищенню термінів виживаності до 35 (18–61) місяців у порівнянні з 12 (0,72–50,00) місяцями у групі медикаментозного лікування ($p=0,033$); зниженню летальності на етапі 36-місячного контролю до 13,3 % порівняно з 46,7 % у групі медикаментозного лікування. Для досягнення максимального ефекту лікування через 1 рік доцільно проводити повторну процедуру трансплантації аутологічних мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку. Ендоміокардіальна імплантація аутологічних мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку покращує основні показники якості життя: фізичного функціонування, інтенсивності болю, повсякденної діяльності та соціального функціонування – незалежно від вихідного ступеня вираженості ішемічної дисфункції.

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

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед серцево-судинних захворювань за частотою ускладнень і кількістю летальних наслідків. У США вона є причиною кожної п'ятої смерті [1]. В Україні діагноз ІХС встановлюють приблизно 400 тис. пацієнтів щорічно [2]. Традиційні методи лікування хворих цієї категорії – медикаментозна терапія, пряма ревааскуляризація міокарда, а саме: стентування коронарних артерій, аортокоронарне та маммарокоронарне шунтування, а

також трансплантація серця. Комплексна медикаментозна терапія, яка використовується сьогодні, зазвичай не дає радикального та реального ефектів у запобіганні процесам ремоделювання серця [3, 4]. Це все наштовхує на пошук нових методів та схем у комплексному лікуванні хворих із рефрактерною стенокардією, укладеною серцевою недостатністю.

Сучасні дослідження в розділі біології стовбурової клітини кардинально змінили всі уявлення про регенеративні здатності міокарда та стали початком нового терапевтичного на-

прямку – клітинної кардіоміопластики, який спрямований на заміщення пошкоджених кардіоміоцитів за допомогою імплантації аутологічних мезенхімних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку. Останнім часом цю процедуру почали використовувати у клінічній практиці задля покращання результатів лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, яким з тих чи інших причин (дистальна оклюзія, високий ризик операції, технічні проблеми) неможливо виконати пряму реваскуляризацію міокарда [5–7]. А медикаментозне лікування в даному випадку вже вичерпало себе.

Наразі трансплантацію клітин кісткового мозку багато фахівців розглядають як потенційно перспективну терапію для пацієнтів із хронічною ІХС. Результати сучасних досліджень довели зменшення симптомів стенокардії, підвищення міокардіальної перфузії та покращання скоротливої функції міокарда. Однак дотепер існує потреба в розробці оптимальної комбінації лікування хворих на ІХС, ускладнену ішемічною дисфункцією міокарда, котрі не мають можливості для первинної або повторної прямої реваскуляризації, яка дасть змогу збільшити віддалену виживаність, поліпшити якість життя та збільшити його тривалість. Залишається також предметом дискусії найбільш ефективний спосіб доставки клітин у міокард [8–12]. Досліджень на дану тему у доступній літературі недостатньо, а існуючі дослідження безсистемні.

Метою дослідження було вивчення віддалених результатів клітинної кардіоміопластики у хворих з ішемічною дисфункцією серця.

Матеріал і методи

Проведено аналіз результатів лікування 45 пацієнтів у віці від 46 до 70 років, у середньому ($56,8 \pm 19,7$) року, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України» у період з 2007 до 2013 року. При дослідженні виконували міжнародні правила біоетики, яких дотримуються міжнародні організації та асоціації, протокол дослідження був затверджений локальною комісією з біоетики і відповідає Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації 2010 року перегляду.

Хворих було розподілено на групи. У першу групу (порівняння) увійшли 15 хворих, яким

проводили традиційне медикаментозне лікування. Статини, аспірин, діуретики та інгібітори АПФ отримували 100 % хворих, бета-блокатори – 99,1 % пацієнтів, нітрати – 96,7 %, варфарин – 55,8 %, серцеві глікозиди – 54,9 %, аміодарон – 50,6 %, клопидогрель – 42,9 %, інотропні препарати – 6,9 %, соталекс – 7,8 %. Другу групу становили 15 хворих, яким внутрішньовенно вводили аутологічні МСК. До третьої групи увійшли 15 хворих, яким застосовували трансендоміокардіальні ін'єкції МСК.

Експлантацію кісткового мозку проводили в асептичних умовах із грудини або з гребеня клубової кістки в кількості 20–40 мл із додаванням 625 од./мл гепарину (Дарниця, Україна). Аспірат кісткового мозку нашаровували на градієнт Histopaque-1077, щільність 1,077 г/мл (Sigma, США), і центрифугували протягом 30 хв при 25 c^{-1} . Отримані моноклеари збирали піпеткою і послідовно відмивали 3–4 рази в розчині Хенкса («Біолот», Росія) шляхом центрифугування при $16,66 \text{ c}^{-1}$ протягом 14 хв. Отриману таким чином моноклеарну суспензію клітин кісткового мозку засівали на покриті колагеном культуральні флакони площею 75 cm^2 (Coming-Costar, США) у концентрації $(2-5) \cdot 10^6$ клітин на флакон.

Культивування МСК проводили в суміші живильне середовище DMEM/F12 1:1 (Sigma, США) із додаванням 10 % ембріональної телячої сироватки («Біолот», Росія), 0,75 мг/мл глютаміну (Інститут поліомієліту та вірусних енцефалітів, Росія), 2 нг/мл основного фактора росту фібробластів (Sigma, США) і по 100 од./мл пеніциліну і стрептоміцину («Дарниця», Україна) у CO_2 -інкубаторі (Joan, Франція) при 37°C і 5 % атмосфері CO_2 . Зміну середовища проводили кожні 3–4 доби культивування. Культури досягали первинного моношару на 8-му–11-ту доби культивування залежно від щільності засіву первинно виділеної клітинної суспензії, індивідуальних особливостей донорів та рівня проліферативної активності клітин.

Пасивування, або субкультивування проводили з використанням суміші розчинів трипсину/ЕДТА («Біолот», Росія) у співвідношенні 0,05 % : 0,02 % у фосфатно-сольовому буфері, рН 7,4 (Sigma, США). Коефіцієнт пасивування становив 1:2 або 1:3. Після чого клітини культивували в CO_2 -інкубаторі за тих самих умов. У результаті даних маніпуляцій отримували некомітовану клітинну культуру МСК.

Аналізували віддалені результати лікування в терміни від 6 місяців до 3 років після лікування.

Діагноз рефрактерної стенокардії було встановлено на підставі клінічної картини, даних анамнезу, результатів обстеження інвазивними й неінвазивними методами. За класифікацією NYHA (Нью-Йоркської асоціації серця) усіх пацієнтів було віднесено до II–IV функціонального класу (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Інструментальне обстеження пацієнтів проводили за таким протоколом: стандартна ЕКГ; тредміл-тест (Brace protocol); 6-хвилинний тест із ходьбою; холтерівське моніторування ЕКГ; трансторакальна ехокардіографія; електромеханічне картування навігаційною системою NOGA XP; коронаро- і вентрикулографія.

Ехокардіографію виконували в горизонтальному положенні хворого на спині та/чи на лівому боці в другому–четвертому міжребер'ях, у М- та В-режимах, а також у режимах імпульсно-хвильової та кольорової доплерографії за стандартною методикою на апаратах «Toshiba SSA-380A» (Японія), «Toshiba-Applio» (Японія) із використанням секторальних датчиків із частотою випромінювання 2,5–5,0 МГц.

Рівень якості життя пацієнтів оцінювали за Міннесотським опитувальником якості життя хворих із ХСН. Загальноприйнятим стандартним підходом при аналізі результатів заповнення анкети було визначення загальної суми балів. Аналіз результатів проводили за принципом: 0 балів – відмінна якість життя; 105 балів – максимально погана якість.

Крім того, використовували опитувальник якості життя SF-36, який є неспецифічним та відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, які впливають на стан здоров'я. Показники кожної шкали варіюють від 0 до 100 балів таким чином, що вищі значення показника означають кращу оцінку за обраною шкалою. З них формували два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я. Складові шкали фізичного компонента здоров'я (Physical health – PH) такі: фізичне функціонування (Physical Functioning – PF); рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP); інтенсивність

болю (Bodily pain – BP); загальний стан здоров'я (General Health – GH). Складові шкали психологічного компонента здоров'я (Mental Health – MH) такі: психічне здоров'я (Mental Health – MH); рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE); соціальне функціонування (Social Functioning – SF); життєва активність (Vitality – VT).

Методика електромеханічного картування на навігаційній системі NOGA XP. Після письмової згоди пацієнтам виконували катетерне електромеханічне картування лівого шлуночка (ЛШ) серця. Для операцій застосовували навігаційну систему нефлюороскопічного контролю Noga XP (Biosense Webster, США), електрофізіологічну систему Prucka Engineering з програмою Cardiolab 6,5 (GE, США), рентгентелевізійну установку ОЕС 9800 Plus (GE, США). Після премедикації розчином сибазону 0,5 % 2 мл внутрішньовенно під місцевою анестезією за методикою Сельдингера стандартно пунктували *v. subclavia sinistra* або *v. jugularis interna dextra* і *a. femoralis dextra*. Через систему верхньої порожнистої вени встановлювали інтродьюсер розміром 6F для моніторування центрального венозного тиску. Трансаортально через стегнову артерію шляхом пункції за методикою Сельдингера в ЛШ вводили катетер для картування Nogastar (Biosense Webster, США). За допомогою цього катетера виконували електроанатомічну об'ємну реконструкцію ЛШ з відтворенням його геометрії і послідовності електричної активації останнього. Відображали також анатомічні структури: фіброзні кільця мітрального й аортального клапанів (за типовою ЕКГ і рентгенівськими орієнтирами), місце реєстрації потенціалу пучка Гіса на міжшлуночкової перегородці. Верхівку ЛШ система визначала автоматично як найвіддаленішу від аортального клапана точку. Після перевірки в разі потреби локалізацію верхівки коригували мануально. За результатами електроанатомічного картування визначали форму, об'єм ЛШ, оцінювали локалізацію провідної системи, орієнтовно – наявність рубців. Геометрію ЛШ обов'язково порівнювали з даними вентрикулографії, яку виконували напередодні як етап коронарографії для верифікації даних. Наступним кроком електроанатомічного картування модель ЛШ послідовно переводили в режим вольтажної уніполярної і

механічної (LLS). Аналіз електричної і механічної активності ЛШ виконували на геометричній моделі і на розгортці. На вольтажній уніполярній карті сегменти міокарда з амплітудою спайки нижчої за 7 мВ вважали рубцем. На механічній карті (LLS) зони з амплітудою коливань стінки меншою за 12 % від максимальної розцінювали як рубець або не-

а через 36 місяців – збільшилась до 9 (60 %) хворих ($p=0,02$). Із пацієнтів, у яких використовували трансендоміокардіальне введення ауто-МСК, у 6-місячний термін спостереження тих, які приймали сублінгвальні нітрати, було 7 (46,6 %) осіб. Через рік кількість хворих знизилась до 40 % і через 3 роки знов становила 46,6 % ($p=0,01$), *табл. 1*.

Таблиця 1. Динаміка прийому нітратів пацієнтами обстежених груп, n (%)

Термін обстеження	Група обстежених		
	перша	друга	третья
До лікування	13 (86,7)	13 (86,7)	14 (93,3)
Через 6 міс	15 (100)	8 (53,3)	7 (46,6)
Через 12 міс	15 (100)	6 (40)	6 (40)
Через 36 міс	15 (100)	9 (60)	7 (46,6)
p	=0,945	=0,002	=0,001

достатньо васкуляризований міокард. При аналізі вольтажної уніполярної і механічної карти визначали сегменти міокарда, які життєздатні, але знаходяться в стані ішемії і амплітуда коливань яких значно знижена (це зони гібернованого міокарда). Саме вони є мішенню для клітинної терапії. Після завершення процесу картування ЛШ картуємий катетер замінювали на катетер Muostar (Biosense Webster, США), призначений для трансендокардіального введення активних субстанцій. Виконували ін'єкції аутологічних МСК (8–10 ін'єкцій) у міокард на глибину, яка дорівнює половині товщини стінки, визначеної за допомогою трансторакальної ехокардіографії напередодні. До цього, за 3–4 тижні до процедури, виконували забір кісткового мозку з крила клубової кістки, культивували мезенхімні клітини в кількості 50 000 000. Об'єм кожної ін'єкції становив 0,2 мл. Уникали ін'єкцій у зоні провідної системи серця і верхівки для запобігання таким ускладненням, як блокада лівої ніжки пучка Гіса і перфорація ЛШ відповідно.

Статистичну обробку даних результатів експериментального дослідження проводили за допомогою ліцензійного пакета програм Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Результати

Прийом сублінгвальних нітратів у хворих групи порівняння за період спостереження залишався стабільним (їх приймали всі хворі). Із хворих другої групи через 6 місяців після лікування ці препарати приймали 8 (53,3 %) пацієнтів, через 12 місяців після трансплантації МСК їхня кількість зменшилась до 6 (40 %),

згідно з аналізом проявів ХСН у хворих обстежених груп у терміни 6 і 12 місяців було отримано задовільні віддалені результати (*табл. 2*).

У групі порівняння кількість хворих із ХСН IV ступеня через 6 місяців збільшилась з 20,0 до 46,7 %, а через 12 місяців спостереження – до 60 %. При цьому через 12 місяців спостереження хворих із ХСН II ступеня не було взагалі, а кількість хворих із ХСН III ступеня становила 40 % (до початку лікування таких хворих було 60 %) ($p\leq 0,05$).

У другій групі хворих через 6 місяців ХСН за NYHA II ФК було виявлено у 26,7 %, а через 12 місяців – у 20 % випадків. У хворих, яким ауто-МСК вводили трансендоміокардіально, кількість таких хворих через 6 місяців збільшилась з 20 до 46,7 %, але через 12 місяців знизилась до 26,7 % ($p\leq 0,05$). ХСН III ФК у хворих із внутрішньовенним методом введення МСК до початку лікування спостерігалась у 60 %, через 6 місяців таких хворих було 40 %, а через рік цей показник знову збільшився до 66,7 %. Серед хворих, яким ауто-МСК вводили трансендоміокардіально, ХСН III ФК до лікування спостерігалась у 60 %, через 6 місяців їхня кількість зменшилась до 40 % і через 1 рік спостереження знов збільшилась до 60 %. Кількість хворих із ХСН IV ступеня після внутрішньовенного введення МСК знизилась із 40,0 до 13,3 % ($p\leq 0,05$), а після трансендоміокардіального – із 20,0 до 13,3 % через 12 місяців після лікування ($p\leq 0,05$).

У групі порівняння ХСН III ступеня через рік лікування була у 40 % хворих і IV ступеня – у 60 % пацієнтів.

Таблиця 2. Динаміка проявів серцевої недостатності в пацієнтів обстежених груп, n (%)

Показник	Термін спостереження	Група обстежених		
		перша	друга	третя
ФК СН	До лікування	3 (20)	0	5 (33,3)
	Через 6 міс	0	1 (6,7) [#]	4 (26,7) ^{#@}
	Через 12 міс	0	3 (20) ^{^#}	4 (26,7) ^{^#@}
III	До лікування	9 (60)	8 (53,3)	7 (46,7)
	Через 6 міс	8 (53,3)	7 (46,7) [#]	8 (53,3) ^{#@}
	Через 12 міс	6 (40)	6 (40) ^{^#}	8 (53,3) ^{^#@}
IV	До лікування	3 (20)	7 (46,7)	3 (20)
	Через 6 міс	7 (46,7)	7 (46,7) [#]	3 (20) ^{#@}
	Через 12 міс	9 (60)	6 (40) ^{^#}	3 (20)
ХСН за NYHA	До лікування	1	0	3 (20)
	Через 6 міс	0	4 (26,7) [#]	7 (46,7) ^{#@}
	Через 12 міс	0	3 (20) [^]	4 (26,7) ^{^#}
III	До лікування	8 (53,3)	9 (60)	9 (60)
	Через 6 міс	8 (53,3)	6 (40) [#]	6 (40) ^{#@}
	Через 12 міс	6 (40)	10 (66,7) [^]	9 (60) ^{^@}
IV	До лікування	6 (40)	6 (40)	3 (20)
	Через 6 міс	7 (46,7)	5 (33,3) [#]	2 (13,3) ^{#@}
	Через 12 міс	9 (60)	2 (13,3)	2 (13,3) [@]

Примітка. $P \leq 0,05$, різниця значуща при порівнянні показника з даними, отриманими: * до лікування відповідної групи; # у хворих першої групи (порівняння); ^ через 6 міс відповідної групи; @ у відповідні терміни другої групи.

За даними УЗД, у хворих після внутрішньовенного введення МСК через 6 місяців після введення відмічалось підвищення ФВ ЛШ з $(31,3 \pm 3,2)$ до $(39,3 \pm 4,6)$ %, а у хворих після трансендоміокардіального введення МСК – із $(31,2 \pm 7,1)$ до $(37,2 \pm 4,2)$ % ($p < 0,05$), яка до 12 місяців починала знижуватись.

У даний період спостереження в пацієнтів знижувались дози кардіотропних препаратів, відмічалось підвищення толерантності до фізичного навантаження (за даними тредміл-тесту). Так, у хворих із внутрішньовенним уведенням МСК тредміл-тест збільшився з $(2,40 \pm 0,86)$ до $(2,9 \pm 0,74)$ у. о. через 6 місяців, але через рік знов трохи знижувався – до $(2,60 \pm 0,77)$ у. о. ($p \leq 0,05$). Тредміл-тест після трансендоміокардіального введення МСК кісткового мозку через 6 місяців збільшився з $(2,50 \pm 0,75)$ до $(2,70 \pm 0,81)$ у. о., але через рік після виконання процедури знов знижувався і дорівнював $(2,50 \pm 0,75)$ у. о. ($p \leq 0,05$).

Крім того, у хворих групи порівняння ФВ ЛШ і толерантність до фізичних навантажень прогресивно знижувались в усі терміни дослідження (табл. 3).

Амплітуда уніполярного сигналу після введення МСК кісткового мозку через 6 місяців

збільшилась з 7,8–8,7 до 9,0–9,4 мВ у передньолатеральній зоні та з 5,3–12,0 до 7,9–14,1 мВ – у задньосептальній. Через 12 місяців визначалась негативна динаміка відносно вихідних результатів.

У всіх відділах ЛШ зменшувалась амплітуда аж до формування рубцевої тканини: у передньолатеральній зоні – до 4,2–4,9 мВ, у задньосептальній – до 7,7–7,9 мВ, у передньосептальній – до 3,7–5,9 мВ (рисунк).

Слід зазначити, що через 6 місяців відбувалось також збільшення КСО і КДО ЛШ серця, а також УО. Окрім того, у хворих групи порівняння всі досліджувані показники мали тенденцію до поступового зниження.

Таким чином, трансплантація ауто-МСК є ефективною протягом перших 12 місяців після проведення процедури. У ці терміни доцільно виконувати повторне введення аутологічних стовбурових клітин, що нами було виконано у 14 (46,7 %) хворих.

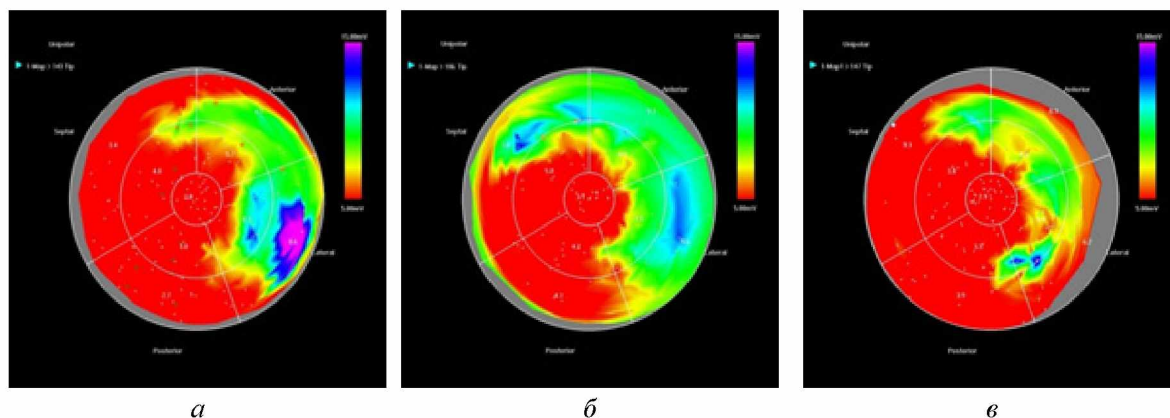
Нами проведено порівняльне оцінювання якості життя хворих на рефрактерну стенокардію через 1 рік після медикаментозного лікування і трансплантації МСК.

Консультації кардіолога за місцем проживання 1 раз на місяць проходили 20 % пацієнтів

Таблиця 3. Динаміка основних показників функції серця в пацієнтів обстежених груп ($M \pm m$)

Показник	Термін обстеження	Група обстежених		
		перша	друга	третя
ФВ ЛШ, %	До лікування	42,43±4,20	31,3±3,2	32,5±2,8
	Через 6 міс	36,53±3,80	38,9±3,4 [#]	37,2±4,2
	Через 12 міс	32,73±2,90	36,2±2,6 [^]	35,1±2,9 [^]
КДО ЛШ, мл	До лікування	251,4±28,1	248,5±22,3	242,6±19,7
	Через 6 міс	248,63±42,10	200,8±22,8 [#]	212,7±23,1 ^{#@}
	Через 12 міс	245,7±33,6	206,4±12,9 [^]	221,3±25,1 ^{^@}
КСО ЛШ, мл	До лікування	49,53±3,80	47,5±4,7	48,2±3,9
	Через 6 міс	48,63±4,50	54,2±6,2 [#]	49,3±5,2 [#]
	Через 12 міс	46,83±28,70	50,2±3,9 [^]	48,2±3,3
КДР ЛШ, см	До лікування	4,9±0,4	4,7±0,2	4,8±0,1
	Через 6 міс	5,0±0,1	5,2±0,1	4,9±0,1
	Через 12 міс	4,8±0,1	5,0±0,1 [^]	4,8±0,1
УО, мл	До лікування	68,7±2,9	67,3±2,4	68,6±3,1
	Через 6 міс	72,6±3,5	75,3±4,5	73,7±2,5 [#]
	Через 12 міс	70,6±3,5	73,6±3,4 [^]	71,2±3,1 ^{^@}
Тредміл-тест, у. о.	До лікування	3,20±0,47	2,40±0,86	2,50±0,75
	Через 6 міс	2,30±0,48	2,90±0,74	2,70±0,81 [#]
	Через 12 міс	2,00±0,87	2,60±0,77 [^]	2,50±0,78 [^]
Вольтаж при картуванні, мВ	До лікування	7,3±1,6	7,2±1,4	7,3±1,1
	Через 6 міс	6,8±1,5	9,6±1,7 [#]	8,9±1,8 [#]
	Через 12 міс	6,6±1,3	8,2±1,5 [#]	8,1±1,3 [#]

Примітка. $P \leq 0,05$, різниця значуща при порівнянні показника з даними, отриманими: * до лікування відповідної групи; # у хворих першої групи (порівняння); ^ через 6 міс відповідної групи; @ у відповідні терміни другої групи.



Картування ЛШ у динаміці: *а* – уніполярна карта ЛШ із визначенням амплітуди електричного сигналу (мВ) у різних сегментах; у зоні гібернованого міокарда амплітуда електрограми становила 2,7–4,0 мВ, куди були виконані ін'єкції МСК (коричневі точки); *б* – через 6 місяців при контрольному картуванні в зоні імплантації амплітуда підвищилась до 4,1–5,0 мВ; *в* – через 3 роки показник становив 3,1–4,2 мВ

після трансплантації стовбурових клітин, 1 раз у 6 місяців – 20 %, 1 раз на рік – 23,3 %, 1 раз на 2–5 років – 6,7 %, за необхідності – 23,3 %. Серед пацієнтів групи порівняння консультації у різні терміни отримували відповідно 20,0; 23,3; 23,3; 3,3 та 30 % осіб.

Серед пацієнтів, у комплексі лікування яких застосовували МСК, у терміни до 1 року стан

погіршився у 3 (10 %) пацієнтів, у період 1–3 роки – також у 5 (16,7 %) і пізніше 3 років – у 77,3 % хворих. Серед пацієнтів групи порівняння погіршення стану було визначено вже через 1 рік в усіх випадках, що потребувало повторних госпіталізацій.

Щодо середніх показників якості життя, у пацієнтів групи порівняння через 1 рік після

медикаментозного лікування в порівнянні з пацієнтами, які лікувалися із застосуванням трансплантації МСК, показник фізичної активності був знижений на 28,1 %, рольові обмеження внаслідок фізичних проблем загально-го здоров'я знижені на 3,5 %, а всі інші показники були знижені незначно (табл. 4).

Таблиця 4. Показники якості життя за даними опитувальника в досліджуваних хворих, %

Показник	Групи	
	порівняння	із введенням МСК
Больовий фактор	7,5	6,8
Соціальна активність	23,3	42,5
Психічне здоров'я	16,8	36,0
Рольові обмеження внаслідок емоційних проблем	23,0	42,0
Життєздатність	20,0	23,6
Загальне відчуття здоров'я	16,6	18,8

Загальна летальність на етапі 36-місячного контролю у хворих, яким застосовували трансплантацію МСК кісткового мозку, становила 13,3 % (4 хворих), при цьому у 12-місячний термін летальних випадків не було. Два пацієнти померли від «позасерцевих» причин (гостра шлунково-кишкова кровотеча, гостре порушення мозкового кровообігу).

У зазначені терміни дослідження в групі порівняння померло 7 (46,7 %) хворих. При цьому через 12 місяців від прогресування явищ серцевої недостатності вмерло 2 (13,3 %) пацієнти, через 36 місяців – 5 (33,3 %). При цьому лише 1 (6,7 %) хворий помер від гострого порушення мозкового кровообігу. Таким чином, серед усіх причин летальності у хворих групи порівняння переважала серцева недостатність (табл. 5).

Таблиця 5. Причини смерті хворих у віддалені терміни спостереження, n (%)

Причини смерті	Групи	
	порівняння	із введенням МСК
Раптова смерть	0	0
Прогресування СН	6 (40)	2 (6,7)
«Позасерцеві» причини	1 (6,7)	2 (6,7)
Загальна летальність	7 (46,7)	4 (13,3)

Було встановлено, що термін виживаності у групі хворих, які лікувалися із застосуванням клітинних технологій, був вищим і становив 35 (18–61) місяців у порівнянні з 12 (0,72–50,00) місяцями у групі медикаментозного лікування ($p=0,033$).

Обговорення

За даними дослідження встановлено, що ендоміокардіальне введення аутологічних мононуклеарних клітин кісткового мозку з використанням навігаційної системи NOGA є безпечною клінічною процедурою. Загальна летальність на етапі 36-місячного контролю

становила 13,3 %, при цьому від кардіальних причин через 12 місяців не помер жоден хворий, а через 36 місяців – 6,7 %. Термін виживаності у хворих, які лікувалися із застосуванням клітинних технологій, становив 35 (18–61) місяців. У термін через 6 місяців після введення аутологічних МСК підвищується якість життя пацієнтів, знижуються дози лікарських кардіотропних препаратів, зростає ФВ ЛШ, підвищується толерантність серця до фізичних навантажень. У перші 12 місяців прогресування серцевої недостатності не спостерігалось у жодного пацієнта, ФК стенокардії напруження (CCS) і ХСН (NYHA) статистично значущо покращились у більшості пацієнтів. Відповідно, зменшилась кількість хворих, які приймають сублінгвальні нітрати. За даними 6-хвилинного тесту ходьби, після

імплантації ауто-МСК кісткового мозку на всіх етапах контролю відстань, яку проходили хворі, достовірно зростала. Упродовж 12-місячного спостереження ехокардіографічні показники ФВ ЛШ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО залишалися практично незмінними. За даними

електроанатомічного картування, відмічалось значне покращання перфузії міокарда в порушених ділянках. Показники якості життя також статистично значущо покращились у порівнянні з вихідними даними.

Позитивний клінічний ефект утримується протягом 12–24 місяців із поступовим його зменшенням до 36 місяців. Тим не менш, можливе проведення повторної процедури задля відновлення ефекту клітинної кардіоміопластики. Слід зазначити, що повторне введення аутологічних МСК ми виконували 14 пацієнтам. У них відмічено відновлення ефекту клітинної кардіоміопластики, який надалі до 12 місяців знову нівелювався. У ряді випадків трансплантацію аутологічних МСК у хворих із рефрактерною стенокардією використовували як перший етап лікування ІХС для підвищення скоротливої здатності ЛШ (а саме ФВ), у подальшому (через 6 місяців) виконували шунтуючі операції. Слід зазначити, що трансендокардіальне введення клітинного трансплантата дозволяє досягти кращих результатів, ніж інтракоронарне і внутрішньовенне введення.

Список літератури

1. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков, О. Є. Березін (модератори), В. Ю. Жарінова, В. М. Жебель, О. А. Коваль [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 19–30.
2. *Никоненко А. С.* Оценка деформационных свойств миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дилатацией полости левого желудочка, осложненной сердечной недостаточностью / А. С. Никоненко, А. В. Молодан, В. А. Ивашук // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2015. – № 23. – С. 135–139.
3. Коронарне шунтування у хворих ІХС з хронічною серцевою недостатністю / А. В. Габріелян, В. Й. Смержевський, В. Ф. Оніщенко [та ін.] // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – 2009. – № 17. – С. 103–107.
4. *Nanayakkara S.* Hospitalisation in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Nanayakkara, H. C. Patel, D. M. Kaye // Clin. Med. Insights: Cardiol. – 2018. – Vol. 12. – 1179546817751609.
5. Системное введение аутологичных мононуклеарных прекультивированных клеток костного мозга при сердечной недостаточности / А. У. Джолдасбекова, Г. В. Федотовских, М. Б. Аскараров [и др.] // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2015. – № 3 (37). – С. 14–18.
6. *Голухова Е. З.* Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии: обзор рандомизированных исследований. Реалии и перспективы / Е. З. Голухова, Т. Т. Какучая // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 55–74.
7. *Гринь В. К.* Патофизиологические аспекты клеточной кардиомиопластики при экспериментальном инфаркте миокарда / В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 1 (59). – С. 81–84.
8. Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності / А. В. Габріелян, Р. В. Салютін, А. В. Якушев [та ін.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2014. – № 1 (6). – С. 8–12.

Висновки

1. Трансплантація аутологічних мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку з використанням навігаційної системи є безпечною й ефективною процедурою, сприяє підвищенню термінів виживаності до 35 (18–61) місяців у порівнянні з 12 (0,72–50,00) місяцями у групі медикаментозного лікування ($p=0,033$); зниженню летальності на етапі 36-місячного контролю до 13,3 % порівняно з 46,7 % у групі медикаментозного лікування. Для досягнення максимального ефекту лікування через 1 рік доцільно проводити повторну процедуру трансплантації аутологічних мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку.

2. Ендоміокардіальна імплантація аутологічних мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку покращує основні показники якості життя: фізичного функціонування, інтенсивності болю, повсякденної діяльності та соціального функціонування – незалежно від вихідного ступеня вираженості ішемічної дисфункції.

9. Габриелян А. В. Современные методы хирургического лечения рефрактерной сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / А. В. Габриелян // *Клінічна хірургія*. – 2014. – № 1.2. – С. 52–55.

10. Very long-term follow-up data of non-ischemic idiopathic dilated cardiomyopathy after beta-blocker therapy: recurrence of left ventricular dysfunction and predictive value of ¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy / S. Nishimura, C. Izumi, Y. Himura [et al.] // *Heart Vessels*. – 2019. – Vol. 34, issue 2. – P. 259–267.

11. Kanda P. Cellular mechanisms underlying cardiac engraftment of stem cells / P. Kanda, D. Davis // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2017. – Vol. 17, issue 9. – P. 1127–1143.

12. Джерела стовбурових клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда: (огляд) / А. В. Габріелян, В. Й. Смержевський, Т. Н. Доманський, В. Ф. Оніщенко // *Серце і судини*. – 2011. – Т. 3, № 35. – С. 89–92.

References

1. Voronkov L.H., Berezin O.Ye., Zharinova V.Yu., Zhebel V.M., Koval O.A., Rudyk Yu.S., Parhomenko O.M., Tseluiko V.Y. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannya pry sertseviy nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fahivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fahivtsiv z nevidkladnoi kardiologii [Biological markers and their use in heart failure Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, vol. 26, № 2, pp. 19–30. Retrieved from <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/168> [in Ukrainian].

2. Nikonenko A.S., Molodan A.V., Ivashchuk V.A. (2015). Otsenka deformatsionnykh svoystv miokarda u bolnykh ishemicheskoi boleznii serdtsa s vyrazhennoi dilatatsiei polosti levoho zheludochka, oslozhnennoi serdechnoi nedostatochnosti [Assessment of deformation properties of the myocardium in patients with ischemic heart disease with severe dilatation of the left ventricular cavity, complicated by heart failure]. *Vestnik serdechno-sosudistoi hirurhii – Cardiovascular Surgery Herald*, № 23, pp. 135–139. Retrieved from http://www.cvs.org.ua/cvs-herald/_publs/_herald_23/23_029.pdf [in Russian].

3. Gabrielian A.V., Smorzhevskiy V.Y., Onischenko V.F., Lukach P.M., Beleiovykh V.V., Domanskiy T.M. (2009). Koronarne shuntuvannya u hvorykh IKhS z hronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu [Coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease with chronic heart failure]. *Shchorichnyk naukovykh prats Asotsiatsii sertsevo-sudynnykh hirurhiv Ukrainy – Yearbook of scientific works of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine*, № 17, pp. 103–107 [in Ukrainian].

4. Nanayakkara S., Patel H.C., Kaye D.M. (2018). Hospitalisation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin. Med. Insights: Cardiol.*, vol. 12, 1179546817751609. DOI: 10.1177/1179546817751609, PMID: 29343997, PMCID: PMC5764137.

5. Dzholdasbekova A.U., Fedotovskih G.V., Askarov M.B., Komsabakova B.A., Baigenzhina A.B., Kairatova A.K., Abylkassymova G.U. (2015). Sistemnoie vvedeniie autolohichnykh mononuklearnnykh prekultivirovannykh kletok kostnogo mozha pri serdechnoi nedostatochnosti [Systemic administration of autologous mononuclear precultured bone marrow cells in heart failure]. *Clinical Medicine of Kazakhstan*, № 3 (37), pp. 14–18. Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnoe-vvedenie-autologichnykh-mononuklearnnykh-prekultivirovannykh-kletok-kostnogo-mozga-pri-serdechnoy-nedostatochnosti/viewer> [in Russian].

6. Holukhova Ye.Z., Kakuchaia T.T. (2007). Kletochnaia terapiia v kardiologii i serdechno-sosudistoi hirurhii: obzor randomizirovannykh issledovaniy [Cell therapy in cardiology and cardiovascular surgery: a review of randomized trials]. *Realii i perspektivy. Kreativnaia kardiologhiia – Realities and Prospects. Creative Cardiology*, № 1–2, pp. 55–74. Retrieved from <https://cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php> [in Russian].

7. Gryn V.K., Mihailichenko V.Yu. (2012). Patofiziologicheskie aspekty kletochnoi kardiomioplastiki pri eksperimentalnom infarkte miokarda [Pathophysiological aspect of cells cardiomyoplastics in heart with experimental myocardial infarct]. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik – Tavrian Biomedical Herald*, vol. 15, № 3, part 1 (59), pp. 81–84. Retrieved from <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/44455/20-Gryn.pdf?sequence=1> [in Russian].

8. Gabrielian A.V., Salutin R.V., Yakushev A.V., Onischenko V.F., Shabliij V.M., Domanskiy T.M. et al. (2014). Suchasni pidhody ta metodyky transplantatsii stovburovykh klityn khvorym z terminalnoiu stadiieiu sertsevoi nedostatnosti [Contemporary approaches and methods of stem cell transplantation in patients with end-stage heart failure]. *Kardiokhirurhiia ta interventsiiina kardiolohiia – Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*, № 1 (6), pp. 8–12. Retrieved from <http://csic.com.ua/ua/nomery/arkhiv-nomeriv/1-2014/251-suchasni-pidkhody-ta-metodyky-transplantatsii-stovburovykh-klityn-khvorym-z-terminalnoiu-stadiieiu-sertsevoi-nedostatnosti> [in Ukrainian].
9. Gabrielian A.V. (2014). Sovremennyye metody hirurhicheskoho lecheniia refrakternoi serdechnoi nedostatnosti pri ishemicheskoi bolezni serdtsa [Modern methods of surgical treatment of refractory heart failure in coronary heart disease]. *Klinichna hirurgiya – Clinical Surgery*, № 1.2, pp. 52–55. Retrieved from <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/71/1-2-2014> [in Russian].
10. Nishimura S., Izumi C., Himura Y., Kuroda M., Amano M., Harita T. et al. (2019). Very long-term follow-up data of non-ischemic idiopathic dilated cardiomyopathy after beta-blocker therapy: recurrence of left ventricular dysfunction and predictive value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Heart Vessels*, vol. 34, issue 2, pp. 259–267. DOI: 10.1007/s00380-018-1245-y, PMID: 30143883.
11. Kanda P. Davis D. (2017). Cellular mechanisms underlying cardiac engraftment of stem cells. *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 17, issue 9, pp. 1127–1143. DOI: 10.1080/14712598.2017.1346080, PMID: 28670973.
12. Gabrielian A.V., Smorzhevskiy V.Y., Domanskiy T.M., Onischenko V.F. (2011). Dzherela stovburovykh klityn dlia likuvannia khvorykh z porusheniui funktsiieiu skorochnnia miokarda [Sources of stem cells for the treatment of patients with impaired myocardial contraction]. *Sertse i sudyny – Heart and Blood Vessels*, vol. 3, № 35, pp. 89–92. Retrieved from http://heartandvessels.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?mid=35 [in Ukrainian].

С.И. Эстрин, Т.В. Кравченко, А.Р. Печененко

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЕТОЧНОЙ КАРДИОМИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Изучены отдаленные результаты клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией сердца. Проведен анализ результатов лечения 45 пациентов в возрасте от 46 до 70 лет, в среднем (56,8±19,7) года, находившихся на стационарном лечении в отделении неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины» с 2007 по 2013 год. Выявлено, что трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга с использованием навигационной системы является безопасной и эффективной процедурой, способствует повышению сроков выживаемости до 35 (18–61) месяцев по сравнению с 12 (0,72–50,0) месяцами в группе медикаментозного лечения (p=0,033); снижению летальности на этапе 36-месячного контроля до 13,3 % по сравнению с 46,7 % в группе медикаментозного лечения. Для достижения максимального эффекта лечения через 1 год целесообразно проводить повторную процедуру трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Эндомиокардиальная имплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга улучшает основные показатели качества жизни: физического функционирования, интенсивности боли, повседневной деятельности и социального функционирования – независимо от исходной степени выраженности ишемической дисфункции.

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

S.I. Estrin, T.V. Kravchenko, A.R. Pechenko

THE LONG-TERM OUTCOMES OF CELL CARDIOMYOPLASTY IN PATIENTS WITH REFRACTORY ANGINA

The long-term outcomes of cellular cardiomyoplasty in patients with ischemic cardiac dysfunction were studied. The results of treatment of 45 patients aged 46–70 years, mean age is (56.8±19.7) years, who were hospitalized in the Emergency and Reconstructive Cardiac Surgery Department of the «V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of NAMS of Ukraine» from 2007 to 2013 were analyzed. It was established that the transplantation of autologous mesenchymal bone marrow stem cells using the navigation system is a safe and effective procedure, that helps to increase the survival rates

up to 35 (18–61) months compared to 12 (0.72–50.0) months in the group of pharmacological therapy (p value = 0.033). Also the reduction of mortality 36 months after the stem cells injection to 13.3 % compared to 46.7 % in the group of pharmacological treatment in the same terms was observed. To achieve the maximum effect of treatment, it is reasonable to repeat the procedure of autologous mesenchymal bone marrow stem cells transplantation 1 year later after the first procedure. Endomyocardial implantation of autologous mesenchymal bone marrow stem cells improves basic dimensions of life quality: physical functioning, pain intensity, usual activity and social functioning regardless of the initial severity of ischemic dysfunction.

Keywords: *stem cells, cardiomyoplasty, heart failure, refractory angina.*

Надійшла 17.09.20

Відомості про авторів

Естрін Сергій Ігорович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, лікар-хірург серцево-судинний вищої категорії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна.

Адреса: Україна, 61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України».

Тел.: +38(067)620-68-71.

E-mail: sergeyestrinonx@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5971>.

Кравченко Тетяна Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар-кардіолог ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна.

Адреса: Україна, 61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України».

Тел.: +38(050)930-87-25.

E-mail: kravch.med@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-7946>.

Печененко Антон Русланович – лікар-хірург ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна.

Адреса: Україна, 61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України».

Тел.: +38(097)438-38-44.

E-mail: pechenenko.anton@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8920-0655>.