

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ
імені О. О. ШАЛІМОВА»

ЯКУШЕВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616.12-008.46-08:616-089.843

**ТРАНСПЛАНТАЦІЯ МОНОНУКЛЕАРНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН
ПУПОВИННОЇ КРОВІ В КОМПЛЕКСІ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ
РЕФРАКТЕРНОЇ ФОРМИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.08 – трансплантологія та штучні органи

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ–2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України

Науковий керівник: доктор медичних наук професор
УСЕНКО Олександр Юрійович,
ДУ «Національний інститут хірургії
та трансплантології імені О. О. Шалімова»
НАМН України, директор

Офіційні опоненти: доктор медичних наук професор
ЧЕРНЯК Віктор Анатолійович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
МОЗ України, кафедра оперативної хірургії
та топографічної анатомії, завідувач

доктор медичних наук професор
ВІТОВСЬКИЙ Ростислав Мирославович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика МОЗ України,
кафедра хірургії серця та магістральних судин, професор

Захист відбудеться «27» січня 2017 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30).

Автореферат розісланий «26» грудня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання серцево–судинної системи посідають провідне місце в структурі захворюваності і смертності населення світу (С. Deaton та співавт., 2011). Обов'язковою складовою термінальної стадії більшості захворювань серцево–судинної системи є серцева недостатність (М. Naghavi та співавт., 2013), яка є найбільш складною проблемою системи охорони здоров'я світу (V. L. Roger та співавт., 2013). За даними популяційних досліджень, майже в 1–2% населення індустріально розвинених країн виявляють серцеву недостатність, частота якої збільшується з віком і становить не менше 10% у хворих старше 70 років (А. Mosterd та співавт., 2007; S. W. Lee та співавт., 2015).

Серцева недостатність є основною причиною первинної госпіталізації понад 1 млн жителів США щороку (А. S. Go та співавт., 2013), рівень повторної (через 1 міс) госпіталізації становить 25% (Н. М. Krumholz та співавт., 2009). Природний перебіг хронічної серцевої недостатності є прогресуючим, що підтверджують дані численних досліджень (В. К. Гринь та співавт., 2011; Б. М. Тодуров та співавт., 2015; С. М. Yu та співавт., 2004). Серцева недостатність суттєво погіршує якість життя хворих, особливо фізичне функціонування та життєздатність. Проведення тільки консервативної терапії не забезпечує покращання якості життя, яка для значної кількості пацієнтів більш пріоритетна, ніж його тривалість (S. Dev та співавт., 2012; С. W. Yancy та співавт., 2013). Перебіг серцевої недостатності при застосуванні тільки консервативної терапії характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та, відповідно, зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (В. К. Гринь та співавт., 2011; Б. М. Тодуров та співавт., 2015).

Нефармакологічні методи лікування серцевої недостатності, що застосовують у теперішній час, в основному симптоматичні, спрямовані на механічну підтримку скоротливої функції міокарда і не вирішують проблему (К. Dickstein та співавт., 2010; А. Т. Roe та співавт., 2015). Єдиним радикальним та ефективним методом лікування серцевої недостатності у рефрактерній стадії сьогодні є трансплантація серця (М. Salvadori та співавт., 2014). Незважаючи на постійне збільшення в світі кількості хворих, у яких діагностують серцеву недостатність у рефрактерній стадії, частота виконання трансплантації серця в останнє десятиліття не змінилася (L. Lund та співавт., 2013).

З огляду на це, триває пошук альтернативних методів, здатних збільшити тривалість життя пацієнтів при серцевій недостатності у рефрактерній стадії та покращити її якість (А. Т. Roe та співавт., 2015; G. Filippatos та співавт., 2015). На думку деяких авторів, перспективним паліативним напрямком лікування хронічної серцевої недостатності є клітинна терапія (L. W. van Laake та співавт., 2007; S. Y. Liao та співавт., 2013; J. W. Buikema та співавт., 2013). Аналіз даних численних досліджень свідчить про ефективність застосування стовбурових клітин в моделях на тваринах (L. W. van Laake та співавт., 2007; S. K. Sanganalmath та співавт., 2013) та в клінічних умовах (В. Vrtovec та співавт., 2011). Покращення показників скоротливої здатності міокарда після трансплантації стовбурових клітин доведено й іншими авторами (Е. Martin–Rendon та співавт., 2008; S. A. Fisher та співавт., 2013).

Проте, як і будь-яка трансплантаційна методика, трансплантація стовбурових клітин має деякі типові ускладнення, що становлять загрозу для життя реципієнта та обмежують використання деяких типів стовбурових клітин у клінічній практиці (S. Y. Liao та співавт., 2010; S. Kedia та співавт., 2013; A. Felix та співавт., 2014).

Перспективними з точки зору поєднання безпеки й ефективності відновлення скоротливої здатності міокарда завдяки мікроструктурним особливостям можуть бути мононуклеарні стовбурові клітини пуповинної крові (H. Q. Lu та співавт., 2009; T. Pereira та співавт., 2014). Проте, клінічних даних щодо використання стовбурових клітин такого типу при ураженні міокарда людини недостатньо. Не досліджений вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на перебіг серцевої недостатності, можливість виникнення побічних реакцій та ускладнень, типових для трансплантації стовбурових клітин. Немає єдиної думки щодо показань та протипоказань до проведення трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України і є фрагментом комплексної теми «Розробити та удосконалити методи корекції насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця» (номер державної реєстрації 0113U006511, строки виконання – 2014–2016 рр.). Автор брав безпосередню участь у виконанні зазначеної теми.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є покращення результатів лікування хворих з рефрактерною формою серцевої недостатності за допомогою трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативної терапії.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження.

1. Вивчити особливості перебігу рефрактерної серцевої недостатності та стан скоротливої функції міокарда при медикаментозному лікуванні.

2. Дослідити безпечність трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові та ймовірність розвитку типових побічних явищ, таких як проаритмогенний вплив, маніфестація персистуючих вірусних інфекцій та прискорення прогресування ішемічної хвороби серця.

3. Визначити вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на клінічні прояви та перебіг серцевої недостатності.

4. Проаналізувати зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та скоротливої здатності міокарда після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування хронічної серцевої недостатності.

5. Визначити вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на якість життя хворих та прогнозований ризик смерті в післятрансплантаційному періоді.

Об'єкт дослідження – рефрактерна серцева недостатність стадії II А – II Б, 3 – 4 функціонального класу (за NYHA – New York Heart Association).

Предмет дослідження – динаміка змін скоротливої здатності міокарда, зменшення вираженості клінічних проявів серцевої недостатності, покращення

якості життя після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнтів за зниженої скоротливої здатності міокарда.

Методи дослідження: загальноклінічні та спеціальні (анкетування, проба з 6-хвилинною ходьбою, електрокардіографія у 12 відведеннях, холтер-електрокардіографія, ехокардіографія, коронаровентрикулографія), лабораторні (клінічні, біохімічні, імунологічні), методи варіаційної статистики (критерії Стюдента, Пірсона, U-критерій Манна – Уїтні).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено та доведено значний позитивний вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на вираженість проявів та перебіг серцевої недостатності в комплексі її консервативного лікування. Вперше вивчено позитивні зміни якості життя пацієнтів після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, доведене значне покращення як фізичної, так і психологічної складової якості життя. Вперше здійснено стратифікацію ризику серцево-судинної смерті у хворих після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, встановлене зменшення очікуваного розрахункового ризику 1– та 3-річної смерті в порівнянні з вихідним станом.

На основі ретельно вивчених параметрів гемодинаміки до, в коротко- та середньостроковому періоді після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові доведений її значний позитивний вплив на відновлення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Вперше доведене відновлення саме систолічної функції міокарда лівого шлуночка в післятрансплантаційному періоді.

Вперше вивчений та проаналізований ризик виникнення ускладнень трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, зокрема, проаритмогенного впливу, прискорення прогресування ішемічної хвороби серця, можливості активації персистоючої вірусної інфекції, доведена безпечність мононуклеарних стовбурових клітини пуповинної крові. Вперше виявлений виражений протизапальний вплив трансплантованих мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, що співпадав у часі з зменшенням вираженості клінічних проявів серцевої недостатності та покращенням стану хворих.

Вперше на основі комплексної оцінки об'єктивних і суб'єктивних проявів серцевої недостатності доведено значну ефективність застосування трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у хворих зі зниженою скоротливою здатністю міокарда для подовження тривалості можливого періоду очікування трансплантації серця. Пріоритетність дослідження підтверджена отриманим патентом України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність застосування трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у клінічній практиці, доведена її ефективність в комплексі консервативного лікування рефрактерної форми серцевої недостатності. Доведене збільшення тривалості життя хворих з рефрактерною серцевою недостатністю та покращення його якості, що може бути використане у хворих, які перебувають на листі очікування трансплантації серця. Ретельно проаналізована й обґрунтована безпечність мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові для застосування у клінічній практиці з огляду на можливість проаритмогенного впливу, активації

персистою вірусної інфекції а також можливості прискорення прогресування ішемічної хвороби серця. Теоретичні аспекти впливу трансплантації моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на міокард людини зі зниженою скоротливою здатністю міокарда можуть бути використані в учбовому процесі у вищих навчальних медичних закладах.

Результати роботи впровадженні в ДУ «Національний інститут серцево–судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України; ДУ «Науково–практичний медичний центр дитячої кардіохірургії та кардіології» МОЗ України; ДУ «Інститут серця» МОЗ України; ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева» НАМН України (м. Харків); Дніпропетровському обласному клінічному центрі кардіології та кардіохірургії Дніпропетровської обласної ради; Львівській обласній клінічній лікарні; Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері (м. Ужгород).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автор самостійно провів патентний пошук, проаналізував сучасну наукову літературу за темою, що вивчається. Здобувач зібрав клінічний матеріал, систематизував, провів статистичну обробку, сформулював висновки на основі аналізу отриманих результатів. Автором проведено текстове та графічне оформлення результатів. Здобувачем особисто написані всі розділи дисертаційної роботи. Особиста участь дисертанта в статтях, опублікованих у співавторстві, полягала у бібліографічному пошуку, оброблянні фактичного матеріалу, аналізі отриманих результатів, формуванні висновків.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на: VI (68) Міжнародному науково–практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2014); Міжнародній конференції «LIMSC–2015» (Лейден, Голандія, 2015); Міжнародній науково–практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я 2015 року (Київ, 2015); VI науково–практичній конференції з міжнародною участю «YouthNanoBioTech–2015, Молодіжний форум з нанобіотехнологій» (Київ, 2015); Міжнародній конференції «ISMCK–2015» (Кошице, Словаччина, 2015); XVI національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015); науково–практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, біологічна безпека» (Київ, 2015); Міжнародній конференції «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21st century» (Київ, 2016); VIII Республіканській науково–практичній конференції з міжнародною участю «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, Білорусь, 2016); Міжнародній конференції «XV International congress of medical sciences» (Софія, Болгарія, 2016).

Публікації за темою дисертації. Теоретичні і практичні аспекти дисертаційної роботи висвітлені у 35 наукових працях. Результати власних спостережень відображені у 16 статтях, надрукованих у виданнях, індексованих у міжнародних наукометричних базах, 14 з них – у вітчизняних профільних журналах і збірниках наукових праць, рекомендованих МОН України, а також у 13 вітчизняних і 5 зарубіжних збірках тез наукових конференцій. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 190 сторінках друкованого тексту, включає вступ, огляд літератури, клінічний матеріал і методи дослідження, власні спостереження, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел літератури, що містить 206 посилань, в тому числі 21 – кирилицею, 185 – латиною. Робота документована 30 таблицями, ілюстрована 22 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

На підставі проведених експериментальних і клінічних досліджень розроблений новітній підхід – застосування стовбурових клітин (СК) з метою відновлення ураженого міокарда. Сьогодні метою застосування СК є: збільшення продуктивності роботи міокарда, зменшення вираженості симптомів серцевої недостатності (СН), уповільнення її прогресування, покращення якості життя (ЯЖ) пацієнтів та збільшення її тривалості (P. Oettgen, 2006; В. Е. Strauer та співавт., 2010).

Ефективність клітинної терапії доведена у численних дослідженнях, проведених у пацієнтів за гострого та хронічного ураження серця (В. Е. Strauer та співавт., 2010; D. M. Clifford та співавт., 2012; S. A. Fisher та співавт., 2013; J. Bartunek та співавт., 2013). Проте, невідома тривалість позитивного ефекту різних типів СК; поряд з перевагами, методика має деякі ускладнення та побічні реакції, характерні для різних типів СК (N. Dib та співавт., 2005; I. Muhlberger та співавт., 2009). Не вирішені деякі питання, зокрема, співвідношення ефективності та безпеки трансплантації СК (ТСК) для реципієнта. На думку деяких авторів, завдяки особливостям антигенної структури перспективним є використання мононуклеарних СК (МСК) пуповинної крові (ПК). Проте, в літературі недостатньо даних щодо клінічного застосування СК такого типу при хронічній СН (ХСН). Дослідження цього питання дозволить визначити місце трансплантації МСК (ТМСК) ПК в комплексі консервативної терапії СН.

Матеріали, методи, дизайн дослідження. Робота основана на аналізі результатів клінічних випробувань клітинного препарату “Кріоконсервована пуповинна кров людини”, що містив клітини з оформленими ядрами в кількості від $0,89 \times 10^9$ до $0,95 \times 10^9$, мононуклеарних клітин – від $0,486 \times 10^9$ до $0,520 \times 10^9$, CD 34+ клітин – не менше $(1,0 \pm 0,01) \times 10^3$. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: СН, рефрактерна до стандартних схем консервативної терапії, що відповідає стадії II А – II Б (за класифікацією Василенка – Стражеска), III–IV функціонального класу (ФК) за NYHA; фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) не перевищувала 35%. Обов’язковою умовою включення у дослідження була наявність письмової поінформованої згоди пацієнта на участь у клінічних випробуваннях. У дослідження включені 20 пацієнтів (основна група); в групу порівняння – 26 пацієнтів, у яких стадія СН, ФК достовірно не різнилися від таких в основній групі. Групи зіставні за антропометричними показниками та ступенем зниження скоротливої здатності міокарда. Контрольні дослідження проводили до ТМСК ПК та через 1, 3, 6 і 9 міс після неї. Результати лікування аналізували та

порівнювали з такими у хворих основної групи до ТМСК ПК, а також групи порівняння.

Всі хворі основної групи чоловіки, віком від 39 до 63 років, у середньому ($49,6 \pm 8,0$) років. За класифікацією Василенка – Стражеска, у 80% пацієнтів встановлена СН II А стадії, у 20% – II Б стадії. За класифікацією АНА (American Heart Association), в усіх хворих встановлено СН рефрактерної (D) стадії. У 80% хворих відзначений III ФК (за NYHA), у 20% – IV ФК. В усіх пацієнтів виявляли зниження скоротливої здатності ЛШ, ФВ становила ($24,8 \pm 4,1$)%, встановлений підвищений ризик смерті від серцево-судинних захворювань за шкалою MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure). Стандартна консервативна терапія ХСН була недостатньо ефективною.

В групі порівняння застосовували тільки консервативну терапію. Чоловіків було 88,5%, жінок – 11,5%. Вік хворих від 39 до 77 років, у середньому - $60,0 \pm 9,2$ років. У 50% хворих встановлена СН II А стадії (за класифікацією Василенка – Стражеска), у 50% – II Б стадії. В усіх хворих була значно знижена толерантність до фізичного навантаження: у 53,8% з них відзначений IV ФК (за NYHA), у 46,2% – III ФК. В усіх пацієнтів відзначена СН у стадії D (за класифікацією АНА), в усіх виявлене зниження скоротливої здатності міокарда: ФВ ЛШ становила ($26,5 \pm 4,4$)%.

Дослідження, а також збирання та заготовляння ПК проводили відповідно до чинного законодавства України, з дотриманням загальноприйнятих етичних норм, з дозволу Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України.

До ТМСК ПК в усіх пацієнтів виявлені фактори ризику виникнення СН (перенесений інфаркт міокарда, атеросклероз у близьких родичів, надмірна маса тіла, гіпертонічна хвороба). Крім того, в усіх пацієнтів основної групи виявлені ознаки перенесеної TORCH-інфекції. Даних про гострий перебіг інфекційного процесу не було.

З метою лікування рефрактерної СН всім пацієнтам внутрішньовенно краплино вводили клітинний препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини». Для зменшення вираженості побічних реакцій ТМСК ПК клітинний препарат розводили у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, попередньо підігрітого до кімнатної температури. Моніторинг загального стану пацієнтів та показників загальної гемодинаміки здійснювали в умовах відділення реанімації.

Природний перебіг хронічної серцевої недостатності при проведенні консервативної терапії. В групі порівняння перебіг СН характеризувався прогресуванням симптомів, незважаючи на проведення консервативної терапії (табл. 1). Толерантність до фізичного навантаження та, відповідно, ФК СН (за NYHA) погіршувались з часом, незважаючи на використання максимально переносних доз фармакологічних засобів. Прогресування проявів СН зумовило збільшення стадії СН в групі порівняння (за класифікацією Василенка – Стражеска).

Динаміка змін ФК (за NYHA) у пацієнтів групи порівняння

Показник	Кількість хворих у строки спостереження, міс		
	вихідна (n=26)	6 (n=21)	12 (n=14)
Стадія СН (за класифікацією Василенка – Стражеска)			
I	–	–	–
II А	14	8	2
II Б	12	13	12
III	–	–	–
Стадія СН (за АНА)			
D	26	21	14
ФК (за NYHA)			
I	–	–	–
II	–	–	–
III	14	11	2
IV	12	10	12
у середньому	3,5	3,5	3,9

Динаміка проявів серцевої недостатності при трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. У пацієнтів основної групи ТМСК ПК сприяла суттєвому покращенню стану. Відзначене стабільне зменшення ФК СН після ТМСК ПК до 6-го місяця спостереження (табл. 2). Збільшення стадії СН не було. За період спостереження не відзначали прогресування тяжкості СН, за винятком 2 пацієнтів, в одного з них декомпенсацію СН спричинило систематичне порушення призначеної консервативної терапії, ще в одного – тяжкі супутні екстракардіальні захворювання, що зумовило його смерть через 6 тижнів спостереження.

Таблиця 2

Динаміка змін структури ФК (за NYHA) в основній групі

Показник	Кількість хворих у строки спостереження, міс				
	до ТМСК (n=20)	1 (n=18)	3 (n=18)	6 (n=14)	9 (n=14)
ФК (за NYHA)					
I	–	–	–	–	–
II	–	6	12	12	9
III	16	10	6	2	5
IV	4	2	–	–	–
у середньому	3,2	2,8	2,3	2,1	2,4

Зазначені зміни ФК СН підтверджені збільшенням об'єктивного показника – дистанції, яку пацієнти проходили під час проби з 6-хвилинною ходьбою. Після ТМСК ПК до 6-го місяця спостереження толерантність до фізичного навантаження значно збільшилася. З 9-го місяця, незважаючи на негативну тенденцію у

порівнянні з найкращими показниками, пройдена відстань перевищувала таку у пацієнтів до ТМСК ПК.

Об'єктивним підтвердженням клінічного зменшення вираженості проявів СН в основній групі була позитивна динаміка змін біохімічного маркера СН – NT-proBNP (попередник мозкового натрійуретичного пептиду). Зменшення рівня цього маркера відзначали з 1-го місяця спостереження, мінімальний його рівень – через 6 міс (табл. 3). Наприкінці періоду спостереження зберігалось суттєве зниження рівня у порівнянні з вихідним. Зменшення рівня NT-proBNP, вірогідно, пов'язане з покращенням внутрішньосерцевої гемодинаміки після ТМСК ПК.

Таблиця 3

Динаміка проби з 6-хвилинною ходьбою, рівня NT-proBNP, 1- та 3-річного ризику смерті від захворювань серцево-судинної системи (за шкалою MAGGIC) у пацієнтів до і після ТМСК ПК

Показник	Величина показника у строки спостереження, міс (M±m)				
	до ТМСК (n=20)	1 (n=18)	3 (n=18)	6 (n=14)	9 (n=14)
Дистанція, яку хворий проходив за 6 хв, м	225,5±72,5	272,0±70,7	357,1±44,4	376,4±55,5	350,4±64,4
Рівень NT-proBNP, пг/мл	2370,3±448,9	2300,7±403,0	1726,7±432,1	1198,6±396,3	1367,1±381,1
1-річний ризик смерті за шкалою MAGGIC, %	9,9±6,6	8,9±6,0	8,4±5,6	6,2±4,5	6,9±4,6
3-річний ризик смерті за шкалою MAGGIC, %	27,4±10,6	24,9±9,9	20,1±10,2	15,8±8,9	18,7±9,4

Вже через 1 міс після ТМСК ПК, у порівнянні з вихідним станом, виявлене суттєве зменшення вираженості набрякового синдрому. При цьому відзначене збільшення ефективності сечогінних засобів, максимальні дози яких застосовували до ТМСК ПК. Після ТМСК ПК середні дози діуретичних препаратів зменшились (на 38,4 – 41,4% – спіронолактону, на 31,2 – 48,4% – фуросеміду).

Більшості (80%) пацієнтів призначали бета-адреноблокатор бісопролол, у 20% – карведилол. У післятрансплантаційному періоді вдалося збільшити максимально переносні дози бета-адреноблокаторів (у середньому на 24%) у порівнянні з вихідними. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) застосовували лише у 50% пацієнтів в мінімальних дозах. Основним ІАПФ був раміприл (у 40% спостережень); у хворих, які під час госпіталізації застосовували каптоприл в оптимальних дозах (10%), препарат не змінювали. Середні дози ІАПФ були відносно сталими протягом усього періоду дослідження (раміприл 2,0 – 2,5 мг на добу, каптоприл – 4,68 – 6,25 мг на добу).

В усіх хворих за рефрактерної форми СН був підвищений ризик смерті (за шкалою MAGGIC). Зменшення 1-річного та 3-річного ризику смерті відзначене вже з 1-го місяця після ТМСК ПК. Так, 1-річний ризик смерті через 1, 3, 6 і 9 міс

спостереження зменшився відповідно на 10,1, 15,2, 37,4 і 30,5% у порівнянні з вихідним; 3-річний ризик смерті – на 9,1, 26,6, 42,3 і 31,8%.

Таким чином, застосування клітинної терапії дозволило суттєво збільшити ефективність стандартної консервативної терапії СН. У багатьох пацієнтів вдалося досягти компенсації СН, наблизитись до цільових терапевтичних доз бета-адреноблокаторів та зменшити дози діуретичних препаратів.

Динаміка якості життя після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. У теперішній час загально визнано, що одним з критеріїв успішного лікування захворювань серцево-судинної системи є покращення ЯЖ (S. Stewart та співавт., 2002; I. Ekman та співавт., 2005). Методом оцінки ЯЖ хворих, рекомендованим Європейським товариством кардіологів, є анкетування (S. Stewart та співавт., 2002).

Для оцінки ЯЖ хворих проведено їх анкетування з використанням хворобо-неспецифічного опитувальника SF-36 та хворобо-специфічного опитувальника MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – Міннесотський опитувальник ЯЖ). Узагальнена динаміка зміни показників анкетування наведена у *табл. 4*. Тенденція динаміки змін фізичного (ФКЗ) та психологічного (ПКЗ) компоненту здоров'я була практично ідентичною (коефіцієнт кореляції середніх значень ФКЗ і ПКЗ на етапах дослідження становив 0,986). Таке взаємовідношення динаміки ФКЗ і ПКЗ свідчило, що відновлення скоротливої здатності міокарда та зменшення вираженості проявів СН позитивно впливали на загальний стан пацієнтів.

Таблиця 4

Динаміка змін ФКЗ та ПКЗ за опитувальниками SF-36 та MLHFQ у пацієнтів основної групи

Показник	Величина показника у строки спостереження, міс (M±m)				
	до ТМСК (n=20)	1 (n=18)	3 (n=18)	6 (n=14)	9 (n=14)
ФКЗ, %	31,6 ± 3,4	35,5 ± 3,9*	47,9 ± 5,3*	56,5 ± 6,1*	51,3 ± 5,9*
ПКЗ, %	28,6 ± 6,0	31,3 ± 4,1*	38,8 ± 4,7*	44,6 ± 5,0*	41,1 ± 5,9*
Негативна оцінка (за MLHFQ), балів	51,8 ± 13,6	38,6 ± 9,3*	28,1 ± 7,4*	29,5 ± 6,8	31,4 ± 9,9

Примітка. * – різниця показників вірогідна у порівнянні з вихідним станом ($p < 0,05$). Те ж у табл. 5.

Отже, показник ФКЗ у пацієнтів був зменшений протягом усього періоду спостереження, проте, відмінності у порівнянні з вихідним станом через 1–9 міс після ТМСК ПК були достовірні ($p < 0,05$). Найкращі показники ФКЗ відзначали через 6–9 міс спостереження (збільшення відповідно на 79 і 62% у порівнянні з вихідним станом). Покращення складових ФКЗ (збільшення толерантності пацієнтів до фізичного навантаження, в тому числі важкого; збільшення толерантності до повсякденної роботи, зменшення труднощів під час її виконання; зменшення інтенсивності болю при самообслуговуванні, виконанні повсякденної роботи чи фізичному навантаженні) є важливим наслідком, якого вдалося досягти, доповнивши ТМСК ПК стандартну схему лікування ХСН.

Пацієнти після ТМСК ПК суб'єктивно відзначали покращення показників ПКЗ (збільшення відповідно на 56 – 54% через 6 – 9 міс спостереження відносно вихідного стану). Всі складові ПКЗ: життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, та психічне здоров'я до лікування були знижені, проте, протягом періоду спостереження після ТМСК ПК суттєво збільшилися, що пов'язане з суттєвим зменшенням вираженості проявів СН та покращенням стану пацієнтів.

За опитувальником MLHFQ виявлене зменшення негативних оцінок, що свідчило про значну позитивну динаміку ЯЖ пацієнтів.

Позитивні зміни суб'єктивної оцінки ЯЖ хворими пов'язані, насамперед, з збільшенням толерантності до фізичного навантаження. Так, кількість балів негативної оцінки, зумовленої скаргами на необхідність відпочинку протягом дня, зменшилася на 48 – 58% від вихідного стану; труднощі під час ходьби – на 38 – 45%; відчуття втоми та виснаження – на 31 – 42%; обмеження під час роботи – на 10 – 75%. Крім того, суттєво покращились показники ПКЗ. Так, кількість балів, що характеризувала відчуття, що пацієнт є тягарем для оточуючих, зменшилася на 51 – 78%, безпорадності – на 46 – 68%, турботи – на 25 – 56%, депресії – на 43 – 83%.

Таким чином, відзначене суттєве покращення ЯЖ хворих при СН на всіх етапах спостереження, в порівнянні з вихідним станом. Через 6 і 9 міс спостереження виявлене деяке його погіршення у порівнянні з таким через 3 міс, проте, відносно вихідного стану, відзначали стійке покращення ЯЖ хворих після ТМСК ПК.

Динаміка внутрішньосерцевої гемодинаміки при трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки пацієнтів основної групи до ТМСК ПК свідчили про тяжкі розлади, зумовлені критичним зниженням скоротливої здатності міокарда: ФВ ЛШ становила ($24,8 \pm 4,1$)% (референтні значення 55 – 70%), індекс локальної скоротливості (ІЛС) міокарда ЛШ – ($2,50 \pm 0,39$) бала (референтне значення – 1 бал). Зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ характеризувалось збільшенням кінцево-діастолічного (КДІ) та кінцево-систоличного (КСІ) індексів, суттєвим зменшенням ударного індексу (УІ) – до ($26,2 \pm 5,2$) мл/м² (референтні значення 30 – 60 мл/м²), що зумовило клінічні прояви СН. Для діастолічної функції типовим було порушення за II типом, що підтверджене характеристиками діастолічного трансмітрального кровотоку. Результати ехокардіографії пацієнтів основної групи узагальнені в *табл. 5*.

У пацієнтів групи порівняння на початку спостереження виявляли зниження систолічної функції міокарда: ФВ ЛШ становила у середньому ($26,5 \pm 4,4$)%.

Систолічна функція ЛШ та динаміка ІЛС ЛШ до і після ТМСК ПК

Показник	Величина показника у строки спостереження, міс (M±m)				
	до ТМСК (n=20)	1 (n=18)	3 (n=18)	6 (n=14)	9 (n=14)
ФВ ЛШ, %	24,8 ± 4,1	25,3 ± 4,5	31,6 ± 4,8*	33,3 ± 4,5*	32,7 ± 4,9*
КСІ, мл/м ²	79,7 ± 12,7	78,5 ± 16,1	71,1 ± 17,1	66,8 ± 8,4*	67,0 ± 7,9*
КДІ, мл/м ²	105,9 ± 14,7	104,3 ± 17,6	103,2 ± 19,0	100,4 ± 11,1	100,3 ± 11,7
УІ, мл/м ²	26,2 ± 5,2	25,9 ± 5,2	32,1 ± 5,9*	33,5 ± 6,3*	33,3 ± 7,5*
ІЛС ЛШ, балів	2,50 ± 0,39	2,50 ± 0,38	2,42 ± 0,34	2,35 ± 0,36	2,25 ± 0,35

Зменшення ФВ ЛШ зумовлене збільшенням його як діастолічного, так і систолічного розмірів (табл. 6).

Параметри ехокардіографії у пацієнтів групи порівняння

Показник	Величина показника у строки спостереження, міс (M±m)		
	до лікування (n=26)	6 (n=18)	12 (n=14)
ФВ ЛШ, %	26,5 ± 4,4	27,7 ± 13,6	25,2 ± 13,4
КСІ, мл/м ²	86,6 ± 23,3	82,2 ± 44,1	90,9 ± 50,2
КДІ, мл/м ²	117,1 ± 27,6	112,5 ± 58,1	120,2 ± 64,7
УІ ЛШ, мл/ м ²	30,4 ± 6,7	30,3 ± 15,0	29,3 ± 15,5

В короткостроковий період спостереження після ТМСК ПК відзначена позитивна динаміка змін основних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Динаміка змін ФВ в основному зумовлена зменшенням КСІ, що спричинило збільшення УІ, тоді як коливання КДІ виражені значно менше. Впродовж усього періоду спостереження ці результати реєстрували на тлі практично незмінних показників постнавантаження: артеріальний тиск мав несуттєву тенденцію до підвищення через 3–9 міс після ТМСК ПК. В той же час, в групі порівняння з часом відзначали тенденцію до збільшення КСІ та КДІ та, відповідно, до подальшого зниження скоротливої здатності міокарда: ФВ ЛШ через 6 та 12 міс спостереження становила відповідно (27,7 ± 13,6) та (25,2 ± 13,4)%, незважаючи на проведення консервативної терапії.

При аналізі показників локальної скоротливості ЛШ в основній групі пацієнтів найбільш суттєві зміни виявлені через 3 міс спостереження. В період з 3 до 9 міс ФВ ЛШ була найкращою, ІЛС динамічно зменшувався. Найбільш виражена позитивна динаміка відзначена у середніх та базальних сегментах міокарда ЛШ. Це зумовлене тим, що у 65% хворих виявлені ділянки з необоротними змінами міокарда внаслідок перенесеного інфаркту, розташовані в сегментах верхівки ЛШ (аневризматичні зміни виявлені у 43,75% сегментів верхівки ЛШ).

В базальних сегментах ІЛС через 3–9 міс після ТМСК ПК зменшувався на 11,1 – 21,6% від вихідного рівня, у середніх сегментах – на 7,6 – 12,8%. Покращення скоротливої здатності міокарда було зумовлене відносним збільшенням кількості сегментів міокарда ЛШ, в яких відзначали нормокінез в післятрансплантаційному

періоді. Так, якщо до ТМСК ПК нормокінез виявляли у 30,3% сегментів, через 1 міс після ТМСК ПК – у 37,5%, через 3 міс – у 39,9%, через 6 міс – у 42,9%, через 9 міс – у 46,4%. Отримані дані свідчать про значну позитивну динаміку сегментарної скоротливості міокарда ЛШ після ТМСК ПК у порівнянні з вихідною.

Узагальнюючи результати відновлення скоротливої здатності міокарда, ми встановили, що в період спостереження від 3 до 9 міс відзначене збільшення ФВ ЛШ та зменшення ІЛС. Зміни ФВ ЛШ та ІЛС взаємно зумовлені (коефіцієнт кореляції – 0,853). ФВ ЛШ через 1, 3, 6 і 9 міс збільшилася відповідно на 1,9, 27,5, 34,2 і 31,9% у порівнянні з вихідною; ІЛС зменшився відповідно на 3,3, 6,2 і 10,1% у порівнянні з вихідним через 3, 6 і 9 міс після ТМСК ПК.

Через 9 міс спостереження в основній групі виявлені негативні тенденції зміни ФВ після найкращих результатів, проте, статистично достовірне покращення у порівнянні з вихідним станом зберігалось. Несуттєві негативні тенденції через 9 міс спостереження у порівнянні з показниками через 6 міс після трансплантації відзначали також щодо ФК, вмісту NT-proBNP крові та ЯЖ пацієнтів.

Таким чином, аналіз динаміки змін показників за період спостереження свідчив, що здійснення ТМСК ПК в комплексі консервативної терапії рефрактерної форми СН дозволило частково відновити знижену скоротливу функцію міокарда та покращити систолічну функцію ЛШ, зокрема, суттєво покращити сегментарну скоротливість та ФВ ЛШ. Збільшення ФВ ЛШ зумовлене зменшенням КСІ за відносно незмінних значень КДІ. Встановлено, що ТМСК ПК суттєво не впливала на діастолічну функцію серця.

Найбільш вірогідним механізмом відновлення зниженої скоротливої здатності міокарда після ТМСК ПК слід вважати прискорення процесів регенерації в міокарді та зменшення вираженості морфологічних ознак його пошкодження, що продемонстровано в серії експериментальних досліджень (Ю. В. Поляченко та співавт., 2013).

При стандартній консервативній терапії в групі порівняння з часом реєстрували погіршення основних показників скоротливої здатності міокарда: ФВ ЛШ на початку спостереження, через 6 і 12 міс становила відповідно ($26,5 \pm 4,4$); ($27,7 \pm 13,6$) та ($25,2 \pm 13,4$)%; КСІ – ($86,6 \pm 23,3$); ($82,2 \pm 44,1$) та ($90,9 \pm 50,2$) мл/м².

Оцінка вірогідності виникнення специфічних ускладнень після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. З огляду на відомості про проаритмогенний вплив деяких інших типів СК, всім пацієнтам було проведено добовий моніторинг холтер–ЕКГ. За період спостереження подовження коригованого за частотою скорочень серця інтервалу QT та його збільшення понад 500 мс не було. В усіх хворих виявляли ШЕС на всіх етапах спостереження, частота якої суттєво не відрізнялась від такої в популяції здорових осіб. Незважаючи на невелику частоту, у деяких пацієнтів до ТМСК ПК виявляли форми ШЕС, що мали певний прогностичний ризик раптової аритмогенної смерті. Після трансплантації спостерігали відносне зменшення частоти таких форм ШЕС у порівнянні з вихідним станом (табл. 7). Прогресування класу ШЕС за Lown–Wolff відзначене в одного пацієнта на тлі збільшення вираженості клінічних проявів СН.

Частота виявлення ШЕС (за класифікацією Lown–Wolff) в основній групі

Клас ШЕС (за Lown–Wolff)	Частота виявлення у строки спостереження, міс									
	до ТМСК ПК (n=20)		1 (n=18)		3 (n=18)		6 (n=14)		9 (n=14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	6	30	9	50	13	72,2	13	92,9	10	71,4
II	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
III	7	35	5	27,8	3	16,7	–	–	3	21,4
IV a	4	20	2	11,1	1	5,6	–	–	–	–
IV b	–	–	1	5,6	1	5,6	1	7,1	1	7,1
V	3	15	1	5,6	–	–	–	–	–	–

Такі показники опосередковано можуть свідчити про відновлення мікроструктури міокарда, зменшення електрофізіологічної дисперсії його потенціалів дії, а також зменшення напруження м'язових волокон внаслідок покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки після ТМСК ПК. До ТМСК ПК та після неї клінічно значущих суправентрикулярних порушень ритму не було. Депресію сегмента ST виявляли до та після ТМСК ПК, що, на нашу думку, характеризувало типовий перебіг ІХС і не пов'язане з проведенням клітинної терапії у пацієнтів.

У зв'язку з даними про потенційну можливість прогресування ІХС після трансплантації деяких типів СК, проведений поглиблений аналіз клінічного перебігу та даних об'єктивного обстеження пацієнтів основної групи.

При аналізі ознак ішемії міокарда встановлено, що після трансплантації, за даними ЕКГ, проведеної в 12 стандартних відведеннях, в порівнянні з результатами до ТМСК ПК, негативної динаміки не було. При порівняльному аналізі даних холтеровського моніторингу добової ЕКГ з використанням критерію ішемічної події (правило 1–1–1, S. J. Shang, C. J. Pepine, 1977; P. E. Cohn, W. B. Kannel, 1987) негативної динаміки після трансплантації не спостерігали. Розширення зон акінезії та гіпокінезії за даними ехокардіографії не встановлено.

В одного пацієнта 47 років через 8 міс після ТМСК ПК з'явилися скарги на біль за грудниною під час фізичного навантаження. З метою визначення тактики лікування проведена коронарорентрикулографія. При порівняльному аналізі коронарограм до і через 8 міс після ТМСК ПК негативних змін, ознак активації атеросклерозу вінцевих артерій, ділянок з новими ознаками ураження, гіперплазії ендотелію в стентованих судинах (з використанням елютинг–стентів за 4 роки до ТМСК ПК) не було. Найбільш вірогідною причиною виникнення стенокардії, на нашу думку, була надмірна фізична активність, що пов'язане з зменшенням ФК з III–IV до II, при збільшенні скоротливої здатності міокарда ЛШ.

З метою оцінки стану запальних та протизапальних систем досліджували вміст інтерлейкіну–2 (ІЛ–2), ІЛ–6 та ІЛ–10 (табл. 8). Під час дослідження встановлено, що рівень протизапального ІЛ–10 та фактору росту й активації Т–лімфоцитів (ІЛ–2) до ТМСК ПК і через 9 міс спостереження перебував у межах норми. Це могло свідчити про відсутність порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету,

забезпечених Т-2-хелперами. Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 до ТМСК ПК суттєво перевищував норму. Під час спостереження виявлене достовірне зниження рівня ІЛ-6 через 3–6 міс, що свідчило про зменшення вираженості запальної відповіді, вірогідно, внаслідок ТМСК ПК. Через 9 міс виявляли збільшення рівня цього цитокіну, що свідчило про реактивацію асептичної запальної відповіді, це не мало причинно-наслідкового зв'язку з ТМСК ПК.

Таблиця 8

Рівень цитокінів у хворих основної групи за рефрактерної СН

Цитокін, пг/мл	Вміст у строки спостереження, міс (М ± m)					
	Контроль	до ТМСК ПК	1	3	6	9
ІЛ-2	2,9 ± 1,2	3,6 ± 2,8	3,2 ± 0,6	2,7 ± 0,6	2,6 ± 0,5	2,2 ± 0,4
ІЛ-6	2,0 ± 0,8	14,7 ± 6,1*	15,1 ± 2,0	2,5 ± 1,4	1,5 ± 0,3 ^Δ	10,2 ± 4,3 ^Т
ІЛ-10	5,0 ± 0,7	5,7 ± 1,8	5,2 ± 1,7	5,0 ± 0,7	7,2 ± 1,7	6,2 ± 2,8

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * – у здорових донорів; ^Δ – у хворих до ТМСК; ^Т – через 9 міс після ТМСК ПК (p < 0,05). Те ж у табл. 9.

Відсутність суттєвого впливу ТМСК ПК на імунітет реципієнтів підтверджена під час аналізу факторів вродженого імунітету (табл. 9). До ТМСК ПК виявлено підвищену метаболічну та фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів (НГ) крові, це може бути пов'язане з виникненням асептичної запальної відповіді на ішемію міокарда, що співпадає з даними інших дослідників (U. Hofmann та співавт., 2013).

Таблиця 9

Метаболічна активність НГ за даними спонтанного (Сп) та стимульованого (Ст) тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) та їх поглинальна активність у пацієнтів основної групи

Показник	Величина показника у строки спостереження, міс (М ± m)					
	у здорових донорів	до ТМСК ПК	1	3	6	9
Сп-НСТ, %	10,0 ± 1,0	61,3 ± 2,9*	55,3 ± 9,1	65,7 ± 5,2	54,0 ± 6,0	37,0 ± 13,0
Ст-НСТ, %	26,3 ± 3,1	72,0 ± 1,5*	64,0 ± 3,6 ^Δ	70,7 ± 2,7	66,0 ± 12,0	58,0 ± 0 ^Δ
Фагоцитарний індекс, %	59,2 ± 2,9	75,0 ± 4,0*	74,0 ± 3,0	69,2 ± 1,1	65,5 ± 22,5	49,0 ± 10,0 ^Δ
Фагоцитарне число	1,71 ± 0,07	4,83 ± 5,0*	5,07 ± 0,58	4,27 ± 0,48	3,17 ± 1,07	2,30 ± 0,3*

Через 1 міс після трансплантації виявлені статистично достовірні зміни лише стимульованої фагоцитарної активності НГ (зменшення на 11,2% відносно вихідної), що могло бути зумовлене протизапальним впливом МСК ПК на імунну систему (M. E. Bernardo та співавт., 2013). У строки спостереження 3–6 міс статистично достовірних змін метаболічної та фагоцитарної активності НГ не було, проте відзначена тенденція до зменшення фагоцитарного числа. Через 9 міс

спостерігали статистично достовірне зменшення стимульованої метаболічної та поглинальної активності НГ, що може опосередковано свідчити про переважання протизапального впливу в міокарді при активації процесів регенерації.

Аналізували можливості рецидиву персистуючих TORCH-інфекцій (цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барра, вірус простого герпесу, токсоплазма гондії, вірус краснухи) на тлі змін імунітету після ТМСК ПК. Під час обстеження пацієнтів гострих клінічних проявів та рецидивів цих інфекцій протягом періоду спостереження не було. Це підтверджене тим, що рівень IgM не перевищував норми на всіх етапах спостереження. У пацієнтів після перенесеної TORCH-інфекції до ТМСК ПК коливання рівня IgG після трансплантації було переважно в межах похибки методики визначення. Зміни негативного рівня IgG на сумнівний або сумнівного на позитивний не було.

Таким чином, результати дослідження свідчили, що внутрішньовенна ТМСК ПК не спричиняє підвищення ризику раптової аритмогенної смерті, а МСК ПК слід вважати електрофізіологічно цілком безпечним типом СК. Імовірний негативний вплив ТМСК ПК у вигляді прискорення прогресування ІХС у строки спостереження до 9 міс не виявлений. Введення МСК ПК не слід вважати додатковим фактором ризику прискорення прогресування ІХС при комплексному лікуванні СН. Не було встановлено активації персистуючих в організмі реципієнта вірусних інфекцій, це може свідчити про відсутність порушень імунітету після ТМСК ПК, що зумовлювали б виникнення умов для рецидивування TORCH-інфекції. Отримані дані доповнюють результати інших досліджень (E. R. Nuzzolo та співавт., 2014). МСК ПК притаманні низькі імуногенні властивості, а ТМСК ПК не спричиняє порушень імунітету, що потребували б специфічного лікування.

Аналіз показників виживання хворих та незадовільних результатів. З метою визначення пацієнтів-респондерів до ТМСК ПК ми проаналізували незадовільні результати в основній групі. Незадовільними результатами вважали летальні наслідки та прогресування СН за період спостереження.

У 4 пацієнтів перебіг захворювання не відповідав прогнозованим результатам після ТМСК ПК. В одного з них діагностовано екстракардіальне захворювання, на основі чого слід зробити застереження щодо проведення ТМСК ПК у пацієнтів за наявності необоротного екстракардіального процесу з малою очікуваною тривалістю життя (менше 1 року). В одного пацієнта недостатня ефективність ТМСК ПК та прогресування СН були зумовлені систематичним порушенням консервативної терапії, що свідчить про доцільність здійснення ТМСК ПК за умови можливості дотримання призначеної схеми лікування. У двох пацієнтів виявлені інкурабельні інфекційні захворювання дихальної системи, в тому числі на тлі порушення імунного статусу до ТМСК ПК, що не мали безпосереднього причинно-наслідкового зв'язку з ТМСК ПК.

Таким чином, аналіз незадовільних результатів застосування ТМСК ПК свідчив, що летальних наслідків, пов'язаних з ТМСК ПК, не було. Визначені відносні протипоказання до проведення ТМСК ПК.

1. За неможливості призначення або дотримання оптимальних схем консервативної терапії.

2. За наявності екстракардіальних захворювань та очікуваної тривалості життя менше 1 року.

3. За декомпенсації СН.

За даними порівняльного аналізу показників виживання за методом Kaplan–Maier, у пацієнтів основної групи після ТМСК ПК актуарна крива розташована вище такої в групі порівняння. Фактична смертність за 9 міс в основній групі становила 15,0%, в групі порівняння – 38,5%, що свідчило про ефективність ТМСК ПК.

Алгоритм клінічного застосування моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. ТМСК ПК забезпечила суттєве зменшення вираженості СН, збільшення скоротливої здатності міокарда, покращення ЯЖ, підвищення ефективності стандартних схем консервативної терапії пацієнтів з рефрактерною СН в короткостроковий та середньостроковий (до 9 міс) період.

Результати дослідження переконливо свідчать, що ТМСК ПК є ефективним додатковим засобом в комплексі консервативної терапії хворих з рефрактерною СН і може бути застосований як “місток” до ТС.

Резюмуючи результати застосування МСК ПК, слід рекомендувати доповнити загальноприйнятту схему консервативної терапії СН у пацієнтів з рефрактерною СН ТМСК ПК внутрішньовенним введенням клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» в дозі: ядровмісних клітин – від $0,89 \times 10^9$ до $0,95 \times 10^9$, моноклеарів – від $0,486 \times 10^9$ до $0,520 \times 10^9$, CD 34+ клітин – не менше $(1,0 \pm 0,01) \times 10^3$. Показаннями до ТМСК ПК є:

- СН у стадії 2 А – 2 Б (за класифікацією Василенка – Стражеска);
- III – IV ФК (за NYHA);
- ФВ ЛШ менше 35%;
- рефрактерність СН до оптимально підібраних стандартних схем медикаментозного лікування впродовж не менше 3 міс;
- наявність екстракардіальних (неонкологічних) захворювань, якщо очікувана тривалість життя пацієнта більше 1 року;
- можливість дотримання призначеної консервативної терапії протягом усього післятрансплантаційного періоду.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв’язання наукового завдання, що передбачає поліпшення результатів лікування пацієнтів з приводу рефрактерної серцевої недостатності шляхом внутрішньовенного введення клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини».

1. Перебіг рефрактерної серцевої недостатності характеризувався прогресуючим зменшенням толерантності до фізичного навантаження (середній клас за NYHA погіршився з 3,5 до 3,9); зниженням скоротливої здатності міокарда (середня фракція викиду лівого шлуночка зменшилась з 26,5 до 25,2 %) та підвищеним рівнем 1-річної смертності (46,2 %).

2. Застосування моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в дозі: ядровмісних клітин – від $0,89 \times 10^9$ до $0,95 \times 10^9$, моноклеарів – від $0,486 \times 10^9$ до

$0,520 \times 10^9$, CD 34+ клітин - не менше $(1,0 \pm 0,01) \times 10^3$ є безпечною процедурою і не призводить до розвитку життєзагрозливих порушень ритму серця; активації персистуючих вірусних інфекцій та прискорення прогресування ішемічної хвороби серця.

3. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування дозволила: підвищити толерантність до фізичного навантаження та покращити середній функціональний клас серцевої недостатності за NYHA (з 3,5 до 2,1); знизити середній рівень біохімічного маркера серцевої недостатності (на 49 %); зменшити середні ризики 1-річної (на 37 %) та 3-річної (на 42 %) смерті за шкалою MAGGIC відносно вихідного стану в строки до 9 місяців спостереження.

4. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові дозволила покращити систолічну функцію лівого шлуночка (середня фракція викиду лівого шлуночка збільшилась на 34 %; індекс локальної скоротливості зменшився на 11 %) відносно вихідного стану в строки спостереження до 9 місяців.

5. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові дозволила покращити як фізичний (на 79 %) так і психологічний (на 56 %) компоненти здоров'я та знизити бали негативної оцінки якості життя хворих за MLHFQ (на 46 %) відносно вихідного стану в строки спостереження до 9 місяців.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на експериментальну модель хронічних уражень міокарда / Ю.В. Поляченко, А. В. Габрієлян, Т. М. Доманський, В. Й. Сморжевський, В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур, С. В. Романова, І. В. Кудлай, А. В. Якушев, П. П. Клименко, О. М. Цупиков, О. В. Кучук, В. М. Кирик // Щорічник наук. праць Асоціації серцево–судинних хірургів України. – 2013. – Вип. 21. Серцево–судинна хірургія. – С. 376 – 380. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

2. Експериментальна модель ізопротеренол–індукованого ушкодження міокарду / Ю. В. Поляченко, А. В. Габрієлян, Т. М. Доманський, В. Й. Сморжевський, В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур, С. В. Романова, І. В. Кудлай, А. В. Якушев, П. П. Клименко, П. А. Побережний, В. М. Кирик // Клін. та експерим. патологія. – 2013. – Т. 12, № 2(44). – С. 147 – 153. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

3. Ефекти стовбурових клітин пуповинної крові при експериментальному ушкодженні міокарда / Ю. В. Поляченко, А. В. Габрієлян, Т. М. Доманський, В. Й. Сморжевський, В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур, А. В. Якушев // Клін. хірургія. – 2013. – № 7. – С. 56 – 60. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

4. Перший досвід трансплантації стовбурових клітин при термінальній стадії хронічної серцевої недостатності / Ю. В. Поляченко, А. В. Габріелян, Т. М. Доманський, В. Й. Смержевський, В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур, С. В. Романова, І. В. Кудлай, А. В. Якушев, П. П. Клименко // *Клін. хірургія*. – 2014. – № 1.2. (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*). – С. 70 – 72.

5. Якушев А. В. Аналіз якості життя при лікуванні пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда / А. В. Якушев // *Зб. наук. праць співробітн. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. – 2014. – Вип. 23, кн. 1. – С. 98 – 105.

6. Смержевський В. Й. Вплив трансплантації стовбурових клітин на прояви серцевої недостатності та внутрішньосерцеву гемодинаміку. Перший досвід / В. Й. Смержевський, А. В. Якушев, Т. М. Доманський // *Зб. наук. праць співробітн. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. – 2014. – Вип. 23, кн. 1. – С. 93 – 98.

7. Електрофізіологічні особливості змін серцевого ритму у пацієнтів із зниженою скоротливою здатністю міокарда в найближчий період після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові / О. Ю. Усенко, А. В. Якушев, О. В. Лісун, Т. М. Доманський, В. Ф. Оніщенко // *Кардіохірургія та інтервенц. кардіологія*. – 2014. – № 2(7). – С. 19 – 23. (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

8. Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові / А. В. Габріелян, А. В. Якушев, А. С. Матящук, Т. М. Доманський, І. В. Кудлай, С. В. Романова, А. Ю. Шимова // *Клітинна та органна трансплантологія*. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 20 – 23. (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

9. Динаміка проявів серцевої недостатності в короткострокові терміни у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові / О. Ю. Усенко, В. Й. Смержевський, А. В. Габріелян, А. В. Якушев, Т. М. Доманський, І. В. Кудлай, С. В. Романова // *Зб. наук. праць співробітн. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. – 2015. – Вип. 24, кн. 2. – С. 100 – 107. (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

10. Перебіг клінічних проявів ішемічної хвороби серця у пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові / А. В. Габріелян, О. А. Власенко, А. В. Якушев, Т. М. Доманський, В. Ф. Оніщенко // *Вісн. серцево–судин. хірургії*. – 2015. – Вип. 23. – С. 28 – 31. (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

11. Оценка влияния трансплантации мононуклеарных стволовых клеток пуповинной крови на течение и прогноз рефрактерной сердечной недостаточности / А. Ю. Усенко, А. А. Стасенко, А. В. Якушев, Т. Н. Доманский, В. Ф. Онщенко // *Лаб. диагностика восточная Европа*. – 2016. – № 1(17). – С. 133 – 140. (*Здобувач*

самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).

12. Зміни якості життя після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнтів із порушеною скоротливою здатністю міокарда / О. Ю. Усенко, Р. В. Салютін, А. В. Якушев, М. Ф. Соколов, В. Ф. Оніщенко, Г. С. Лобинцева // Укр. мед. часопис. – 2016. – № 1(111). – С. 108 – 111. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

13. Оцінка безпечності трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у хворих за рефрактерної серцевої недостатності / О. Ю. Усенко, Р. В. Салютін, А. В. Якушев, М. Ф. Соколов, Г. С. Лобинцева, М. В. Костилюв, В. Ф. Оніщенко // Клін. хірургія. – 2016. – № 5. – С. 45 – 48. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

14. Вплив трансплантації ядровмісних клітин пуповинної крові на прояви та прогноз рефрактерної хронічної серцевої недостатності / О. Ю. Усенко, А. В. Якушев, М. В. Костилюв, В. Ф. Оніщенко // Клітинна та органна трансплантологія. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 6 – 13. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

15. Оцінка змін імунного статусу у пацієнтів з рефрактерною серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові та визначення можливості активації персистуючої TORCH-інфекції / О. Ю. Усенко, А. В. Якушев, А. А. Стасенко, М. В. Костилюв, Р. В. Салютін, В. Ф. Оніщенко // Журн. НАМН України. – 2015. – Т. 21, № 3–4. – С. 314 – 320. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

16. Безпечність впливу на ритм серця трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнтів із рефрактерною серцевою недостатністю / О. Ю. Усенко, А. В. Якушев, О. В. Лісун, М. В. Костилюв, В. Ф. Оніщенко // Кардіохірургія та інтервенц. кардіологія. – 2016. – № 3(14). – С. 15 – 20. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

17. Пат. 104019 Україна, МПК А61В 17/00, С12N 5/00, С12N 5/074 (2010.01). Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності / А. В. Габріелян, Т. М. Доманський, В. Ф. Оніщенко, А. В. Якушев, А. П. Мазур, Р. В. Салютін, М. Ф. Соколов (Україна). – № u 2015 06318; заявл. 26.06.15; опубл. 12.01.16. Бюл. №1. *(Здобувачу належить ідея способу, технічна сторона виконання).*

18. Доманський Т. М. Вплив трансплантації стовбурових клітин на модель ураження міокарда / Т. М. Доманський, А. В. Якушев // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2013. – Спец. вип. № 4(74). – С. 256.

19. Якушев А. В. Клінічна ефективність стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнта з термінальною стадією серцевої недостатності / А. В. Якушев // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2013. – Спец. вип. № 4(74). – С. 257.

20. Клінічне застосування стовбурових клітин у пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією / Ю. В. Поляченко, А. В. Габріелян, Т. М. Доманський, В. Й.

Сморжевський, В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур, С. В. Романова, І. В. Кудлай, А. В. Якушев, П. П. Клименко, Г. С. Лобинцева, В. А. Шаблій, М. Ф. Соколов, Р. В. Салютін, С. І. Мартиненко // Клін. хірургія. – 2013. – № 4 (додаток). – С. 49 – 50. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

21. Якушев А. В. Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування хронічної серцевої недостатності. Матеріали VI (68) міжнар. наук.–практ. конгр. студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (15–17 жовт. 2014, Київ) / А. В. Якушев // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2014. – Спец. вип. №4(83). – С. 209.

22. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на якість життя пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда. Перший досвід / А. В. Габріелян, А. В. Якушев, Т. М. Доманський, І. В. Кудлай, С. В. Романова, В. Ф. Оніщенко // Зб. тез наук.–практ. конф. з міжнар. участю «Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє». – К., 2014. – С. 4. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

23. Якушев А. В. Аритмогенні ризики у пацієнтів з ураженням міокарда при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові в короткострокові терміни / А. В. Якушев // Зб. тез наук.–практ. конф. з міжнар. участю «Трансплантація – сьогодні, минуле та майбутнє». – К., 2014. – С. 38.

24. Yakushev A. First experience of cord blood stem cell transplantation in complex treatment of congestive heart failure / A. Yakushev // Abstractbook: LIMSC. – Leiden, 2015. – P. 94.

25. Якушев А. В. Клеточная терапия тяжелых форм сердечной недостаточности. Сб. материалов 55 юбил. науч. конф. студентов и молодых ученых Западно–Казах. гос. мед. ун–та им. М. Оспанова с междунар. участием / А. В. Якушев, Т. М. Доманский // Мед. журн. Зап. Казахстана. – 2015. – № 1(45), приложение 1. – С. 43.

26. Якушев А. В. Зміни скоротливості міокарда після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з кардіоміопатією ішемічного генезу. Матеріали міжнар. наук.–практ. конф., присвяч. Всесвіт. дню здоров'я 2015 року (7–8 квіт. 2015, Київ) / А. В. Якушев // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2015. – Спец. вип. № 1(85). – С. 143 – 144.

27. Якушев А. В. Ефект трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда та супутнім порушенням функції печінки та нирок. Матеріали VI наук.–практ. конф. з міжнар. участю «YouthNanoBioTech–2015, Молодіжний форум з нанобіотехнологій» (20–21 трав. 2015, Київ) / А. В. Якушев // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2015. – Спец. вип. № 2(87). – С. 146.

28. Yakushev A. Effect of cord blood stem cell transplantation on the signs of heart failure and effectiveness of conservative treatment of heart failure in patients with reduced myocardial contractility / A. Yakushev // Folia Med. Cassov. – 2015. – Vol. 70, N 70. – suppl. 1. – P. 204.

29. Застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хронічної серцевої недостатності. Перший досвід. Зб. наук. робіт XXIII з'їзду хірургів України / А. В. Габрієлян, А. В. Якушев, Т. М. Доманський, В. Ф. Оніщенко, М. Ф. Соколов // Клін. хірургія. – 2015. – С. 279. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

30. Якушев А. В. Зміни показників вродженого імунітету після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда / А. В. Якушев, Т. М. Доманський // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2015. – Спец. вип. № 3(90). – С. 113.

31. Імунна відповідь на TORCH-інфекцію у хворих з вираженою серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові / А. А. Стасенко, А. В. Габрієлян, Р. В. Салютін, А. В. Якушев, Т. М. Доманський, В. Ф. Оніщенко // Матеріали конф. «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні». – К., 2015. – С. 79 – 80. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

32. Стовбурові клітини пуповинної крові в комплексі лікування пацієнтів, що знаходяться на листі очікування трансплантації. Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України / О. Ю. Усенко, А. В. Габрієлян, А. В. Якушев, Т. М. Доманський, І. В. Кудлай, В. Ф. Оніщенко // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток 1. – С. 135. *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

33. Stasenko A. A. Interleukins 2, 6 and 10 in patients with severe heart failure after transplantation of umbilical cord blood mononuclear cells / A. A. Stasenko, A. V. Yakushev, V. F. Onishchenko // Abstract book of II Intern. Sci. Conf. “Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21st century”. – Kyiv, 2016. – P. 111 – 112.

34. Yakushev A. The risks of development of the specific complications and cases of insufficient effectiveness of cord blood stem cell transplantation in patients with refractory heart failure / A. Yakushev, A. Shymova // Abstract book of XV Intern. Congr. of Med. Sci. (12 – 15 May, 2016). – Sofia, Bulgaria, 2016. – P. 143.

35. Якушев А. В. Применение мононуклеарных стволовых клеток пуповинной крови в комплексе лечения сердечной недостаточности / А. В. Якушев, А. Ю. Шимова // Сб. науч. статей VIII Респ. науч.–практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых. – Гомель, 2016. – С. 890 – 892.

АНОТАЦІЯ

Якушев А. В. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування рефрактерної форми серцевої недостатності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи. – ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2017.

Дисертація присвячена проблемі лікування хворих з приводу рефрактерної до стандартних схем консервативної терапії серцевої недостатності (СН), що перебувають на листі очікування трансплантації серця. З метою підвищення скоротливої здатності міокарда в комплексі консервативної терапії хворим внутрішньовенно вводили клітинний препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини».

Встановлено, що при застосуванні методу трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові (ТМСК ПК) зменшувалася тяжкість СН, підвищувалася ефективність консервативної терапії, покращувалася систолічна функція лівого шлуночка, суттєво покращувалася якість та збільшувалася тривалість життя пацієнтів у порівнянні з такими у хворих, яким проводили стандартну консервативну терапію. ТМСК ПК не спричиняла таких ускладнень, як проаритмогенний вплив, прискорення прогресування ішемічної хвороби серця, а також активації персистуючих вірусних інфекцій на тлі можливих змін імунного статусу.

На підставі аналізу результатів дослідження розроблений оригінальний алгоритм застосування МСК ПК в комплексі консервативної терапії СН.

Ключові слова: серцева недостатність, консервативне лікування, трансплантація, стовбурові клітини, пуповинна кров, ускладнення.

АННОТАЦІЯ

Якушев А. В. Трансплантация мононуклеарных стволовых клеток пуповинной крови в комплексе консервативного лечения рефрактерной формы сердечной недостаточности. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – трансплантология и искусственные органы. – ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена проблеме лечения больных по поводу рефрактерной сердечной недостаточности (СН) со сниженной сократительной способностью миокарда левого желудочка (ЛЖ) с применением трансплантации мононуклеарных стволовых клеток (ТМСК) пуповинной крови (ПК).

В основную группу включены 20 пациентов, у которых диагностирована СН в стадии IIА–IIБ (по классификации Василенко – Стражеско), III–IV функционального класса (по NYHA). СН характеризовалась снижением систолической функции ЛЖ (фракция выброса менее 35%) и рефрактерностью к стандартным схемам консервативной терапии. Больных обследовали до ТМСК ПК, через 1, 3, 6 и 9 мес после нее. В группу сравнения вошли 26 пациентов, сопоставимых по стадии СН, функциональному классу, степени снижения систолической функции ЛЖ. Результаты обследования больных основной группы сравнивали с таковыми до ТМСК ПК, а также с данными обследования пациентов группы сравнения.

В целях повышения сократительной способности миокарда ЛЖ больным в комплексе консервативной терапии вводили клеточный препарат «Криоконсервированная пуповинная кровь человека».

Установлено, что после ТМСК ПК значительно улучшалось общее состояние больных, уменьшался функциональный класс – с $3,2 \pm 0,45$ – до ТМСК ПК до $2,1 \pm 0,1$ – $2,8 \pm 0,6$ – после нее, в отличие от группы сравнения, у пациентов которой функциональный класс прогрессивно ухудшался (с $3,5$ – в начале наблюдения до $3,9$ – через 1 год). Улучшение состояния пациентов подтверждено результатами функциональных проб (увеличилась дистанция, пройденная за 6 мин) и объективных методов исследования (уровень NT-proBNP – биохимического маркера выраженности СН снизился). Уменьшение тяжести СН позволило уменьшить дозы мочегонных препаратов и увеличить дозы бета-адреноблокаторов. ТМСК ПК способствовала значительному улучшению качества жизни пациентов, уменьшению расчетного риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы (по шкале MAGGIC).

Под влиянием ТМСК ПК существенно улучшилась сократительная способность миокарда, как на сегментарном уровне: индекс локального сокращения ЛЖ уменьшился с $(2,50 \pm 0,39)$ балла – до ТМСК ПК до $(1,86 \pm 0,33)$ – $(1,75 \pm 0,35)$ балла – после нее, так и на интегральном уровне: фракция выброса ЛЖ увеличилась с $(24,8 \pm 4,1)$ до $(31,6 \pm 4,8\%)$ – $(33,3 \pm 4,5\%)$ на фоне стабильных показателей постнагрузки. В группе сравнения отмечено прогрессирование СН и ухудшение сократительной способности миокарда.

После ТМСК ПК не наблюдали такие осложнения, как проаритмогенное влияние, ускорение прогрессирования ишемической болезни сердца, а также активацию персистирующей в организме вирусной инфекции на фоне возможных нарушений иммунного статуса реципиентов стволовых клеток.

ТМСК ПК способствовала улучшению показателей выживаемости пациентов по сравнению с таковыми у больных, которым проводили только консервативную терапию. На основании анализа результатов исследования разработан оригинальный алгоритм клинического использования мононуклеарных стволовых клеток ПК, обоснованы показания и противопоказания к применению ТМСК ПК в комплексе консервативной терапии рефрактерной СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, консервативная терапия, трансплантация, стволовые клетки, пуповинная кровь, осложнения.

ABSTRACT

Yakushev A. Transplantation of mononuclear cord blood stem cells in a complex conservative treatment of refractory heart failure. – Manuscript.

Dissertation for competition of a scientific degree of candidate of medical sciences for the specialty 14.01.08 – transplantology and artificial organs. – Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine, Kyiv, 2017.

The dissertation is devoted to treatment of patients with refractory (to standard schemes of conservative treatment) heart failure (HF), which are on the waiting list for heart transplantation. In order to enhance myocardial contractility in scheme of

conservative treatment patients were intravenous administrated the cell preparation «Cryopreserved human umbilical cord blood».

We have found that cord blood stem cell transplantation (CB SCT) reduces the HF severity, increases the effectiveness of conservative therapy, improves left ventricular systolic function, significantly improves the quality and duration of life of patients, compared with patients who received only conservative therapy. This study revealed that CB SCT does not lead to complications such as proarrhythmogenic influence, acceleration of progression of coronary heart disease and reactivation of persistent viral infections on the background of possible changes in immune state.

In this work the original algorithm of CB SCT in the scheme of conservative treatment of HF was developed and proposed for use.

Keywords: heart failure, conservative therapy, transplantation, stem cells, cord blood, complications.