

Перебіг клінічних проявів ішемічної хвороби серця у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові

Габріелян А.В., Власенко О.А., Якушев А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН (Київ)

Проведено спостереження за 12 хворими, яким було проведено трансплантацію стовбурових клітин (ТСК) пуповинної крові (ПК) у зв'язку із серцевою недостатністю (СН) при кардіоміопатії ішемічного генезу, толерантній до традиційних схем медикаментозного лікування. Проведено порівняльний аналіз клінічного стану до та після ТСК з метою оцінки вірогідного прогресування ішемічних уражень міокарда. В результаті дослідження даних стосовно прогресування атеросклеротичних уражень коронарних артерій (КА), активації нових стенозуючих уражень або рестенозації стентів не встановлено. ТСК ПК слід вважати безпечними з точки зору активації та реактивації стенозуючих уражень КА.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, трансплантація стовбурових клітин, лікування, ускладнення.

Як будь-яка трансплантаційна методика, ТСК несе певний ризик виникнення ускладнень та побічних явищ. В літературі описані суперечливі факти про можливість виникнення рестенозу артеріальних судин після ТСК. В найпершому дослідженні високий рівень рестенозування КА спостерігався при інтракоронарному введенні стовбурових клітин (СК) периферійної крові, мобілізованих гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, під час постановки стента хворому з інфарктом міокарда [1]. В деяких інших дослідженнях СК вводились інтракоронарним шляхом перед стентуванням КА [2] пацієнтам з інфарктом міокарда; рестеноз стента було відмічено в 37% випадків, а реоклюзія – в 11% [3]. Відносно мала кількість рестенозів спостерігалася на ранніх стадіях клінічних досліджень із використанням СК-дериватів кісткового мозку [4, 5]. Подальші дослідження [6] продемонстрували, що зареєстрований високий ризик рестенозів у дослідженні Kang (2004) може бути пов'язаний із порушенням методології дослідження. Більше того, була проведена низка досліджень, у яких певний вид СК (мезенхімальні стромальні клітини) вводили з метою зменшення травматичного рестенозу артеріальних судин та було отримано позитивні результати [7, 8]. Існують дані, що, крім рестенозу, ТСК ініціює або виникнення нових ушкоджень *de novo*, або прогресування атеросклеротичних бляшок. В результаті проведення нещодавніх досліджень виявилось, що після ТСК в нестентованих судинах спостерігається значна кількість уражень [3] та зростає кількість «коронарних подій» [9].

Також не виключена можливість того, що при введенні СК у достатній концентрації в артеріальне коронарне русло можливе формування агрегатів, що призводить до мікротромбозів. В дослідженні, де тваринам вводили мезенхімальні СК інтракоронарно, спостерігали збільшення частоти виникнення оклюзій мікро- та макросудин [10]. Однак даних на підтвердження цього побічного явища у людей в подальших дослідженнях виявлено не було [6].

З огляду на викладене, **метою** даної роботи було дослідити вірогідність розвитку ішемічних ускладнень, спричинених активацією стенозуючого атеросклерозу КА. Зазначена

мета зумовила такі **завдання**: 1) дослідити прояви ішемічного ушкодження міокарда в перед- та післятрансплантаційному періоді; 2) провести порівняльний аналіз коронарограм у пацієнтів при розвитку ознак ішемічного ураження міокарда після ТСК ПК.

Матеріали та методи дослідження. Робота базується на аналізі клінічного спостереження за 12 хворими (термін спостереження – від 1 до 18 міс.), яким було проведено ТСК ПК у зв'язку із СН при кардіоміопатії ішемічного генезу, толерантній до традиційних схем медикаментозного лікування. В ході дослідження використовували загальноклінічні та спеціальні методи обстеження серцево-судинної системи.

Результати та обговорення. У всіх обстежених хворих післятрансплантаційний період перебігав без ускладнень. Усі пацієнти відмічали збільшення толерантності до фізичного навантаження, зниження периферичних набряків та підвищення якості життя. Також було зареєстровано підвищення ефективності консервативної терапії.

При дослідженні толерантності до фізичного навантаження, під час проби з 6-хвилинною ходьбою після ТСК, статистично вірогідно порівняно з похідним станом, зроста відстань, що могли пройти хворі. Негативної динаміки змін суб'єктивної оцінки загального самопочуття (за шкалою Борга) до та після 6-хвилинної проби в післятрансплантаційному періоді, порівняно з похідним станом, не встановлено.

При поглибленому аналізі наявності ознак ішемії міокарда встановлено, що в післятрансплантаційному періоді негативної динаміки по ЕКГ, що виконувалася в стандартних відведеннях, порівняно з результатами ЕКГ, виконаної напередодні ТСК, зареєстровано не було. При аналізі холтеровського запису використовували стандартний критерій ішемічної події (правило 1-1-1, Shang SJ, Pepine CJ, 1977; Cohn PE, Kannel WB, 1987). При порівнянні отриманих результатів добової ЕКГ в до- та післятрансплантаційному періодах негативної динаміки не спостерігалось.

В одному випадку у пацієнта (пацієнт Б., чоловік, 47 років) через 8 місяців після ТСК з'явилися скарги на біль за грудиною при фізичному навантаженні (стенокардія напруги, 2 функціональний клас). У зв'язку із зазначеним, йому було проведено коронароангіографія (КВГ) у стандартних проекціях. У інших хворих клінічних ознак прогресування ішемічного ураження міокарда не виявлено.

Під час проведення КВГ у пацієнта встановлено: збалансований тип кровопостачання серця (задні міжшлуночкові гілки відходять від правої КА та огинаючої гілки лівої КА), зниження скоротливості міокарда ЛШ (акінезія передньо-верхівкової зони, гіпо-акінезія базальної стінки); стенозовані сегменти артерій у проксимальних сегментах передньої міжшлуночкової та огинаючої гілки лівої КА прохідні, ознак рестенозу та/або гіперплазії немає (стентування елютинг-стентами за 4 роки до ТСК). На всьому протязі передньої міжшлуночкової гілки лівої КА прогресування стенотичних уражень не виявлено.

Стовбур, сегменти передньої міжшлуночкової (діагональні та септальні гілки) та огинаючої гілки лівої КА без атеросклеротичних уражень. Стінки артерій без видимих уражень, заповнюються контрастом задовільно на всьому протязі. При порівняльному аналізі коронарограм лівої КА до і після ТСК негативних змін, нових атеросклеротичних уражень у проксимальних, середніх і дистальних сегментах зареєстровано не було. В лівій косій проекції в середньому сегменті правої КА виявлено гемодинамічно незначне звуження до 25%. При порівняльному аналізі до і через 9 місяців після ТСК прогресування стенозу не відмічено.

Згідно з результатами порівняльного аналізу коронарограм пацієнта до та через 9 місяців після ТСК, ознак активації атеросклерозу коронарних артерій, ділянок із новими ознаками уражень, гіперплазії ендотелію в стенованих судинах виявлено не було.

Найбільш вірогідною причиною виникнення стенокардії у пацієнта Б., на нашу думку, була надмірна фізична активність, пов'язана з покращенням функціонального класу NYHA з III-IV до II, поліпшення самопочуття та підвищення скоротливої здатності міокарда ЛШ. Це було підтверджено даними інструментальних методів дослідження (за даними вентрикулографії, у пацієнта Б. фракція викиду лівого шлуночка серця зросла з 24% до 31%).

Висновки. Таким чином, ТСК у комплексі консервативного лікування СН має переконливий позитивний вплив на загальний клінічний стан пацієнтів, толерантність до фізичного навантаження, якість їх життя та ефективність консервативної медикаментозної терапії. Покращення скоротливої функції міокарда було підтверджено інструментальними методами дослідження (УЗД, КВГ).

Даних стосовно імовірного негативного впливу ТСК, що проявляється у вигляді прогресування стенозуючого коронаросклерозу, в короткостроковому (1–3 місяці) та середньостроковому (3–9 місяців) періоді спостереження не виявлено.

Введення СК не слід розглядати як додатковий фактор ризику прогресування стенозу КА при комплексному лікуванні СН ішемічного генезу.

Література

1. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem–cells mobilised with granulocyte–colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial / H.J. Kang, H.S. Kim, S.Y. Zhang [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 751–756.
2. Stem cell therapy for heart diseases / A.M. Mozid, S. Arnous, E.C. Sammut, A. Mathur [et al.] // *Br Med Bull*. – 2011. – Vol. 98 (1) – P. 143–159.
3. Intracoronary injection of CD133–positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety / J. Bartunek, M. Vanderheyden, B. Vandekerckhove [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, suppl. I. – P. I–178–II–83.
4. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE–AMI): mechanistic insights from serial contrast–enhanced magnetic resonance imaging / M.B. Britten, N.D. Abolmaali, B. Assmus [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2212–2218.
5. Origin and Selection of Stem Cells for Cardiac Repair after Myocardial Infarction / U.C. Sharma, N. Kharel, R. Bolli [et al.] // *J Stem Cell Res Ther*. – 2012. – Vol. 2:2. – P. 1–7.
6. Ricardo Sanz-Ruiz, Adolfo Villa Arranz, Enrique Gutierrez Ibanes, Maria Eugenia Fernandez Santos, Pedro Luis Sanchez Fernandez and Francisco Fernandez-Aviles (2011). Randomized Clinical Trials in Stem Cell Therapy for the Heart – Old and New Types of Cells for Cardiovascular Repair, Stem Cells in Clinic and Research, Dr. Ali Gholamrezaezhad (Ed.), ISBN: 978-953-307-797-0, InTech, Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/18227.pdf>
7. Stem cell therapy for arterial restenosis: potential parameters contributing to the success of bone marrow–derived mesenchymal stromal cells / A. Forte, B. Rinaldi, L. Sodano, L. Berrino [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 2012. – Vol. 26 (1). – P. 9–21.
8. Therapeutic Reendothelialization by Induced Pluripotent Stem Cells After Vascular Injury– Brief Report / T. Yamamoto, R. Shibata, M. Ishii [et al.] // *Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – P. 2218–2221.

9. Myocardial infarction and stem cells / K.A. Krishna, K.S. Krishna, R. Berrocal, K.S. Rao [et al.] // J Pharm Bioallied Sci. – 2011. – Vol. 3 (2). – P. 182–188.
10. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs / P.R. Vulliet, M. Greeley, S.M. Halloran [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 783–784.

Клиническое течение ишемической болезни сердца у пациентов после трансплантации стволовых клеток пуповинной крови

Габриелян А.В., Власенко Е.А., Якушев А.В., Доманский Т.Н., Онищенко В.Ф.

Проведено наблюдение за 12 больными, которым была выполнена трансплантация стволовых клеток (ТСК) пуповинной крови (ПК) в связи с сердечной недостаточностью (СН) при кардиомиопатии ишемического генеза, толерантной к традиционным схемам медикаментозного лечения. Проведен сравнительный анализ клинического состояния больных до и после ТСК с целью оценки вероятности прогрессирования ишемического поражения миокарда. В ходе исследования данных, подтверждающих прогрессирование атеросклеротических поражений коронарных артерий (КА), активации новых стенозирующих поражений или рестенозов имплантированных стентов обнаружено не было. ТСК ПК следует считать безопасной методикой с точки зрения активации и реактивации стенозирующих поражений КА.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, трансплантация стволовых клеток, лечение, осложнение.*

The Natural History of Coronary Heart Disease in Patients After Cord Blood Stem Cell Transplantation

Gabrielan A., Vlasenko O., Yakushev A., Domanskiy T., Onischenko V.

We have produced clinical observation of 12 patients who underwent cord blood (CB) stem cell transplantation (SCT) due to heart failure (HF) with ischemic cardiomyopathy, which was tolerant to traditional medical therapy. We performed a comparative analysis of the clinical status of patients before and after SCT with purpose of assessment the likelihood of progression of ischemic myocardial injury. We obtained no study data which show the progression of atherosclerotic lesions of the coronary arteries (CA), the activation of new stenotic lesions or implanted stents restenosis. CB SCT should be considered as a safe technique in aspect of activation and reactivation of stenotic lesions of the CA.

Key words: *coronary heart disease, heart failure, stem cell transplantation, treatment, complication.*