

УДК 616.12-005.4:616.008.46-085

О.Ю. Усенко, А.В. Якушев, О.В. Лісун, М.В. Кости́лев, В.Ф. Оніщенко

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», Київ

Безпечність впливу на ритм серця трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в пацієнтів із рефрактерною серцевою недостатністю

ОРИГІНАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – оцінити безпечність трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові з огляду на можливість проаритмогенного впливу у хворих з рефрактерною формою серцевої недостатності.

Матеріали і методи. Робота ґрунтується на аналізі результатів добового холтерівського моніторингу ЕКГ у 20 пацієнтів з рефрактерною серцевою недостатністю зі зниженою скоротливою здатністю міокарда, з метою поліпшення якої хворим виконували трансплантацію мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Холтерівське моніторування ЕКГ виконували за допомогою апарата Microvit-101 Shiller з використанням програмного забезпечення MT200.

Результати. Проведено аналіз можливого проаритмогенного впливу стовбурових клітин пуповинної крові в терміни спостереження до 9 міс. Продемонстровано, що при використанні клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» не підвищується ризик розвитку небезпечних для життя порушень ритму серця.

Висновки. Трансплантацію мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові не слід розглядати як додатковий проаритмогенний чинник ризику у хворих з рефрактерною серцевою недостатністю.

Ключові слова: пуповинна кров, стовбурові клітини, проаритмогенний вплив, трансплантація, серцева недостатність, лікування.

Хвороби серцево-судинної системи – одна з найчастіших причин, що призводять до смерті та госпіталізації. Більшість із них зумовлюють розвиток серцевої недостатності (СН). За даними деяких авторів, ризик розвитку СН серед осіб віком понад 40 років становить до 20 % [1]. У США приблизно 5,1 млн хворих мають клінічно значущу СН, і поширеність її зростає [2]. Незважаючи на тенденції щодо поліпшення виживаності, смертність від СН залишається високою і становить понад 50 % упродовж 5 років від моменту встановлення діагнозу СН [10]. Також СН – це основна причина госпіталізації у понад мільйона жителів США щорічно [2]. Крім того, СН стає причиною повторної госпіталізації протягом 1 місяця у 25 % хворих [3].

Відомі методи лікування СН далеко не завжди ефективні, а застосування єдиного радикального методу лікування СН – трансплантації серця – залишається вкрай обмеженим через низку правових, соціальних, етичних та економічних чинників. Однією з порівняно нових та перспективних методик лікування деякі дослідники вважають використання стовбурових клітин (СК) [6, 7].

Численними дослідженнями доведено ефективність клітинної трансплантації на тваринних моделях [6, 8] та в клінічних випробуваннях [9]. Також виявлено, що трансплантація деяких типів СК може призводити до розвитку ускладнень та побічних явищ, одним із яких є проаритмогенна дія СК [7]. Такий побічний вплив детально описано для дериватів кісткового мозку в пацієнтів

у період після трансплантації [5]. З огляду на це, СК, які застосовуються в клінічній практиці, повинні бути не тільки ефективними, а й безпечними для пацієнта. Одним із нових та маловивчених типів СК, що потребують подальшого дослідження, є мононуклеарні стовбурові клітини пуповинної крові (МСК ПК), які завдяки мікроструктурним особливостям виявили свою ефективність та безпечність при застосуванні в клінічній практиці [4].

Мета роботи – оцінити безпечність трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові з огляду на можливість проаритмогенного впливу у хворих з рефрактерною формою серцевої недостатності.

Задачі дослідження: 1) оцінити вихідний стан пацієнтів та наявність у них порушень ритму серця; 2) проаналізувати динаміку аритмологічних подій у хворих на СН після трансплантації МСК ПК (ТМСК ПК) за даними холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) упродовж 9 міс спостереження; 3) зробити висновок щодо аритмогенної безпечності цього типу СК.

Матеріал і методи

У групу спостереження увійшли 20 хворих на СН ІІА–ІІБ стадії, які мали ІІІ–ІV функціональний клас (ФК) за NYHA та знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). ФВ ЛШ до ТМСК ПК становила ($24,8 \pm 4,1$) %.

Основним етіологічним чинником розвитку рефрактерної СН була ішемічна хвороба серця – всі хворі перенесли один або два інфаркти міокарда. Серед інших етіологічних чинників: артеріальна гіпертензія в анамнезі – у 20 % пацієнтів; спадковість, обтяжена щодо серцево-судинних захворювань, – у 70 %; надлишкова маса тіла – у 85 %. У 2 пацієнтів із СН виявлено чотири чинники ризику, у 13 хворих – три, у 3 – два і у 2 хворих – один чинник ризику. Усі хворі мали ознаки перенесеної TORCH-інфекції.

Усім хворим у період до трансплантації виконано коронарорентрикулографію, за даними якої ревааскуляризацію міокарда визнано як непоказану або неможливу через відсутність локальних гемодинамічно значущих звужень (дисемінований дистальний тип ураження дрібних гілок вінцевих артерій).

Призначена медикаментозна терапія була недостатньо ефективною та не могла застосовуватися в терапевтичних дозах (β-адреноблокатори використовували в мінімальних дозах, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – у мінімальних або не призначали взагалі з огляду на виражену гіпотонію), що стало

підставою для визначення СН як рефрактерної. Більшість (80 %) пацієнтів до ТМСК ПК отримували β-адреноблокатор бісопролол у середній дозі ($2,5 \pm 1,1$) мг. Карведилол у середній дозі 6,25 мг застосовували у 20 % пацієнтів. Основним ІАПФ був раміприл (40 % спостережень) у дозі ($2,2 \pm 0,6$) мг; у хворих, у яких до госпіталізації було призначено каптоприл в оптимальних дозах (10 % хворих, середня доза – 6,25 мг), препарат не замінювали. Пацієнти потребували призначення комбінації діуретичних препаратів: верошпірону в середній дозі ($51,5 \pm 29,9$) мг та фуросеміду в середній дозі ($33,4 \pm 27,6$) мг.

Дослідження, а також забір і заготівлю пуповинної крові проводили відповідно до чинного законодавства України, з дотриманням загальноприйнятих етичних аспектів, згідно з дозволом Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України та рішенням комісії медичної етики НІХТ ім. О.О. Шалімова від 29.07.2013 р.

Для відновлення скоротливої здатності міокарда у хворих з рефрактерною СН проведено ТМСК ПК у комплексі з традиційним консервативним лікуванням СН.

Для трансплантації використовували клітинний препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини», що містив: ядромісних клітин – від $0,89 \cdot 10^9$ до $0,95 \cdot 10^9$, мононуклеарів – від $0,486 \cdot 10^9$ до $0,520 \cdot 10^9$, CD34⁺ клітин – не менше $1,0 \pm 0,01 \cdot 10^3$. Препарат розводили у 200 мл фізіологічного розчину та вводили внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 2–3 мл/хв.

Контрольне обстеження хворих проводили до ТМСК ПК, через 1, 3, 6 та 9 міс після неї. Скоротливу здатність міокарда ЛШ оцінювали за даними ехокардіографії за допомогою апарата Aplio 500 (Toshiba, Японія). Добове ХМ ЕКГ виконували за допомогою апарата Microvit-101 Shiller з використанням програмного забезпечення MT200.

Під час аналізу даних використовували методи варіаційної статистики, загальноприйняті для аналогічних досліджень.

Результати та обговорення

Вихідний стан хворих характеризувався вираженою СН, значним зменшенням толерантності до фізичного навантаження та зниженою скоротливою здатністю міокарда ЛШ (табл. 1).

Після ТМСК ПК відзначено поступове поліпшення загального стану хворих, зменшення виявів СН, підтверджене за даними функціональних проб та суттєвим збільшенням скоротливої здатності міокарда ЛШ.

Таблиця 1

Зміни ФК за NYHA, ФВ ЛШ та оцінки якості життя за MLHFQ у пацієнтів під впливом трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові

Показник	До ТМСК ПК (n=20)	Через 1 міс (n=18)	Через 3 міс (n=18)	Через 6 міс (n=14)	Через 9 міс (n=14)
ФК за NYHA					
I	–	–	–	–	–
II	–	6	12	12	9
III	16	10	6	2	5
IV	4	2	0	0	0
Середній ФК за NYHA	3,2	2,8	2,3	2,1	2,4
ФВ ЛШ, %	24,8 ± 4,1	25,3 ± 4,5	31,6 ± 4,8*	33,3 ± 4,5*	32,7 ± 4,9*
Негативна оцінка якості життя за MLHFQ, бали	51,8 ± 13,6	38,6 ± 9,3**	28,1 ± 7,4*	29,5 ± 6,8	31,4 ± 9,9

Статистична значущість різниці показників порівняно з вихідним станом: * $p < 0,001$; ** $p = 0,015$.

Для дослідження особливостей серцевого ритму в пацієнтів із СН та виявлення можливого негативного впливу ТМСК ПК на електрофізіологічні процеси в міокарді всім пацієнтам проводили добове ХМ ЕКГ у визначені терміни (див. табл. 2). У ході дослідження встановлено, що основним водієм ритму у всіх пацієнтів був синусовий вузол на всіх етапах спостереження. Під час спостереження переважно реєстрували періоди тахікардії (див. табл. 2). Така картина ЕКГ до ТМСК ПК може бути наслідком гіперкатехоламінемії, що є типовою для СН.

ЧСС до ТМСК ПК становила від 58 до 83 за 1 хв (у середньому $(69,0 \pm 7,8)$ за 1 хв). Такі коливання ЧСС можуть свідчити про дисбаланс вегетативної нервової системи та компенсаторну реакцію серцево-судинної системи при СН. Великий діапазон значень пов'язаний з неоднорідністю групи спостереження за ступенем компенсації виявів СН до ТМСК ПК.

За період спостереження відмінностей від вихідного стану за аритмологічними подіями не зареєстровано (див. табл. 2). Єдиний випадок статистично значущої різниці порівняно з вихідним показником – зростання через 1 міс після ТМСК ПК кількості епізодів синусової тахікардії. На нашу думку, збільшення кількості епізодів тахікардії може бути обумовлено відповідним збільшенням толерантності до фізичного навантаження (за даними проби з 6-хвилинною ходьбою) та відповідним підвищенням фізичної активності хворих. Епізодів поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (torsade de pointes) протягом усього періоду спостереження не зареєстровано. Тенденції до подовження корегованого за ЧСС інтервалу QT (QTc) у період після трансплантації не спостерігали. Випадків

збільшення QTc понад 500 мс також не зареєстровано.

Поодинокі епізоди брадикардії з ЧСС менше 40 за 1 хв через 9 міс спостереження, виявлені в нічний час, не мали гемодинамічних наслідків та не були закономірними; ці епізоди віднесено до фізіологічного ритму, і вони не мали клінічного значення. За весь період спостереження епізоди асистолії більше 1,5 с були поодинокими і не мали клінічних виявів.

При добовому ХМ ЕКГ у всіх хворих виявлено шлуночкові екстрасистолі (ШЕ) на всіх етапах спостереження. Незважаючи на виражену СН зі зниженою скоротливою здатністю міокарда, загальна кількість ШЕ до ТМСК ПК суттєво не відрізнялася від рівня частоти реєстрації ШЕ в здоровій популяції. На наш погляд, вищезазначене обумовлено впливом β -адреноблокаторів, які пацієнти отримували тривалий час у комплексі зі стандартним консервативним лікуванням СН.

Незважаючи на невелику загальну кількість ШЕ в групі спостереження до ТМСК ПК (див. табл. 2), у частини пацієнтів зареєстровано форми ШЕ, які зумовлюють певний ризик розвитку фатальних аритмогенних наслідків (рисунк). Так, у 3 (15 %) хворих зареєстровано групові ШЕ – V класу за Lown – Wolff; у 4 (20 %) пацієнтів зареєстровано мономорфні парні ШЕ, що відповідали IVA класу за Lown – Wolff; ще у 7 (35 %) осіб були політопні ШЕ – III класу за Lown – Wolff. У решти обстежених (30 %) реєстрували поодинокі мономорфні ШЕ – I класу за Lown – Wolff.

Таким чином, до ТМСК ПК у 70 % пацієнтів був підвищений ризик раптової серцевої смерті, пов'язаний з наявністю ШЕ високих градацій (клас III–V за Lown – Wolff). Для зменшен-

Таблиця 2

Основні показники добового холтерівського моніторингу ЕКГ до та після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові ($M \pm m$)

Показник	До ТМСК ПК (n=20)	Через 1 міс (n=18)	Через 3 міс (n=18)	Через 6 міс (n=14)	Через 9 міс (n=14)
ЧСС за 1 хв	69,0 ± 7,8	71,3 ± 6,2	66,1 ± 6,5	68,6 ± 9,2	67,9 ± 10,3
Кількість епізодів тахікардії з ЧСС понад 100 за 1 хв	7,9 ± 7,3	7,8 ± 6,4	5,1 ± 3,3*	8,36 ± 9,8	12,9 ± 13,2
Тривалість періодів тахікардії, хв	17,7 ± 32,2	11,0 ± 12,1	19,8 ± 43,9	23,2 ± 27,1	7,4 ± 6,9
Паузи > 1,5 с за добу	2,1 ± 9,2	1,1 ± 3,2	0	0	0
Кількість шлуночкових екстрасистол, % від загальної кількості комплексів QRS	0,32 ± 0,43	0,32 ± 0,47	0,19 ± 0,33	0,42 ± 0,8	0,77 ± 1,6
Кількість надшлуночкових екстрасистол, % від загальної кількості комплексів QRS	0,08 ± 0,06	0,13 ± 0,26	0,22 ± 0,49	0,16 ± 0,36	0,17 ± 0,25

Статистична значущість різниці показника порівняно з вихідним станом: $p = 0,02$. ЧСС – частота скорочень серця.

ня шлуночкової екстрасистолії цим хворим до ТМСК ПК призначено аміодарон у дозі 400–600 мг/добу per os.

У термін спостереження 1–3 міс зафіксовано зниження відносної кількості ШЕ високих градацій, що зумовлюють підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Так, ШЕ V класу за Lown – Wolff через 1 міс спостереження зареєстровано лише в 1 хворого, а через 3 міс не виявлено в жодному випадку. ШЕ IVБ класу за Lown – Wolff зареєстровано в 1 (5,6 %) хворого через 1 і 3 міс спостереження, що, на нашу думку,

пов'язано із порушенням прийому призначеної медикаментозної терапії. У цього хворого відзначено характерне прогресування ознак СН, зниження показників якості життя та погіршення показників скоротливої здатності міокарда ЛШ. ШЕ IVА класу за Lown – Wolff реєстрували у 2 (11,1 %) хворих через 1 міс спостереження і у 1 (5,6 %) пацієнта через 3 міс. Через 1 міс спостереження політопні ШЕ III класу за Lown – Wolff зареєстровано у 5 (27,8 %) пацієнтів, а через 3 міс – у 3 (16,7 %). Решта хворих (50 і 72,2 % через 1 та 3 міс спостереження відповідно) мали

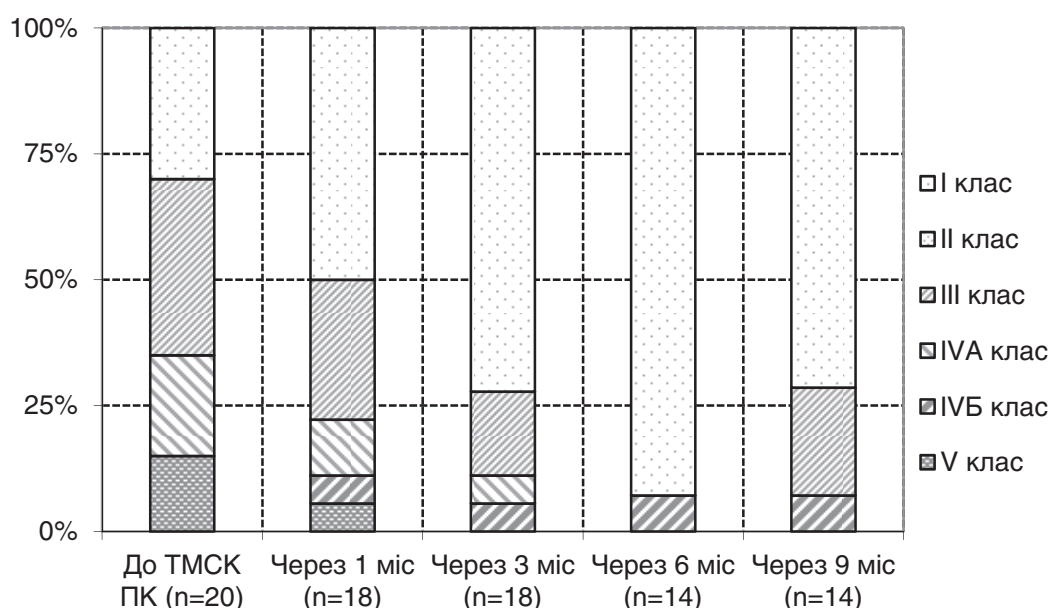


Рисунок. Динаміка частоти виявлення ШЕ різних класів за класифікацією Lown – Wolff у хворих на СН протягом 9 міс після ТМСК ПК

поодинокі монотопні ШЕ I класу за Lown – Wolff. Через 6–9 міс після ТМСК ПК зберігалися виявлені позитивні тенденції зниження аритмогенного ризику. У цей термін лише 1 (7,1 %) хворий мав ШЕ IVБ класу за Lown – Wolff, що можливо, було пов'язано із систематичними порушеннями прийому призначеної консервативної терапії протягом всього періоду спостереження. Решта пацієнтів через 6 міс спостереження мали ШЕ I класу за Lown – Wolff. Через 9 міс 3 (21,4 %) хворих мали політопні ШЕ, що відповідали III класу за Lown – Wolff, а в решти пацієнтів (71,4 %) – I класу.

Така картина може свідчити про суттєве зменшення ризику раптової серцевої смерті в групі пацієнтів із СН. На нашу думку, головним чинником поліпшення класу ШЕ було відновлення внутрішньосерцевої гемодинаміки та архітекτονіки серцевого м'яза на тлі збільшених доз β -адреноблокаторів.

До ТМСК ПК клінічно значущих надшлуночкових порушень ритму не зареєстровано (див. табл. 2). Через 1 міс після ТМСК ПК надшлуночкові екстрасистолі відзначено у всіх хворих. Однак їх кількість відносно загальної кількості комплексів QRS у всіх хворих становила менше 1 %. Пароксизмів надшлуночкової тахікардії, зокрема і фібриляції передсердь, у хворих не виявлено. Подібна картина зберігалася весь період спостереження і була розцінена нами як варіант вікової норми, її не слід пов'язувати з ТМСК ПК.

Узагальнюючи клінічний перебіг після-трансплантаційного періоду, встановили, що ТМСК ПК поліпшує загальний стан пацієнтів,

зменшує вияви СН та покращує ФК СН (див. табл. 1). Вищезазначене дозволило збільшити дози β -адреноблокаторів майже на 25 % та зменшити дози діуретичних препаратів. У пацієнтів через 3–9 міс після ТМСК ПК статистично значуще збільшилася ФВ ЛШ та підвищилася якість життя порівняно з вихідним станом (див. табл. 1).

Жодного випадку проаритмогенного впливу трансплантованих МСК ПК, що є типовим для деяких інших типів СК, зокрема скелетних міобластів, не зареєстровано [5, 7]. Позитивний ефект ТМСК ПК на скоротливу здатність міокарда і, опосередковано, на поліпшення клінічного стану хворих пов'язуємо з паракринним протизапальним впливом трансплантованих СК на ішемізований міокард, що збігається з думкою інших авторів [9].

Висновки

Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з рефрактерною серцевою недостатністю в короткий та середній терміни спостереження не несе додаткових ризиків проаритмогенного впливу. Відсутність виявлених нових небезпечних для життя порушень ритму серця може свідчити про електрофізіологічну безпечність мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування серцевої недостатності – це ефективний метод у пацієнтів, що очікують трансплантацію серця.

Література

1. Djousse L., Driver J.A., Gaziano J.M. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure // JAMA.– 2009.– Vol. 302.– P. 394–400.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2013.– Vol. 127.– P. 6–245.
3. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission // Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.– 2009.– Vol. 2.– P. 407–413.
4. Ly H.Q., Nattel S. Is stem cell therapy proarrhythmic? Stem Cells Are Not Proarrhythmic Letting the Genie out of the Bottle // Circulation.– 2009.– Vol. 119.– P. 1824–1831.
5. Peres E., Levine J.E., Khaled Y.A. et al. Cardiac complications in patients undergoing a reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplant.– 2010.– Vol. 45.– P. 149–152.
6. Sanganalmath S.K., Bolli R. Cell therapy for heart failure: A comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions // Circ. Res.– 2013.– Vol. 113.– P. 810–834.
7. Song-Yan Liao, Hung-Fat Tse Multipotent (adult) and pluripotent stem cells for heart regeneration: what are the pros and cons? // Stem. Cell Res. Ther.– 2013.– Vol. 4.– P. 151.
8. Van Laake L.W., Passier R., Monshouwer-Kloots J. et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes survive and mature in the mouse heart and transiently improve function after myocardial infarction // Stem. Cell Res.– 2007.– Vol. 4.– P. 9–24.
9. Vrtovec B., Poglajen G., Sever M. et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy // J. Card. Fail.– 2011.– Vol. 17.– P. 272–281.
10. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation.– 2013.– Vol. 128.– P. 240–327.

О.Ю. Усенко, А.В. Якушев, О.В. Лисун, М.В. Костылев, В.Ф. Онищенко

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», Киев

Безопасность влияния на ритм сердца трансплантации моноклеарных стволовых клеток пуповинной крови у пациентов с рефрактерной сердечной недостаточностью

Цель работы – оценить безопасность трансплантации моноклеарных стволовых клеток пуповинной крови, учитывая вероятность проаритмогенного влияния, у больных с рефрактерной формой сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов суточного холтеровского мониторирования ЭКГ у 20 пациентов с рефрактерной сердечной недостаточностью и сниженной сократительной функцией миокарда, с целью улучшения которой больным выполняли трансплантацию моноклеарных стволовых клеток пуповинной крови. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили с помощью аппарата Microvit-101 Shiller с использованием программного обеспечения MT200.

Результаты. Проанализировано возможное проаритмогенное влияние стволовых клеток пуповинной крови в сроки наблюдения до 9 месяцев. Продемонстрировано, что при использовании клеточного препарата «Криоконсервированная пуповинная кровь человека» не повышается риск развития опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Выводы. Трансплантацию моноклеарных стволовых клеток пуповинной крови не следует рассматривать как дополнительный проаритмогенный фактор риска у больных с рефрактерной сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: пуповинная кровь, стволовые клетки, проаритмогенный эффект, трансплантация, сердечная недостаточность, лечение.

O.Yu. Usenko, A.V. Yakushev, O.V. Lisun, M.V. Kostylev, V.F. Onishchenko

O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Heart rhythm safety of the mononuclear cord blood stem cells transplantation in patients with refractory ischemic heart failure

The aim – to evaluate the safety of mononuclear cord blood stem cells transplantation regarding influence upon heart rhythm in patients with refractory heart failure.

Materials and methods. The work is based on the analysis of Holter-ECG monitoring data in 20 patients with refractory heart failure and reduced myocardial contractility. With the purpose of improvement of systolic function patients underwent transplantation of mononuclear cord blood stem cells.

Results. Analysis of the probable proarrhythmogenic influence of mononuclear cord blood stem cells was performed in terms of follow-up during up to 9 months. Results demonstrated that administration of the cell preparation «Cryopreserved human cord blood» is not associated with increased risk of life-threatening cardiac arrhythmias.

Conclusions. Transplantation of mononuclear cord blood stem cells should not be considered as an additional arrhythmogenic risk factor in patients with refractory heart failure.

Key words: cord blood stem cells, arrhythmogenic effect, transplantation, heart failure, treatment.