

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

На правах рукопису

УДК: 616.12-008.46-08:616-089.843

ЯКУШЕВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

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

14.01.08 – трансплантологія та штучні органи

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник  
директор ДУ «Національний інститут хірургії та  
трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України  
доктор медичних наук професор О.Ю. Усенко

Київ-2017

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень та скорочень	4
Вступ	7
1. Огляд літератури	14
1.1. Природній перебіг ХСН	14
1.2. Клітинна терапія при ураженнях серцево-судинної системи	16
1.3. Методики трансплантації стовбурових клітин	19
1.4. Ускладнення трансплантації стовбурових клітин	22
1.5. Заключення до розділу 1	31
2. Матеріал та методи дослідження	35
2.1. Клінічний матеріал	35
2.1.1. Основна група хворих	35
2.1.2. Група порівняння	41
2.2. Клітинний трансплантат та процедура трансплантації	43
2.3. Методи дослідження	45
2.3.1. Якість життя	46
2.3.2. Проба з 6-хвилинною ходьбою	48
2.3.3. Електрокардіографія, Холтер-електрокардіографія	48
2.3.4. Ультразвукове дослідження серця	51
2.3.5. Коронаровентрикулографія	53
2.3.6. Статистичний аналіз даних	54
3. Власні спостереження	55
3.1. Природній перебіг СН у пацієнтів при виключно консервативному лікуванні	55
3.2. Клінічна характеристика хворих основної групи спостереження з рефрактерною СН	59
3.3. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові	67
3.4. Короткострокові (1, 3 місяці) результати трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові	69
3.5. Середньострокові (6, 9 місяців) результати трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові	81
3.6. Порівняння з групою порівняння	97

3.7.	Оцінка вірогідного розвитку специфічних ускладнень трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові	101
3.8.	Аналіз випадків прогресування серцевої недостатності та летальності, не залежно від причин смерті та тривалість життя у пацієнтів після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові	119
3.9.	Місце трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексному лікуванні серцевої недостатності. Алгоритм клінічного застосування мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові	128
3.10.	Заключення до розділу 3	131
4.	Аналіз та узагальнення результатів	138
	Висновки	169
	Перелік використаних джерел	170

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ**

АНА	— Американська асоціація серця (American Heart Association)
BNP	— Мозковий натрійуретичний пептид
BP	— Інтенсивність тілесного болю (Bodily Pain)
CCS	— Канадське кардіологічне товариство (Canadian cardiology society)
GH	— Загальний стан здоров'я (General Health)
HLA	— Human Leukocyte Antigen
IVUS	— Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (Intravascular ultrasound)
MAGGIC	— Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MLHFQ	— Мінесотський опитувальник якості життя хворих з серцевою недостатністю (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire)
NT-proBNP	— Попередник мозкового натрій-уретичного пептиду
NYHA	— Нью-Йоркська асоціація серця (New-York Heart Association)
PF	— Фізичне функціонування (Physical Functioning)
RE	— Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional)
RP	— Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning )
SF	— Соціальне функціонування (Social Functioning)
VT	— Життєва активність (Vitality)
АТ	— Артеріальний тиск
ВЕБ	— Вірус Епштейн-Барр
ВК	— Вірус краснухи
ВПГ	— Вірус простого герпесу
ГРВІ	— Гостра респіраторна вірусна інфекція
ДАТ	— Діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	— Електрокардіограма

ЕхоКГ	— Ехокардіографія
ЕСК	— Ембріональні стовбурові клітини
ІАПФ	— Інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту
ІІ	— Інтерлейкін
ІІС	— Індекс локальної скоротливості
ІМ	— Інфаркт міокарда
ІХС	— Ішемічна хвороба серця
КА	— Коронарна артерія
КВГ	— Коронаровентрикулографія
КДІ	— Кінцево-діастолічний індекс
КДО	— Кінцево-діастолічний об'єм
КМЦ	— Кардіоміоцити
КСІ	— Кінцево-систолічний індекс
КСО	— Кінцево-систолічний об'єм
ЛА	— Легенева артерія
ЛШ	— Лівий шлуночок
МеСК	— Мезенхімальні стовбурові клітини
МСК	— Мононуклеарні стовбурові клітини
НГ	— Нейтрофільні гранулоцити
НПВ	— Нижня порожниста вена
НІХТ	— Національний інститут хірургії та трансплантології
НСТ	— Нітросиній тетразолій
ПК	— Пуповинна кров
ПКЗ	— Психологічний компонент здоров'я (МН - Mental Health)
ПП	— Праве передсердя
ПШ	— Правий шлуночок
РТПХ	— Реакція трансплантат проти хазяїна
САТ	— Систолічний артеріальний тиск
СК	— Стовбурові клітини
СМ	— Скелетні міобласти

СН	— Серцева недостатність
Сп	— Спонтанний НСТ-тест
ССС	— Серцево-судинна система
Ст	— Стимульований НСТ-тест
ТГ	— Токсоплазма гондії
ТМСК	— Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітини
ТСК	— Трансплантація стовбурових клітини
ТС	— Трансплантація серця
УІ	— Ударний індекс
ФВ	— Фракція викиду
ФІ	— Фагоцитарний індекс
ФК	— Функціональний клас
ФКЗ	— Фізичний компонент здоров'я (РН – Physical Health)
ФЧ	— Фагоцитарне число
ХСН	— Хронічна серцева недостатність
ЦМВ	— Цитомегаловірус
ЧСС	— Частота серцевих скорочень
ШЕС	— Шлуночкові екстрасистоли
ШКФ	— Швидкість клубочкової фільтрації

## ВСТУП

### Актуальність проблеми

Захворювання серцево-судинної системи (ССС) займають провідну позицію в структурі захворюваності і смертності населення світу [1]. На сьогоднішній день 40% смертності населення Європи припадає саме на захворювання ССС [2]. Обов'язковою складовою кінцевої стадії більшості захворювань ССС є серцева недостатність (СН), яка часто вказується як додатковий діагноз [3]. СН залишається найбільшою проблемою системи охорони здоров'я світу [4]. За даними популяційних досліджень, приблизно, 1-2% населення індустріалізованого світу мають СН, поширеність якої зростає з віком і становить не менше 10% у хворих, старших 70 років [5, 6].

Незважаючи на тенденції в покращенні виживаності, рівень смертності від СН залишається високим і становить понад 50% впродовж 5 років з моменту встановлення діагнозу СН [7]. Також СН є основною причиною первинної госпіталізації у понад мільйона жителів США щорічно [8] з рівнем повторної місячної госпіталізації 25% [9].

Крім того, СН суттєво знижує якість життя (ЯЖ) хворих, особливо фізичне функціонування та життєздатність. Недостатнє покращення ЯЖ після виписки зі стаціонару є вагомим предиктором повторних госпіталізацій та збільшення рівня смертності [10]. Тільки медикаментозна терапія не в змозі покращити ЯЖ, яка для значної кількості пацієнтів є більш пріоритетною за її тривалість [7, 11].

Методи лікування СН, що існують на сьогоднішній день, направлені, в основному, на симптоматичне лікування та механічну підтримку скоротливої функції серця і не вирішують повністю проблему СН [12, 13]. ]. Більш того, перебіг СН при виключно консервативному лікуванні характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та відповідним зниженням фракції викиду лівого шлуночка [14, 15].

Єдиним радикальним та найбільш ефективним методом лікування рефрактерної стадії СН на сьогодні залишається трансплантація серця (ТС) [16], але, незважаючи на постійне збільшення хворих з рефрактерною стадією СН через низку суттєвих обмежень кількість ТС залишається сталою в світі впродовж останнього десятиріччя [17].

Враховуючи вищезазначене, в світі іде постійний пошук альтернативних методів, які б дозволили подовжити тривалість життя пацієнтів з рефрактерною стадією СН та покращити її якість [12, 18]. На думку деяких авторів, перспективним паліативним напрямком в лікуванні хронічної СН (ХСН) є клітинна терапія [19-21].

Аналіз даних численних досліджень показав ефективність застосування стовбурових клітин (СК) в тваринних моделях [20, 22-24] та в клінічних дослідженнях [14, 25]. Покращення показників скоротливої здатності міокарда після трансплантації СК (ТСК) було доведено рядом інших авторів [26, 27]. Також було доведено, що ТСК призводить до значного зниження рівня смертності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [28]. В ході інших досліджень було показано, що ТСК призводить до зменшення розмірів інфарктної ділянки в післятрансплантаційному періоді та до збільшення об'єму життєздатного міокарда [29-33].

Проте, накопичений досвід «клітинної терапії» продемонстрував, що ТСК має певний ризик розвитку типових побічних явищ та ускладнень, таких як проаритмогенна дія (найбільше виражена для скелетних міобластів) [34], активація атеросклерозу (характерна для СК-попередниць гематопоезу) [35, 36] та маніфестація персистуючих в організмі вірусних інфекцій (типове ускладнення для СК-попередниць гематопоезу, ембріональних СК та мезенхімальних СК жирової тканини) [37].

Через низку мікроструктурних особливостей перспективними, з точки зору поєднання безпеки [38] та ефективності відновленні скоротливої здатності міокарда [39-43], можуть бути моноклеарні СК пуповинної крові (МСК ПК) [38, 39]. Проте, клінічних даних відносно даного типу СК при



ураженні міокарда людини залишається недостатньо. Залишається маловідомим вплив ТМСК ПК на прояви СН, можливість розвитку побічних явищ і ускладнень, типових для ТСК, а також досі не існує єдиної думки щодо показань та протипоказань до проведення ТМСК ПК. До теперішнього часу аналізу динаміки показників ЯЖ у пацієнтів з ураженнями серця після ТСК присвячені лише поодинокі дослідження [44].

Всі ці питання, а також проблема оцінки ефективності клітинної терапії, потребують подальшого ретельного аналізу та прицільних досліджень.

**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», і є фрагментом комплексної теми «Розробити та удосконалити методи корекції насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця» (КПКВ 656040, Шифр роботи ИН.14.01.03.12.14, номер державної реєстрації 0113U006511, строки виконання – 2014-2016 рр).

### **Мета та завдання**

**Мета дослідження:** Покращити результати лікування хворих з рефрактерною формою серцевої недостатності за допомогою трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативної терапії

Для досягнення цієї мети необхідно вирішити наступні **завдання:**

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 СН стадії II А – II Б та 3 - 4 функціональний клас (ФК) за NYHA (New-York Heart Association)

**Предмет дослідження:** Динаміка змін порушеної скоротливої здатності міокарда, зниження клінічних проявів СН та покращення ЯЖ після ТМСК ПК у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда

**Методи дослідження:** загальноклінічні та спеціальні методи дослідження ССС системи (анкетування, проба з 6-хвилиною ходьбою, електрокардіографія у 12 відведеннях, Холтер-електрокардіографія, ехокардіографія, доплер-ехокардіографія, коронарорентрикулографія), лабораторні (клінічні, біохімічні, імунологічні) та методи варіаційної статистики (використовували критерії Стьюдента, Пірсона, U критерій Манна-Уїтні).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше досліджено та доведено значний позитивний вплив ТМСК ПК на прояви та перебіг СН в комплексі її консервативного лікування. Вперше вивчено позитивну зміну ЯЖ пацієнтів після ТМСК ПК та продемонстровано значне покращення як фізичної так і психологічної складової ЯЖ. Вперше виконано стратифікацію ризиків серцево-судинної смерті у хворих після ТМСК ПК та продемонстровано зменшення очікуваного розрахункового ризику 1- та 3-річної смерті в динаміці післятрансплантаційного періоду.

На основі ретельно вивчених параметрів гемодинаміки до, в коротко- та середньострокові терміни після ТМСК ПК доведено значний позитивний вплив ТМСК ПК у відновленні внутрішньосерцевої гемодинаміки. В ході роботи було вперше продемонстровано відновлення саме систолічної функції міокарда ЛШ в післятрансплантаційному періоді.

Вперше було вивчено та проаналізовано ризик вірогідних ускладнень ТМСК ПК, таких як проаритмогенний вплив, прогресування ІХС під впливом трансплантованих СК, можливість активації персистуючої вірусної інфекції та доведена безпечність МСК ПК. Вперше продемонстровано виражений протизапальний вплив трансплантованих МСК ПК, що співпадав в часі із зменшенням клінічних проявів СН та покращенням об'єктивного стану хворих.

Вперше, на основі комплексної оцінки об'єктивних і суб'єктивних проявів СН, доведена значна ефективність застосування ТМСК ПК у хворих зі зниженою скоротливою здатністю міокарда для подовження можливого терміну очікування ТС. Пріоритетність дослідження підтверджена отриманим патентом.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Обґрунтовано доцільність застосування ТМСК ПК в клінічній практиці та доведена ефективність ТМСК ПК в комплексі консервативного лікування рефрактерної форми СН. Доведене збільшення тривалості життя хворих з рефрактерною СН та покращення її якості, що може використовуватись у хворих на листі очікування ТС. Показаний вплив трансплантованих МСК ПК на стан запальних/протизапальних систем, що може розширити сучасні уявлення про механізм впливу СК при СН. Ретельно проаналізована і обґрунтована безпечність МСК ПК для застосування у клінічній практиці з огляду на можливість проаритмогенного впливу, активації персистуючої вірусної інфекції а також можливості прогресування ІХС. Теоретичні аспекти впливу ТМСК ПК на міокард людини із зниженою скоротливою здатністю можуть бути використані в учбовому процесі у вищих навчальних 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 21<sup>st</sup> 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 та структура дисертації.** Дисертація виконана за класичним типом та викладена на 190 сторінках друкованого тексту. Включає в себе вступ, огляд літератури, опис клінічного матеріалу та методів дослідження, розділ власних спостережень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік використаних літературних джерел, який нараховує 206 найменувань, в тому числі 21 – кирилицею, 185 – латиною. Робота документована 30 таблицями, та ілюстрована 22 малюнками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Природній перебіг ХСН

Захворювання серцево-судинної системи вийшли на перші позиції в структурі захворюваності і смертності населення сучасного світу [45]. Більшість з даних захворювань призводить до розвитку ХСН, яка вважається провідною проблемою сучасності [46]. Вважається, що ХСН має пріоритетне соціально-економічне значення, що пов'язано з одного боку зі зменшенням тривалості та зниженням якості життя хворих з СН, а з другого боку – з значними витратами на лікування даної категорії пацієнтів [47].

Природній перебіг ХСН носить прогресуючий характер, що підтверджено даними численних дослідників [14, 15, 48]. Застосування фармакологічних засобів (рекомендованих Європейським товариством кардіологів [7]) направлено на стримування прогресування СН і носить паліативний характер при більшості захворювань ССС, наслідком перебігу яких є розвиток СН.

Вивченню природнього перебігу СН було присвячено реєстр SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [49]. Групу спостереження даного реєстру склали 6273 хворих з СН. Термін спостереження за хворими становив понад 14 місяців. Середній вік пацієнтів складав  $62 \pm 12$  років. Середня ФВ ЛШ складала  $30,9 \pm 9,2\%$ . 80% пацієнтів належали до I-II ФК за NYHA, 20% хворих – до III-IV. Основною етіологічною причиною розвитку СН була ІХС (у 70% пацієнтів); ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія призвела до розвитку СН у 13% хворих; гіпертонічна хвороба – у 7% (але гіпертонічна хвороба в анамнезі була виявлена в 43% випадків); у 11% досліджуваних були виявлені інші етіологічні чинники.

Не зважаючи на комплексне консервативне лікування (62% хворих отримували діуретичні засоби; блокатори кальцієвих каналів – близько 30%;

бета-адреноблокатори – 16% пацієнтів; 45% – дігоксин; 40% – нітрати пролонгованої дії; 40% – антиагрегантні засоби; антиаритмічні препарати – 27%; антикоагулянти – 15%), на кінець 1 року спостереження рівень загальної смертності становив 18%. 80% летальних випадків мали серцево-судинне походження; приблизно 50% пацієнтів померли внаслідок прогресування СН. В ході аналізу результатів дослідження було виявлено, що провідними факторами, асоційованими з підвищеним рівнем смертності були: старший вік та зниження ФВ ЛШ [49].

Прогресуюче зменшення скоротливої здатності міокарда та, відповідно, зменшення ФВ ЛШ у пацієнтів, що знаходились лише на фармакологічному лікуванні СН було продемонстровано і іншими дослідниками. Так, Гринь В.К. та співавтори [14] показали зниження ФВ ЛШ з  $42,4 \pm 4,2\%$  до  $36,5 \pm 3,8\%$  за 6 місяців спостереження при СН ішемічного генезу у хворих, що отримували тільки медикаментозну терапію. Зниження ФВ ЛШ в зазначеному дослідженні було обумовлено, в основному, збільшенням КДО (з  $251,4 \pm 28,1$  до  $268,3 \pm 25,6$  мл), що свідчило на користь прогресуючого патологічного ремоделювання ЛШ. Тодуров Б.М. та Зеленчук О.В. в своєму дослідженні показали прогресуючий перебіг СН ішемічного походження у хворих на виключно медикаментозному лікуванні з 1- та 3-річною смертністю 62% та 78% відповідно [15]. Подібні результати було отримано і іншими дослідниками [46, 50].

Таким чином, незважаючи на використання традиційної фармакологічної терапії, питання лікування прогресуючої СН повністю не вирішене, і смертність від СН залишається на високому рівні. Вищезазначене зумовлює пошук додаткових методів, використання яких в комплексі консервативного лікування, дозволило б стримати прогресування СН та зменшити смертність пацієнтів.

## 1.2. Клітинна терапія при ураженнях серцево-судинної системи

Результати експериментальних і клінічних досліджень дозволили створити нову концепцію клітинної терапії. На сьогодні метою клітинної терапії є: збільшення продуктивності роботи міокарда, зменшення вираженості симптомів СН, втримання прогресування СН, покращення ЯЖ та покращення виживаності пацієнтів [51, 52].

СК мають здатність до мультипотенції, самонаведення, швидкого самооновлення та тривалого перебігу клітинного циклу [53]. А також СК містять ряд сигнальних молекул, які відповідають за активацію власних СК, стимулюють неоангіогенез, пригнічують апоптоз і гіпертрофію та стримують ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [24]. Ці якості роблять можливим міграцію, диференціацію та дегрануляцію СК під впливом відповідних хімічних сигналів та мікрооточення. Для хворих з ІХС та ХСН це означає міграцію трансплантованих СК в залежності від мікрооточення та потреб серцевого м'язу.

Оцінці ефективності клітинної терапії у хворих з СН було присвячено дослідження STAR-heart [52]. В дослідженні взяв участь 191 пацієнт. При цьому була показана позитивна динаміка таких показників: толерантність до фізичного навантаження, гемодинаміка лівого шлуночка (ЛШ), скоротлива здатність міокарда, порушення процесів збудження та проведення.

ЯЖ хворих з СН переважна більшість дослідників оцінювали за спеціальними анкетами (SF-36, Seattle Angina Questionnaire, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). В ході досліджень було доведено значне покращення ЯЖ хворих після ТСК [26].

Визначення толерантності до фізичного навантаження при дослідженні STAR-heart здійснювали за класифікацією NYHA та за даними велоергометрії. Так, до ТСК середній ФК групи пацієнтів складав  $3,22 \pm 0,7$ . Після ТСК через 3 місяці  $2,25 \pm 0,7$ , а через 12 місяців  $2,1 \pm 0,7$ , що є суттєвим для даного контингенту хворих. Пікове поглинання кисню



збільшилось в середньому на 11%, ергометричний поріг зріс на 15,2% через 3 місяці після ТСК [52]. Зменшення ФК за NYHA було доведено і під час інших досліджень [26]. Для визначення порогу толерантності до фізичного навантаження в цих дослідженнях використовували тредміл-тест за протоколом Bruce, велоергометрію та пробу з 6-хвилинною ходьбою. Було встановлено, що після ТСК у хворих з СН значно зростає толерантність до фізичного навантаження [26]. За даними дослідження C-CURE, середня дистанція, яку проходили хворі під час проби з 6-хвилинною ходьбою, через 6 місяців після ТСК збільшилась з  $15 \pm 20$  м до  $62 \pm 18$  м [54].

Гемодинаміка ЛШ також покращилась у пацієнтів після ТСК. Так, за даними дослідження STAR-heart, середній ударний індекс (УІ) в стані спокою після ТСК збільшився на 22,2%, в порівнянні зі станом до ТСК. Середня фракція викиду (ФВ) ЛШ зросла на 22,4% до 3 місяця спостереження і на 28,6% до 12 місяця від моменту ТСК [52]. За даними інших досліджень (C-CURE), середня ФВ зросла майже на 7% при використанні СК та фармакологічних засобів, що на 6,5% більше ніж при монотерапії фармакологічними препаратами [54]. Показник середнього кінцевого систолічного об'єму (КСО) зменшився на 10% до 3 місяця і на 13% до 12 місяця спостереження від моменту ТСК. Показник середнього кінцевого діастолічного об'єму (КДО) зменшився на 5,4% до 3 місяця і залишився незмінним до 12 місяця від моменту ТСК [52]. За даними дослідження C-CURE, середній КДО зменшився на 35% через 6 місяців після ТСК [54]. Збільшення ФВ ЛШ, зменшення КСО і КДО також було засвідчено іншими авторами як в експерименті [55], так і в клінічному використанні при дослідженні дії СК у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) [30, 54].

При дослідженні ефективності інтракоронарної ТСК кісткового мозку пацієнтам з гострим ІМ ряд авторів узагальнили результати 8 досліджень із залученням 725 пацієнтів. Встановлено, що ТСК призвела до підвищення середньої ФВ на 4,37%, середній КДО ЛШ зменшився на 5,71 мл, середній КСО ЛШ зменшився на 8,94 мл. В ході дослідження CADUCEUS не було

виявлено суттєвих змін ФВ, кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного розмірів ЛШ, в порівнянні з контрольною групою [31].

Скоротлива здатність міокарда покращилась внаслідок ТСК [31]. Середній нормалізований рівень систолічного викиду (MNSER) зріс на 9% через 3 місяці після ТСК. Показник середнього загального систолічного напруження стінки ЛШ (Global end-systolic wall stress,  $N \cdot m^2 \cdot 10^{-3}$ ) зменшився на 4,6%. Показник середнього загального діастолічного напруження стінки ЛШ (Global end-diastolic wall stress,  $N \cdot m^2 \cdot 10^{-3}$ ) збільшився на 2%. Середній індекс скоротливості ( $P_{syst}/ESV$ , mmHg/mL) збільшився на 18,6%. Середні розміри інфарктної ділянки зменшились на 11,4% за даними одних авторів [52] і на 2,4% за даними інших [28]. Зменшення розмірів інфарктної ділянки після ТСК та збільшення об'єму життєздатного міокарда було показано і рядом інших авторів [30, 31]. Покращення показників скоротливої здатності міокарда після ТСК було доведено і під час інших досліджень [26, 27].

Порушення процесів збудження та проведення після ТСК зменшилось. Варіабельність серцевого ритму зменшилась на 20%, а середній клас шлуночкової екстрасистолії (ШЕС) по Lown-Wolff зменшився з 2,49 до 1,96 [52].

Смертність, за даними дослідження STAR-heart, після ТСК зменшилась – 0,75%, в порівнянні з 3,68%, за рік в контрольній групі при середньому часі спостереження  $4,6 \pm 1,4$  роки [52]. Значне зменшення рівня смертності у пацієнтів після ТСК було доведено і при інших дослідженнях [28].

Окремі дослідження вітчизняних вчених продемонстрували, що клітинна терапія є ефективним доповненням існуючих методів лікування, але не може бути рекомендована в якості монотерапії [14, 56, 57].

### 1.3. Методики трансплантації стовбурових клітин

До сьогодні відсутній єдиний погляд щодо оптимальної методики ТСК. Від методики введення залежить кількість клітин, що потраплять в осередок ураження, їх виживання в процесі введення та після нього, вплив клітин на інші тканини тощо. Проаналізувавши існуючі на сьогодні методи ТСК, можна виділити два основні їх напрямки: інфузійне та ін'єкційне введення. Методи ін'єкційного введення, в залежності від способу доставки клітин в міокард, зазвичай поділяють на інтраміокардіальні та внутрішньовінцеві (внутрішньоартеріальний, внутрішньовенний та внутрішньосинусний).

**Інфузійний метод введення** був одним з перших методів ТСК. Цей метод не втратив актуальність і по сьогоднішній день. Внутрішньовенне введення СК – це вибіркова техніка, що застосовується, переважно, для пацієнтів, які перенесли гострий ІМ. У вогнищі ішемії виникають фізіологічні хоумінг-сигнали, що сприймаються рецепторами хоумінгу введених СК. Це призводить до самонаведення та затримки СК в ішемізованих ділянках, тому вважається, що ця методика має певні обмеження при застосуванні у пацієнтів з ХСН. Перевагою цього методу є легкість застосування та найменша інвазивність, що дає можливість багатократно повторювати процедуру при мінімальному ризику. Безпечність цього методу була підтверджена в експериментах на тваринах [58] та в I фазі клінічних випробувань (NCT00114452, NCT01502514, NCT01739777, NCT01770613) з позитивними результатами після 12-місячного спостереження [59]. Проте, за деякими даними [60], при внутрішньовенному методі введення СК залишаються в ушкодженому міокарді в незначній кількості. Зменшенню кількості СК в міокарді сприяє їх затримка в інших органах (особливо в легенях) та елімінація ретикулоендотеліальною системою [61].

**В ін'єкційних методах ТСК** важливу роль відіграє система візуального контролю, під яким здійснюється прицільне введення клітин. Першою

методикою прицільної доставки СК в ушкоджену ділянку міокарда було рентгеноваскулярне оперативне втручання. Але, незважаючи на значний набутий досвід, ця методика має обмежене застосування в клініці через інвазивність та значне променеве навантаження на персонал і пацієнта. На даний момент використовується внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (IVUS), що дає можливість отримати 3D зображення в реальному часі та відрізнити зону інфаркту від здорового міокарда [62]. Альтернативою IVUS є електроанатомічна система навігації NOGA (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Даний метод дозволяє візуалізувати не тільки вже організовані рубці, але й зони гібернующого міокарда, які є мішенню для ендокардіального введення СК [63]. Однак, електроанатомічні картування потребують вкрай високої кваліфікації персоналу та є малодоступними.

Пряме інтраміокардіальне введення СК зазвичай може бути виконано під час торакотомії та відкритих операцій на серці [64], або як окрема процедура, що не потребує зупинки серця та виконується через латеральну мініторакотомію [65]. Цей метод дає можливість уникати проблеми мобілізації та хоумінгу трансплантованих клітин а також такого можливого ускладнення, як мікроемболізація дрібних судин. Найбільшими недоліками цього методу, в порівнянні з іншими способами доставки, є інвазивність та низька точність введення. Існують значні ризики виникнення ускладнень, таких як перфорація міокарда в місці ін'єкції, розвиток емболії, кровотеч, виникнення загрозливих для життя аритмій, а в окремих ситуаціях можливі навіть летальні випадки [66, 67]. Період відновлення також суттєво подовжений. З цих причин багатократне введення СК одному пацієнту є небажаним.

**Внутрішньоартеріальне вінцеве введення.** Використовуючи стандартні балонні катетери та доступ через стегову або променеву артерію, СК можливо ввести в будь-яку ділянку міокарда через відповідну коронарну артерію (КА). Ця методика є найбільш практичною [68], особливо при

гострому ІМ, оскільки може бути виконана одночасно з черезшкірним коронарним втручанням [69, 70]. Недоліком методики є труднощі доставки СК в ділянку міокарда з недостатнім кровопостачанням та несприятливе середовище (гіпоксія, ацидоз) для виживання введених СК. Клінічні дані свідчать про покращення функції шлуночків, яка оцінювалась за ФВ ЛШ та об'ємом рубця через 4 місяці після ІМ [71].

**Внутрішньовенне вінцеве введення.** Ця методика була вперше застосована Thompson et al а навігація здійснювалася під контролем IVUS [72]. Через декілька років Siminiak et al довів безпечність цього методу для пацієнтів [73]. 6 та 12-місячні результати показали відсутність життєзагрозливих аритмій після ТСК і загальне покращення функції шлуночків та ФК по класифікації NYHA [74]. Метод введення СК через венозну систему серця розроблений для пацієнтів з численними та значними стенозами КА. Недоліками методу є складнощі з введенням СК в ділянку міокарда, що кровопостачається правою КА та варіабельністю анатомії серцевих вен у різних пацієнтів.

**Внутрішньосинусне введення.** Ще одним методом доставки СК в ішемізовану ділянку міокарда є їх введення через коронарний синус. Цей метод застосовується під час кардіохірургічного втручання для перфузії тканини серця артеріальною кров'ю або розчинами для захисту міокарда з метою профілактики ятрогенного ушкодження. Дана методика може використовуватися ізольовано для ТСК, особливо у пацієнтів із значними стенозами КА. В тваринній моделі ушкодження міокарда Viscario et al в 2002 р. [75] та Yokoуama et al в 2006 р. [76] показали, що цей метод не призводить до гемодинамічних порушень та значно підвищує ангиогенез [77]. Недоліком методики є важкість навігації в венозній системі пацієнта та необхідність спеціального доступу [72].

**Трансплантація шарів СК на штучних носіях** є одним з новітніх методів. Суть цього методу – регенерація ушкоджених кардіоміоцитів (КМЦ), шляхом трансплантації носія донорських чи аутологічних СК, або

ростових факторів, що стимулюють проліферацію КМЦ. Sui et al в 2011 р. повідомили про відкриття декількох природних (желатин, Matrigel, колаген) та синтетичних матеріалів, що можуть бути використані для тканинної інженерії [78]. June та Li et al спроектували новий термочутливий ін'єкційний гідрогель, який прискорював диференціацію мезенхімальних СК (MeСК) в КМЦ на 76% [79]. Ведуться розробки створення багат шарових трансплантатів клітин. Це дасть можливість трансплантувати шари клітин із збереженими контактами між ними та мінімізувати втрати клітин під час доставки до ішемізованих ділянок [80]. В дослідженні на мишах в 2006 році Miyahara et al показали, що шар клітин, трансплантований на ділянку ішемізованого міокарда, виживає, закріплюється, в ньому формуються судини та утворюються КМЦ [81]. Автори показали, що через паракринну регуляцію, шар трансплантованих клітин стимулює ангиогенез в ішемізованому сегменті та призводить до покращення функції серця.

#### **1.4. Ускладнення трансплантації стовбурових клітин**

Як будь-яка інвазійна методика, ТСК несе певний ризик виникнення ускладнень та небажаних явищ.

Катетеризація судин часто призводить до їх травматизації. Найтипівішим ускладненням пункції центральної вени є пункція відповідної артерії [82]. Перфорації або канюляція підключичних та сонних артерій трапляється в 0,1-1% випадків [83]. Приблизно, у 30% таких пацієнтів виникає клінічно значима кровотеча та неврологічна симптоматика.

Найчастішими неврологічними ускладненнями катетеризації центральної вени є травматизація плечового нервового сплетення та синдром Горнера [84], що інколи виникає разом з іншими неврологічними проявами [85]. Частота пункції плечового сплетення становить 1,7% [86].

Порушення ритму виникають при катетеризації центральної вени та легеневої артерії (ЛА) у 72% пацієнтів, з яких 65-68% становлять шлуночкові

аритмії [87]. Шлуночкові ектопічні комплекси виникають у 25% пацієнтів і часто передують розвитку загрозливих для життя аритмій [88]. У 0,9% пацієнтів для купування аритмії необхідне не тільки видалення катетеру, але й застосування фармакологічних засобів [89].

Ускладнення, пов'язані з перебуванням катетеру *in vivo* (розвиток інфекцій, виникнення ерозії та перфорації, стенозування судини тощо), безпосередньо не мають прямого відношення до ТСК, але мають бути враховані, якщо для ТСК використовується катетер, що перебуває в судині пацієнта тривалий час. Розвиток інфекції залежить від часу перебування катетеру в просвіті судини [90]. При перебуванні катетеру від 4 до 14 діб існує ризик розвитку тромбозу, частота виникнення якого становить 1,9% для підключичної та 22-29% для стегнової вени [91].

Особливістю пацієнтів з онкологічними захворюваннями є наявність тромбофлебиту внаслідок променевої та хіміотерапії. У цих пацієнтів катетеризація центральної вени супроводжується її тромбозом в 41% випадків і розвитком посттромбофлеботичного синдрому у 15-30% [92].

Під час та після ТСК існує ризик розвитку низки специфічних імунологічних ускладнень та реакцій. Серед них найбільше клінічне значення мають: реакція імунного відторгнення трансплантованих СК, реакція трансплантат проти хазяїна (РТПХ) та активізація персистуючої інфекції на фоні зміненого імунного статусу реципієнта.

**Реакція імунного відторгнення** виникає у випадках, коли СК розпізнаються організмом реципієнта як чужорідний матеріал. Шлях запуску імунологічної реакції відторгнення обумовлений типом СК та, відповідно, антигенним профілем. Антигени на поверхні клітин донора можуть бути розпізнані як чужорідні Т-лімфоцитами реципієнта через зв'язування з молекулами-посередниками (прямий механізм). Крім того, антигени донора можуть захоплюватися та презентуватися на поверхні Т-лімфоцитами (непрямий механізм) [93].

За інтенсивністю перебігу реакції відторгнення можна поділити на найгостріші, гострі та хронічні.

**Найгостріші реакції** відторгнення відбуваються в найкоротші терміни, коли вже існуючі антитіла до тканин донора можуть викликати каскад інтенсивних системних запальних відповідей з послідуєчим тромбоутворенням [94].

**Гостра РТПХ** проявляється після алогенної трансплантації і являє собою імунну реакцію активованих Т-лімфоцитів донора проти клітин реципієнта. Гостра РТПХ, зазвичай, проявляється через тиждень після трансплантації і виникає через невідповідність тканин донора і реципієнта за головними комплексами гістосумісності системи HLA (Human Leukocyte Antigen). Ризик виникнення даних реакцій підвищується при використанні клітинного препарату неродинного донора, що не співпадає за групою крові; при значному віці донора або реципієнта; якщо донором є жінка, яка мала декілька вагітностей. Також ризик залежить від виду трансплантованого препарату (наприклад, МСК ПК мають менший ризик, ніж СК периферичної крові) [95].

**Хронічна РТПХ** є частим ускладненням ТСК [96]. Дана реакція виникає через невідповідність за другорядним комплексом гістосумісності, що призводить до довгострокового відторгнення трансплантату [97]. Від наявності і вираженості хронічної РТПХ залежить здоров'я пацієнта, функціональні можливості та ЯЖ [98].

**Активация цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції**, на думку багатьох дослідників, є результатом змін імунної системи донора після ТСК. При алогенній ТСК можливі випадки розвитку ЦМВ інфекції, якщо і донор і реципієнт є ЦМВ-серонегативними [99]. Розвиток ЦМВ-інфекції майже не спостерігається серед пацієнтів, яким виконувалася аутологічна ТСК, що напевно, пояснюється низькою частотою виникнення РТПХ. За даними аналізу перебігу захворювання у реципієнтів аутологічних СК (Verdonck L. et al), розвиток ЦМВ-інфекції спостерігався у 22,5% пацієнтів, що були ЦМВ-



серонегативними та у 61,1% пацієнтів, що були ЦМВ-серопозитивними [100].

Розвиток розглянутих реакцій та ускладнень у реципієнта в значній мірі залежить від походження СК, що трансплантуються та, відповідно, від вираженості імунологічної несумісності.

**MeСК** вигідно відрізняються імуносупресивними та імуномодельючими властивостями [101]. Ці клітини інгібують імунну відповідь організму реципієнта та пригнічують розвиток РТПХ. В дослідженнях *in vitro* було показано, що MeСК ефективно супресують проліферацію лімфоцитів. Імуномодельючі властивості MeСК проявляються через низький рівень експресії молекул головного комплексу гістосумісності I типу та відсутність експресії молекул головного комплексу гістосумісності II типу на їх поверхні. MeСК впливають на функції Т, В-лімфоцитів, дендритних клітин та природних кіллерів через пряму клітинну дію, або різноманітні шляхи, опосередковані цитокінами. Показано, що MeСК можуть пригнічувати проліферацію та продукцію цитокінів стимульованими Т-лімфоцитами. Зазначені властивості роблять MeСК кандидатом для універсальної клітинної терапії [102].

Окремої уваги заслуговують **СК** отримані з **ембріонів раннього терміну гестації**, які експресують лейкоцитарний антиген людини I типу та антигени другорядного комплексу гістосумісності. Обидва класи антигенів здатні призводити до реакції імунного відторгнення СК [103]. Крім того, дані СК містять на своїй поверхні ембріо-специфічні антигени, які в нормі існують тільки на ембріональній стадії розвитку, тому дорослий сформований організм розпізнає ці антигени як чужорідні [93]. Ембріональні СК можуть диференціюватися в еритроцити різних антигенних груп за системою АВО, що також призводить до імунної відповіді. Окремим аспектом використання ембріональних СК є низка організаційно-правових та етичних питань.

На сьогоднішній день все частіше застосовуються **СК периферійної крові**, зібрані від родинних та неродинних донорів. Існує думка, основана на мета-аналізах, що в порівнянні з МеСК кісткового мозку, використання СК периферійної крові підвищує частоту виникнення РТПХ і погіршує загальний прогноз [104]. Доведено, що висока концентрація CD34+ клітин в препаратах СК периферійної крові достовірно корелює з більшою частотою розвитку РТПХ [105].

**СК**, отримані з **ПК**, в клітинній терапії стали важливою альтернативою МеСК кісткового мозку завдяки унікальним властивостям: імунологічна незрілість цих клітин дозволяє їх використання при більшому ступені невідповідності донора та реципієнта. Реципієнти неродинних клітин ПК, які не співпадають за системою HLA, мають таку ж частоту розвитку гострих РТПХ та такий самий прогноз, як і ті, що отримували співпадаючі за системою HLA родинні СК [106]. До того ж, ряд авторів показали, що СК ПК супресують розвиток імунологічних реакцій, мають менший потенціал розвитку імунологічної відповіді на стимули та не призводять до вираженої цитотоксичності, в порівнянні з іншими типами СК [107].

Процес забору, ізоляції, введення та будь-які інші маніпуляції з клітинами та тканинами можуть призводити до травматизації тканин та активації клітин, наслідком чого є активації генів та утворення білків. Активовані клітини та утворені білки, після введення в організм реципієнта СК, можуть призводити до імунної відповіді організму [108]. Знизити прояви, або навіть повністю уникнути імунного відторгнення, можна обираючи СК з мінімальними імунологічними відмінностями донора та реципієнта, а також шляхом фізичного імунного захисту СК за допомогою полімерної інкапсуляції, або шляхом очищення СК перед трансплантацією [102]. Також альтернативною методикою уникнення потенціальної реакції відторгнення є культивування СК в середовищі без контакту з сироваткою крові [109, 110].

Через декілька років після проведення перших ТСК в ранніх фазах деяких клінічних досліджень було висловлено думку, що трансплантовані СК можуть чинити певний проаритмогенний ефект. На той час при ТСК найчастіше використовувалися скелетні міобласти (СМ).

В першому дослідженні СМ вводили трансперікардіально під час операції коронарного шунтування. У чотирьох пацієнтів було задокументовано шлуночкову тахікардію, що виникла на 11, 12, 13 та 22 день після введення СК [111]. Подібний проаритмогенний ефект спостерігався і при трансвакулярному введенні аутологічних СМ [112]. Дані інших досліджень також показали збільшення частоти виникнення нестійкої шлуночкової тахікардії у пацієнтів, яким вводили аутологічні СМ в терміни з 11 по 30 день після ТСК [113]. Причиною проаритмогенної дії СМ є диференціація в міотубули (незрілі м'язові клітини), в яких пригнічений синтез конескину-43 – білку, необхідного для утворення щільних контактів між КМЦ. Внаслідок цього, міотубули не мають електричного зв'язку з оточуючими КМЦ, що веде до затримки хвилі збудження та створення умов для формування хвиль ре-ентрі [114]. В експериментах було показано, що збільшення синтезу конексину-43 СМ шляхом генно-інженерної модифікації призводить до зменшення частоти виникнення аритмій [115, 116]. Ще однією особливістю СМ є те, що вони здатні до автоматизму. Незважаючи на те, що утворені міотубули електрично не зв'язані з оточуючими КМЦ, вони мають внутрішню електричну активність, що через електротонічні взаємодії може призводити до підвищення збудливості міокарда в цілому [117]. Спонтанна електрична активність енграфтованих СМ веде до виникнення постдеполяризацій і підвищує ризик виникнення шлуночкових аритмій [118].

Після виявлення проаритмогенних особливостей СМ були розпочаті пошуки більш безпечних типів СК. Одним з них вважалися МеСК. Проте, в експериментах було показано, що імплантація МеСК в міокард також призводить до зниження швидкості проведення збудження, що веде до підвищення частоти виникнення ре-ентрі хвиль і шлуночкових порушень

ритму [119]. Механізм виникнення хвиль ре-ентрі, спричинених МеСК, дещо відрізняється від СМ, оскільки МеСК експресують достатню кількість конексину-43 і утворюють щільні контакти з оточуючими КМЦ [119]. Пояснити виникнення хвиль ре-ентрі можна тим, що незважаючи на утворення щільних контактів, МеСК не проводять хвилю збудження. Крім того, на тваринних моделях було продемонстровано, що ін'єкція МеСК при гострому ІМ призводить до підвищення симпатичної активності, що також підвищує ризик виникнення порушень ритму [120].

Незважаючи на меншу аритмогенність МеСК, в порівнянні з СМ, вони все ж таки несуть значний ризик розвитку порушень ритму серця. Тому, з точки зору електрофізіології, а ні СМ, а ні СК кісткового мозку не є безпечними [121].

З розвитком трансплантаційних технологій з'явилась думка, що для того щоб СК були безпечні, з точки зору порушень ритму, вони повинні мати програму диференціації в КМЦ. Такими є КМЦ – похідні ембріональних СК (ЕСК), які можуть виявляти синхронну електро-механічну активність з КМЦ реципієнта [122]. На практиці, ЕСК під впливом місцевих сигналів можуть проявляти КМЦ-подібний фенотип, включаючи здатність до утворення функціонуючих з'єднань з КМЦ реципієнта [123]. В експерименті було показано, що при ін'єкції ЕСК швидкість проведення збудження в міокарді збільшувалась до 4 разів, порівняно з групою, яким СК не вводили [116]. Перспективними, з точки зору електрофізіологічної безпеки, є СК ПК, оскільки вони теж можуть проявляти КМЦ-подібний фенотип.

Роль способу доставки СК в аритмогенезі досліджував Fukushima [124]. На думку Fukushima, інтроміокардіальні ін'єкції призводять до утворення конгломератів похідних трансплантованих СК та запальних клітин реципієнта в зоні ін'єкції. Запальні конгломерати поведуть себе як фізичні бар'єри для поширення електричного імпульсу і створюють фон для виникнення аритмій. Ця думка підтверджується клінічними даними: введення СК, які мають низький ступінь енграфтації, внутрішньовенним

шляхом, при якому немає механічного пошкодження міокарда, майже не призводить до порушень ритму [125]. При ін'єкційному способі введення СК велике значення має об'єм ін'єкційного матеріалу. Чим більший об'єм – тим більша травма міокарда і більший ризик виникнення порушення ритму серця [126].

В літературі описані суперечливі факти про можливість виникнення рестенозу артеріальних судин після ТСК. В найпершому дослідженні високий рівень рестенозування КА спостерігався при інтракоронарному введенні СК периферійної крові, мобілізованих гранулоцитарним коллонієстимулюючим фактором, під час постановки стенту хворому з ІМ [127]. В деяких інших дослідженнях СК вводились інтракоронарним шляхом перед стентуванням КА [68] пацієнтам з ІМ; рестеноз стенту було відмічено в 37% випадків, а реоклюзія – в 11% [128]. Відносно мала кількість рестенозів спостерігалась в ранніх стадіях клінічних досліджень з використанням СК-дериватів КМ [129, 130]. З часом з'явилась думка, що високий ризик рестенозів в дослідженні Kang (2004 р.) пов'язаний з порушенням методології дослідження і не підтверджений новими даними [131]. Більш того, була проведена низка досліджень, в яких МСК вводили з метою зменшення травматичного рестенозу артеріальних судин та було отримано позитивні результати [132, 133]. Існують дані, що окрім рестенозу, ТСК ініціює або виникнення нових ушкоджень *de novo*, або прогресування існуючих атеросклеротичних бляшок. Після проведення нещодавніх досліджень виявилось, що після ТСК в нестентованих судинах спостерігається значна кількість уражень [128] та зростає кількість «коронарних подій» [134].

Також не виключена можливість того, що при введенні СК в достатній концентрації в артеріальне коронарне русло можливе формування агрегатів, що призводить до мікротромбозів. В дослідженні, де тваринам вводили МСК інтракоронарно, спостерігали збільшення частоти виникнення оклюзій мікро

та макросудин [135]. Однак, даних для підтвердження цього побічного явища у людей в подальших дослідженнях виявлено не було [131].

Крім зазначених вище ускладнень існує можливість виникнення емболії мікросудинного русла після трансплантації зрілих (мультипотентних) СК внутрішньосудинним шляхом [136]. Через складність діагностики та підтвердження факту емболії судин СК не існує точної статистики виникнення цього ускладнення. Деякі автори описують зменшення зони ІМ та покращення систолічної функції внаслідок емболізації мікросудинміокарда мультипотентними стромальними клітинами. Такий ефект вони пояснюють тим, що затримані в мікросудинах мультипотентні стромальні клітини виділяють протизапальний білок TSG-6, який пригнічує розвиток запалення та призводить до зменшення зони ураженняміокарда [137].

Неможна виключити можливість аномальної диференціації СК після трансплантації. На сьогоднішній момент в жодному клінічному дослідженні, в якому вивчався вплив СК на регенерацію серцевої тканини, не було виявлено збільшення частоти новоутворень. Проте, більшість клінічних досліджень проводились на відносно малих групах пацієнтів. Більш того, на сьогодні не існує методів адекватного моніторингу цього побічного ефекту, оскільки після введення СК мігрують в будь-які органи та структури, тому і аномальна диференціація може відбутися будь-де [51].

При ТСК існує імовірність виникнення негемолітичної лихоманки, уртикарних алергічних реакцій, некардіогенного набряку легень та анафілактичних реакції. Причиною виникнення цих ускладнень вважається наявність в клітинному препараті чужорідних білків донора, лейкоаглютинуючих антитіл донора з нейтрофілами реципієнта, антитіл до лейкоцитів реципієнта тощо [138].

Описані поодинокі випадки передачі перехресних atopічних реакцій донора на медикаменти через клітинний трансплантат реципієнту, який попередньо не мав гіперчутливості до них. Передача atopічних реакцій від

донора до реципієнта з імунодефіцитом можлива через трансфузію Т-клітин пам'яті; передача алерген-специфічної IgE-опосередкованої реакції гіперчутливості можлива через В-лімфоцити [139].

При надлишку в клітинному продукті диметил-сульfoxиду можливе виникнення тахі- або брадікардії, гіпо-, гіпертензії, задишки, відчуття стиснення у грудях, спастичного болю в животі, тремору, діареї тощо [138].

В літературі описані випадки гіперволемії (перевантаження об'єму циркулюючої крові) у пацієнтів з вираженою СН після внутрішньовенного введення суспензії СК [138].

Існує потенційний ризик передачі інфекцій трансфузійним шляхом при ТСК, незважаючи на те, що клітинні препарати ретельно обстежують [138].

Особливе місце займають ускладнення та побічні явища, що виникають у онкологічних хворих, яким проводять ТСК з метою відновлення гемопоезу при мієлодепресивних станах після хіміо- або променевої терапії. Відмінністю цих пацієнтів є взаємодії організм-пухлина, пухлина-СК, СК-організм реципієнта, що відбуваються на тлі променевої або хіміотерапії [140, 141].

## **1.5. Заключення до розділу 1**

Таким чином, клітинна терапія продемонструвала свою ефективність в ході багатьох досліджень у пацієнтів з ураженням серця та СН. В цих дослідженнях при визначенні показань до ТСК використовували низку критеріїв, в тому числі зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ та недостатню ефективність традиційних схем лікування СН.

Питання оцінки ефективності ТСК остаточно не вирішені. На сьогодні вважається, що оцінка повинна ґрунтуватись на комплексному аналізі зміни прогнозованого ризику смерті (наприклад, за шкалою MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [142]); оцінці ЯЖ хворих з СН (наприклад за допомогою анкет SF-36 та MLHFQ – Minnesota Living with

Heart Failure Questionnaire [143, 144]); визначенні порогу толерантності до фізичного навантаження (за допомогою велоергометрії та/або проби з 6-хвилинною ходьбою). Внутрішньосерцева гемодинаміка та скоротлива здатність міокарда ЛШ може оцінюватися за: ФВ, КДО, КСО та показниками сегментарного скорочення міокарда. Непрямими показниками покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки може слугувати зниження величини клапанної регургітації, як наслідок покращення сегментарної скоротливості міокарда.

Окремою проблемою клітинної терапії є вибір джерела СК для трансплантації та методика введення СК. Найбільш перспективним типом клітин є МеСК, з огляду на низький ризик розвитку ускладнень. В ході досліджень було виявлено, що на відміну від МеСК кісткового мозку, МеСК отримані з альтернативних джерел можуть бути зібрані в більшій кількості, а їх здатність до розселення та плюрипотентність такі самі як і у МеСК кісткового мозку [101]. На особливу увагу заслуговують СК ПК. ПК людини, як джерело СК, відповідає низці критеріїв, таких як відносно мала вірогідність розвитку ускладнень ТСК, достатній вміст СК в біологічному матеріалі, а також наявність розробленої технології виділення та збереження клітинного препарату "кріоконсервована пуповинна кров людини".

Багаторічний досвід експериментальних та клінічних досліджень застосування СК при захворюваннях серця дозволив окреслити низку підходів до техніки ТСК. Клітини, введені інфузійним методом, поширюються з током крові по всьому організму і реагують на хоумінг-сигнали з будь-яких ішемізованих тканин, що призводить до збільшення їх кількості в зонах ураження. До переваг інфузії слід віднести простоту, безпечність та можливість багатократного введення. Інтраміокардіальна ін'єкція дозволяє ввести СК більш точно та локалізовано, а також призводить до клінічно більш суттєвого покращення серцевої функції [145, 146]; недоліками такого методу введення є складність навігації, ятрогенні травми та виникнення аритмій [147]. При введенні СК внутрішньоартеріально



зареєстровані кращі віддалені наслідки, але цей шлях є технічно складним, а інколи неможливим взагалі [148].

Клітинна терапія крім позитивних ефектів несе ризик розвитку низки ускладнень та побічних явищ. Їх можна поділити на ускладнення методу доставки СК в міокард, специфічні ускладнення, пов'язані з впливом власне СК на макроорганізм та неспецифічні ускладнення. Чим вище складність обраної процедури, тим вища вірогідність виникнення небажаних побічних явищ та ускладнень. Розвиток специфічних ускладнень тісно пов'язаний з типом трансплантованих СК та особливостями їх антигенної будови. Неспецифічні ускладнення ТСК проявляються зрідка і пов'язані з порушеннями протоколів та регламенту ТСК і медичних маніпуляцій.

Таким чином, ТСК є потужною додатковою методикою в комплексі лікування СН. В сучасних умовах ТСК може подовжувати час очікування донорських органів, підвищує ефективність традиційних консервативних методів лікування та покращує ЯЖ.

До сьогодні залишається відкритим ряд важливих питань клітинної терапії. Достеменно невідома взаємодія СК з традиційними видами лікування. Тому клітинна терапія у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда ще потребує детальних досліджень та оптимізації.

Результати аналізу літературних даних опубліковані у 5 оглядових статтях:

1. Смержевський В.Й., Якушев А.В., Салютін Р.В., Габриєлян А.В., Шаблій В.М., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Кудлай І.В. / Специфічні імунологічні ускладнення, при трансплантації стовбурових клітин // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – № 4 (46). – т. XII. – С. 144-147.

2. Якушев А.В., Доманський Т.М., Шаблій В.М. / Клітинна терапія при ураженнях серцево-судинної системи. сучасний стан та перспективи // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 4 (76). – С. 58-61.

3. Габриелян А.В., Салютін Р.В., Якушев А.В., Оніщенко В.Ф., Шаблій В.М., Доманський Т.М., Кудлай І.В., Романова С.В., МIRONЮК О.І. / Сучасні підходи та методики трансплантації стовбурових клітин хворим з термінальною стадією серцевої недостатності // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2014. – № 1 (6). – С. 8-12.

4. Габриелян А.В., Салютін Р.В., Якушев А.В., Доманський Т.М., Шаблій В.М., МIRONЮК О.І., Оніщенко В.Ф. / Ускладнення процедури трансплантації стовбурових клітин // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2014. – Випуск 22. – С. 56-61.

5. Усенко О.Ю., Якушев А.В., Смержевський В.Й., Габриелян А.В., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф., Романова С.В. / Побічні явища та місцеві ускладнення при трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів зі зниженою функцією скорочення міокарда // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : медицина: зб. наук. пр. – Ужгород нац. ун-ту. – Ужгород. – 2015. – Випуск 1 (51). – С. 254-258.

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНИЙ МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічний матеріал

##### 2.1.1. Основна група хворих

У даному дослідженні взяли участь 20 пацієнтів. Всі хворі основної групи відносились до чоловічої статі, а їх середній вік становив  $51,3 \pm 6,4$  (від 42 до 60) роки. Загальна характеристика групи спостереження наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

#### Загальна характеристика пацієнтів, що прийняли участь в дослідженні

Стать (n,%)	Чоловіки	20 (100%)
	Жінки	0
Вік (роки)	Середнє значення	$49,6 \pm 8,0$
	Діапазон	39-63
Стадія СН (n,%)	IIA	16 (80%)
	IIB	4 (20%)
Стадія АНА (n,%)	Рефрактерна (D)	20 (100%)
ФК NYHA (n,%)	III	16 (80%)
	IV	4 (20%)
ФВ ЛШ (%)	Середнє значення	$24,8 \pm 4,1$
	Діапазон	16-33

Як видно з представленої таблиці 2.1, 100% пацієнтів відносились до II стадії СН за класифікацією Василенко-Стражеско, тобто мали виражену тривалу недостатність кровообігу; порушення гемодинаміки (застій у малому та великому колі кровообігу і т. д.), порушення функції органів та обміну речовин виражені у спокої. Період А, в якому перебувало 80% пацієнтів, характеризував початок другої стадії, помірно виражене порушення

гемодинаміки; порушення функції серця або тільки якогось з його відділів. 20% хворих відносились до періоду Б другої стадії СН, що означало наявність глибоких порушень гемодинаміки, де потерпає вся ССС [149].

Серед основної групи 80% хворих характеризувались III ФК по NYHA, при якому пацієнти мали захворювання серця та виражене обмеження фізичної активності. При цьому була характерна відсутність скарг в стані спокою, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникала задишка, втома, серцебиття. Інші 20% хворих відносились до IV ФК за NYHA, при якому у пацієнтів із захворюванням серця при будь-якому рівні фізичної активності та в стані спокою виникають симптоми СН [149].

Всі хворі відносились до рефрактерної стадії СН (стадії D) за класифікацією Американської асоціації серця (AHA), що обумовлено наявністю виражених симптомів СН в стані спокою або при мінімальному фізичному навантаженні, періодів затримки рідини та ознак периферичної гіпоперфузії, об'єктивних даних зниження насосної функції серця (ФВ < 30% або підвищення рівнів натрійуретичних пептидів серцевого генезу), значним зниженням толерантності до фізичного навантаження (дистанція, пройдена за 6 хвилин  $\leq$  300 м), наявністю симптомів СН, незважаючи на оптимальну (призначену згідно даних рекомендацій) схему лікування [7]. Як видно з таблиці 2.1, СН у всіх хворих характеризувалась зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ становила  $24,8 \pm 4,1\%$ ).

До ТМСК ПК 5 пацієнтів скаржились на стенокардію (стенокардія IV ФК за CCS (Canadian cardiology society) була виявлена у 2 хворих; III ФК – у 2 пацієнтів, що означало суттєве обмеження фізичної активності та виникнення стенокардії при мінімальному фізичному навантаженні, або у стані спокою; стенокардія напруги II ФК була виявлена у 1 хворого, що означало помірне обмеження фізичної активності стенокардією, яка виникала при значному фізичному навантаженні) [150]. У інших 15 хворих провідними скаргами були: задишка при фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок та м'язова слабкість, що було розцінене нами як прояви СН. ІМ

перенесли 15 хворих, серед яких: 12 – 1 ІМ; 2 пацієнта – по 2 ІМ; 1 хворий – 4. Артеріальна гіпертензія в анамнезі була відзначена у 12 хворих; ІІ тип цукрового діабету – у 4.

За даними клінічного обстеження встановлено, що у 16 хворих була ІХС: атеросклеротичний та постінфарктний кардіосклероз, що призвело до розвитку ішемічної кардіоміопатії з вираженим зниженням скоротливої здатності міокарда (табл. 2.2, 2.3). У одного пацієнта СН була спричинена постміокардитичною кардіоміопатією, що поєднувалась з атеросклеротичним кардіосклерозом. У решти 4 хворих було діагностовано ідіопатичну дилатаційну кардіоміопатію з інтактними коронарними судинами.

Таблиця 2.2.

**Ураження коронарних артерій в залежності від кількості пацієнтів  
(n=16)**

Уражена коронарна артерія	Стовбур ЛКА	ПМШГ ЛКА	ДГ ПМШГ ЛКА	АІ	ОГ ЛКА	ГТК ЛКА	ПКА
Кількість пацієнтів	1	14	3	1	7	3	12

Примітка: ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ДГ – діагональна гілка; АІ – артерія інтермедія; ОГ – огибаюча гілка; ГТК – гілка тупого краю; ПКА – права коронарна артерія.

Таблиця 2.3.

**Середній відсоток атеросклеротичного ураження коронарних  
артерій в основній групі хворих (n=16)**

Коронарна артерія	Стовбур ЛКА	ПМШГ ЛКА	ДГ ПМШГ ЛКА	АІ ЛКА	ОГ ЛКА	ГТК ЛКА	ПКА
Середній відсоток перекриття просвіту, %	90	79,4	70	70	82,5	80	73,6

Примітка: ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ДГ – діагональна гілка; АІ – артерія інтермедія; ОГ – огибаюча гілка; ГТК – гілка тупого краю; ПКА – права коронарна артерія.

У 12 хворих (60%) в анамнезі були прямі реваскуляризаційні втручання: п'ятьом пацієнтам було виконано коронарне шунтування (передньої міжшлуночкової гілки лівої КА – у 3 пацієнтів; огинаючої гілки лівої КА – у 2; правої КА – у 4); 7 хворим було стентовано коронарні судини (передню міжшлуночкову гілку лівої КА – у 5 пацієнтів; огинаючу гілку – у 2 пацієнтів; праву КА – у 2) за тривалий час до ТМСК ПК. Слід зазначити, що повна реваскуляризація міокарда не була досягнута у всіх пацієнтів, що було обумовлено анатомічними особливостями КА, дисимінованим та/або дистальним розташуванням зон атеросклеротичного ураження. Незважаючи на проведені реваскуляризаційні втручання, досягти суттєвого відновлення скоротливої здатності міокарда (ФВ ЛШ була нижче 35%) та зменшення проявів СН не вдалось.

За даними КВГ, середній систолічний тиск в ЛШ складав  $109 \pm 14,3$  мм. рт. ст. (від 90 до 125); середній тиск в ЛШ на початку діастолі був  $11,6 \pm 6,6$  мм. рт. ст. (від 4 до 20); середній тиск в ЛШ наприкінці діастолі становив  $19,0 \pm 15,4$  мм. рт. ст. (від 2 до 32).

Пацієнтам, що брали участь в дослідженні, дозволялось отримувати препарати, постійно вживані для лікування супутніх захворювань. Якщо в ході дослідження виникала необхідність зміни дози або призначення нового препарату, продовження дослідження для даного пацієнта допускалося за умови, що дані зміни не спричиняють значного позитивного або негативного впливу на перебіг основного захворювання. Заборонялось застосування інших препаратів (рослинного, тваринного та синтетичного походження), цитостатичних засобів та гормонотерапії, а також тих препаратів, дія яких направлена на стимуляцію процесів колагенезу, а саме: лодамін, ербісол тощо. Дозволялось застосування антибіотиків. Дози та схеми препаратів, що приймалися були занесені до індивідуальної карти досліджуваного.

**Критеріями включення** в основну групу були: вік від 20 до 60 років, стадія СН ІІА-ІІБ, ФК за NYHA ІІІ-ІV, знижена ФВ ЛШ (менше 35%). На початку дослідження пацієнти давали письмову інформовану згоду на участь

в дослідженні та зобов'язувалися: дотримуватись усіх запланованих призначень; повідомляти про всі інші лікарські препарати, які приймали; жінки не планували вагітність та запобігали їй настанню.

**Критеріями виключення** учасників були: відмова пацієнта від участі у дослідженні; вагітність, лактація; наявність важких ускладнень, шок; наявність супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів, здатних істотно вплинути на результати дослідження; прийом nereкомендованих лікарських засобів; участь в будь-якому іншому дослідженні; хворі з обтяженим супутнім онкологічним та психіатричним анамнезом.

Пацієнти виключались з дослідження у випадках: відмови пацієнта від участі в дослідженні в будь-який час або при неможливості виконання протоколу дослідження; невиконання пацієнтом вказівок лікаря; виникнення тяжкого захворювання, не пов'язаного з участю в дослідженні, виникнення в ході дослідження важких і/або неочікуваних побічних реакцій. Дані, отримані у вибулого пацієнта використовувались при аналізі результатів клінічного дослідження.

При виконанні дослідження результати на кожному післятрансплантаційному етапі (через 1, 3, 6 та 9 місяців після ТМСК ПК) порівнювали з вихідним станом хворих до ТМСК ПК. Кожному суб'єктові дослідження привласнювався порядковий номер, який відповідав послідовності включення даного пацієнта в дослідження. Порядковий номер вносився до індивідуальної реєстраційної форми. В ході роботи аналізували виключно результати обстеження, що виконувались в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» (НІХТ); дані амбулаторного обстеження пацієнтів за місцем проживання не враховували.

Оцінка ефективності застосування клітинної терапії у хворих з порушеною скоротливою здатністю міокарда проводилась в контрольні терміни після трансплантації клітинного матеріалу. На початку дослідження; перед клітинною трансплантацією та в кінці 1-го, 3-го, 6-го, 9-го місяців

після трансплантації пацієнти проходили контрольне обстеження. Таким чином, нагляд за пацієнтами здійснювався протягом 9 місяців. Про час візиту попередньо нагадував лікар.

Під час візиту проводилось опитування пацієнта, при якому враховували наявність і ступінь проявів як прогнозованих так і несподіваних побічних реакцій, з'ясовувались всі несприятливі ефекти, які виникли між візитами, а також уточнювали застосування будь-яких нових чи додаткових лікарських препаратів або методів лікування. Реєструвались нові симптоми та скарги, динаміка супутніх захворювань, алергічні реакції тощо. Крім того, з метою оцінки ЯЖ проводилось анкетування хворих за хворобо-неспецифічною та хворобо-специфічною анкетами. На основі анамнестичних даних розраховувалися 1-річні та 3-річні ризики смерті від серцево-судинних захворювань. Проводився фізикальний огляд, інструментальні та лабораторні (біохімічні, імунологічні) обстеження.

Клініко-функціональна частина дослідження включала в себе аналіз суб'єктивних та об'єктивних даних. Суб'єктивна частина включала опис змін загального стану пацієнта до та після трансплантації клітинного матеріалу. Об'єктивний опис ґрунтувався на змінах клінічного стану хворого в до- і в післятрансплантаційному періоді: відсутність або зменшення проявів СН, збільшення толерантності до фізичного навантаження, зміни лабораторних параметрів (специфічних біохімічних маркерів СН тощо) та функціональних показників роботи серця за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), електрокардіографії (ЕКГ), Холтеровського моніторингу ЕКГ, при потребі – коронарорентрикулографії (КВГ). А також проводився постійний моніторинг специфічних ускладнень, таких як проаритмогенна дія СК, прогресування ІХС та активація персистуючих вірусних інфекцій.



### 2.1.2. Група порівняння

В групу порівняння ввійшли 26 пацієнтів. 88,5% хворих групи порівняння відносились до чоловічої статі, 11,5% – до жіночої. Середній вік хворих становив  $60,0 \pm 9,2$  (від 39 до 77) роки. Загальна характеристика групи порівняння наведена в табл. 2.4.

Таблиця 2.4.

#### Загальна характеристика групи порівняння

Стать	чоловіки	23 (88,5%)
	жінки	3 (11,5%)
Вік, роки	середнє значення	60
Стадія СН (n,%)	IIА	13 (50%)
	IIБ	13 (50%)
Стадія АНА (n,%)	Рефрактерна (D)	26 (100%)
ФК NYHA	III	14 (53,8%)
	IV	12 (46,2%)
ФВ ЛШ, %	середнє значення	26,5
	діапазон	19-33

Як видно з наведеної таблиці 2.4, СН у 50% хворих відповідала II А стадії за класифікацією Василенко-Стражеско; у інших 50% пацієнтів – II Б. У всіх хворих групи порівняння була значно знижена толерантність до фізичного навантаження: так 53,8% хворих належали до IV ФК за NYHA, 46,2% – до III ФК. А також СН у всіх пацієнтів відповідала стадії D за класифікацією АНА.

У 18 хворих провідною скаргою була стенокардія, у 8 інших – задишка, набряки та м'язова слабкість. У 1 пацієнта стенокардія відповідала IV ФК за CCS; у 18 – III ФК; у решти (7 хворих) стенокардія характеризувалась II ФК за CCS. Випадків нестабільної стенокардії в групі хворих зареєстровано не було. 84,6% хворих перенесли ІМ.

За даними клінічного обстеження було встановлено, що у всіх пацієнтів була ІХС (атеросклеротичний та/або постінфарктний кардіосклероз), що призвела до розвитку вираженої СН із зниженою скоротливою здатністю міокарда.

21 (80,7%) пацієнтів мали в анамнезі гіпертонічну хворобу; 6 (23,1%) пацієнтів мали цукровий діабет II типу.

За даними Ехо-КГ у всіх хворих було виявлено знижену скоротливу здатність міокарда. Як видно з таблиці 2.4, середня ФВ ЛШ в групі порівняння становила  $26,5 \pm 4,4\%$ . Зниження ФВ ЛШ було обумовлено як збільшенням КСІ (середнє значення  $86,6 \pm 23,3$  мл/м<sup>2</sup>) так і збільшенням КДІ (середнє значення в групі хворих –  $117,1 \pm 27,6$  мл/м<sup>2</sup>).

За даними КВГ у всіх хворих були виявлені атеросклеротичні звуження двох і більше КА: ураження 6 коронарних судин були виявлені у 1 хворого; п'яťох – у 4; чотирьох – у 6; трьох судин – у 11; двох – у 4 (характеристика уражень КА за даними КВГ наведена в таблиці 2.5, 2.6).

Таблиця 2.5.

**Ураження коронарних артерій в залежності від кількості пацієнтів  
(n=26)**

Уражена коронарна артерія	Стовбур ЛКА	ПМШГ ЛКА	ДГ ПМШГ ЛКА	АІ	ОГ ЛКА	ГТК ЛКА	ПКА	ЗМШГ
Кількість пацієнтів	2	26	6	1	19	10	23	7

*Примітка.* ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ДГ – діагональна гілка; АІ – артерія інтермедія; ОГ – огинаюча гілка; ГТК – гілка тупого краю; ПКА – права коронарна артерія; ЗМШГ – задня міжшлуночкова гілка

**Ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій в  
основній групі (n=26)**

Коронарна артерія	Стовбур ЛКА	ПМШГ ЛКА	ДГ ПМШГ ЛКА	АІ ЛКА	ОГ ЛКА	ГТК ЛКА	ПКА	ЗМШГ
Середній відсоток перекриття просвіту,%	60,0	87,6	84,2	75,0	80,2	86,2	85,8	77,1

*Примітка.* ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ДГ – діагональна гілка; АІ – артерія інтермедія; ОГ – огинаюча гілка; ГТК – гілка тупого краю; ПКА – права коронарна артерія; ЗМШГ – задня міжшлуночкова гілка

В зв'язку з відмовою пацієнтів від оперативного втручання, реваскуляризаційні хірургічні заходи в даній групі пацієнтів не проводились. Дані хворі отримували лише стандартну медикаментозну терапію СН та ІХС.

Хворі основної групи та групи порівняння не мали суттєвих відмінностей за антропометричними характеристиками, похідним станом, основним та супутніми захворюваннями, віковими характеристиками та основними порівнюваними параметрами і могли бути співставними при проведенні порівняльного аналізу.

## **2.2. Клітинний трансплантат та процедура трансплантації**

Клітинний трансплантат «Препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини» представляє собою кріоконсервовану при  $-196^{\circ}\text{C}$  суспензію клітин, які виділені методом фракціонування на компоненти ПК людини. Виробництво препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» проводили у відповідності до СОП (стандартні операційні процедури), що були затверджені належним чином, ТОВ «Інститут клітинної терапії». Клітинний препарат містить стовбурові та комітовані кровотворні клітини. В

залежності від донора, популяція клітин представлена різними паростками кровотворення і відрізняється клітинним і кількісним складом колонієутворюючих одиниць гемопоетичних клітин (КУО-ГМ).

Концентрація клітин:

Кількість клітин у загальному об'ємі: від  $0,890 \times 10^9$  до  $0,950 \times 10^9$

Кількість мононуклеарів: від  $0,486 \times 10^9$  до  $0,520 \times 10^9$

CD34+ клітин – не менше  $1,0 \pm 0,01 \times 10^3$ /мл;

Як видно з наведеного складу клітинного препарату, що визначено при узагальненні даних аналітичних паспортів, в ПК містяться клітини з фенотипом CD34+, які не мають маркерів лінійного диференціювання. Отримані показники відповідають даним інших дослідників (Di Guisto, 1996). Рівень клітинних субпопуляцій з профілем фенотипу CD34+/Lin- в ПК людини складає близько 1% від всієї кількості CD34-позитивних клітин.

Суспензію зберігали в герметичних кріоампулах об'ємом 4,5 і 1,5 мл з відповідним маркуванням при температурі  $-196^\circ \text{C}$  в спеціалізованих нішах сховища типу «Кріосховище 38K w/Kryos Controleg» або «ХБ 05». Для збереження життєздатності клітин не допускалося розморожування і повторне заморожування зразків. Препарат проходив дослідження на наявність збудників TORCH-інфекції (Toxoplasma gondii (ТГ), вірус краснухи (ВК), ЦМВ, вірус простого герпесу (ВПГ) 1 та 2 типів, вірус Епштейн-Барр (ВЕБ), сифілісу, ВІЛ-1 та ВІЛ-2, гепатитів В та С, мікоплазми.

Досліджувані препарати передавалися в клініку за запитом. Паспорти клітинного матеріалу додавались до індивідуальної реєстраційної карти досліджуваного хворого, а копія підшивалась до історії хвороби.

Введення СК відбувалось в асептичних умовах у відділенні реанімації при моніторингу серцевої діяльності. Дозу препарату розморожували, розводили в 200 мл фізіологічного розчину. СК вводили в ліктьову вену краплино зі швидкістю 20-25 крапель на хвилину через систему для внутрішньовенної інфузії. Після ТМСК ПК до ранку наступного дня

реципієнти СК дотримувались ліжкового режиму. Пацієнтам щогодини проводили моніторинг артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та рівня SpO<sub>2</sub>. На наступний день після ТМСК ПК хворих переводили у відділення стаціонару, де вони перебували під наглядом кардіолога ще 1 добу.

### 2.3. Методи дослідження

При обстежені хворих використовували загальноклінічні та спеціальні методи дослідження ССС. Для оцінки ступеня зниження толерантності до фізичного навантаження застосовували тест із 6-хвилинною ходьбою. Лабораторні дослідження крові проводили в акредитованій лабораторії за уніфікованими методиками. Визначали рівні біохімічних маркерів СН: мозкового натрій-уретичного пептиду (BNP) та його попередника (NT-proBNP). Використання NT-фракції попереднику мозкового натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP) в якості маркеру СН було обґрунтовано в ході масштабних досліджень у хворих з ІХС [151]. Отримані результати трактували відповідно до Європейських рекомендації з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2008) [152] (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

#### Імовірність діагнозу СН по рівням біохімічних маркерів

Діагноз СН	NT-proBNP	BNP
Малоімовірний	До 400 пг/мл	До 100 пг/мл
Невизначений	100-400 пг/мл	400-2000 пг/мл
Досить імовірний	Більше 400 пг/мл	Більше 2000 пг/мл

Для прогнозу перебігу СН до ТМСК ПК в короткостроковому (1 та 3 місяця) та середньостроковому (6 та 9 місяців) періоді після ТМСК ПК розраховували ризики 1- та 3-річної серцево-судинної смерті за шкалою MAGGIC [142, 153].

### 2.3.1. Якість життя

Дослідження впливу захворювання на ЯЖ базувалось на аналізі даних самостійної оцінки хворими обмежень, обумовлених захворюванням, за допомогою анкети MLHFQ [154, 155] та анкети SF-36. Поєднання використання хворобо-специфічного (MLHFQ) та загального (SF-36) опитувальників дозволило отримати більш достовірну інформацію про ЯЖ хворих з СН [156, 157]. Більшість дослідників розглядають зазначені опитувальники як умовний золотий стандарт оцінки ЯЖ [158-162].

Анкета MLHFQ містить 21 запитання. Для відповіді на кожне запитання хворому пропонувалось самостійно використати шкалу, що відповідає вираженості тих або інших порушень у зростаючому порядку. Максимальна сума балів опитувальника (105) відповідала найгіршій, а 0 балів – найкращій ЯЖ.

Анкета SF-36 включає 36 пунктів, що розподілені за вісьма шкалами, показники кожної з яких варіюють від 0 до 100 балів (100 – повне здоров'я), при чому підсумковий показник кожної шкали мав самостійне значення. Шкали згруповували в два окремі інтегральні показники – «фізичний компонент здоров'я» (ФКЗ) та «психологічний компонент здоров'я» (ПКЗ).

#### **Фізичний компонент здоров'я**

- Фізичне функціонування (Physical Functioning, PF),
- Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning, RP)
- Інтенсивність тілесного болю (Bodily pain, BP)
- Загальний стан здоров'я (General Health, GH)

#### **Психологічний компонент здоров'я**

- Життєва активність (Vitality, VT)
- Соціальне функціонування (Social Functioning, SF)
- Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role Emotional, RE)
- Психічне здоров'я (Mental Health, MH)

Математична обробка результатів (формули 2.1-2.10) дозволила отримати прийнятні для інтерорієнтації дані та виконувалась за авторськими формулами [163]. При підрахунках використовували Z-оцінки, що відповідають нормам, отриманим для генеральної сукупності США [164].

«ФКЗ»

$$\begin{aligned} \text{ФКЗsum} = & (\text{PF-Z} * 0,42402) + (\text{RP-Z} * 0,35119) + (\text{BP-Z} * 0,31754) \quad [2.1] \\ & + (\text{SF-Z} * -0,00753) + (\text{MH-Z} * -0,22069) + (\text{RE-Z} * -0,19206) + \\ & (\text{VT-Z} * 0,02877) + (\text{GH-Z} * 0,24954) \text{ PH} = (\text{PHsum} * 10) + 50 \end{aligned}$$

«ПКЗ»

$$\begin{aligned} \text{ПКЗsum} = & (\text{PF-Z} * -0,22999) + (\text{RP-Z} * -0,12329) + (\text{BP-Z} * - \quad [2.2] \\ & 0,09731) + (\text{SF} * 0,26876) + (\text{MH-Z} * 0,48581) + (\text{RE-Z} * 0,43407) + \\ & (\text{VT-Z} * 0,23534) + (\text{GH-Z} * -0,01571) \text{ PH} = (\text{MHsum} * 10) + 50 \end{aligned}$$

Де

$$\text{PF-Z} = (\text{PF} - 84,52404)/22,89490 \quad [2.3]$$

$$\text{RP-Z} = (\text{RP} - 81,19907)/33,797290 \quad [2.4]$$

$$\text{BP-Z} = (\text{BP} - 75,49196)/23,558790 \quad [2.5]$$

$$\text{GH-Z} = (\text{GH} - 72,21316)/20,16964 \quad [2.6]$$

$$\text{VT-Z} = (\text{VT} - 61,05453)/20,86942 \quad [2.7]$$

$$\text{SF-Z} = (\text{SF} - 83,59753)/22,37642 \quad [2.8]$$

$$\text{RE-Z} = (\text{RE} - 81,29467)/33,02717 \quad [2.9]$$

$$\text{MH-Z} = (\text{MH} - 74,84212)/ 18,01189 \quad [2.10]$$

### **2.3.2. Проба з 6-хвилинною ходьбою**

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження виконувалась проба з 6-хвилинною ходьбою. Тестування проводилась за протоколом American Thoracic Society [165].

Для виконання проби застосовували відрізок коридору довжиною 30 метрів. Всі хворі виконували пробу в ранковій годині, не раніше ніж через 3 години після прийому легкої їжі. Перед початком проби хворі відпочивали сидячи не менше 10 хвилин. В цей час перевіряли відсутність протипоказань до тесту та проводили інструктаж. По закінченню 10 хвилин відпочинку проводилось неінвазійне визначення АТ ручним механічним тонометром Little Doctor LD 91 (Сінгапур) за стандартною методикою. Визначення ЧСС та пульсоксиметрія проводилась за допомогою пульсоксиметру напальчикового MD300 C1 (Китай). Час тесту контролювався секундоміром.

По завершенню 6 хвилин хворим пропонували зайняти сидяче положення та проводили неінвазійне вимірювання АТ, ЧСС та пульсоксиметрію. Пройдену за 6 хвилин відстань вимірювали шляхом множення 30 метрів на кількість пройдених 30-метрових відрізків та додавали відстань, пройдену від кінця відрізка до команди «стоп».

### **2.3.3. Електрокардіографія, Холтер-електрокардіографія**

В ході роботи при госпіталізації та протягом лікування всім хворим проводили ЕКГ обстеження за допомогою апарату ЮКАРД-100 (ВАТ “Компанія Ютас”, Україна) за стандартною методикою [166]. ЕКГ виконувалось у 12 відведеннях, які включали стандартні відведення I, II та III, підсилені однополюсні відведення від кінцівок aVL, aVR, aVF і 6 грудних відведень V1-V6,



В ході аналізу результатів обстеження визначали ознаки гіпертрофії ЛШ (зсув сегмента ST нижче ізоелектричної лінії, інверсія або двофазність зубця T в лівих відведеннях – I, aVL, V5 і V6); порушення провідності по лівій ніжці пучка Гіса: повні або неповні блокади ніжки, відхилення електричної осі серця. Визначали зміни правого шлуночка (ПШ): зсув сегмента ST нижче ізоелектричної лінії, інверсія або двофазність зубця T в правих відведеннях – aVR, V1 і V2, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса: повні або неповні її блокади. Реєстрували ознаки перевантаження ЛШ (збільшення амплітуди зубця R в V5, V6 відведеннях і збільшення зубця S в V1, V2 відведеннях, зміщення перехідної зони серця вправо до V2 відведення, відхилення електричної осі серця).

Також досліджували зміщення сегмента ST нижче ізоелектричної лінії і формування асиметричного, негативного або двофазного зубця T в V5, V6, I, aVL відведеннях, порушення проведення імпульсу поміюкарда шлуночків (розширення комплексу QRS) або передсердь (розширений двогорбий зубець P в I, II, aVL, V4-V6 відведеннях, двофазний зубець P в V1 відведенні, збільшення тривалості зубця P до 0,12 0,14 с і більше).

Визначали ознаки рубцевого кардіосклерозу ЛШ (наявність патологічного зубця Q) та наявність тахіаритмій (в тому числі – фібриляції-тріпотіння передсердь).

Реєстрація Холтер-ЕКГ проводили за допомогою апарату Microvit-101 (Shiller, Швейцарія) з використанням програмного забезпечення MT200. Реєстрацію Холтер-ЕКГ проводили протягом 24 годин із застосуванням 3 модифікованих грудних відведень. Під час процедури хворі вели щоденник активності з записом симптоматики, що виникала в процесі дослідження.

Першим етапом дешифрування результатів Холтер-ЕКГ був автоматичний аналіз за алгоритмом дешифратора. Після фільтрації електричного сигналу проводили ідентифікацію порушень ритму серця. Під час холтерівського моніторингу оцінювали ектопічну активність: визначали абсолютну та відносну кількість екстрасистол; їх морфологію (для оцінки

джерела походження); парність; умови виникнення та співвідношення з сусідніми комплексами QRS. Проводили калькуляцію і оцінку варіабельності інтервалів RR, ширини комплексів QRS, сегментів ST та інтервалів QT. Оцінку варіабельності серцевого ритму проводили в режимі часового аналізу (time domain).

Для оцінки математичних даних варіабельності серцевого ритму використовували інтегральний підхід [167]. Для опису ШЕС використовували класифікацію B.Lown і M. Wolff (1971) в модифікації M. Ryan (1975) і W. McKenna (1981) [168].

- 0 — відсутність ШЕС за 24 години моніторингу;
- I — не більш 30 ШЕС за будь-яку годину моніторингу;
- II — більше 30 ШЕС за будь-яку годину моніторингу;
- III — поліморфні ШЕС;
- IV А — мономорфні парні ШЕС;
- IV Б — поліморфні парні ШЕС;
- V — шлуночкова тахікардія (більше 3 підряд екстрасистол);  
пробіжки шлуночкової тахікардії

Під час холтерівського моніторингу виявляли ЕКГ-ознаки ішемії міокарда і встановлювали їх зв'язок зі скаргами хворого, фізичним навантаженням та іншими подіями на момент обстеження. При аналізі холтерівського запису використовували стандартний критерій ішемічної події (правило 1-1-1, Shang SJ, Pepine CJ, 1977; Cohn PE, Kannel WB, 1987) [169]:

- Характерна депресія сегмента ST на 1 мм і більше\*.
- Тривалість не менше 1 хвилини.
- Відокремлюючий інтервал від сусіднього епізоду не менше 1 хвилини.

\* При відсутності стенокардії відхилення сегмента ST від ізолінії на 2 мм розцінювалося як ішемічне.

#### 2.3.4. Ультразвукове дослідження серця

ЕхоКГ обстеження пацієнтів проводили за допомогою ультразвукового сканера: Aplio 500 (Toshiba, Японія).

Для оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки і показників систолічної та діастолічної функцій серцевого м'язу використовували метод ЕхоКГ в М- та В- режимах. В ході дослідження використовували загальноприйняті [170] доступи та позиції: апікальну 4-камерну, модифіковану апікальну 4-камерну, парастернальну позицію по довгій (PLAX) та короткій осі ЛШ (PSAX), парастернальну позицію вихідного тракту ПШ та субкостальні позиції, що забезпечували зображення для комплексної оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ, а також для оцінки систолічного тиску в ПШ.

В ході дослідження визначали діаметр, об'єм, площу порожнин серця та розраховували масу міокарда. Для оцінки систолічної функції ЛШ і ПШ використовували розрахунок ударного та хвилинного об'ємів крові, показників ФВ, напруження стінки шлуночків та відносну товщину стінок шлуночків.

Виявлення порушень діастолічної функції ЛШ за допомогою ЕхоКГ було основою ідентифікації діастолічного типу СН. Діагностичне значення ЕхоКГ параметрів трактувалось відповідно до «Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012)» [171]

Виявлення локальних порушень скоротливості ЛШ проводили за допомогою двомірної ЕхоКГ. Відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії, ЛШ умовно розділяли на 16 сегментів, що розташовувались на трьох рівнях між площинами, що перетинають серце перпендикулярно до його поздовжньої осі (рис. 2.1).

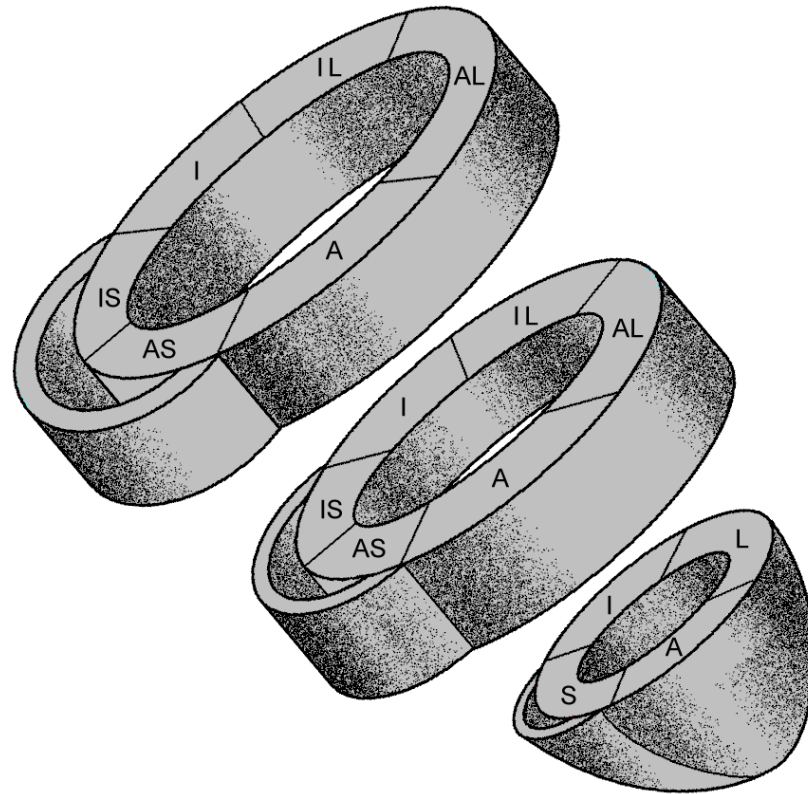


Рисунок. 2.1. Схема розподілу міокарда ЛШ на сегменти. SAX MV – базальні сегменти (на рівні стулок мітрального клапана) та SAX PL – середні сегменти (на рівні папілярних м’язів): передній (A), передньоперетинковий (AS), задньо-перетинковий (IS), задній (I), задньобочковий (IL), передньобочковий (AL); SAX AP – верхівкові сегменти (на рівні верхівки серця): передній (A), перетинковий (S), задній (I), боковий (L).

У кожному з цих сегментів оцінювався характер і амплітуда руху міокарда, а також ступінь його систолічного потовщення. Порушення локальної скоротливості окремих сегментів ЛШ у хворих оцінювали за п'ятибальною шкалою [172]:

- 1 бал – нормальна скоротливість;
- 2 бали – помірна гіпокінезія (незначне зниження амплітуди систолічного руху і потовщення в досліджуваній області);
- 3 бали – виражена гіпокінезія;
- 4 бали – акінезія (відсутність руху і потовщення міокарда);
- 5 балів – дискінезія (систолічний рух міокарда досліджуваного сегмента відбувається в напрямку, протилежному нормальному).

Для напівкількісної оцінки порушень локальної скоротливості розраховували індекс локальної скоротливості (ІЛС), який являє собою суму бальної оцінки скоротливості кожного сегмента (S), поділену на загальне число досліджених сегментів ЛШ (n).

$$\text{ІЛС} = \Sigma S / n. \quad [2.11]$$

### 2.3.5. Коронаровентрикулографія

КВГ проводилась в плановому порядку. Пацієнтів транспортували в рентгенхірургічну операційну. Для проведення КВГ використовували стегновий або променевий доступ. Після місцевого знеболення 2% розчином лідокаїну, інтродюсер 5 або 6 F встановлювали в загальну стегнову або променеву артерію. Для катетеризації гирл КА використовували стандартні коронарографічні катетери Judkins left – для стовбуру лівої КА та Judkins right – для правої КА. Для вентрикулографії використовували катетер Pig tail.

Контрастування артерій та порожнин серця проводилося за допомогою рентгенконтрастної речовини Омніпак в кількості 75-150 мл, в залежності від анатомічних особливостей КА та кількості проекцій. Процес обстеження фіксували за допомогою ангиографа TOSHIBA INFINIX VF-i / SP (Японія). Результат записували на цифровий носій та зберігали в архіві.

В ході КВГ встановлювали ступінь і обсяг ураження КА, що й визначало подальшу тактику лікування. Ліва КА досліджувалась, мінімум, в трьох стандартних проекціях, права КА – в двох проекціях. Інтерпретація отриманих артеріограм включала опис ступеню стенозу, стан кровотоку дистальніше ураження, ангиографічний характер атеросклеротичної бляшки, а також колатеральний кровоплин у разі оклюзії.

Вивчення функції ЛШ включало в себе вимірювання ФВ, КДО, КСО, кінцево-діастолічний тиск, а також дослідження сегментарної скоротливості. Обстеження ЛШ включало ангиографію в правій передній косій проекції 30° шляхом введення 30 мл контрастної речовини зі швидкістю 11 мл/с. Це

дозволяло оцінити скоротливу здатність міокарда, наявність чи відсутність зон гіпо-, акінезії або аневризматичних розширень. Також вимірювали тиск у порожнині ЛШ.

При повторному обстеженні в терміни 3-12 місяців, що виконувалося у пацієнтів за показами (поява клініки стенокардії), проводили порівняльний аналіз результатів КВГ з попередніми. Вивчали стан скоротливої здатності ЛШ та динаміку змін уражень КА.

### **2.3.6. Статистичний аналіз даних**

У процесі роботи була сформована дослідницька база даних. При її аналізі статистична обробка проводилась з використанням методів варіаційної та описової статистики, статистичного аналізу, які викладені у посібнику Герасимова А.Н. [173]. Здійснювали розрахунок середнього арифметичного значення вибірки, розрахунок стандартного відхилення у виборці. Для перевірки гіпотези рівності середніх величин для двох вибірок із різних генеральних сукупностей використовували двовибірковий t-тест Стьюдента. Для порівняння двох сукупностей по якісним ознакам використовували критерій Пірсона. Дослідження динаміки змін параметрів (різниці між двома вибірками) проводили з використанням непараметричного статистичного U-критерію Манна-Уїтні.

У роботі був використаний кореляційний аналіз кількісних і якісних ознак. Застосовували як параметричні так і непараметричні методи статистичного аналізу. Для встановлення зв'язку досліджуваних явищ використовувались методи кореляційного і регресивного аналізу.

Розбіжності отриманих результатів вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ , що свідчило про 95% імовірності розбіжностей.

Статистична обробка матеріалу проводилась на персональному комп'ютері з операційною системою Microsoft Windows XP та пакетів програмного забезпечення "EXCEL". Текстова і графічна оформлення результатів та статистична обробка даних, отриманих під час дослідження, здійснювались за допомогою пакета програм Microsoft Office 2004.

## РОЗДІЛ 3

### ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

#### 3.1. Природній перебіг СН у пацієнтів при виключно консервативному лікуванні

Етіологічною причиною розвитку СН в групі порівняння (n=26) була ІХС. У 84,6% хворих в анамнезі був перенесений ІМ. У 92,3% пацієнтів було виявлено обтяжену спадковість на серцево-судинні захворювання (атеросклероз коронарних і/або сонних артерій близьких родичів). Фактором ризику в основній групі була зайва вага: середній індекс маси тіла в групі порівняння становив  $28,5 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> (6% хворих мали ожиріння II ступеня, 34% – ожиріння I ступеня, 36% мали передожиріння). Також фактором ризику розвитку СН була гіпертонічна хвороба, яку в анамнезі мали 80,7% пацієнтів, та цукровий діабет II типу, який мали 23,1% хворих. Крім того, більшість хворих (88,5%) відносились до чоловічої статі, що на думку деяких авторів, є генетичною передумовою до виникнення серцево-судинних захворювань [174].

Загальний стан пацієнтів при госпіталізації переважно оцінювався як незадовільний. Основні скарги хворих були обумовлені проявами СН та ІХС: задишкою, зниженням толерантності до фізичного навантаження, загальною слабкістю, стенокардією тощо. СН у даних хворих відповідала II А (53,8% хворих) – II Б (46,2% хворих) стадії по Василенко-Стражеско, стадії D за класифікацією АНА і III – IV ФК по NYHA. Підставою для визначення ФК СН по NYHA були результати суб'єктивного визначення толерантності до фізичного навантаження. У 46,2% пацієнтів прояви СН (задишка) були в стані спокою, що відповідало IV ФК за NYHA, у інших 53,8% прояви СН з'являлись при мінімальному фізичному навантаженні, проте були відсутні в стані спокою, що відповідало III ФК за NYHA.

Більшість хворих скаржилась на стенокардію напруги, яка у 73,1% пацієнтів суттєво обмежувала повсякденну фізичну активність, або супроводжувала мінімальне фізичне навантаження, що стало підставою до віднесення даних хворих до III-IV ФК стенокардії за CCS. У решти 26,9% хворих стенокардія виникала при більшому фізичному навантаженні і помірно впливала на повсякденну діяльність хворих, що відповідало II ФК стенокардії за CCS.

На початку спостереження у 60% хворих відмічався набряковий синдром нижніх кінцівок різної вираженості. Збільшення печінки було зареєстровано у всіх пацієнтів. У 30% хворих спостерігали наявність рідини в черевній та плевральних порожнинах, а також наявність вологих хрипів над проекціями нижніх часток обох легень та посилення легеневого малюнку при рентгенографії. В зв'язку з наявністю вираженого набрякового синдрому 42,3% пацієнтів отримували внутрішньовенного фуросемід в дозі 80-160 мг на добу з переходом в подальшому на таблетовану форму. Іншим 42,3% хворих було призначено таблетований фуросемід в дозі 80 мг на добу; 15,4% – 40 мг 1 раз на 2 доби. Верошпірон було призначено 96,2% хворим (18 пацієнтам – в дозі 25 мг на добу, 4 – в дозі 50 мг на добу, 2 – в дозі 100 мг на добу); двом пацієнтам верошпірон не призначали

Згідно чинних рекомендацій [175], після зняття набрякового синдрому хворим призначали бета-адреноблокатори (92,3% хворих) та інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ; 96,2% хворих) в толерантних дозах.

СН у всіх хворих характеризувалась зниженою систолічною функцією міокарда: середня ФВ ЛШ в групі порівняння становила  $26,5 \pm 4,4\%$ . Зменшення ФВ ЛШ було обумовлене як розширенням порожнини ЛШ (середнє значення КДІ в групі порівняння становило  $117,1 \pm 27,6$  мл/м<sup>2</sup>) так і зниженням скоротливої здатності міокарда (середнє значення КСІ було  $86,6 \pm 23,3$  мл/м<sup>2</sup>).



При контрольному обстеженні через 6 місяців виживаність хворих склала 80,8% (летальні випадки у 5 спостереженнях). Стан даних пацієнтів оцінювався як важкий. Основними скаргами хворих залишались прояви СН та ІХС. У 47,6% пацієнтів прояви СН були в стані спокою (IV ФК за NYHA), у інших 52,4% – з'являлись при мінімальному фізичному навантаженні (III ФК за NYHA). СН у 13 хворих відповідала II Б стадії; у решти 8 – II А. Стенокардія була провідною скаргою у 13 (72,2%) пацієнтів; у 9 з них стенокардія відповідала III – IV ФК за CCS, у решти 4 – II ФК.

Набряковий синдром (набряки нижніх кінцівок, рентгенологічні та аускультативні ознаки наявності рідини в плевральних порожнинах, ультразвукові ознаки наявності рідини в черевній порожнині) відмічали у 13 хворих (61,9%), що стало підставою для збільшення дози сечогінних препаратів та використання більш агресивної сечогінної терапії (11 хворих отримували 160-240 мг фуросеміду внутрішньовенно). Медикаментозна терапія всім хворим була скоректована відповідно до діючих рекомендацій.

При Ехо-КГ обстеженні через 6 місяців середня ФВ ЛШ в групі хворих складала  $27,7 \pm 13,6\%$  при середньому КДІ –  $112,5 \pm 58,1$  мл/м<sup>2</sup> та КСІ –  $82,2 \pm 44,1$  мл/м<sup>2</sup>. В порівнянні з даними попереднього Ехо-КГ обстеження (на 6 місяців раніше), вираженої достовірної динаміки зміни ФВ ЛШ ( $p=0,197$ ) та її складових (КДІ та КСІ, критерій Ст'юдента 0,302 та 0,281 відповідно) зареєстровано не було, незважаючи на призначену традиційну медикаментозну терапію.

Через 1 рік при плановому обстеженні виживаність хворих склала 53,8% (від чисельності групи на початку спостереження; 12 летальних випадків). Загальний стан пацієнтів був незадовільний. Важкість стану була обумовлена проявами прогресуючої СН та ІХС. 12 пацієнтів (85,7%) мали скарги на прояви СН в стані спокою (IV ФК за NYHA), решта 2 (14,3%) хворих скаржилась на прояви СН при мінімальному фізичному навантаженні (III ФК за NYHA); СН у 12 пацієнтів відповідала II Б стадії, у решти 2 – II А. Скарги на стенокардію (в зв'язку з важкістю диференціації задишки,

стенокардією вважали лише печію за грудниною або її іррадіацію) виявляли у 3 пацієнтів (21,4%), яка у всіх пацієнтів відповідала III – IV ФК за класифікацією CCS.

Набряковий синдром різної вираженості відмічали у всіх хворих (всі хворі отримували фуросемід в адекватній дозі та лікарській формі). Медикаментозна терапія всім хворим була продовжена або скоректована відповідно до стану хворих та діючих рекомендацій.

При Ехо-КГ обстеженні через 1 рік середня ФВ ЛШ в групі порівняння становила  $25,2 \pm 13,4\%$ . Середнє значення КДІ через 1 рік становило  $120,2 \pm 64,7$  мл/м<sup>2</sup>, КСІ –  $90,9 \pm 50,2$  мл/м<sup>2</sup>. Як видно з таблиці 3.1, в порівнянні з вихідним станом (за рік до даного обстеження) не було зареєстровано позитивних змін ФВ ЛШ та її складових, навіть, при призначенні медикаментозної терапії, згідно клінічних рекомендацій.

Таблиця 3.1.

**Параметри Ехо-КГ обстеження у пацієнтів групи порівняння в терміні 0-12 місяців спостереження**

Показник	0 міс (n=26)	6 міс (n=18)	12 міс (n=14)
ФВ ЛШ, %	$26,5 \pm 4,4\%$	$27,7 \pm 13,6$	$25,2 \pm 13,4$
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	$86,6 \pm 23,3$	$82,2 \pm 44,1$	$90,9 \pm 50,2$
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	$117,1 \pm 27,6$	$112,5 \pm 58,1$	$120,2 \pm 64,7$
УІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	$30,4 \pm 6,7$	$30,3 \pm 15,0$	$29,3 \pm 15,5$

Таким чином, проведений аналіз перебігу СН ішемічного генезу не виявив покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (ФВ ЛШ, КДІ, КСІ) в терміні спостереження до 1 року при призначенні виключно фармакологічних засобів. В ході аналізу було виявлено, що 1-річна смертність в групі пацієнтів з СН становила 46,2%. Отримані дані підтверджуються і даними інших дослідників [176].

### 3.2. Клінічна характеристика хворих основної групи спостереження з рефрактерною СН

Клінічно на першому місці серед етіологічних чинників СН в основній групі хворих (n=20) була ІХС. У 15 пацієнтів з 20 (75%) в анамнезі був перенесений ІМ, в тому числі, двоє хворих перенесло 2 ІМ і 1 – 4 ІМ. Обтяжена спадковість на серцево-судинні захворювання (атеросклероз коронарних і/або сонних артерій) відмічалась у близьких родичів 70% пацієнтів. Фактором ризику в основній групі була зайва вага, яку мали 85% хворих (середній індекс маси тіла даних хворих становив  $27,6 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>, діапазон: від 25,3 до 29,5). Гіпертонічну хворобу в анамнезі, яка також є важливим фактором ризику, було виявлено у 12 хворих; цукровий діабет II типу – у 4.

Таким чином, з вищезазначених факторів ризику у 2 пацієнтів було в наявності по 4 фактори, у 13 пацієнтів – 3 фактори, у 3-х інших – 2 і у останніх двох хворих – по 1. Крім того, всі хворі відносились до чоловічої статі, що на думку деяких авторів, є генетичною передумовою до виникнення серцево-судинних захворювань [174]. Отримані результати співпадають з даними більшості дослідників [177], але не дають відповідь на причину розвитку рефрактерної форми СН, при якій недостатньо ефективні традиційні схеми лікування.

Відповідно до відомих численних даних стосовно впливу TORCH-інфекції на скоротливий міокард [178-181], було проведено імунологічне дослідження рівнів Ig G та Ig M до низки збудників TORCH-інфекції. Результати обстеження узагальнені в табл. 3.2

**Серостатус до TORCH-інфекції в групі хворих на СН (n=20)**

Збудник	Рівень Ig M		Рівень Ig G			
	Негатив-ний	Позитив-ний	Негатив-ний	Сумнів-ний	Позитив-ний	Сильно позитивний
Цитомегаловірус	20	0	2	1	15	2
Токсоплазма гондії	20	0	4	3	10	3
Вірус краснухи	20	0	2	2	5	11
Вірус Епштейн–Барр	20	0	4	0	0	16
Вірус простого герпесу 1 і 2 типу	20	0	6	0	9	5

Як видно з представленої таблиці 3.2, в жодному спостереженні не було виявлено позитивних ранніх антитіл (Ig M) до TORCH-інфекції, що свідчить про відсутність гострого імунного процесу на час обстеження.

Про перенесену раніше TORCH-інфекцію свідчив підвищений рівень пізніх антитіл (Ig G). Так, до ЦМВ та ТГ позитивні Ig G мали 85% та 80% пацієнтів відповідно. У 85% хворих було виявлено Ig G до ВК. Пізні антитіла до ВЕБ виявили у 80% досліджень. У 70% хворих під час імунологічного аналізу було виявлено позитивні рівні Ig G до ВПГ 1 і 2 типу. Слід зазначити, що у 3 пацієнтів було одночасне суттєве (до позитивного та сильно позитивного) підвищення рівня Ig G до 5 видів TORCH-інфекції, у 4 пацієнтів було зареєстровано підвищений рівень Ig G до 4 збудників TORCH-інфекції одночасно, а у 8 хворих – до 3 збудників. Отримані данні не суперечать точці зору деяких авторів [182], що перенесений вірусний міокардит є важливою етіологічною причиною розвитку СН.

Одночасно, частота зареєстрованих в основній групі пацієнтів випадків перенесеної вірусної інфекції не перевищувала розповсюдженість зазначених вірусних інфекцій в загальній популяції. ЦМВ інфекція виявляється у 60-70% дорослого населення розвинутих країн і, майже, у 100% населення інших країн [183]. За даними літератури, до 1/3 населення світу є носіями ТГ [185],

в тому числі в США серопозитивними є від 10,8% [187] до 22,5% [185] населення, а в центральній Європі поширеність її оцінюється як 20-60% [189]. Серопозитивний статус до ВК зустрічається у 93,4% людей світу [191], до ВЕБ - відмічається у 54,1 – 82,9% населення [193], а до ВПГ 1,2 типів – у 60-95% популяції [195].

Загальний стан пацієнтів при госпіталізації переважно оцінювався як незадовільний. Основні скарги хворих були обумовлені проявами СН: задишкою, зниженням толерантності до фізичного навантаження, загальною слабкістю тощо. СН у даних хворих відповідала II А-II Б стадії по Василенко-Стражеско, рефрактерній стадії за класифікацією АНА і III-IV ФК по NYHA. До ТМСК ПК підставою для визначення ФК СН по NYHA були результати тесту із 6-хвилинною ходьбою. Середня відстань, яку проходили хворі становила  $225,5 \pm 72,5$  м (від 5 до 290 м). У 4 хворих (20%) пройдена відстань становила 5-138 м і будь-яке мінімальне фізичне навантаження викликало серцебиття та задишку. У даних хворих задишка часто виникала і в стані спокою, що дало підгрунтя віднести їх до IV ФК СН по NYHA. У 16 пацієнтів (80%) пройдена під час проби дистанція становила 200-290 м. Хворі не могли переносити мінімальне фізичне навантаження без задишки, проте в стані спокою ці пацієнти не скаржились на прояви СН, що дало можливість віднести їх до III ФК по NYHA. Об'єктивним підтвердженням вираженості СН до ТМСК ПК були рівні біохімічних маркерів: так, рівень NT-проBNP складав в середньому  $2370,3 \pm 448,9$  пг/мл (від 1725 до 3010).

До ТМСК ПК у 12 хворих відмічався набряковий синдром нижніх кінцівок різної вираженості. У всіх пацієнтів реєструвалось збільшення печінки. У 4 хворих, крім того, спостерігався асцит та рідина в плевральних порожнинах, вологі хрипи над проекціями нижніх часток обох легень та посилення легеневого малюнку при рентгенографії. В зв'язку з наявністю набрякового синдрому три пацієнта потребували внутрішньовенного введення фуросеміду в дозі 80-120 мг на добу зподальшим переходом на таблетовані січргінні. Трьом хворим було призначено фуросемід в дозі 80 мг

на добу, шести – 40 мг 1 раз на 2 доби і п'ять пацієнтів отримували таблетований фуросемід 1 раз на тиждень. Верошпірон було призначено 17 хворим (семи пацієнтам – в дозі 25 мг на добу, шести – в дозі 50 мг на добу, чотирьом – в дозі 100 мг на добу); трьом пацієнтам верошпірон не призначався

Згідно чинних рекомендацій [175], після зняття набрякового синдрому було призначено бета-адреноблокатори (4 пацієнтам – бісопролол 1,25 мг на добу, 10 хворим – бісопролол 2,5 мг на добу, 2 – 5 мг на добу та 4 хворим – карведілол 6,25 мг на добу) в режимі титрування. ІАПФ були призначені 10 пацієнтам (раміприл 2,5 мг/добу отримували 6 хворих, раміприл в дозі 1,25 мг/добу отримували 2 хворих, каптоприл 6,25 мг було призначено 2 пацієнтам); іншим хворим ІАПФ не призначали в зв'язку з вираженою гіпотонією.

На основі анамнестичних, клінічних та біохімічних даних до ТМСК ПК було розраховано вірогідний 1- та 3-річний ризик смерті від захворювань ССС за шкалою MAGGIC. Так, середній ризик 1-річної смерті склав  $9,9 \pm 6,6\%$  (від 3 до 23). Ризик 3-річної смерті відповідав  $27,4 \pm 10,6\%$  (від 18 до 49).

До ТМСК ПК хворі не висували скарг з боку печінки та сечовидільної системи. При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини органічної патології виявлено не було. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) в основній групі пацієнтів була знижена (середнє значення  $73,3 \pm 20,1$ ; діапазон від 48 до 114 мл/хв).

При оцінці ЯЖ хворих з СН за допомогою анкети SF-36 були виявлені зміни як ФКЗ так і ПКЗ. (табл. 3.3.)

Таблиця 3.3.

**Показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я у пацієнтів з СН до ТМСК ПК за результатами анкети SF-36 (n=20)**

Показники компонентів здоров'я	M ± m	діапазон
Фізичне функціонування (PF),%	21,9 ± 7,3	5-35
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP),%	10,7 ± 9,9	0-50
Інтенсивність тілесного болю (BP),%	24,5 ± 8,7	10-64
Загальний стан здоров'я (GH),%	24,5 ± 6,5	10-50
Життєва активність (VT),%	29,5 ± 6,5	15-50
Рівень соціального функціонування (SF),%	24,9 ± 6,7	12,5-44
Рівень рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE),%	17,4 ± 16,7	0-100
Психічне здоров'я (MH),%	24,2 ± 8,3	8-68

ФКЗ у обстежених пацієнтів становив до ТМСК ПК  $31,6 \pm 3,4\%$  (діапазон від 24,6 до 36,8%). Зниження ФКЗ було обумовлено зниженням всіх його складових: PF, RP, BP та GH.

Зниження PF у хворих з СН було обумовлено значним обмеженням важкого та помірного фізичного навантаження, що було зареєстровано у 85% хворих. У 25% хворих повсякденне самообслуговування (самостійно миття, вдягання та ін.) також було суттєво обмежене. Показник RP до ТМСК ПК був знижений найбільше серед решти показників. В зв'язку зі своїм фізичним станом, хворі були вимушені обмежувати час роботи та справ, виконували менші об'єми роботи ніж планували та відчували труднощі при її виконанні. Показник BP свідчив про те, що на повсякденну діяльність хворих суттєво впливали больові відчуття. Показник GH характеризував суб'єктивний стан здоров'я хворого в даний момент і перспективи лікування. Таким чином, хворі були незадоволені станом свого здоров'я і критично ставились до перспектив свого одужання.

В ході дослідження встановлено, що пацієнти суб'єктивно відмічали суттєве погіршення ПКЗ. До ТМСК ПК у обстежених пацієнтів ПКЗ становив  $28,6 \pm 6,0\%$  (діапазон від 19,9 до 50,4).

Низький відсоток VT свідчив про суб'єктивне відчуття втоми пацієнтами та значне зниження їх активності. Знижений рівень SF означав, що фізичний та емоційний стан хворих з СН помірно обмежував їх можливість до соціальних контактів. Показник RE хворих до ТМСК ПК був, майже, на нульовій відмітці. Подібний низький рівень RE міг означати, що емоційний стан хворих був настільки низьким, що суттєво обмежував виконання повсякденної роботи. Хворі були вимушені обмежувати робочий час, виконували менші об'єми роботи та відмічали зниження якості її виконання. Зниження показника МН свідчило про наявність депресивних станів, тривожних переживань та психологічного неблагополуччя у хворих з СН.

Хворобо-специфічна оцінка ЯЖ хворих здійснювалась за анкетною MLHFQ, де кількість балів за кожною ознакою відповідала обмеженню ЯЖ, в зв'язку з СН. Мінімальна кількість балів за анкетною MLHFQ становить 0, що відповідає відмінному самопочуттю, а максимальна – 105, що означає повне незадоволення якістю свого життя. Було виявлено, що до ТМСК ПК середній бал групи становив  $51,8 \pm 13,6$  (діапазон від 11 до 94). Високий бал по MLHFQ свідчить про значне обмеження життя пацієнтів та суттєве зниження його якості.

Так, до ТМСК ПК 50% хворих відчували сильну потребу у відпочинку протягом дня, в той час як інша частина хворих також відчувала її, але в меншій мірі. Значні труднощі при ході по прямій дистанції та на підйомі відмічали 30% хворих, всі інші пацієнти також були обмежені, проте не так виражено. Важкість стану обумовлювала суттєве обмеження під час роботи майже у 80% пацієнтів. Значно було знижена і комунікативна здатність хворих: 30% відчували суттєві труднощі у взаємовідносинах з іншими



людьми, 50% були сильно обмежені в можливостях заробітку, а пригнічення статевого життя було зареєстровано у 65% пацієнтів.

Необхідною складовою ЯЖ хворих є психологічний стан, який був значно знижений до ТМСК ПК. Так, 80% пацієнтів відчували сильну втому та виснаження, 65% – в тій чи іншій мірі вважали себе тягарем для своєї родини, а 50% хворих відчували себе безпорадними. Важливими факторами, які відмічали хворі, були високий рівень витрат на ліки та необхідність знаходження в лікарні. Так, 30% пацієнтів потребували знаходження в стаціонарі, ще для 15% знаходження в лікарні було бажаним. Крім того, хворі відмічали значне пригнічення свого психологічного стану.

Вихідний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у всіх обстежених пацієнтів характеризувався зниженням як систолічної так і діастолічної функції. Результати обстеження пацієнтів узагальнені в табл. 3.4. Так, було зареєстровано значне зниження ФВ ЛШ та УІ (див. табл. 3.4). Зниження ФВ ЛШ обумовлено, головним чином, зниженням кінцево-сistolічного індексу (КСІ) (див. табл. 3.4) при відносно нормальній величині кінцево-діастолічного індексу (КДІ).

Таблиця 3.4.

**Внутрішньосерцева гемодинаміка та порушення локального скорочення ЛШ у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю до ТМСК ПК (n=20)**

Показник	Значення	Діапазон
Фракція викиду ЛШ	24,8 ± 4,1%	від 12 до 33
Ударний індекс	26,2 ± 5,2 мл/м <sup>2</sup>	від 14 до 41
Кінцево-сistolічний індекс	79,7 ± 12,7 мл/м <sup>2</sup>	від 57 до 133
Кінцево-діастолічний індекс	105,9 ± 14,7 мл/м <sup>2</sup>	від 74 до 157
ЛІС базальних сегментів	1,96 ± 0,43	від 1,0 до 3,17
ЛІС середніх сегментів	2,24 ± 0,43	від 1,33 до 3,50
ЛІС апікальних сегментів	3,71 ± 0,73	від 2,0 до 5,00
ЛІС разом ЛШ	2,50 ± 0,39	від 1,50 до 3,35

Як видно з таблиці 3.4, найгірші показники були зареєстровані в апікальних сегментах серця, де 44% були аневризматично змінені, в 21% було зареєстровано акінезію, а виражений та помірний гіпокінез реєстрували в 7,5 та 17,5% сегментів відповідно. Нормокінез реєструвався лише в 10% апікальних сегментів. В досліджених базальних та середніх сегментах аневризматичних змін зареєстровано не було. На даних рівнях кількість сегментів з акінезом становила 15%, гіпокінезом – 48%, а з нормокінезом – лише 37%.

Зниження діастолічної функції серця у пацієнтів з СН проявлялось зменшенням показнику ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця ( $e'$ ) до  $8,6 \pm 0,4$  см/с (від 7,2 до 11,0). Це свідчило про сповільнення релаксації ЛШ. Співвідношення пікових швидкостей, відповідно, раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) знаходилось в межах нормальних значень ( $1,6 \pm 0,25$ ; діапазон 1,0-2,4), що нами розглядалось як псевдонормалізація та діастолічна дисфункція II типу. Співвідношення швидкості ранньодіастолічного наповнення ЛШ до показника ранньої діастолічної швидкості руху мітрального кільця (показник E/ $e'$ ) знаходилось в діапазоні проміжних значень:  $10,1 \pm 0,94$  (від 8,5 до 13,4) і не піддавалось однозначному трактуванню.

Крім того, у всіх хворих до ТМСК ПК було зареєстровано порушення функції клапанів серця. Так, на мітральному клапані у 30% пацієнтів відмічалась помірна регургітація, у 25% – незначна, у інших 45% регургітація була мінімальна або відсутня. Регургітація на тристулковому клапані у 10,0% хворих була вираженою, а ще у 15,0% – помірною. Регургітація на клапані аорти була мінімальною і клінічно незначущою.

До ТМСК ПК у 35% хворих була зареєстрована легенева гіпертензія (сistolічний тиск в ЛА більше 35 мм рт ст), що клінічно не проявлялась. Так, середній показник систолічного тиску в ЛА становив  $36,8 \pm 8,5$  мм.рт.ст. (від 22 до 67). Такі зміни гемодинаміки правих відділів серця могли пояснюватися зниженням насосної функції ЛШ, що спершу призвело до

застою крові по малому колу кровообігу, а як наслідок – до перевантаження об'ємом ПШ і розвитку правошлуночкової недостатності.

Спостерігався венозний застій у великому колі кровообігу, підвищення тиску в правому передсерді (ПП) та зміна умов кровотоку через серцеві клапани. Так, до ТМСК ПК середній тиск у ПП складав  $10,7 \pm 2,3$  мм.рт.ст. (від 7 до 20). Середній діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) був  $20,4 \pm 3,1$  мм. (від 13,2 до 33,7), а її середній колапс на вдосі –  $60,2 \pm 9,9\%$  (від 7 до 75).

### **3.3. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

Дане дослідження проводилось відповідно до Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людей», постанови Кабінету Міністрів України від 5.09.2007 року № 1100 «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин» та порядку проведення клінічних випробувань, що визначається наказом МОЗ України від 10.10.2007 року № 630 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань тканинних та клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (zareestrovano в Міністерстві юстиції України 25.10.2007 р. за № 1206/14473).

Згідно наказу МОЗ України № 630 від 10.10.2007 р., з метою дотримання етичних аспектів даного клінічного випробування передбачалось заповнення «Листа інформації для учасника дослідження та форми інформованої згоди учасника дослідження». Відповідно до Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» та Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, всі хворі, що включені в дослідження, були проінформовані про характер клінічного випробування, досліджуваний

препарат, а також про можливий ризик, пов'язаний із застосуванням препарату та дали письмову згоду на участь у випробуванні.

Клінічні випробування клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини» проводилось у відповідності до дозволу Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України (протокол № 10 від 18.12.2013 року). Забір ПК виконували відповідно дозволу Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України для проведення клінічних досліджень.

З метою лікування рефрактерної СН, всім хворим вводили клітинний препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини». Препарат містив популяцію СК, яка була виділена з ПК людини та законсервована при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$ .

Якісна характеристика і безпечність підтверджувалась аналітичним паспортом клітинного препарату, який оформлювався на кожну дозу клітинного препарату, що надходила в клініку. Для зменшення побічних ефектів ТМСК ПК, клітинний препарат розводили в 200 мл фізіологічного розчину, попередньо підігрітого до кімнатної температури.

Суспензію клітин вводили внутрішньовенно краплино з швидкістю 2-3 мл/хв. Швидкість інфузії контролювалась автоматичним приладом Syringe PAMP TERUMO – TE 339 (Terumo Corporation, Японія).

Під час проведення ТМСК ПК контролювали виникнення імовірних алергічних та анафілактичних ускладнень. Причиною цих ускладнень вважається наявність в клітинному препараті чужорідних білків донора та лейкоаглютинуючих антитіл донора з нейтрофілами реципієнта. Клінічно ускладнення ТМСК ПК можуть проявлятися тахі-брадікардією, гіпо- або гіпертензією, відчуттям стиснення у грудях, спастичними болями в животі тощо. Моніторинг загального стану пацієнтів та загальної гемодинаміки проводився в умовах реанімації на модульному моніторі DRAGER Infinity Gamma XL (Dräger Medical AG & Co, Німеччина) протягом 2 годин. Контрольовані показники: ЕКГ у другому стандартному відведенні,

вимірювання АТ кожні 30 хвилин, пульсоксиметрія (визначення SpO<sub>2</sub>). Вихідна ЧСС була  $72,5 \pm 5,2$  уд/хв, рівень САТ –  $108,5 \pm 7,2$  мм.рт.ст., а SpO<sub>2</sub> –  $96,5 \pm 2\%$ . За час спостереження ускладнень зареєстровано не було. Через одну годину після ТМСК ПК середня ЧСС складала  $78,5 \pm 3,2$  уд/хв, середній САТ -  $105,5 \pm 5,2$  мм.рт.ст., середня SpO<sub>2</sub> -  $96 \pm 2\%$ , а через дві години:  $76,5 \pm 3,5$  уд/хв, САТ –  $110,5 \pm 5,5$  мм.рт.ст., SpO<sub>2</sub> –  $97 \pm 2\%$  відповідно. Збільшення ЧСС і АТ можна віднести до фізіологічної стресової реакції пацієнтів при проведенні ТМСК ПК в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії.

#### **3.4. Короткострокові (1, 3 місяці) результати трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

Через 1 місяць після ТМСК ПК результати оцінки толерантності до фізичного навантаження з 6-хвилинної ходьбою продемонстрували, що середня відстань, яку змогли пройти хворі за 6 хвилин становила  $272,0 \pm 70,7$  м (від 10 до 336). Скарги на прояви СН у спокої залишались у 2 хворих. У 10 інших пацієнтів (55,6%) пройдена середня дистанція становила менше 300 м, відмічалась задишка і серцебиття при мінімальному фізичному навантаженні та при самообслуговуванні, що відповідало III ФК СН по NYHA. Решта 6 хворих (33,3%) за 6 хвилин долали більше 300 м та могли виконувати повсякденний обсяг роботи без скарг на симптоми СН, хоча задишка з'являлася при збільшенні фізичного навантаження, що зумовило віднесення їх до II ФК СН по NYHA.

При визначенні біохімічних маркерів СН встановлено, що рівень NT-proBNP залишався підвищеним та становив  $2300,7 \pm 403,0$  пг/мл (від 1700 до 2800). Розрахунковий ризик смерті від захворювань ССС через 1 місяць після ТМСК ПК зменшився і становив: однорічної –  $8,9 \pm 6,0\%$  (від 2 до 20%), а трирічної –  $24,9 \pm 9,9\%$  (від 15 до 48%).

Через 1 місяць після ТМСК ПК у 1 хворого набряковий синдром зберігався в зв'язку з порушенням рекомендацій щодо прийому сечогінних

засобів та потребував двократного внутрішньовенного введення фуросеміду в дозі 120 мг з подальшою комбінованою терапією (верошпірон 50 мг/добу та фуросемід 80 мг щодня). У одного хворого було зареєстровано наростання вираженості набрякового синдрому на фоні прогресування проявів СН і йому було призначено фуросемід в дозі 160 мг/добу та верошпірон 50 мг/добу. У решти пацієнтів клінічних ознак набрякового синдрому виявлено не було і призначена раніше сечогінна терапія була ефективною, тому її було продовжено (4 хворих отримували фуросемід 40 мг/добу, 3 – фуросемід 40 мг 1 раз на дві доби, 1 хворий – фуросемід 40 мг 1 раз на 3-4 дні і ще 3 хворих – фуросемід 40 мг 1 раз на тиждень; верошпірон 6 хворих отримували в дозі 25 мг/добу, 5 – в дозі 50 мг/день і 1 – 100 мг/добу). Через 1 місяць після ТМСК ПК в основній групі підвищилась ШКФ (до  $83,3 \pm 19,4$  мл/хв; розбіжності з станом до ТМСК ПК були статистично незначущі:  $p=0,06$ ).

Через 1 місяць після ТМСК ПК бета-адреноблокатори були призначені 17 хворим: бісопролол в дозі 1,25 мг/добу - 4 пацієнтам, в дозі 2,5 мг/добу – 5 пацієнтам, в дозі 5 мг/добу – 3 хворим; карведілол в дозі 3,125 мг/добу було призначено 2 хворим, в дозі 6,25 мг/добу – 2 хворим і в дозі 12,5 мг – 3 реципієнтам СК. ІАПФ отримували 7 хворих (6 пацієнтів – раміприл 2,5 мг/добу, 1 пацієнт – каптоприл 6,25 мг/добу)

Таким чином, через 1 місяць після ТМСК ПК відзначалось покращення загального стану реципієнтів, в порівнянні з вихідним станом. Реєструвалось збільшення толерантності хворих до фізичного навантаження та зменшення ФК СН по NYHA. Також, через 1 місяць після ТМСК ПК знизився рівень біохімічних маркерів СН та розрахунковий ризик смерті від захворювань ССС. Через 1 місяць після ТМСК ПК, при відносно стабільних дозах медикаментозних препаратів, було зареєстровано деяку позитивну динаміку зменшення проявів СН. Це дозволило підвищити дози бета-адреноблокаторів до цільових терапевтичних доз, а дози сечогінних препаратів суттєво знизити. Прогресування стадії СН по класифікації Василенко-Стражеско зареєстровано не було.

Через 3 місяці після ТМСК ПК під час тесту із 6-хвилинною ходьбою середня пройдена відстань становила  $357,1 \pm 44,4$  м (від 304 до 420). В тому числі, у 6 пацієнтів (33,3%) пройдена відстань становила менше 300 м, зберігалась задишка при самообслуговуванні, що відповідало III ФК СН по NYHA. У решти 12 (66,7%) – перевищувала 300 м. Хворі виконували незначні фізичні навантаження та повсякденний обсяг роботи без скарг на СН, задишка та серцебиття у цих хворих з'являлась при виконанні «звичних» фізичних навантажень, що дало підставу віднести їх до II ФК СН по NYHA.

Рівень NT-проBNP зменшився через 3 місяці спостереження до  $1726,7 \pm 432,1$  пг/мл (від 1200 до 2750). Зменшення рівню маркеру СН може бути обумовлене покращенням гемодинаміки лівих відділів серця, що призвело до зменшення враженості симптомів СН.

Розрахунковий ризик однорічної смерті після ТМСК ПК зменшився: до кінця 3 місяця до  $8,4 \pm 5,6\%$  (від 2 до 19%). Ризик трирічної смертності знизився до  $20,1 \pm 10,2\%$  (від 9 до 41%).

Через 3 місяці після ТМСК ПК набряковий синдром було зареєстровано тільки у 1 хворого, який порушував призначену медикаментозну терапію. Даний хворий потребував форсованого діурезу і отримував двократно внутрішньовенно фуросемід в дозі 120 мг/день з подальшим прийомом таблетованого фуросеміду (80 мг/добу) і верошпірону (50 мг/добу). Всі інші хворі отримували фуросемід (2 хворих – 40 мг/добу; 6 хворих – 40 мг кожні 2 доби; 1 – 40 мг кожні 3-4 доби і 4 хворих – 40 мг 1 раз на тиждень) та верошпірон (3 хворих – 12,5 мг/добу; 6 – 25 мг/добу; 4 – 50 мг/добу і 2 – 100 мг/добу) в підтримуючих дозах. Через 3 місяці після ТМСК ПК ШКФ була вищою, в порівнянні з похідним станом ( $81,6 \pm 19,0$  мл/хв), але ці відмінності були статистично незначущі ( $p=0,14$ ).

Через 3 місяці після ТМСК ПК продовжувалась терапія ХСН бета-адреноблокаторами та ІАПФ: хворі отримували бісопрол (3 пацієнта – 5 мг/добу; 7 – 2,5 мг/добу; 4 – 1,25 мг на добу) та карведілол (2 пацієнта – 3,125 мг на добу; 2 – 9,375 мг/добу; інші 2 – 12,5 мг/добу). ІАПФ були

призначені 9 реципієнтам СК під контролем АТ (5 пацієнтів отримували раміприл 2,5 мг/добу, інші 3 пацієнта – раміприл 1,25 мг/добу і 1 пацієнт – каптоприл 6,25 мг/добу). Таким чином, через 3 місяці після ТМСК ПК у пацієнтів, що дотримувались призначеної медикаментозної терапії, набрякового синдрому виявлено не було, що дозволило дещо зменшити агресивність діуретичної терапії. Дози бета-адреноблокаторів та ІАПФ залишались на сталому рівні, що могло свідчити про відсутність прогресування ФК та СН.

Отже, через 3 місяці після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом, хворі відмічали збільшення толерантності до фізичного навантаження, що характеризувало зменшення ФК СН. 12 хворих (66,7%) стали здатними до самообслуговування і виконували мінімальні фізичні навантаження без проявів СН. У 5 пацієнтів залишались обмеження мінімальних фізичних навантажень в зв'язку з проявами СН. В групі пацієнтів значно знизився ризик смерті від захворювань ССС. Компенсація проявів СН дозволила досягти цільового терапевтичного рівня дози бета-адреноблокаторів та ІАПФ і зменшити дозу сечогінних препаратів.

При оцінці ЯЖ хворих з СН за допомогою анкети SF-36 були виявлені зміни як ФКЗ так і ПКЗ (табл. 3.5).



Таблиця 3.5.

**Показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я у пацієнтів з СН після ТМСК ПК за результатами анкет SF-36 та MLHFQ**

Показники компонентів здоров'я	Через 1 місяць після ТМСК ПК n=18			Через 3 місяці після ТМСК ПК n=18		
	М ± m	діапазон	p*	М ± m	діапазон	p*
Фізичне функціонування (PF),%	32,2 ± 8,3	15-55	< 0,05	63,6 ± 7,0	50-80	< 0,05
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP),%	30,3 ± 9,3	0-50	< 0,05	54,2 ± 13,1	25-100	< 0,05
Інтенсивність тілесного болю (BP),%	32,5 ± 6,3	20-50	< 0,05	53,9 ± 8,3	30-70	< 0,05
Загальний стан здоров'я (GH),%	28,9 ± 6,2	15-55	< 0,05	46,2 ± 5,5	26-60	< 0,05
Життєва активність (VT),%	31,1 ± 6,6	20-55	< 0,05	51,7 ± 6,1	35-75	< 0,05
Рівень соціального функціонування (SF),%	27,4 ± 6,5	12,5-37,5	= 0,045	44,4 ± 5,1	25-50	< 0,05
Рівень рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE),%	36,8 ± 15,1	0-66,6	< 0,05	61,1 ± 15,8	33,3-100	< 0,05
Психічне здоров'я (MH),%	30,6 ± 2,6	24-40	< 0,05	48,9 ± 6,3	28-64	< 0,05
ЯЖ за анкетною MLHFQ, кількість білів із 105	38,6 ± 9,3	14-82	= 0,015	28,1 ± 7,4	3-50	< 0,05

*Примітка.* p\* – статистичні відмінності з похідним станом до ТМСК ПК

Як видно з табл. 3.5, через 1 місяць після ТМСК ПК зареєстровано покращення ФКЗ до  $35,5 \pm 3,9\%$  (діапазон 26,8-42,7). Вірогідність відмінностей з вихідним станом була достовірною ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці

після ТМСК ПК було встановлено подальше покращення до  $47,9 \pm 5,3\%$  (діапазон від 35,2 до 58,5). Відмінності, в порівнянні з вихідним станом, були вірогідними ( $p < 0,05$ ). Покращення ФКЗ було обумовлено покращенням всіх його складових: PF, RP, VP та GH.

PF у хворих з СН покращився: через 1 місяць після ТМСК ПК всі хворі стали здатними до самообслуговування, хоча 22,2% ще відчували певні труднощі при цьому. Покращення PF через 3 міс. досягнуто збільшенням толерантності навіть до важкого фізичного навантаження. Всі реципієнти МСК ПК через 3 місяці після трансплантації стали спроможними піднятися пішки на один проліт, а 77,8% – на декілька. Відстань більше одного кілометра долали всі хворі, а 50% з них могли пройти і декілька кварталів.

Через 1 місяць після ТМСК ПК показник RP збільшився, що було зумовлено збільшенням толерантності до роботи та зменшенням труднощів при її виконанні. Через 3 місяці після ТМСК ПК зареєстровано суттєве підвищення RP, що значно перевищувало його рівень до ТМСК ПК. Фізичний стан пацієнтів через 3 місяці після ТМСК ПК дозволив виконувати більші об'єми роботи при менших зусиллях.

Через 1 місяць після ТМСК ПК збільшення показника VP свідчило про зменшення відчуття болю, що супроводжувало повсякденну діяльність хворих. Через 3 місяці після ТМСК ПК подальше зменшення больового синдрому призвело до суттєвого покращення ЯЖ хворих з СН.

Через 1 місяць після ТМСК ПК зареєстровано незначне покращення показнику GH. Можна припустити, що незначне покращення фізичного стану хворих та зменшення проявів СН призвело до більшої вдоволеності своїм станом здоров'я та вірою в перспективність лікування. Через 3 місяці після ТМСК ПК прогресуюче покращення GH могло свідчити про подальше суттєве зменшення симптомів СН.

В ході дослідження встановлено, що пацієнти після ТМСК ПК відмічали суб'єктивне покращення ПКЗ. Через 1 місяць після ТМСК ПК зареєстровано несуттєве покращення ПКЗ до  $31,3 \pm 4,1\%$  (діапазон 24,5-37,5).

Вірогідність відмінностей з вихідним станом була достовірною ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці після ТМСК ПК було встановлено збільшення ПКЗ до  $38,8 \pm 4,7$  (діапазон від 28,5 до 46,0). Відмінності, в порівнянні з вихідним станом, також були вірогідними ( $p < 0,05$ ). Покращення ПКЗ було зумовлено покращенням всіх його складових: VT, SF, RE та МН.

Через 1 місяць після ТМСК ПК середня оцінка VT хворими підвищилась. Вірогідно, таке підвищення оцінки VT було досягнуте завдяки покращенню фізичного стану хворих. Через 3 місяці після ТМСК ПК зареєстроване суттєве збільшення показника VT, в порівнянні з вихідним станом. Оцінка VT через 3 місяці переконливо свідчить про те, що власний фізичний стан через 3 місяці після ТМСК ПК суб'єктивно сприймався хворими набагато краще. Пацієнти відчували себе більш енергійними та відмічали зменшення відчуття втоми.

Через 1 місяць після ТМСК ПК суттєвих змін показника рівню SF зареєстровано не було. Враховуючи суб'єктивне покращення ФКЗ та багатьох психологічних аспектів, відсутність вираженої динаміки показника SF, вірогідно, свідчить про те, що через 1 міс після ТМСК ПК зміна стану ще недостатня для покращення соціального функціонування хворих. Проте, через 3 місяці після ТМСК ПК показник SF суттєво збільшився, в порівнянні з вихідним станом. Це вказує на збільшення соціальної активності хворих та значне покращення їх фізичного і емоційного стану.

Через 1 місяць після ТМСК ПК рівень RE збільшився. Через 3 місяці після ТМСК ПК рівень RE ще суттєво збільшився. Значний приріст показника RE, вірогідно, означав, що на третьому місяці після ТМСК ПК емоційний стан пацієнтів покращувався на стільки, що вони могли виконувати значну частину своєї повсякденної роботи, незначно обмежуючи час її виконання та майже без зміни якості виконання.

Таким чином, результати аналізу ЯЖ у пацієнтів за анкетною SF-36 довели ефективність ТМСК ПК у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда. На етапі дослідження «1 місяць після ТМСК ПК»

zareєстрована достовірна тенденція до покращення більшості досліджуваних параметрів, а через 3 місяці – зафіксована статистично значуща різниця з похідним станом.

Використання хворобо-специфічної оцінки ЯЖ хворих по анкеті MLHFQ дозволило встановити покращення ЯЖ. На діаграмі (рис. 3.1) наглядно зображено динаміку бальної оцінки складових ЯЖ, що визначались за анкетною MLHFQ.



Рисунок. 3.1. Динаміка складових оцінки ЯЖ за анкетною MLHFQ в період 1 – 3 міс. (0 – до ТМСК ПК, n=20; 1 – через 1 міс після ТМСК ПК, n=18; 3 – через 3 міс після ТМСК ПК, n=18)

Як видно з рис. 3.1, вже через 1 міс після ТМСК ПК середній бал групи по MLHFQ покращився та становив  $38,6 \pm 9,3$  (діапазон від 14 до 82). Відмінності від похідного стану були статистично вірогідні ( $p=0,015$ ). Зменшення середнього балу свідчить про покращення стану пацієнтів з СН.

Так, в порівнянні з вихідним станом, зменшилась вираженість втоми та необхідність відпочинку; підйом вгору, або хода по прямій дистанції були обмежені, проте в дещо меншій мірі, що було підтверджено покращенням ФК по NYHA. Необхідність знаходитись в лікарні та місячні видатки на ліки залишились на попередньому рівні. Несуттєво покращився психологічний стан пацієнтів – було відмічено позитивну динаміку вираженості симптомів, проте відсутність останніх не була зареєстрована протягом першого місяця після ТМСК ПК.

Через 3 місяці після ТМСК ПК середній бал групи пацієнтів по MLHFQ склав  $28,1 \pm 7,4$  (діапазон від 3 до 50). Відмінності з похідним станом були статистично вірогідними ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці після ТМСК ПК середній бал негативних оцінок зменшився на 44%, що свідчить про значне покращення ЯЖ хворих. Зменшення середнього балу було досягнуто суттєвим збільшенням фізичних та психологічних можливостей реципієнтів СК.

Так, необхідність у відпочинку протягом дня потребували тільки 22,2% хворих. Значних обмежень в ході по прямій дистанції та при підйомі вгору зареєстровано не було, проте в незначній мірі обмеження відчували 27,7% хворих. Обмеження під час роботи зберігались у 55,6% хворих, проте вони були незначними. Комунікативні можливості значно розширились: хворі не відмічали жодних труднощів у взаємовідносинах, обмеження можливості заробітку було зареєстровано тільки у 16,6%, а обмеження статевого життя було несуттєвим у 55,6% хворих. Значне покращення психологічного здоров'я виявлено у всієї групи пацієнтів з СН. Так, несуттєві депресії були зареєстровані у 16,6% хворих, деяке відчуття безпорадності було зареєстроване у 33,3% пацієнтів, а невиражене відчуття себе тягарем для родини відмічали 66,6% реципієнтів СК.

Варто зазначити, що 66,6% пацієнтів взагалі не потребували знаходження в стаціонарі впродовж останнього місяця, а інші 33,3% зверталися до лікарні виключно з приводу незначної корекції схем

фармакологічного лікування. Заслуговує на увагу той факт, що протягом 3 місяців з моменту початку клітинної терапії видатки хворих на ліки не змінилися. Цей факт може непрямо свідчити про необхідність постійної медикаментозної терапії хворих з СН. Отже, вірогідно, клітинна терапія може бути ефективним доповненням фармакологічних схем лікування хворих з СН, проте не замінює їх.

Відмінність отриманих результатів анкет MLHFQ та SF-36 полягала лише більшою можливістю деталізації проблеми СН при методиці SF-36 (див. табл. 3.5). На противагу слід зазначити, що заповнення анкети MLHFQ викликало меншу необхідність додаткових пояснень пацієнтам.

В короткострокові терміни після ТМСК ПК була зареєстрована позитивна динаміка основних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та показників скорочення міокарда, в порівнянні з вихідним станом (табл. 3.6). Причому, якщо через 1 місяць зміни досліджуваних параметрів були несуттєві, то через 3 місяця після ТМСК ПК покращення низки показників, в порівнянні з рівнем вихідного стану, було статистично вірогідним. Це могло об'єктивно свідчити про покращення функції ЛШ. Як видно з табл. 3.6, найбільш вагомими змінами зареєстровані для показників систолічної функції ЛШ. При аналізі змін сегментарного скорочення було зареєстровано зменшення кількості сегментів з суттєвими порушеннями скоротливості міокарда (табл. 3.6): через 1 місяць після ТМСК ПК ІЛС, в порівнянні з похідним станом, знизився на 3,0% ( $p = 0,42$ ), а через 3 місяця – на 9,4% ( $p = 0,135$ ). Як видно з таблиці 3.6, покращення ІЛС на 3 місяці спостереження відбулося переважно за рахунок базальних та середніх сегментів, оскільки на апікальному рівні розташовувались зони з незворотними аневризматичними змінами. В базальних та середніх рівнях середня кількість сегментів з нормокінезом збільшилась з 4,45 (до ТМСК ПК) до 5,56 – через 1 місяць та до 6,00 – через 3 місяці після ТМСК ПК. При цьому кількість сегментів з гіпокінезом скоротилась з 5,75 до 4,44 та до 4,28 в короткострокові (1 та 3 місяці відповідно) терміни спостереження; з

акінезом – з 1,80 до 1,72 до кінця 3 місяця спостереження. Таким чином, ТМСК ПК в комплексі консервативного лікування ХСН дозволила суттєво покращити показники внутрішньосерцевої гемодинаміки та скоротливої здатності міокарда протягом всього короткострокового (1–3 місяці) періоду спостереження.

Таблиця 3.6.

**ЕхоКГ показники систолічної та діастолічної функції ЛШ в  
короткострокові терміни після ТМСК ПК (n=18)**

Показник	Через 1міс.		Через 3 міс	
	М ± m діапазон	% від похідного стану, р*	М ± m діапазон	% від похідного стану, р*
Фракція викиду лівого шлуночка	25,3 ± 4,5% (від 15 до 37)	+ 2,0% 0,36	31,6 ± 4,8% (від 18 до 42)	+ 27,4% < 0,05
Ударний індекс	25,9 ± 5,2 мл/м <sup>2</sup> (від 15 до 41)	-1,2% 0,25	32,1 ± 5,9 мл/м <sup>2</sup> (від 20 до 53)	+ 22,5% < 0,05
Кінцево- систолічний індекс	78,5 ± 16,1 мл/м <sup>2</sup> (від 57 до 149)	-1,5% 0,31	71,1 ± 17,1 мл/м <sup>2</sup> (від 52 до 165)	-10,8%, 0,48
Кінцево- діастолічний індекс	104,3 ± 17,6 мл/м <sup>2</sup> (від 76 до 180)	-1,5% 0,26	103,2 ± 19,0 мл/м <sup>2</sup> (від 76 до 201)	-26,0% 0,13
ЛІС базальних та середніх сегментів	2,02 ± 0,41 (від 1,17 до 2,67)	-3,0% 0,42	1,74 ± 0,39 (від 1,0 до 2,58).	-9,4% 0,135
ЛІС апікальних сегментів	3,71 ± 0,73 (від 2,0 до 5,0)	+ 2,9% 0,08	3,96 ± 0,65 (від 2,0 до 5,0)	-1,8% 0,24
Показник e' (см/с)	9,3 ± 1,5 (від 7,2 до 12,9)	+ 9,6% 0,018	10,2 ± 1,3 (від 5,9 до 13,0)	+ 18,7% < 0,05
Співвідношення Е/А	1,6 ± 0,2 (від 1 до 2)	- 1,1% 0,39	1,7 ± 0,2 (від 1,1 до 2,1)	+ 4,5% 0,08
Співвідношення Е/e'	8,8 ± 1,5 (від 4,4 до 15,5)	-15,4 0,03	9,1 ± 1,5 (від 4,8 до 14,9)	-10,2% 0,01

*Примітка.* e' – Ранньодіастолічна швидкість руху мітрального кільця; Е – Пікова швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ; А – Пікова швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ; р\* – Статистичні розбіжності з похідним станом

Через 1 місяць після ТМСК ПК зберігалась ЕхоКГ картина діастолічної дисфункції. Показник E/A суттєво не змінювався протягом короткострокового терміну спостереження, а максимальне його збільшення не перевищувало 7% від похідного стану і спостерігалось в кінці 3 місяця. Для показника e' було зареєстровано суттєве збільшення ( $p < 0,05$ ) значень, відносно вихідного стану, до нормальних величин вже до кінця 1 місяця спостереження, яке зберігалось до кінця короткострокового терміну спостереження (див. табл. 3.6). Співвідношення E/e' до кінця 1 місяця спостереження зменшилось на 15,4%, відносно похідного стану ( $p < 0,05$ ), і відповідало нормальним значенням. До кінця 3 місяця спостереження значення вищезгаданого показника відрізнялось на 10% від похідних величин (див. табл. 3.6). Отже, незважаючи на коливання показників діастолоїчної дисфункції, особливо, в короткостроковому терміні спостереження покращення діастолоїчної функції серця при комплексній оцінці її динаміки не було переконливим.

Суттєвих змін ступеня мітральної регургітації та регургітації на тристулковому клапані за весь період спостереження у більшості пацієнтів зареєстровано не було. Деяке покращення функції атріовентрикулярних клапанів через 3 місяці після ТМСК ПК, імовірно, зумовлено частковим відновленням геометрії камер серця та покращенням сегментарної скоротливості міокарда.

Через 1 місяць після ТМСК ПК легенева гіпертензія реєструвалась у 50% хворих, через 3 місяці після ТМСК ПК безсимптомна легенева гіпертензія реєструвалась у 44,4% хворих. Середній тиск у ПП в кінці 1 місяця спостереження відповідав позначці  $11,0 \pm 1,7$  мм.рт.ст. (діапазон від 7 до 16), а середній систолічний тиск в ЛА -  $38,1 \pm 9,1$  мм.рт.ст. (діапазон від 23 до 59). До кінця 3 місяця спостереження зареєстровані такі зміни ЕхоКГ-показників: середній тиск в ПП становив  $10,7 \pm 1,4$  мм.рт.ст. (від 8 до 15), а



середнє значення систолічного тиску в ЛА -  $36,7 \pm 7,1$  мм.рт.ст. (від 25 до 54).

В короткострокові терміни спостереження венозний застій системи НПВ був значно виражений. Так, середній діаметр НПВ складав 20,1-20,2 мм, що становило від -1,5 до -1% від розміру до ТМСК ПК. Її середній колапс на вдиху становив 49,4-45,7%, що становило -16,1 та -24,0% від розміру до ТМСК ПК ( $p < 0,05$ ). Зареєстрована зміна ступеня колапсу НПВ на вдиху у деяких хворих, вірогідно, пояснювалась зменшенням об'єму циркулюючої крові внаслідок проведення сечогінної терапії.

### **3.5. Середньострокові (6-9 місяців) результати трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

Через 6 місяців після ТМСК ПК у всіх хворих було виявлено симптоми СН. Проте, в порівнянні з вихідним станом, симптоми СН були значно менш виражені, а толерантність до фізичного навантаження – суттєво вищою. За даними проби з 6-хвилинною ходьбою, яка використовувалась як стандартний навантажувальний тест, середня пройдена відстань в групі хворих становила  $376,4 \pm 55,5$  м (від 285 до 450). Двоє хворих (14%) не могли пройти відстань більше 300 метрів за 6 хв; навантажувальний тест супроводжувався у них задишкою, що потребувала зупинки, та серцебиттям. Вищезазначені результати стали підставою щоб віднести даний відсоток хворих до III ФК по NYHA. Інші 86% хворих проходили дистанцію більше 300 метрів, хоча у частини з них фізичне навантаження викликало помірну задишку, а у деяких – серцебиття. Вищевказане дало змогу віднести цих хворих до II ФК по NYHA. Клінічно дані хворі вільно переносили повсякденне помірне фізичне навантаження та були здатні до самообслуговування.

Об'єктивним підтвердженням вираженості СН слугував рівень NT-proBNP. Так на 6 місяці спостереження рівень NT-proBNP становив  $1198,6 \pm 396,3$  пг/мл (від 700 до 2300).

Через 6 місяців спостереження у одного хворого відмічався набряковий синдром через недотримання призначеної медикаментозної терапії. З огляду на це, йому було призначено двократно внутрішньовенно фуросемід в дозі 120 мг/добу з подальшою комбінованою терапією фуросеміду 80 мг/добу та верошпірону 50 мг/добу. У решти 93% пацієнтів набряків виявлено не було, тому їм було продовжено підтримуючу терапію фуросемідом (1 хворий – в дозі 40 мг/день; 2 хворих – 40 мг 1 раз на 2 дні; інші 2 хворих – 40 мг один раз на тиждень) та верошпіроном (1 хворий – 12,5 мг/добу; 8 – 25 мг/добу та 3 хворих – 50 мг/добу). Після корекції сечогінної терапії у всіх хворих було досягнуто баланс між спожитою та виділеною рідиною. Середні значення ШКФ на 6 місяці спостереження знизилась, в порівнянні з найкращими показниками на 1 місяці після ТМСК ПК, але залишались вищими ніж при похідному стані ( $76,1 \pm 13,5$  мг/хв).

З метою зменшення симптомів та стримування розвитку СН, а також з метою покращення прогнозу, всім хворим було продовжено призначення бета-адреноблокаторів та ІАПФ. Бета-адреноблокатори було призначено всім хворим (бісопролол в дозі 5 мг отримували 3 хворих; в дозі 2,5 мг – 7 хворих; в дозі 1,25 – 2; а також один пацієнт отримував карведілол в дозі 3,125 мг/добу і ще один – в дозі 12,5 мг/добу). З групи ІАПФ 4 хворим було призначено раміприл в дозі 2,5 мг/добу і одному пацієнту було призначено каптоприл 6,25 мг/добу.

Через 6 місяців після ТМСК ПК було встановлено зниження розрахункових ризиків MAGGIC, в порівнянні з похідним станом. Так, ризик 1-річної смерті від серцево-судинних захворювань складав  $6,2 \pm 4,5\%$  (від 2 до 19%), трирічної –  $15,8 \pm 8,9\%$  (від 6 до 36%). Зниження даних ризиків, в порівнянні з вихідним станом, вірогідно, обумовлене зменшенням ФК СН, прийомом бета-адреноблокаторів та ІАПФ, зниженням маси тіла внаслідок

оптимізації сечогінної терапії та дієти. Іншими причинами зменшення розрахункових ризиків стало зниження САТ, внаслідок оптимізації медикаментозної терапії та зниження концентрації креатиніну плазми крові, вірогідно, внаслідок прямої дії трансплантованих СК на супутню дисфункцію нирок.

Таким чином, через 6 місяців після ТМСК ПК випадків прогресування симптомів СН у хворих, що дотримувались медикаментозної терапії, зареєстровано не було. Агресивність сечогінної терапії, в порівнянні з вихідним станом, вдалось суттєво зменшити. Покращення клінічного стану у деяких хворих дозволило дещо збільшити переносимі дози бета-адреноблокаторів та ІАПФ.

Через 9 місяців після ТМСК ПК толерантність до фізичного навантаження була знижена. Однак, порівнюючи з вихідним станом, результати навантажувального тесту були значно кращими, ніж до ТМСК ПК. Так, середня пройдена за 6 хвилин відстань становила  $350,4 \pm 64,4$  м (від 260 до 430). Виражена симптоматика СН (задишка та серцебиття), яка виникла під час 6-хвилинної проби, у 5 (35,7%) пацієнтів не дала змогу подолати їм дистанцію більшу 300 м. Хоча, в стані спокою клінічних проявів СН у даних хворих виявлено не було. Такі результати проби з 6-хвилинною ходьбою свідчили на користь III ФК по NYHA. Решта 64,3% хворих проходили відстань більше 300 метрів та інколи скаржились на задишку. В стані спокою у даного відсотка хворих симптоматика СН не виникала. Вищезгадане стало підставою для віднесення цих пацієнтів до II ФК по NYHA. До кінця 9 місяця спостереження рівень NT-proBNP становив  $1367,1 \pm 381,1$  пг/мл (від 1000 до 2450).

Через 9 місяців після ТМСК ПК було зареєстровано суттєве покращення клінічного статусу пацієнтів, в порівнянні зі станом до ТМСК ПК. набряковий синдром було відмічено тільки у одного хворого, якому знову було призначено внутрішньовенно фуросемід 80 мг в комбінації з верошпіроном 50 мг. Решта хворих залишалась в компенсованому стані і

потребувала лише підтримуючої діуретичної терапії: 1 хворий отримував фуросемід в дозі 40 мг/добу, 3 хворих – в дозі 40 мг 1 раз на 2 доби і 4 хворих – в дозі 40 мг 1 раз на тиждень; верошпірон в дозі 12,5 мг отримував 1 пацієнт, в дозі 25 мг – 8 пацієнтів, в дозі 50 мг – 3. ШКФ майже не відрізнялась від рівня 6-го місяця спостереження після ТМСК ПК (середні значення ШКФ на 6 місяці спостереження знизилась, в порівнянні з найкращими показниками на 1 місяці після ТМСК ПК, але залишались вище ніж в похідному стані ( $76,8 \pm 8,2$  мг/хв).

Бета-адреноблокатори були призначені всім хворим, 13 з яких отримували бісопролол (3 хворих – в дозі 5 мг; 8 хворих – в дозі 2,5 мг; 2 пацієнтів – в дозі 1,25 мг), а 1 – карведілол в дозі 3,125 мг. ІАПФ отримували 6 хворих: 1 пацієнт – раміприл в дозі 5 мг, 2 пацієнта – в дозі 2,5 мг, інші 2 пацієнта – в дозі 1,25 мг і ще один хворий – каптоприл в дозі 3,125 мг.

Таким чином, через 9 місяців після ТМСК ПК зареєстровано суттєве покращення стану пацієнтів та толерантності до фізичного навантаження, в порівнянні з вихідним станом. Покращення стану підтверджувалось можливістю оптимізації медикаментозної терапії та зменшенням розрахункових ризиків смерті. Розрахунковий однорічний ризик смерті за шкалою MAGGIC до кінця 9 місяця спостереження становив  $6,9 \pm 4,6\%$  (від 2 до 20%), а трирічної –  $18,7 \pm 9,4\%$  (від 6 до 39%). Вищезгадані покращення, вірогідно, є наслідком покращення скоротливої здатності міокарда внаслідок ТМСК ПК.

Узагальнюючи результати середньострокових термінів спостереження після ТМСК ПК, можна констатувати, що у всіх хворих зареєстровано суттєве збільшення толерантності до фізичного навантаження та зменшення ФК СН по NYHA. Вищезгадане, вірогідно, обумовлене суттєвим покращенням гемодинаміки лівих відділів серця та компенсацією проявів СН внаслідок ТМСК ПК. Компенсація проявів СН, вірогідно, досягнута оптимальною корекцією медикаментозної терапії, що стало можливим тільки

після ТМСК ПК. В середньострокові терміни СН, що була рефрактерною до ТМСК ПК, піддавалась медикаментозній корекції і не було зареєстровано нових випадків прогресування симптомів СН. Агресивність сечогінної терапії вдалось зменшити, в порівнянні з вихідним станом. Толерантні дози бета-адреноблокаторів та ІАПФ залишались на майже сталому рівні і дані дози були достатніми для збереження компенсації СН.

В середньостроковому періоді спостереження, при використанні хворобо неспецифічної анкети SF-36 виявлено, що основні показники ФКЗ та ПКЗ хворих з СН зазнали суттєвих позитивних змін, в порівнянні з вихідним станом. Результати анкетування узагальнені в табл. 3.7 і табл. 3.8.

Таблиця 3.7.

**Показники складових фізичного компоненту здоров'я в середньостроковому періоді спостереження після ТМСК ПК (n=14)**

Показники фізичного компоненту здоров'я	Через 6 міс після ТМСК ПК			Через 9 міс після ТМСК ПК		
	М ± m	діапазон	p*	М ± m	діапазон	p*
Фізичне функціонування (PF),%	75,3 ± 11,3	25-90	< 0,05	61,4 ± 9,9	40-100	< 0,05
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP),%	66,1 ± 16,8	0-100	< 0,05	53,6 ± 14,4	0-100	< 0,05
Інтенсивність тілесного болю (BP),%	76,6 ± 9,5	50-100	< 0,05	64,3 ± 10,1	40-100	< 0,05
Загальний стан здоров'я (GH),%	61,7 ± 11,7	16,5-92	< 0,05	58,1 ± 7,1	40-82	< 0,05

p\* – достовірність відмінностей з похідним станом до ТМСК ПК

Як видно з представленої таблиці 3.7, складові інтегрального показника ФКЗ залишались зниженими як на 6, так і на 9 місяці спостереження після ТМСК ПК. Через 6 місяців після ТМСК ПК даний показник становив  $56,5 \pm 6,1\%$  (діапазон 41,6-63,1). Через 9 місяців після ТМСК ПК значення ФКЗ було  $51,3 \pm 5,9\%$  (діапазон від 42,9 до 67,2). Незважаючи на зниження

абсолютних значень ФКЗ та його компонентів від 100%, відносно вихідного стану, в середньостроковому періоді спостереження зареєстровано суттєве ( $p < 0,05$ ) покращення даного показника – на 79% та 62% до кінця 6 і 9 місяця відповідно. Встановлені негативні тенденції величини ФКЗ на проміжку часу 6-9 місяців не мали статистично вірогідних відмінностей між собою і були зумовлені, головним чином, змінами GH та RP пацієнтів, а також зменшенням показника BP.

Через 6 місяців після ТМСК ПК показник RF залишався зниженим, але був кращим, в порівнянні з вихідним станом. Це було обумовлене збільшенням толерантності хворих до важкого та помірного фізичного навантаження. Так, обмеження важкого фізичного навантаження відчували 50% хворих, а обмеження помірного – 35,7%. Всі хворі могли підніматися на декілька прольотів східцями. Всі хворі були в змозі пройти відстань більше 1 кілометра, а 50% хворих долали відстань в декілька кварталів. Через 9 місяців після ТМСК ПК зареєстровано обмеження важкого фізичного навантаження у 64,3% хворих. Можливість самообслуговування зберігалась у всіх хворих протягом середньострокового терміну спостереження. На етапі 9 місяців спостереження 71,4% хворих вільно піднімались східцями на один проліт і більше. Дистанцію більше 1 км долали 78,5% хворих, в тому числі 35,7% з яких могли пройти декілька кварталів.

На початку середньострокового терміну спостереження (6 місяців) показник RP був підвищений, в порівнянні зі станом до ТМСК ПК. Суттєве збільшення RP в середньостроковому періоді спостереження було обумовлене підвищенням толерантності до виконуваної роботи та зменшенням зусиль, необхідних для її виконання. Збільшення показника RP, як і показника RF, свідчило про покращення системної гемодинаміки після ТМСК ПК та можливістю хворих переносити більші об'єми фізичного навантаження.

Через 6 та 9 місяців після ТМСК ПК зростання показника BP, в порівнянні з похідним станом, свідчило про зменшення відчуття болю, що

виникало при повсякденній діяльності хворих, а отже – про збільшення комфорту та фізичного вдоволення власними діями.

Приріст складової ФКЗ, показника GH, після ТМСК ПК, вірогідно, обумовлений зменшенням, в порівнянні з вихідним станом, проявів СН, покращенням фізичного стану та впевненістю хворих в перспективності лікування.

Таким чином, в ході середньострокового терміну спостереження, відносно вихідного стану, відмічене значне збільшення толерантності до помірного і важкого фізичного навантаження та можливість повного самообслуговування хворих. Крім того, у хворих з СН значно зросла ефективність повсякденної роботи та зменшились зусилля на її виконання. Позитивна тенденція зареєстрована і для показника ВР. Суб'єктивна оцінка GH також значно збільшилась, в порівнянні з вихідним станом. Зазначені зміни, вірогідно, є наслідком покращення систолічної функції серця та зменшення проявів СН внаслідок ТМСК ПК; дані зміни мали відображення в інтегральному показнику «ФКЗ».

Покращення ПКЗ як інтегрального показника також обумовлене покращенням всіх його складових компонентів (див. табл. 3.8). Абсолютні значення ПКЗ в середньостроковому періоді спостереження були знижені. Проте, отримані результати були суттєво більшими, ніж до ТМСК ПК. Так, ПКЗ до кінця 6 місяця спостереження становив  $44,6 \pm 5,0\%$  (діапазон від 37,3 до 54,1), а до кінця 9 місяця –  $41,1 \pm 5,9\%$  (діапазон від 34,5 до 55,7). В порівнянні з вихідним станом, зареєстровано суттєве покращення ПКЗ до кінця 6 і 9 місяця спостереження: на 56% та 54% відповідно. Зареєстровані зміни значення ПКЗ вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись від похідного стану та не мали статистичних відмінностей при порівнянні етапу 6 та 9 місяців. Збільшення показника ПКЗ пояснюється збільшенням всіх його складових.

Таблиця 3.8.

**Показники психологічного компоненту здоров'я та його складових в середньостроковому періоді спостереження після ТМСК ПК (n=14)**

Показники психологічного компоненту здоров'я	Через 6 міс після ТМСК ПК			Через 9 міс після ТМСК ПК		
	М ± m	діапазон	p*	М ± m	діапазон	p*
Життєва активність (VT),%	68,2 ± 7,5	50-85	< 0,05	66,1 ± 6,4	50-80	< 0,05
Рівень соціального функціонування (SF),%	62,5 ± 9,8	37,5-100	< 0,05	58,1 ± 10,8	50-100	< 0,05
Рівень рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE),%	71,4 ± 19,2	0-100	< 0,05	69,0 ± 18,4	0-100	< 0,05
Психічне здоров'я (MH),%	60,6 ± 8,9	44-88	< 0,05	53,7 ± 9,6	32-84	< 0,05

*Примітка.* p\* - достовірність відмінностей, відносно вихідного стану до ТМСК ПК

Показник VT протягом середньострокового терміну спостереження значно збільшився. Суттєве збільшення показника VT, в порівнянні з його рівнем до ТМСК ПК, на нашу думку, опосередковано відображає адекватне покращення фізичного стану хворих та його суб'єктивне відчуття.

Через 6 та 9 місяців після ТМСК ПК показник SF значно збільшився. Суттєве збільшення рівня SF свідчить про нормальну взаємодію хворих в колективі та підвищення їх соціальної активності. Вищезазначене, вірогідно, є наслідком зменшення фізичного та емоційного дискомфорту, пов'язаного з проявами СН, та високою оцінкою свого рівня здоров'я, відносно оточуючих.

Через 6 і 9 місяців після ТМСК ПК рівень RE значно збільшився, відносно вихідного стану. Вищезазначене покращення показника RE в



середньострокові терміни спостереження означало, що хворі можуть виконати більшу частину своєї звичної роботи, ніж до ТМСК ПК. Крім того, хворі могли виконувати повсякденну роботу з меншими обмеженнями в часі, що виникали через фізичну та психологічну втому. До того ж, реципієнти СК відмічали збільшення якості своєї роботи, в порівнянні з вихідним станом.

Через 6 місяців після ТМСК ПК рівень МН зріс, в порівнянні з вихідним рівнем, як на 6 так і на 9 місяцях спостереження після ТМСК ПК. Збільшення самооцінки МН, в порівнянні з вихідним станом, вірогідно, свідчить про психологічне вдоволення пацієнтів своїм фізичним станом після проведення клітинної терапії.

Таким чином, в середньостроковому терміні спостереження зареєстроване значне покращення ПКЗ та всіх його складових, в порівнянні з вихідним станом. Так, відносно вихідного стану, суттєво збільшився показник VT, що виражалось у значному збільшенні тривалості та різноманітності виконуваних дій. Значне збільшення SF дозволило хворим підвищити вдоволеність своїм життям внаслідок кращої інтеграції в оточуючий колектив. Значимий приріст RE, відносно вихідного стану, дав змогу хворим виконувати необхідну та більшу повсякденну роботу із суттєво меншими емоційними навантаженнями. В середньостроковому терміні спостереження також зареєстровано виражене збільшення рівня МН, відносно початкового рівня, що показало сатисфакцію хворих своїм фізичним станом.

При аналізі ЯЖ за допомогою хворобо-специфічної анкети MLHFQ в середньостроковому періоді спостереження встановлено, що кількість негативних оцінок була знижена. Проте, незважаючи на вищезазначене, отримані результати свідчать про покращення стану хворих, в порівнянні з вихідним рівнем. Результати обстеження наведені на рис. 3.2, де довжина променів діаграми відповідає середньому балу зареєстрованих показників в основній групі хворих.



Рисунок. 3.2. Динаміка оцінки пунктів анкети MLHFQ хворими з СН в середньостроковому періоді після ТМСК ПК (0 – до ТМСК ПК, n=20; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

Як видно з наведеної діаграми, суттєвої різниці між даними анкетування на 6 і 9 місяці спостереження виявлено не було. Хоча, на 9 місяці спостереження, в порівнянні з 6 місяцем, була зареєстрована незначна негативна динаміка декількох показників анкети MLHFQ. Деяка відмінність між 6 і 9 місяцем спостереження була зареєстрована тільки в суб'єктивних труднощах при ході по прямій дистанції, або підйомі східцями та обмеженнями під час роботи, що на 9 місяці спостереження були більше виражені. Проте, слід зазначити, що протягом середньострокового періоду спостереження ЯЖ хворих за анкетною MLHFQ була суттєво більшою ніж до ТМСК ПК. Так, до кінця 6 місяця спостереження було зареєстроване значне збільшення ЯЖ хворих по анкеті MLHFQ, в порівнянні з вихідним станом. Середній бал за цією анкетною становив  $29,5 \pm 6,8$  (від 4 до 51), що було менше ніж до ТМСК ПК на 43%. До кінця 9 місяця спостереження середній

бал по MLHFQ склав  $31,4 \pm 9,9$  (від 7 до 59), що випереджало вихідний стан на 31%.

Покращення ЯЖ хворих по анкеті MLHFQ в середньостроковому терміні спостереження, в порівнянні з похідним станом, було обумовлене зменшенням проявів СН. Так, у всіх хворих на етапі 6-9 місяців спостереження в групі пацієнтів зменшились набряки стоп та гомілок, що вірогідно, було наслідком покращенням систолічної функції ЛШ та застосування терапевтичних доз сечогінних препаратів. Всі хворі відчували необхідність у відпочинку протягом дня, проте, в порівнянні з вихідним станом, необхідність була значно менше виражена і в 35,7% випадків не призводила до зупинки робочого процесу. Труднощі при ході по прямій дистанції або при підйомі східцями відчували всі хворі, проте дистанція, яку могли пройти хворі, або кількість пройдених східців до вимушеної зупинки зросла в групі пацієнтів від 3 до 5 разів, в порівнянні з вихідним станом. Обмеження під час роботи були значно менше виражені, ніж до ТМСК ПК, проте в 64,3% випадків хворим все ж таки було необхідно робити короткотривалі перерви. На обмеження тривалих поїздок не скаржився жоден хворий, хоча 50% відмічали суб'єктивну важкість таких заходів.

Порушення сну були відмічені у всіх хворих, проте суб'єктивна оцінка даних порушень за анкетною MLHFQ не відрізнялась від вихідного стану, що може непрямо свідчити про відсутність зв'язку між вираженістю СН та розладами сну. У всіх хворих через 6 місяців після ТМСК ПК відмічалось зниження труднощів у взаємовідносинах з оточуючими, що вірогідно, обумовлене значним покращенням загального стану пацієнтів.

Обмеження в заробітках було значно менш виражене ніж до ТМСК ПК, вірогідно, через суттєве збільшення толерантності до фізичного навантаження внаслідок ТМСК ПК. Обмеження відпочинку, занять спортом та статевого життя відчували 35,7% хворих, проте, відносно вихідного рівня, ці обмеження не призводили до відмови від вищевказаних занять.

Обмежуючої дієти дотримувались всі хворі, хоча не такої жорсткої, як до ТМСК ПК. Обмеження були регламентовані протоколами Європейського товариства кардіологів (ESC) з ведення пацієнтів із СН [184] та ІХС [186] і, в основному, були направлені на зменшення споживання солі, рідини, простих вуглеводів та корекцію способу життя.

Відчуття нестачі повітря турбувало всіх хворих тільки при значному фізичному навантаженні і не було відмічене в жодного пацієнта в стані спокою. В ході спостереження зареєстровано, що необхідність знаходження в лікарні, витрати на ліки та побічна дія ліків помітно зменшились, в порівнянні з похідним станом. Вищезазначене, вірогідно, обумовлене оптимізацією фармакологічного лікування, зменшенням доз сечогінних препаратів та досягненням цільової терапевтичної дози бета-адреноблокаторів. Оптимізація фармакологічної терапії, вірогідно, є наслідком ТМСК ПК і свідчить про оптимальне комплексне поєднання клітинної та фармакологічної терапії СН.

Психологічний стан хворих за даними анкети MLHFQ також зазнав значних позитивних змін в середньостроковому періоді спостереження. Так, такі відчуття як депресії, безпорадність, турбота та визнання себе тягарем для родини були майже не актуальні в групі хворих, що могло додатково свідчити про адекватний належний психологічний стан реципієнтів СК. Слід зазначити, що у всіх хворих відмічалось суттєве покращення пам'яті. Таке покращення могло бути обумовлене підвищенням психоемоційного стану та покращенням перфузії головного мозку, внаслідок збільшення скоротливої здатності міокарда та зменшення венозного застою в великому колі кровообігу.

Резюмуючи вищевказане, стосовно динаміки зміни оцінки ЯЖ, отриманої за допомогою хворобо-специфічної анкети MLHFQ, в середньостроковому періоді спостереження після ТМСК ПК встановлено, що ТМСК ПК в комплексі консервативного лікування призводить до зменшення проявів СН та часткового відновлення толерантності до будь-яких видів

фізичного навантаження, включаючи повсякденну роботу і самообслуговування. Покращення ЯЖ хворих також було обумовлено меншою потребою медичної підтримки (необхідність перебування в стаціонарі, витрати на ліки тощо).

В середньостроковому періоді спостереження у хворих після ТМСК ПК ЕхоКГ-ознаки СН зберігалися (табл. 3.9). Так, абсолютні значення середньої ФВ ЛШ на 6 та на 9 місяці спостереження були знижені і становили  $33,3 \pm 4,5\%$  (від 20,0 до 42,0) та  $32,7 \pm 4,9\%$  (від 25,0 до 53,0) відповідно. Одночасно, при порівняльному аналізі з показниками вихідного стану як на 6 місяці спостереження, так і в кінці 9 місяця встановлено збільшення ФВ (див. табл. 3.9). Збільшення ФВ, відносно вихідного рівня, було обумовлене, в основному, зниженням КСІ, значення якого зменшилось на 16%, в порівнянні з вихідним станом, до кінця 6 і 9 місяця спостереження. Значення КДІ змінювалось протягом всього періоду спостереження менш суттєво і, на нашу думку, не мало суттєвого впливу на ФВ, а максимальне його відхилення від початкового рівня в середньостроковому періоді становило 5,3%. В кінці 6 місяця спостереження було зареєстровано максимальне збільшення УІ (на 28%), відносно похідного стану, тоді як до кінця 9 місяця приріст УІ становив 22% (див. табл. 3.9).

**Внутрішньосерцева гемодинаміка та порушення локального скорочення ЛШ у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в середньострокові терміни спостереження після ТМСК ПК (n=14)**

Показник	Через 6 міс.		Через 9 міс	
	М ± m діапазон	% від похідного стану, p*	М ± m діапазон	% від похідного стану, p*
Фракція викиду лівого шлуночка	33,3 ± 4,5 (від 20,0 до 42,0)	+ 34,2% < 0,05	32,7 ± 4,9 (від 25,0 до 53,0)	+ 31,9% < 0,05
Ударний індекс	33,5 ± 6,3 (від 20,0 до 53,0)	+ 28,2% < 0,05	33,3 ± 7,5 (від 18,0 до 50,0)	+ 27,2% < 0,05
Кінцевий систоличний індекс	66,8 ± 8,4 (від 50,0 до 88,0)	-16,2% 0,05	67,0 ± 7,9 (від 52,0 до 85,0)	-15,9% < 0,05
Кінцевий діастолічний індекс	100,4 ± 11,1 (від 75,0 до 132,0)	-5,2% 0,064	100,3 ± 11,7 (від 74,0 до 132,0)	-5,3% 0,12
ІЛС базальних та середніх сегментів	1,86 ± 0,33 (від 1,00 до 2,58).	-11,6% 0,058	1,75 ± 0,35 (від 1,0 до 2,50).	-16,7% 0,06
ІЛС апікальних сегментів	3,82 ± 0,73 (від 1,50 до 5,0)	-2,9% 0,209	3,75 ± 0,71 (від 1,75 до 5,0)	-1,0% 0,069
Показник e' (см/с)	9,9 ± 1,2 (від 6,0 до 12,0)	+ 15,8% < 0,05	9,3 ± 0,9 (від 7,3 до 12,0)	+ 8,3% 0,048
Співвідношення E/A	1,7 ± 0,2 (від 1 до 2,1)	+ 4,7% 0,096	1,7 ± 0,2 (від 0,9 до 3,5)	+ 9,6% 0,109
Співвідношення E/e'	9,5 ± 1,3 (від 7,5 до 15,6)	-6,2% 0,350	9,6 ± 0,9 (від 7,8 до 13,6)	-4,7% 0,454

*Примітка.* e' – Ранньодіастолічна швидкість руху мітрального кільця; E – Пікова швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ; A – Пікова швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ; p\* – Статистичні розбіжності з похідним станом

Іншим показником відновлення систолічної функції була сегментарна скоротливість міокарда. ІЛС міокарда ЛШ становив 1,86 ± 0,33 та 1,75 ± 0,35 в кінці 6 та 9 місяця спостереження відповідно. Такі цифри свідчать про значне

покращення механічного скорочення міокарда в середньостроковому періоді спостереження, що зумовило покращення (зниження) ІЛС на 12% та 17% до кінця 6 і 9 місяця відповідно, в порівнянні з вихідним станом. Зниження темпів позитивної динаміки рівня ІЛС на 9 місяці, в порівнянні з 6 місяцем спостереження, було зумовлено негативною динамікою, яка спостерігалась у одного пацієнта. Це, імовірно, пояснюється перебігом основного захворювання, оскільки трансплантовані СК безпосередньо не впливають на першопричини розвитку СН.

Найбільш суттєва позитивна динаміка скоротливої здатності міокарда в середньострокові терміни, як і в короткострокові, була зареєстрована в базальних і медіальних сегментах ЛШ. Так кількість сегментів, що характеризувалась нормокінезом з 4,45 до ТМСК ПК збільшилась до 6,5 в кінці 6 місяця спостереження і до 7,14 – до кінця 9 місяця спостереження. Відповідно зменшилась середня кількість сегментів з гіпокінезом та акінезом з 5,75 та 1,80 перед ТМСК ПК до 3,71 та 1,79 – в кінці 6 місяця та до 3,22 і 1,64- в кінці 9-го місяця спостереження. Покращення сегментарної скоротливості, вірогідно, було обумовлене впливом трансплантованих СК на міокард ЛШ. Слід зазначити, що в апікальних сегментах ЛШ змін скоротливості, в порівнянні з похідним станом, в більшості спостережень не було відмічено. Вищезазначене зумовлено наявністю в зоні верхівкових сегментів ЛШ незворотних аневризматичних змін.

Діастолічна функція міокарда протягом середньострокового періоду спостереження також була знижена. Так, показник співвідношення пікових швидкостей відповідно раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (E/A) до кінця 6 місяця становив  $1,7 \pm 0,2$  (від 1,0 до 2,1), а до кінця 9 місяця спостереження –  $1,7 \pm 0,2$  (від 0,9 до 3,5). Значення показника E/A було в неінформативному діапазоні і, як бачимо з зазначених цифр, відхилення від похідного рівня до кінця 6 та 9 місяців спостереження було статистично несуттєвим.

Показник ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця ( $e'$ ) до кінця 6 місяця становив  $9,9 \pm 1,2$  см/с (від 6,0 до 12,0), а до кінця 9 місяця –  $9,3 \pm 0,9$  см/с (від 7,3 до 12,0), що випереджало вихідний стан на 4,7% та на 9,6% відповідно. Абсолютні значення показника на 6 місяці трактувались як норма, а до кінця 9 місяця спостереження свідчили про порушення релаксації стінок ЛШ.

Значення співвідношення швидкості ранньодіастолічного наповнення ЛШ до показника  $e'$  (показник  $E/e'$ ) до кінця 6 місяця спостереження відповідало  $9,5 \pm 1,3$  (від 7,5 до 15,6), а до кінця 9 місяця –  $9,6 \pm 0,9$  (від 7,8 до 13,6). Вищезгадані значення були менше, ніж до ТМСК ПК, проте знаходились в «сірому» діапазоні і не могли трактуватись однозначно.

За період середньострокового спостереження суттєвих змін умов кровотоку через серцеві клапани, в порівнянні з короткостроковим періодом спостережень, зареєстровано не було. Позитивні зміни, що відбулись в короткостроковому періоду, в порівнянні з похідним станом, зберігались.

Через 6 місяців після ТМСК ПК легенева гіпертензія зареєстрована у 44,4% хворих, при середньому тиску в ЛА –  $36,4 \pm 6,4$  (від 22 до 55). До кінця середньострокового терміну спостереження легенева гіпертензія зареєстрована у 50% спостережень, при середньому тиску в ЛА –  $35,3 \pm 6,7$  мм рт. ст. (від 24 до 60). Таким чином, зміни тиску в ЛА, в порівнянні з вихідним станом, були несуттєвими: відхилення середнього систолічного тиску в ЛА в основній групі хворих на 6 місяці становило -5,3%, а до кінця 9 місяця спостереження – -4,1%. Тиск в ПП в кінці 6-го місяця спостереження становив –  $10,3 \pm 1,7$  мм рт. ст. (від 7 до 15), а в кінці 9-го –  $10,1 \pm 1,9$  (від 7 до 16). Вищезазначені зміни у середньостроковому терміні спостереження були статистично не переконливими.

До кінця 6 місяця спостереження були зареєстровані такі ЕхоКГ–показники: середній діаметр НПВ становив  $18,9 \pm 2,6$  мм (від 14,0 до 26,8), її колапс на вдиху –  $45,1 \pm 9,0\%$  (від 30 до 73). Через 9 місяців після ТМСК ПК зареєстрована наступна ЕхоКГ–картина: середній діаметр НПВ –  $18,1 \pm 1,9$



мм (від 14,6 до 23,0), з колапсом на вдиху –  $53,6 \pm 4,1\%$  (від 40 до 64). З зазначених вище показників найбільш суттєві відмінності від похідного стану були зареєстровані лише для колапсу НПВ на вдиху в кінці 6 місяця спостереження -  $+25,1\%$  та в кінці 9-го місяця –  $+11,0\%$ . На даних етапах відмінності від похідного стану були вірогідні:  $p < 0,05$ . Це може опосередковано свідчити про зменшення явищ застою після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом. Найбільш вірогідно зазначені зміни були пов'язані з ефективною діуретичною терапією.

Таким чином, дані ЕхоКГ-обстеження свідчать про наявність позитивної динаміки покращення скоротливої здатності міокарда, відносно вихідного стану, в середньострокові терміни спостереження після ТМСК ПК. Покращення скоротливої здатності та систолічної функції міокарда, вірогідно, обумовлене впливом трансплантованих МСК ПК. Протягом всього середньострокового періоду спостереження реєструвалась невиражена діастолічна дисфункція. Проте, суттєвих відхилень показників від вихідного стану зареєстровано не було. Зареєстровані коливання параметрів НПВ (діаметр та колапс на вдиху) нами трактувались як наслідок зміни ОЦК внаслідок сечогінної терапії та зниження проявів СН. Крім того, результати обстеження можуть свідчити про несуттєве покращення гемодинаміки системи правого серця, як наслідок збільшення систолічної функції ЛШ після ТМСК ПК.

### **3.6. Порівняння з групою порівняння**

Загальний стан хворих в групі порівняння почав покращуватись вже з першого місяця спостереження з найкращими результатами на 3-6 місяці. Покращення стану хворих проявлялось у збільшенні толерантності до фізичного навантаження та, відповідно, у суттєвому зменшенні функціонального стану СН за NYHA: так до 1 місяця спостереження ФК зменшився з 3,2 (при вихідному стані) до 2,8, в кінці 3 і 6 місяця після ТМСК

ПК ФК становив 2,3 та 2,1 відповідно. Наприкінці 9 місяця спостереження ФК СН в основній групі становив 2,4, що не перевищувало максимальних позитивних значень за період спостереження (6 місяць), проте ФК в даній контрольній точці був суттєво кращим ніж до ТМСК ПК.

В групі порівняння на початку спостереження середній ФК СН відповідав 3,5 і мав тенденцію до погіршення. Суб'єктивно всі пацієнти відзначали зменшення толерантності до фізичного навантаження та зниження ЯЖ. Жодного випадку покращення ФК СН в основній групі хворих зареєстровано не було, що було додатковим підтвердженням наявності рефрактерної до медикаментозної терапії СН.

Провівши порівняльний аналіз показників скоротливої здатності міокарда, було виявлено, що показники скоротливої здатності в основній групі суттєво перевищували показники групи порівняння (рис. 3.3).

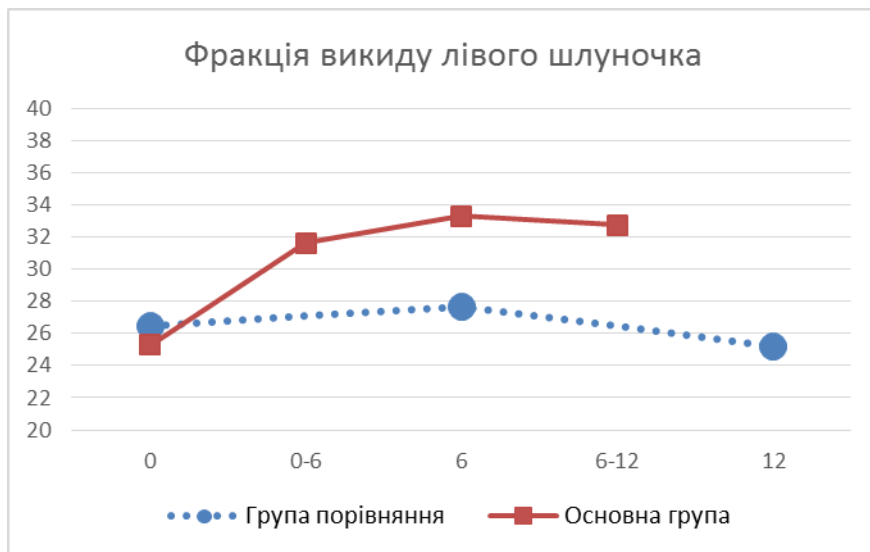


Рисунок 3.3. Залежність фракції викиду лівого шлуночка від часу спостереження в основній групі та групі порівняння.

Як видно з наведених графіків 3.3 та 3.4 ФВ ЛШ та УІ ЛШ в основній групі почала збільшуватись від 1 місяця спостереження і суттєво перевищували значення в групі порівняння протягом всього подальшого

терміну спостереження (для ФВ ЛШ  $p < 0,05$  при порівнянні на 6 місяці спостереження).

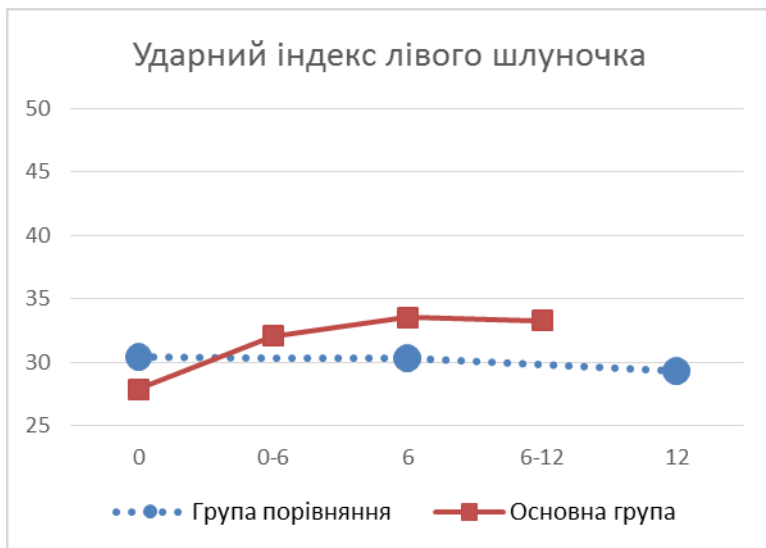


Рисунок 3.4. Зміни ударного індексу лівого шлуночка в основній групі та групі порівняння в залежності від терміну спостереження

Як видно з наведених рисунків 3.5 та 3.6, збільшення ФВ ЛШ було обумовлене зменшенням КСІ при відносно сталих значеннях КДІ.

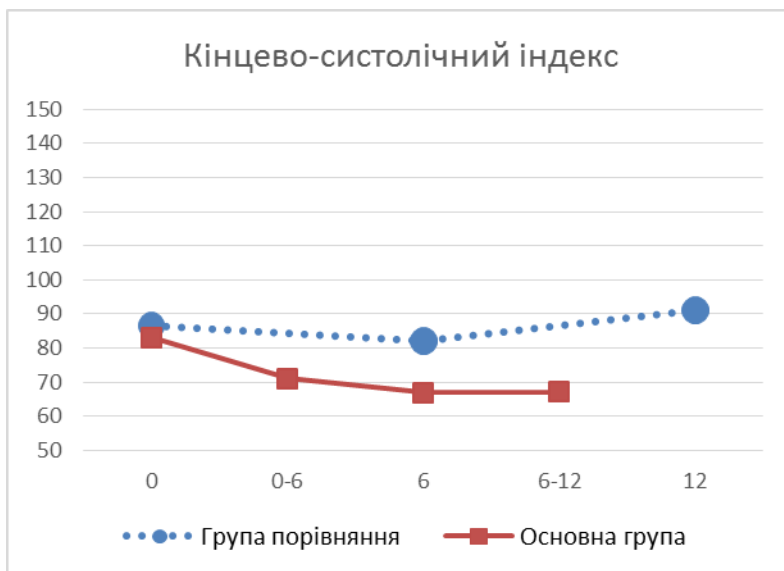


Рисунок 3.5. Зміни кінцево-сistolічного індексу в основній групі та групі порівняння в залежності від терміну спостереження

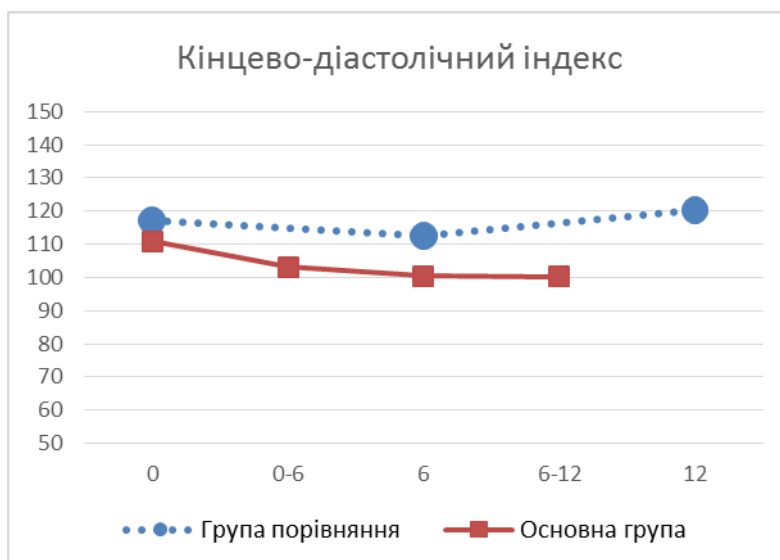


Рисунок 3.6. Зміни кінцево-діастолічного індексу в основній групі та групі порівняння в залежності від терміну спостереження

При порівнянні показників смертності в двох групах було встановлено, що на 3 місяці спостереження основній групі помер 1 хворий з 20, що склало 5%, в групі порівняння також помер 1 хворий з 26, що становило 3,8%. При контрольному обстеженні через 6 місяців спостереження в основній групі пацієнтів померло 2 пацієнта з 20, що склало 10%; в групі порівняння померло 5 хворих з 26, що відповідало 19,2%. На 9 місяці спостереження в основній групі смертність становила 15% (було зареєстровано 3 летальні випадки) при смертності в групі порівняння 38,5% (10 летальних випадків; n=26). Результати проведеного дослідження продемонстрували, що смертність на всіх етапах спостереження була значно нижчою в основній групі пацієнтів, яким в комплексі медикаментозного лікування проводили ТМСК ПК, в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували виключно медикаментозне лікування. Це може свідчити на користь суттєвого покращення виживаності хворих після ТМСК ПК у терміні спостереження до 9 місяців.

Таким чином, в ході аналізу результатів роботи було виявлено, що за основними досліджуваними параметрами, а саме: загальним станом, ФК СН, показниками скоротливої здатності міокарда та рівнем смертності в двох

групах ТМСК ПК призвела до покращення клінічного перебігу ХСН, толерантної до традиційних схем консервативного лікування.

### **3.7. Оцінка вірогідного розвитку специфічних ускладнень трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

З метою дослідження особливостей серцевого ритму у пацієнтів з СН та виявлення можливого негативного впливу ТМСК ПК на електрофізіологічні процеси в міокарді всім пацієнтам проводилось добовий моніторинг Холтер-ЕКГ у визначені терміни (до ТМСК ПК, в кінці 1, 3, 6 та 9 місяців). В ході дослідження встановлено, що основним водієм ритму у всіх пацієнтів був синусовий вузол на всіх етапах спостереження.

Середня ЧСС до ТМСК ПК становила  $69,0 \pm 7,8$  уд/хв. з коливаннями в діапазоні від 58 уд/хв до 83 уд/хв. Під час реєстрації Холтер-ЕКГ протягом доби у пацієнтів з рефрактерною СН були відзначені помірні коливання ЧСС. З одного боку такі коливання ЧСС можуть свідчити про дисбаланс вегетативної нервової системи та компенсаторну реакцію ССС при СН. З іншої сторони такі коливання ЧСС можуть відображати фізіологічну реакцію ССС хворих на мінімальне фізичне навантаження. Слід зазначити, що незважаючи на значне зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з рефрактерною СН, кількість періодів тахікардії протягом доби в середньому становила  $7,9 \pm 7,3$  (діапазон від 0 до 21). При цьому, середня тривалість епізодів тахікардії до ТМСК ПК становила  $17,7 \pm 32,2$  хв. з діапазоном від 0,05 до 10,8 хв. В ході аналізу морфології епізодів тахікардії за даними Холтер-ЕКГ було виявлено, що всі зазначені епізоди становить синусова тахікардія, яка зазвичай є фізіологічною реакцією серця на психоемоційне та фізичне навантаження. Вкрай великий діапазон значень пов'язаний з неоднорідністю групи спостереження по компенсації проявів СН до ТМСК ПК.

В короткострокові терміни спостереження відмінностей від похідного стану зареєстровано майже не було. Єдиною статистично значущою відмінністю від похідного стану було зростання через 1 місяць після ТМСК ПК відносної кількості часу синусової тахікардії. З нашої точки зору, збільшення тривалості даних епізодів може бути обумовлено збільшенням толерантності до фізичного навантаження (за даними проби з 6-хвилинною ходьбою) та відповідним підвищенням фізичної активності хворих. Коливання середньої ЧСС після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом, були статистично несуттєвими. Епізодів поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (*Torsade de pointes*) протягом всього періоду спостереження зареєстровано не було. Тенденції до подовження корегованого по ЧСС інтервалу QT (QTc) в післятрансплантаційному періоді виявлено не було. Випадків із збільшенням QTc більше 500 мс також не спостерігалось.

Епізодів брадикардії з ЧСС менше 40 уд/хв в короткострокові терміни спостереження та через 6 місяців після ТМСК ПК зареєстровано не було. Поодинокі епізоди брадикардії з ЧСС менше 40 уд/хв в кінці 9 місяця спостереження, виявлені в нічний час, не мали гемодинамічних наслідків та не були закономірними. Дані епізоди були віднесені нами до фізіологічного ритму і не мали клінічного значення. За весь період спостереження епізоди асистолії більше 1,5 с були поодинокими і не мали клінічних проявів.

При добовому моніторингу ЕКГ у всіх хворих було виявлено ШЕС на всіх етапах спостереження. Незважаючи на виражену СН зі зниженою скоротливою здатністю міокарда, загальна кількість ШЕС до ТМСК ПК суттєво не відрізнялась від рівня частоти реєстрації ШЕС в здоровій популяції. З нашої точки зору, вищезазначене, вірогідно, обумовлено впливом бета-адреноблокаторів, які пацієнти отримували тривалий час в комплексі стандартного консервативного лікування СН.

Незважаючи на невелику загальну кількість ШЕС в основній групі пацієнтів до ТМСК ПК, у частини пацієнтів було зареєстровано форми ШЕС, які несуть певний ризик розвитку фатальних аритмогенних наслідків (табл.

3.10). Так у 3 пацієнтів (15%) було зареєстровано групові ШЕС, що стало підставою до віднесення їх до V класу по Lown-Wolff; у 4 пацієнтів (20%) було зареєстровано мономорфні парні ШЕС, що відповідало IV А класу по Lown-Wolff; ще у 7 пацієнтів (35%) були політопні ШЕС (III клас по Lown-Wolff). У решти хворих (30%) реєструвались поодинокі мономорфні екстрасистоли, що зумовило їх віднесення до I класу по Lown-Wolff. Таким чином, до ТМСК ПК у 70% пацієнтів був підвищений ризик раптової серцевої смерті, пов'язаний з наявністю ШЕС високих градацій (клас III-V по Lown-Wolff). Для зменшення ШЕС хворим з підвищеним ризиком раптової смерті до ТМСК ПК було призначено аміодарон в дозі 400-600 мг/добу per os.

Таблиця 3.10.

**Розподіл кількості спостережень по класам Lown-Wolff в залежності від терміну спостереження до та після ТМСК ПК**

Клас Lown-Wolff	До ТМСК ПК n=20	Через 1міс. n=18	Через 3 міс n=18	Через 6 міс n=14	Через 9 міс n=14
I клас	6	9	13	13	10
II клас	—	—	—	—	—
III клас	7	5	3	—	3
VI а клас	4	2	1	—	—
IV б клас	—	1	1	1	1
V клас	3	1	—	—	—

Як видно з наведеної таблиці 3.10, в короткостроковому терміні спостереження (1-3 місяці) було зафіксовано зниження відносної кількості ШЕС високих градацій, що становлять підвищений ризик виникнення фатальних аритмологічних подій. Так, кількість хворих, що відповідала V класу Lown-Wolff, в порівнянні з вихідним станом, наприкінці 1 місяця спостереження була зареєстрована лише у 1 хворого, а на 3 місяці

спостереження жодного випадку ШЕС V класу виявлено не було. ШЕС IV Б класу по Lown-Wolff були зареєстровано у 1 хворого (5,6%) на 1 і на 3 місяці спостереження, що на нашу думку, пов'язано із порушенням призначеної медикаментозної терапії. ШЕС IV А класу по Lown-Wolff реєструвались у 2 (11,1%) хворих до кінця першого місяця спостереження і у 1 хворого (5,6%) до кінця 3 місяця. На 1 місяці спостереження політопні ШЕС було зареєстровано у 5 пацієнтів (27,8%), а до кінця 3 місяця спостереження – у 3 пацієнтів (16,7%), що відповідало III класу по Lown-Wolff. Решта хворих (50% і 72,2% на 1 та 3 місяці спостереження відповідно) мали поодинокі монотопні ШЕС і відносились до I класу по Lown-Wolff. Вищезазначене зменшення ектопічної активності в міокарді на 1 і 3 місяці спостереження, імовірно, було обумовлено відновленням мікроструктури міокарді внаслідок ТМСК ПК.

Через 6-9 місяців після ТМСК ПК зберігались виявлені позитивні тенденції зниження класу аритмогенних ризиків. В даному терміні лише один хворий (7,1%) мав 4 Б клас ШЕС по Lown-Wolff, що вірогідно було пов'язано із систематичними порушеннями призначеної консервативної терапії протягом всього періоду спостереження. Решта пацієнтів на 6 місяці спостереження відносились до I класу ШЕС по Lown-Wolff. На 9 місяці спостереження 3 (21,4%) хворих мали політопні ШЕС, що відповідало III класу по Lown-Wolff; решта пацієнтів (71,4%) відповідала першому класу.

Така картина може свідчити про суттєве зменшення ризику раптової серцевої смерті в групі пацієнтів з СН. Слід зазначити, що в кінці 9 місяця спостереження зареєстровано збільшення ШЕС, в порівнянні з 6 місяцем спостереження. Збільшення ектопічної активності може бути пов'язане з активацією симпато-адреналової системи як компенсаторної реакції на збільшення проявів СН у деяких пацієнтів. На користь компенсаторної активації симпато-адреналової системи також свідчить успішність застосування бета-адреноблокаторів, які були показані хворим з СН в середньостроковому терміні спостереження. Вищезазначене непрямо може



свідчити про гомогенізацію міокарда, зменшення мікроструктурних ушкоджень та зменшення напруження КМЦ внаслідок покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки після ТМСК ПК.

До ТМСК ПК клінічно значимих надшлуночкових порушень ритму зареєстровано не було. Через 1 місяць після ТМСК ПК надшлуночкові екстрасистоли були зареєстровані у всіх хворих. Однак, їх кількість, відносно загальної кількості комплексів QRS, у всіх хворих була менше 1% і не мала жодних клінічних наслідків. Пароксизмів надшлуночкової тахікардії, включаючи фібриляцію передсердь, в групі хворих виявлено не було. Подібна картина спостерігалась і на 3 місяці спостереження, де не було виявлено жодного значимого епізоду суправентрикулярного порушення ритму. У середньостроковому терміні спостереження також реєструвалась несуттєва кількість надшлуночкових екстрасистол з нестійкими пробіжками тахікардії. Слід зазначити, що клінічних чи гемодинамічних проявів надшлуночкових порушень ритму в жодного хворого відмічено не було. Таким чином, виявлені в процесі спостереження надшлуночкові порушення ритму не мали клінічного значення і були розцінені нами як варіант вікової норми і не повинні бути пов'язаними з ТМСК ПК.

Депресію сегмента ST  $> 1$  мм, що розцінювалась як ішемія міокарда, при добовому моніторингу Холтер-ЕКГ було виявлено у 50% хворих. Варто зазначити, що у 4 хворих зниження сегменту ST було зареєстровано і в нічний час. Така картина може свідчити про ішемічну етіологію СН в групі хворих. В короткостроковому терміні та на початку середньострокового терміну спостереження ішемічні зміни міокарда суттєво не відрізнялись від похідного стану. Проте, до кінця середньострокового терміну спостереження ЕКГ-ознаки ішемії міокарда (із максимальним зниженням ST до  $-4,2$  мм) виявлено у 72,2% реципієнтів СК. На нашу думку, вищезазначені ішемічні зміни характеризують типовий патофізіологічний перебіг ІХС і не можуть бути пов'язаними з проведенням клітинної терапії у даної категорії пацієнтів.

Таким чином ЕКГ картина у пацієнтів до ТМСК ПК характеризувалась порушеннями збудження, проведення та метаболізму в міокарді. Картина, що спостерігалась, була типовою для пацієнтів з хронічним ураженням серця, що супроводжується зниженою скоротливою здатністю міокарда та ХСН. В короткострокові та середньострокові терміни спостереження після ТМСК ПК внутрішньовенним шляхом ризику раптової аритмогенної смерті не зросли.

Виключенням з загальної групи спостереження був 1 пацієнт, у якого на 6-9 місяці спостереження було зареєстровано погіршення прогностичного класу ШЕС по Lown-Wolff. Слід зазначити, що для перебігу післятрансплантаційного періоду у даного хворого було характерне прогресування проявів СН, зниження ЯЖ та погіршення показників скоротливої здатності міокарда ЛШ. Крім того, даний пацієнт при кожному плановому обстеженні на етапі 1, 3, 6 та 9 місяця потребував госпіталізації для корекції консервативної терапії СН та форсованої діуретичної терапії у зв'язку з регулярним недотриманням рекомендацій щодо постійного прийому призначених препаратів.

В основній групі хворих негативних наслідків ТМСК ПК зареєстровано не було, що може свідчити про електрофізіологічну безпеку цього класу СК. Але при ТМСК ПК, з метою своєчасного виявлення порушень ритму та, при необхідності, призначення відповідної антиаритмічної терапії, проведення добового холтерівського ЕКГ-моніторингу повинно стати обов'язковим.

В зв'язку з наявністю даних деяких дослідників [188] щодо можливості прогресування ІХС після ТСК було проведено порівняльний аналіз клінічних ознак ІХС, ЕКГ-ознак ішемічних змін міокарда, а також змін зон акінезії та гіпокінезії ЛШ при ЕхоКГ до ТМСК ПК та в післятрансплантаційному періоді.

Після ТМСК ПК всі пацієнти відмічали збільшення толерантності до фізичного навантаження, зниження периферичних набряків та підвищення ЯЖ. Також було зареєстровано підвищення ефективності консервативної

терапії. Об'єктивних клінічних ознак прогресування ішеміїміокарда на жодному з етапів спостереження зареєстровано не було. Скарги на стенокардію в спокої або при фізичному навантаженні пацієнти не виявляли.

Для виявлення об'єктивних ознак ішеміїміокарда було проведено стандартну 12-канальну ЕКГ, за даними якої ознак актуальної ішеміїміокарда в групі хворих встановлено не було. У переважної більшості хворих було зареєстровано ЕКГ-ознаки перенесеного ІМ, які не мали негативної динаміки протягом всього терміну спостереження.

Для виявлення ішеміїміокарда під час повсякденного фізичного навантаження використовували холтерівський моніторинг ЕКГ із стандартним критерієм ішемічної події (правило 1-1-1, Shang SJ, Repine CJ, 1977; Cohn PE, Kannel WB, 1987). Жодних значущих ознак прогресування частоти та вираженості ішемічних подій зареєстровано не було.

За даними ЕхоКГ-аналізу сегментарної скоротливості, прогресування та розширення акінетичних, аневризматичних та гіпокінетичних зон виявлено не було, що відповідало клінічним даним та даним ЕКГ і Холтер-ЕКГ.

Виключенням став один пацієнт (пацієнт Б., чоловік 47 років), який через 8 місяців після ТМСК ПК виявив скарги на болі за грудиною, які він пов'язував з фізичним навантаженням (стенокардія напруги, 2 функціональний клас). В зв'язку із зазначеним, з метою визначення об'єктивних даних щодо прогресування стенотичних уражень КА та визначення подальшої тактики лікування, даному пацієнту було проведено КВГ в стандартних проекціях.

### **Клінічний випадок**

Під час проведення КВГ у пацієнта Б. встановлено: збалансований тип кровопостачання серця (задня міжшлуночкова гілка відходить від правої КА та огинаючої гілки лівої КА), зниження скоротливостіміокарда ЛШ (акінезія передньо-верхівкової зони, гіпо-акінезія базальної стінки); стентовані

сегменти КА в проксимальних сегментах передньої міжшлуночкової та огинаючої гілки лівої КА прохідні, ознак рестенозу немає (стентування елютінг-стеннтами за 4 роки до ТМСК ПК) (рис. 3.7)

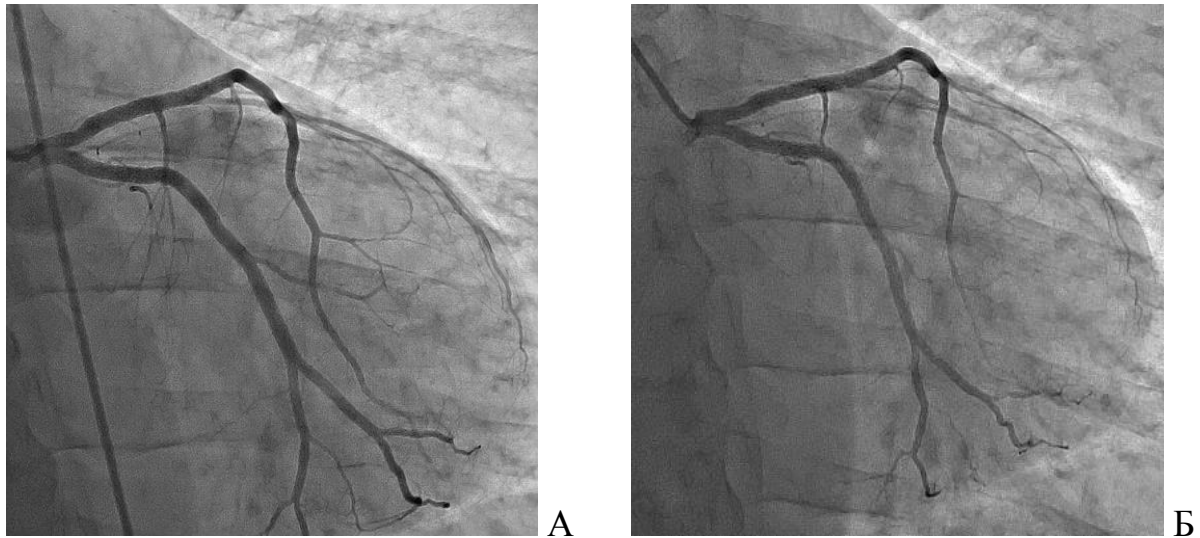


Рисунок 3.7. Ліва коронарна артерія. Каудальна проекція. А – до ТМСК ПК; Б – через 8,3 міс після ТМСК ПК

В прямій проекції (рис. 3.8) звід лівої КА без атеросклеротичних уражень. Стентовані сегменти в проксимальних сегментах передньої міжшлуночкової та огинаючої гілки лівої КА прохідні, ознак рестенозу немає. Атеросклеротичних уражень середніх і дистальних сегментів не виявлено. Стінки артерій без видимих атеросклеротичних уражень, заповнюються контрастом на всьому протязі. При порівняльному аналізі коронарограм лівої КА до і після ТМСК ПК негативних змін зареєстровано не було.

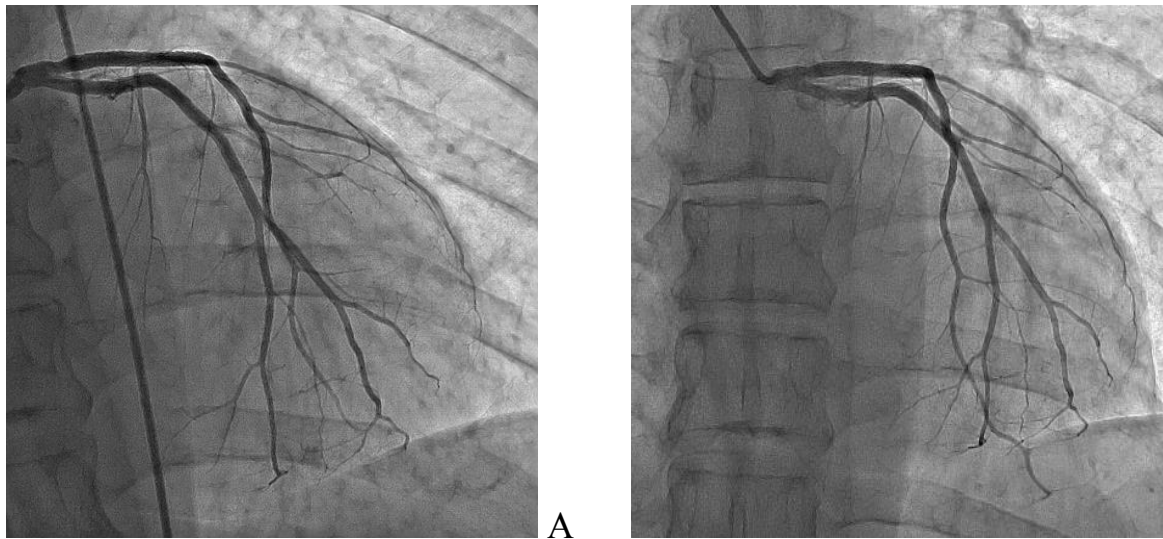


Рисунок 3.8. Ліва коронарна артерія. Пряма проекція. А – до ТМСК ПК; Б – через 8,3 міс після ТМСК ПК

На всьому протязі передньої міжшлуночкової гілки лівої КА прогресування стенотичних уражень не виявлено (рис. 3.9). В стентованому сегменті ознак гіперплазії не виявлено.

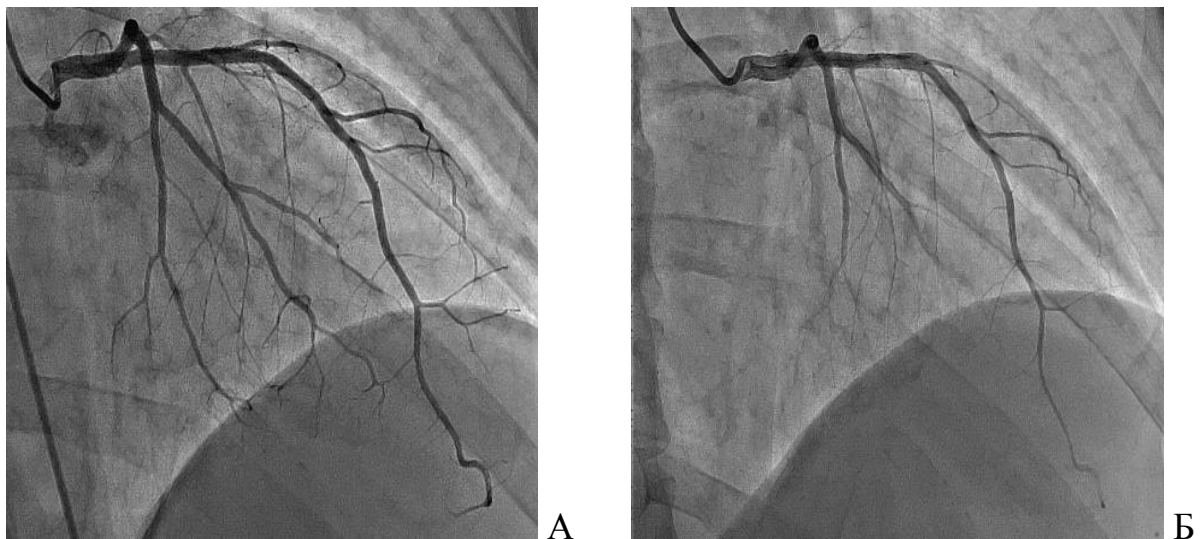


Рисунок 3.9. Ліва коронарна артерія. Права коса проекція з краніальною ангуляцією. А – до ТМСК ПК; Б – через 8,3 міс після ТМСК ПК

При порівнянні коронарограм в боковій проекції нових атеросклеротичних уражень не виявлено. Діагональні та септальні гілки

передньої міжшлуночкової артерії заповнюються контрастом задовільно, без ознак атеросклеротичних уражень (рис. 3.10).

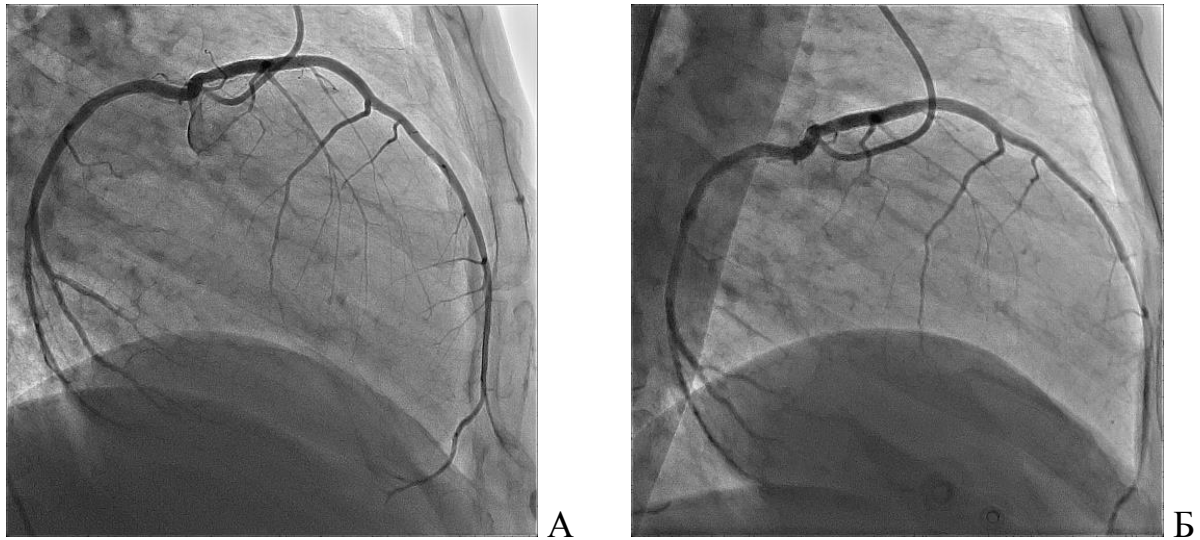


Рисунок 3.10. Ліва коронарна артерія. Бокова проекція. А – до ТМСК; Б – через 8,3 міс після ТМСК ПК

В лівій косій проекції в середньому сегменті правої КА виявлено гемодинамічно незначне звуження до 25%. При порівняльному аналізі до і через 9 місяців після ТМСК ПК прогресування стенозу не відмічено (рис. 3.11).

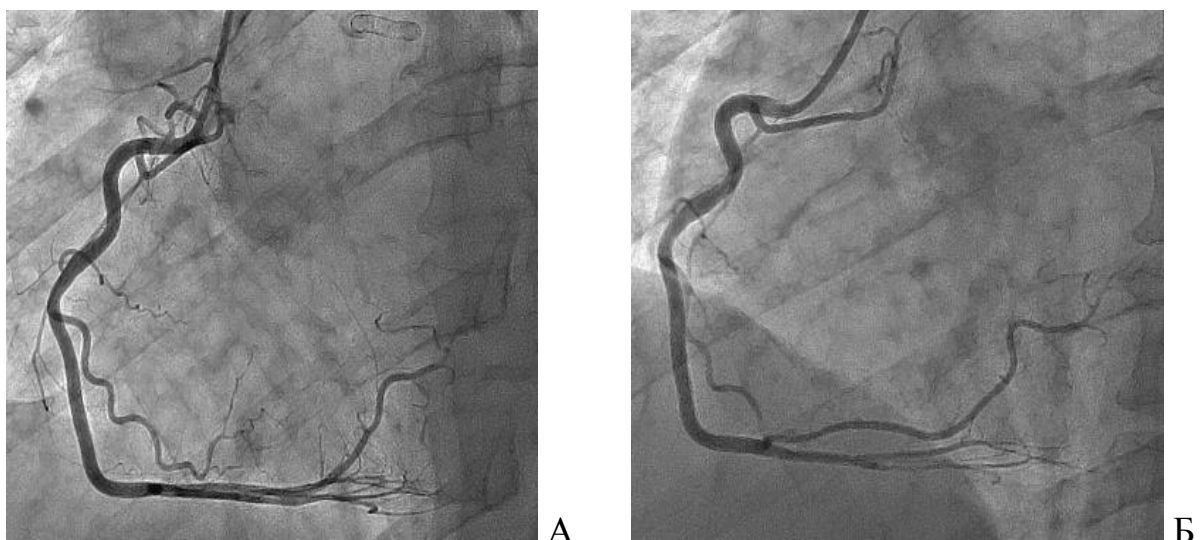


Рисунок 3.11. Права коронарна артерія. Ліва коса проекція. А – до ТМСК ПК; Б – через 8,3 міс після ТМСК ПК

При проведенні порівняльного аналізу коронарограм пацієнта до та через 9 місяців після ТМСК ПК ознак активації атеросклерозу КА, ділянок з новими ознаками уражень, гіперплазії ендотелію в стентованих судинах виявлено не було.

Найбільш вірогідною причиною рецидиву стенокардії, на нашу думку, було підвищення фізичної активності пацієнта, пов'язане з покращенням самопочуття та підвищення скоротливої здатності міокарда ЛШ, підтверджене даними інструментальних методів дослідження (за даними вентрикулографії ФВ ЛШ зросла з 24% до 37%).

Таким чином, провівши порівняльний аналіз клінічних даних; ЕКГ ознак ішемічного ураження міокарда; змін сегментарної скоротливості міокарда ЛШ та результатів КВГ, фактів, що свідчили б про вірогідний негативний вплив ТМСК ПК, який проявляється у вигляді прогресування ІХС, в короткостроковому та середньостроковому періоді спостереження (до 9 місяців) виявлено не було. Введення МСК ПК не слід розглядати як додатковий фактор ризику прогресування ІХС при лікуванні СН, що підтверджено результатами і інших дослідників [190, 192].

З метою виявлення можливого впливу ТМСК ПК на стан імунних механізмів було проведено аналіз рівнів прозапальних та протизапальних інтерлейкінів (ІІ). Результати аналізу узагальнені в таблиці 3.11.

**Рівні ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих з рефрактерною СН при ТМСК ПК  
(n = 11)**

Цитокін	Здорові донори M ± m	До ТМСК ПК M ± m	Через 1 міс. M ± m	Через 3 міс M ± m	Через 6 міс M ± m	Через 9 міс M ± m
ІЛ-2, пг/мл	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, пг/мл	2,0 ± 0,8	14,7 ± 6,1*	15,1 ± 2,0	2,5 ± 1,4	1,5 ± 0,3**	10,2 ± 4,3 ***
ІЛ-10, пг/мл	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 між вмістом ІЛ-6 в сироватці крові у хворих до ТМСК ПК достовірна, в порівнянні з контрольною групою здорових донорів (p<0,05).\*\* - Різниця показників між вмістом ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на 6 місяці спостереження після ТМСК ПК достовірна, в порівнянні з вихідним станом до ТМСК ПК (p<0,05). \*\*\* - Різниця показників між вмістом ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на 9 місяці спостереження та на 6 місяці спостереження після ТМСК ПК достовірна (p<0,05).

Як видно з таблиці 3.11, середні значення рівнів ІЛ-2 та ІЛ-10 весь термін спостереження знаходились в межах нормальних значень. Нормальні рівні ІЛ-2, основного фактору росту Т-лімфоцитів [194], в післятрансплантаційному періоді могли свідчити про відсутність активації Т-клітинної ланки імунітету внаслідок ТМСК ПК. Відсутність змін рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові хворих в ході спостереження може свідчити про відсутність порушень та повноцінність гуморальної ланки імунної відповіді, опосередкованої Th-2-хелперами, після ТМСК ПК.

До ТМСК ПК було зареєстровано суттєво підвищений рівень (див.табл. 3.11) прозапального цитокіну – ІЛ-6. Підвищення рівню ІЛ-6 свідчило про виражену активацію запальної відповіді, обумовленої клітинною ланкою імунної відповіді і узгоджуються з результатами робіт інших дослідників [196, 197], які вказують на залучення ІЛ-6 в патогенезі СН.



Через 1 місяць після ТМСК ПК вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих на СН залишався підвищеним, однак вже на 3 місяці спостереження рівень даного цитокіну мав значну тенденцію до зниження до нормальних величин. На 6 місяці після ТМСК ПК вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих достовірно зменшився і був в межах нормальних величин здорових людей. Нормалізація рівня ІЛ-6 в динаміці до 3-6 місяця спостереження була розцінена як затухання асептичної запальної відповіді в міокарді, вірогідно, внаслідок впливу МСК ПК. Підтвердженням вищезазначеного слугувало значне покращення клінічного стану хворих, зменшення ФК по NYHA, зменшення рівня натрійуретичних пептидів, розрахункових ризиків смерті, виражене покращення скоротливої здатності міокарда та суттєве збільшення ЯЖ в періоді спостереження від 3 до 6 місяця. Виявлений вплив МСК ПК на затухання запальної відповіді при ураженні тканини ішемічної етіології співпадає з даними інших авторів [198].

На 9 місяці після ТМСК ПК було зареєстровано достовірне збільшення рівня ІЛ-6 в сироватці крові хворих на СН, в порівнянні з 6 місяцем спостереження. Такі результати можуть свідчити про реактивацію запального процесу в міокарді, опосередковану Th-1-хелперами. Також на 9 місяці спостереження було зареєстровано деяку негативну тенденцію по загальному стану хворих, толерантності до фізичного навантаження, якості їх життя та показникам скоротливої здатності міокарда, що також може свідчити на користь реактивації запальної відповіді. На нашу думку, дану негативну тенденцію на 9 місяці спостереження не слід пов'язувати з ТМСК ПК; вірогідно, тенденція обумовлена впливом основного захворювання – ІХС – на перебіг якого МСК ПК не впливають.

З метою оцінки впливу виявленого порушення Th-1-хелпер-опосередкованої імунної відповіді (суттєві зміни рівня ІЛ-6 в ході спостереження) на клітинний імунітет, було проаналізовано стан активності нейтрофільних гранулоцитів крові хворих з СН. Результати аналізу клітинних факторів вродженого імунітету узагальнені в табл. 3.12.

Таблиця 3.12.

**Метаболічна і поглинальна активність НГ крові пацієнтів до ТМСК ПК  
та в динаміці проведеного лікування (n = 11)**

Показник	Здорові донори М ± m	До ТМСК ПК М ± m	Через 1 міс. М ± m	Через 3 міс М ± m	Через 6 міс М ± m	Через 9 міс М ± m
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 *	70,7 ± 2,7	66,0 ± 12,0	58,0 ± 0 *
Показник резерву, %	16,3 ± 3,1	10,7 ± 1,7 ***	9,3 ± 4,8	8,0 ± 5,0	12,0 ± 6,0	21,0 ± 13,0
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 **
Фагоцитарне число	1,71 ± 0,07	4,83 ± 5,0 ***	5,07 ± 0,58	4,27 ± 0,48	3,17 ± 1,07	2,30 ± 0,30 ***

*Примітка.* НСТ – нітросиній тетразолій; Ст – стимульований; Сп – спонтанний; НГ – нейтрофільні гранулоцити; ФІ – фагоцитарний індекс; ФЧ – фагоцитарне число; ПР – показник резерву; \* -  $p < 0,05$  – різниця показників між кількістю формазан-позитивних НГ крові в Ст-НСТ-тесті, порівняно зі станом до ТМСК ПК, достовірна у хворих через 1 міс. після ТМСК ПК; \*\* -  $p < 0,05$  - різниці показників між кількістю формазан-позитивних НГ крові в Ст-НСТ-тесті, ФІ та ФЧ достовірні у хворих через 9 місяців після ТМСК ПК, порівняно з станом до ТМСК ПК; \*\*\*-  $p < 0,05$  – різниці показників між кількістю формазан-позитивних НГ крові в Сп-, Ст-НСТ-тесті, ПР метаболічної активності НГ, ФІ та ФЧ достовірні у хворих до ТМСК ПК, порівняно з донорами контрольної групи.

Як видно з наведеної табл. 3.12, похідний стан імунітету у пацієнтів зі зниженою скоротливою здатністю міокарда характеризувався підвищеною метаболічною активністю нейтрофільних гранулоцитів (НГ) крові в спонтанному (Сп) і стимульованому (Ст) нітросиній тетразолієвому (НСТ)

тестах та підвищеними фагоцитарними показниками, в порівнянні з референтними значеннями, отриманими в групі здорових донорів.

В кінці 1 місяця після ТМСК ПК метаболічна активність НГ крові в Сп-НСТ-тесті достовірно не змінювалась, відносно даних до ТМСК ПК:  $55,3 \pm 9,1\%$  та  $61,3 \pm 2,9\%$  відповідно, в той час як в Ст-НСТ-тесті спостерігали достовірне зниження метаболічної активності НГ крові з  $72,0 \pm 1,5\%$  до  $64,0 \pm 3,6\%$ ;  $p < 0,05$ . Фагоцитарні показники НГ крові в кінці 1 місяця після ТМСК ПК не відрізнялись від показників до ТМСК ПК: фагоцитарний індекс (ФІ) становив  $75,0 \pm 4,0\%$  та  $74,0 \pm 3,0\%$  відповідно.

На період 3 місяців після ТМСК ПК не відмічена достовірна зміна клітинних факторів вродженого захисту організму як метаболічної (в Сп- та Ст-НСТ-тестах) так і поглинальної (ФІ та фагоцитарне число (ФЧ) активності НГ крові, відносно аналогічних величин до ТМСК ПК. В кінці 6 місяця після ТМСК ПК зберігались підвищені рівні метаболічної активності НГ крові в Сп- та Ст-НСТ-тестах, що відповідало показникам до ТМСК ПК. ФІ НГ крові достовірно не змінювався, в той час як ФЧ мало тенденцію до зменшення. Через 9 місяців після ТМСК ПК спостерігали достовірне зменшення метаболічної активності в Ст-НСТ-тесті та зменшення поглинальної активності НГ крові (ФІ та ФЧ).

Підвищені показники активності НГ крові у хворих до ТМСК ПК і в динаміці проведеного лікування в різні строки після ТМСК ПК ми пов'язуємо з тим, що процеси пошкодження міокарда призводять до вивільнення низки прозапальних цитокінів, які активують НГ крові (зокрема ІЛ-6). Вірогідно, цим пояснюється і зниження активності НГ до 3-6 місяця спостереження слідом за зниженням рівню ІЛ-6, в порівнянні з вихідним станом. Проте, активація клітинних факторів не може бути пов'язаною з рівнем одного цитокіну і опосередковується через активацію цитокінового каскаду, чим може бути пояснене подальше зниження активності НГ на 9 місяці спостереження, на противагу зменшення рівня ІЛ-6 в сироватці крові, в порівнянні з вихідним станом. Крім того, відновлення КМЦ також

супроводжується (опосередковується) активацією цитокінового каскаду і клітин запалення в міокарді, що призводить до збільшення рівнів прозапальних цитокінів. Як зазначали деякі дослідники, стимуляція прозапальних медіаторів і лейкоцитів відіграє вирішальну роль при фагоцитозі і видаленні некротизованих клітин і матриксних уламків з пошкодженого міокарда та в забезпеченні утворення рубця [199]. Нещодавні дослідження також продемонстрували продукцію імуномодельючих цитокінів МСК, які перехресно “розмовляють” з компонентами імунної системи і виявляють механізми анти- та прозапальних ефектів [200].

Таким чином, достовірне зниження метаболічної активності НГ крові в кінці 1 місяця після ТМСК ПК, відносно даних до трансплантації, свідчить про зменшення активації НГ крові у відповідь на додаткове антигенне навантаження, що ми пов’язуємо з імуномодельючою дією цитокінів, які вивільнюють МСК ПК. Відсутність суттєвих достовірних змін клітинних факторів вродженого імунітету та зменшення рівню прозапального цитокіну (ІІ-6) на період 3 та 6 місяців після ТМСК ПК можна розцінювати як фактичний доказ неімуногенності МСК ПК, що співпадає з даними інших дослідників [201]. Статистично значуще зниження показників активності НГ на 9 місяці спостереження, які були підвищені до ТМСК ПК, можливо, обумовлено процесами відновлення міокарда після ТМСК ПК. Як зазначають деякі автори, МСК, отримані з ПК людини, можуть сприяти ангіогенезу і пригнічувати запалення [202]. Достовірне зменшення метаболічної активності в Ст-НСТ-тесті та поглинальної активності НГ крові (як ФІ так і ФЧ) на 9 місяці спостереження після ТМСК ПК відображають переважання сумарного впливу протизапальних молекул. Як було зазначено вище, збільшення рівню ІІ-6, вірогідно, свідчить про початок активації запального процесу на 9 місяці спостереження після ТМСК ПК.

В зв’язку з наявністю даних ряду дослідників щодо змін імунітету та існуючу імовірність активації персистуючих вірусних інфекцій в післятрансплантаційному періоді було проведено діагностику маніфестації

ВПГ 1 та 2 типів, ТГ, ВК, ЦМВ та ВЕБ. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо активації зазначених вірусних інфекцій, у пацієнтів протягом всього терміну спостереження, з метою лабораторного підтвердження клінічних даних, проводили аналіз змін рівня Ig M та Ig G. У довільно обраній групі пацієнтів, які пройшли поглиблене відповідне обстеження, аналізували титри антитіл в кінці 1-го, 3-го, 6-го та 9 місяців після ТМСК ПК.

Жодного випадку підвищення Ig M до клінічно значущого рівня в основній групі зафіксовано не було: в кінці 1-го, 3-го, 6-го та 9-го місяців були отримані негативні результати. Результати визначення титрів антитіл (Ig G) до ТГ, ЦМВ, ВЕБ, ВПГ 1, 2 типу та ВК у хворих з СН, що проводились до та після ТМСК ПК узагальнені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13.

**Наявність антитіл до ТГ, ЦМВ, ВЕБ, ВПГ 1, 2 типу та ВК у хворих з вираженою СН в процесі лікування (n = 11)**

Показник	До ТМСК ПК M ± m (діапазон)	Через 1 міс. M ± m (діапазон)	Через 3 міс M ± m (діапазон)	Через 6 міс M ± m (діапазон)	Через 9 міс M ± m (діапазон)
IgG до токсоплазми гондії	74,2 ± 68,0 (2,0-208,0)	101,1 ± 78,7 (2,0-210,3)	92,5 ± 77,2 (1,5-209,7)	97,3 ± 75,3 (3,3-205,3)	93,8 ± 70,4 (2,3-207,45)
IgG до цитомегаловірусу	5,6 ± 5,3 (1,9 до 15,6)	4,4 ± 4,4 (1,7-14,1)	4,5 ± 4,7 (2,0-15,3)	4,8 ± 4,3 (1,8-13,3)	5,1 ± 4,9 (1,7-12,8)
IgG до вірусу Епштейн-Барр	87,5 ± 34,9 (13,0-150,0)	73,6 ± 23,4 (6-105)	69,1 ± 32,4 (5-110)	72,9 ± 23,7 (6,0-107,3)	69,1 ± 32,4 (5,0-105,2)
IgG до вірусу простого герпесу 1 і 2 типів	5,5 ± 5,4 (1,7-16,0)	5,2 ± 5,0 (1,6-15,4)	6,5 ± 6,2 (0,9-16,1)	5,9 ± 4,9 (1,7-14,3)	7,5 ± 6,2 (1,6-16,4)
IgG до вірусу краснухи	131,1 ± 91,9 (11,4-293)	142,5 ± 63,5 (21,9-255)	148,4 ± 49,2 (73,6-255)	115,8 ± 87,8 (21,9-293)	158,3 ± 45,8 (90-255)

З наведеної таблиці 3.13 видно, що діапазон коливання рівня IgG до збудників TORCH-інфекції для всіх етапів спостереження знаходився, в переважній більшості спостережень, в межах чутливості методу дослідження. В зв'язку з цим, вірогідно, пов'язано те, що при визначенні достовірності відмінностей середніх величин по t-критерію Стьюдента жодного випадку  $p < 0,05$  зафіксовано не було. При аналізі змін рівня IgG на етапах спостереження по U-критерію Манна-Уїтні жодного випадку статистично значущих відмінностей з похідним станом та між етапами спостереження не виявлено.

Як видно з таблиці 3.13, у хворих з СН в динаміці лікування через 1 місяць після ТМСК ПК IgG до ТГ та ВК були виявлені у збільшених титрах, в порівнянні з вихідними величинами, тоді як IgG до ЦМВ, ВПГ та ВЕБ- незначно знижувалися. На 3-9 місяці спостереження рівень IgG до ТГ та ВПГ був незначно збільшений; рівні IgG до ЦМВ та ВЕБ на 6 і 9 місяці спостереження були дещо зменшені, відносно вихідного стану. Незважаючи на встановлені коливання, достовірних відмінностей від вихідних величин за всіма складовими TORCH-комплексу не зафіксовано.

При обстеженні в післятрансплантаційному періоді протягом 9 місяців після ТМСК ПК жодного випадку клінічного прояву активації персистуючої інфекції зареєстровано не було. Статистично незначущі коливання рівнів середніх значень IgG в кінці 1-го місяця спостереження, імовірно, могли бути обумовлені активацією імунної відповіді на інфекційний збудник, що персистує в організмі. Це припущення підтверджено тим, що метаболічна активність нейтрофільних гранулоцитів крові в Сп-НСТ- та Ст-НСТ тестах після ТМСК ПК залишалась високою.

Таким чином, ТМСК ПК не несе додаткового ризику активації персистуючої в організмі реципієнта вірусної інфекції та, вірогідно, зумовлює протизапальний ефект у терміні спостереження до 9 місяців.

### **3.8. Аналіз випадків прогресування серцевої недостатності та летальності, незалежно від причин смерті та тривалість життя у пацієнтів після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

В ході дослідження, з метою визначення місця ТМСК ПК в комплексному лікуванні СН, було проведено аналіз незадовільних результатів ТМСК ПК. До незадовільних результатів нами було віднесено клінічні випадки прогресування СН після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом (неефективність ТМСК ПК), а також всі летальні випадки за період спостереження (до 9 місяців), незалежно від причин смерті. Побічних явищ та ускладнень, які б могли бути розцінені як незадовільний результат ТМСК ПК, в ході спостереження виявлено не було. За час спостереження незадовільні результати були зареєстровані у 4 хворих.

#### **Клінічний випадок 1**

Пацієнт Б., 40 років був госпіталізований в НІХТ ім. О.О. Шалімова (діагноз: дилатаційна кардіоміопатія. СН II Б, систолічний варіант, IV ФК за NYHA. Гостра вінцева недостатність. Кардіальний цироз печінки; № історії хвороби 4049) зі скаргами на прояви СН (виражена задишка, серцебиття, набряковий синдром) в стані спокою та при мінімальному фізичному навантаженні, значним зниженням ЯЖ (неможливість повного самообслуговування, непереносимість фізичного навантаження, відчуття себе тягарем для оточуючих, депресії тощо). При обстеженні СН була класифікована відповідно до IV ФК по NYHA (відстань, яку проходив хворий без задишки не перевищувала 5-10 м) та стадію СН II Б – III. На ЕКГ було зафіксовано синусову тахікардію та ознаки хронічного порушення коронарного кровотоку в верхівково-перетинково-бічних стінках ЛШ. При ЕхоКГ-обстеженні встановлено тотальний гіпокінезміокарда ЛШ, КСО – 265 мл, КДО – 314 мл, ФВ ЛШ – 15,6%, рідина у порожні перикарду, плевральній

та черевній порожнинах. Під час холтерівського моніторингу ЕКГ зареєстровано нестійкий пароксизм шлуночкової тахікардії. Серед супутньої патології виявлено цироз печінки з розвитком печінково-клітинної недостатності Child-Pugh A, класифікований як кардіальний, та хронічну ниркову недостатність I ступеня.

За тиждень стан хворого було стабілізовано, відмічено клінічний ефект сечогінної терапії (фуросемід 80 мг/добу, верошпірон 50 мг/добу): від'ємний водний баланс зумовив зниження маси тіла з 82,1 кг до 78,7 кг, проте набряки гомілок залишались. З метою покращення зниженої скоротливої здатності міокарда хворому проведено ТМСК ПК внутрішньовенним способом. У ранньому післятрансплантаційному періоді стан пацієнта залишався стабільно важким. При ЕхоКГ зафіксовано зменшення КСО до 236 мл та КДО до 277 мл (зменшення на 10,9% та 11,8% відносно вихідного стану відповідно), ФВ ЛШ при цьому зменшилась з 15,6% до 14,8% (на 5% від похідного стану). В вісцеральних порожнинах кількість рідини зменшилась.

Через 3 тижні після ТМСК ПК стан пацієнта погіршився, що потребувало призначення інотропних препаратів (допмін 5 мг/кг та добутамін 5 мг/кг). Дози діуретичних засобів було збільшено (фуросемід до 160 мг/добу внутрішньовенно). На 6 тижні після ТМСК ПК пацієнт помер на фоні прогресування СН.

Таким чином, у пацієнта з поліорганною недостатністю, що зумовлена зниженою скоротливою здатністю міокарда (м'язова дистрофія, кардіальний цироз печінки) та недостатньою ефективністю консервативної сечогінної терапії (набряковий синдром з наявністю рідини в черевній порожнині, порожнині перикарду та плевральних порожнинах) ТМСК ПК не призвела до очікуваної мети.



## Клінічний випадок 2

Пацієнт Ш., 47 роки поступив в клініку НІХТ в зв'язку з прогресуванням СН внаслідок ішемічної кардіоміопатії (діагноз: ІХС: атеросклеротичний та постінфарктний (07.05.2015 р.) кардіосклероз. Ішемічна кардіоміопатія. Стан після стентування КА 07.05.2013 (передня міжшлуночкова гілка лівої КА – 1 стент). Аневризма ЛШ. СН II А зі зниженою систолічною функцією міокарда (ФВ ЛШ – 15%); істор.хв. № 5876).

Стан пацієнта відповідав стадії СН II А, толерантність до фізичного навантаження була значно знижена (III ФК за NYHA). За даними ЕхоКГ та магнітно-резонансної томографії серця була зареєстрована знижена скоротлива здатність міокарда: ФВ ЛШ до ТМСК ПК становила 15%, ІЛС був підвищений до 3,75 балів. ФКЗ за анкетною SF-36 пацієнт оцінював на 47,9%; ПКЗ - на 38,4%. При госпіталізації пацієнт отримував діуретичну терапію, яка включала верошпірон та фуросемід. З метою лікування ХСН пацієнту була проведена ТМСК ПК шляхом внутрішньовенної інфузії клітинного препарату «Кріоконсервована пуповинна кров людини».

З першого місяця спостереження після ТМСК ПК було зареєстровано суттєве покращення загального стану пацієнта, зниження проявів СН, підвищення ефективності консервативної терапії. Пацієнт став переносити більше фізичне навантаження, відносно вихідного рівня (ФК за NYHA знизився з III до II класу). За період спостереження знизився ризик серцево-судинної смерті за шкалою MAGGIC: 1-річної - до 3,6%, з першого місяця спостереження після ТМСК ПК (проти 5,8% до ТМСК ПК) та 3-річної – до 9,2% (проти 14,6% до ТМСК ПК). За даними ЕхоКГ після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом, ФВ ЛШ збільшилась до 17-18%, ІЛС зменшився до 3,06-3,5 балів. Пацієнт відзначав покращення оцінки ЯЖ, особливо її психологічного компонента - до 44,6-54,4%. Зростання АТ дало можливість включити в схему медикаментозної терапії ІАПФ (раміприл 1,25-2,5 мг/добу). В післятрансплантаційному періоді хворому була показана

діуретична монотерапія верошпіроном, що свідчило про зменшення вираженості проявів СН, в порівнянні з вихідним станом (до ТМСК ПК стан хворого потребував призначення комбінованої сечогінної терапії антагоністами альдостерону та петльовими діуретиками).

В післятрансплантаційному періоді пацієнт захворів на гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ), що ускладнилась двосторонньою пневмонією. Через два тижні від початку захворювання ГРВІ (на 4 місяці після ТМСК ПК) пацієнт помер від стрімко прогресуючої серцево-легеневої недостатності. Слід зазначити, що за даними літератури, легеневі інфекції є характерними для пацієнтів з СН і значно погіршують прогноз захворювання [7].

Серед особливостей цього клінічного випадку слід відзначити суттєві порушення вроджених факторів імунітету. Протягом всього терміну спостереження зареєстровано підвищення метаболічної активності НГ. Сп-НСТ-тест пацієнта був в межах 56-73% (референтні значення, здорових донорів  $10,0 \pm 1,0\%$ ), а Ст-НСТ-тест – 70-71% (при референтних значення  $26,3 \pm 3,1\%$ ). При цьому показник резерву був критично знижений до 0-14% (для здорових донорів показник резерву становить  $16,3 \pm 3,1\%$ ). На нашу думку, зниження факторів вродженого імунітету в поєднанні з наявністю типової інфекції стало вирішальним фактором в розвитку смерті у даного пацієнта. Схема лікування СН була визнана ефективною, проте похідний стан порушення імунітету міг обумовити розвиток інкурабельної пневмонії та фоні ГРВІ, яка ускладнила перебіг захворювання.

### **Клінічний випадок 3**

Пацієнт М., 63 роки поступив к клініку НІХТ з діагнозом: ІХС: атеросклеротичний та постінфарктний (1998; 30.01.2014 рр.) кардіосклероз. Ішемічна кардіоміопатія. Стенозуючий коронарсклероз (КВГ 30.01.2014 р). Стан після стентування КА 30.01.2014 (передня міжшлуночкова гілка лівої КА – 1 стент). СН II А зі зниженою систолічною функцією міокарда (ФВ ЛШ

– 18%); (історія хвороби № 4031). Суттєво знижена толерантність до фізичного навантаження відповідала III ФК за NYHA і значно обмежувала ЯЖ (61 бал негативних оцінок за шкалою MLHFQ). У хворого до ТМСК ПК були значно підвищені ризики 1- та 3-річної серцево-судинної смерті. За даними ЕхоКГ було зареєстровано значне зниження скоротливої здатності міокарда (ФВ ЛШ – 18%, ІЛС – 2,63 бали). Об'єктивний біохімічний маркер СН був суттєво підвищений (NT-proBNP - 2970 пг/л).

З метою відновлення зниженої скоротливої здатності міокарда та підвищення ефективності консервативного лікування СН пацієнту була виконана ТМСК ПК внутрішньовенним шляхом.

Протягом всього періоду спостереження (до 6 міс після ТМСК ПК) зареєстровано зниження проявів СН, покращення ЯЖ та зниження 1- і 3-річних ризиків серцево-судинної смерті. При об'єктивному обстеженні встановлено динаміку до відновлення скоротливої здатності міокарда: на 6-му місяці спостереження ФВ ЛШ підвищилась до 28-36%, ІЛС знизився до 2,31 балів. На 6-му місяці спостереження рівень NT-proBNP значно знизився, в порівнянні з вихідним станом (757 пг/мл проти 2970 пг/мл до ТМСК ПК), що є показником суттєвого сповільнення прогресування СН.

За час спостереження пацієнту вдалося підвищити дози бета-адреноблокаторів до цільових терапевтичних доз (карведілол: з 6.25 мг 1 раз на добу перед ТМСК ПК до 25 мг 2 рази на добу на 6 місяці після ТМСК ПК), стабілізувати дози ІАПФ на рівні 2,5 мг/добу раміприлу та необхідні дози діуретичних засобів (верошпірон 100 мг/добу + фуросемід 40 мг/добу). За весь період спостереження не було потреби в збільшенні дози діуретичної терапії.

Серед особливостей даного клінічного випадку слід зазначити єдиний факт реєстрації на 6-му місяці після ТМСК ПК епізоду шлуночкової тахікардії під час добового Холтер-ЕКГ, в зв'язку з чим на 6-му місяці спостереження було призначено аміодарон в дозі 200 мг per os.

В зв'язку з покращенням загального стану пацієнт відновив постійну роботу в офісі та збільшив обсяг фізичного побутового навантаження. На 8-му місяці після ТМСК ПК пацієнт захворів на ГРВІ. Після неповної реконвалесценції ГРВІ, з залишковим астеничним синдромом хворий відновив трудову діяльність. Під час роботи в офісі трапилась раптова серцева смерть, імовірно, внаслідок фатального порушення ритму серця.

На нашу думку, аналізуючи даний випадок, зв'язку ТМСК ПК з розвитком раптової серцевої смерті немає. ТМСК ПК не впливає на перебіг типового інфекційного процесу. Аналізуючи цей випадок можна вважати за доцільне проведення аналізу Холтер-ЕКГ у даної категорії пацієнтів після інтеркурентних захворювань для своєчасної класифікації ризику життєзагрозливих аритмій та, при необхідності, відповідного лікування.

#### **Клінічний випадок 4**

Хворий К., 44 років (№ історії хвороби 2598) поступив в НІХТ з декомпенсацією СН. У хворого була значно знижена толерантність до фізичного навантаження, що відповідало III ФК за NYHA. Консервативна медикаментозна терапія, що проводилась, була недостатньо ефективною: пацієнта турбувала задишка в стані спокою, набряковий синдром та неможливість переносити мінімальне фізичне навантаження. Після обстеження було встановлено діагноз: ІХС: атеросклеротичний та постінфарктний (березень 2012 р.) кардіосклероз. Ішемічна кардіоміопатія. Атеросклеротичний коронаросклероз (КВГ 23.04.2013 р). Стан після стентування КА 07.2012 (передня міжшлуночкова гілка лівої КА – 1 стент). СН II Б зі зниженою систолічною функцією міокарда (ФВ ЛШ – 17%).

Після стабілізації стану хворого з метою відновлення зниженої скоротливої здатності міокарда пацієнтові проведено ТМСК ПК внутрішньовенним шляхом.

В післятрансплантаційному періоді пацієнт проходив планове стаціонарне обстеження в кінці 1-го (історія хвороби № 3917), в кінці 3-го

(історія хвороби № 5127), 6-го (історія хвороби № 6976) та 9-го (історія хвороби № 2066) місяців після ТМСК ПК. Результати обстеження узагальнені в табл. 3.14. Особливістю післятрансплантаційного періоду була необхідність госпіталізації пацієнта при кожному плановому обстеженні в зв'язку з потребою проводити корекцію консервативної терапії (форсованої діуретичної терапії та корегування доз бета-адреноблокаторів). Ця обставина була пов'язана з систематичним невиконанням пацієнтом лікарських рекомендацій та призначень. ІАПФ пацієнту не призначались в зв'язку з гіпотонією.

Таблиця 3.14.

**Результати обстеження пацієнта К. в до та післятрансплантаційному періоді**

Показник	До ТМСК ПК	1 міс. після ТМСК ПК	3 міс. після ТМСК ПК	6 міс. Після ТМСК ПК	9 міс. після ТМСК ПК
Функціональний клас NYHA	III	II	II	III	III
Негативні бали оцінки якості життя MLHFQ	82	24	36	39	59
ФВ ЛШ	17	22	23	20	26
ІЛС ЛШ	3,0	3,0	2,94	2,94	2,63
Клас Lown-Wolff	II	III	III	III	IV a

Як видно з наведеної таблиці 3.14, найкращі показники, що характеризують ефективність консервативної терапії СН, були зареєстровані на 1-3 місяці після ТМСК ПК. З 6 місяця спостереження були зафіксовані негативні тенденції. Незважаючи на часткове відновлення скоротливої здатності міокарда (збільшення ФВ та зниження ІЛС) на 9-тому місяці після ТМСК ПК, частина показників (ФК NYHA, негативні бали оцінки ЯЖ за анкетною MLHFQ) наблизилась до похідного стану. На відміну від інших хворих у даного пацієнта було зареєстровано прогресування класу

шлуночкових аритмологічних подій за Lown-Wolff: II клас до ТМСК ПК перейшов IV А клас на 9-му місяці спостереження, що відбувалось одночасно з наростанням проявів СН і, на нашу думку, пов'язано з прогресуванням основного захворювання.

Таким чином ТМСК ПК при лікуванні проявів СН у даного пацієнта мала нестійкий та нетривалий ефект. Найбільш вірогідною причиною отриманих неповністю задовільних результатів у даному спостереженні ми вважаємо систематичне недотримання пацієнтом режиму та схеми призначеного лікування та відмова (на розсуд пацієнта) від діуретичних препаратів. Цей клінічний випадок може бути підставою для визначення в якості відносних протипоказань для ТМСК ПК відсутності готовності та зобов'язання щодо дотримання всіх лікарських призначень та рекомендацій.

Резюмуючи вищезазначене, в 2 випадках ТМСК ПК не призвела до очікуваного результату. Неefективність ТМСК ПК зафіксована при наявності незворотної супутньої несерцевої патології. ТМСК ПК не має бути рекомендована у випадках неготовності пацієнта до дотримання призначеного консервативного лікування СН в повному обсязі. В інших 2 випадках було продемонстровано, що ТМСК ПК, вірогідно, не впливає на перебіг і прогноз інфекційних захворювань, в тому числі, і у хворих з порушеннями імунітету. Особливу увагу хворих необхідно звертати на запобігання легеневиx заварювань, оскільки вони протікають в більш важких формах в зв'язку з СН.

Таким чином, узагальнюючи випадки незадовільних результатів, встановлено, що причинно-наслідкового зв'язку ТМСК ПК та погіршення клінічного стану пацієнтів виявлено не було. На підставі описаних спостережень можна визначити відносні обмеження до ТМСК ПК у пацієнтів: 1) при неможливості призначення та дотримання оптимальної фармакологічної терапії СН; 2) у випадках наявності несерцевої патології, коли очікуваний термін життя пацієнтів менше 1 року; 3) при декомпенсації ХСН.

При порівнянні показників виживаності (актуарних кривих) в групі хворих після ТМСК ПК, з показниками виживаності хворих, що знаходились на медикаментозному лікуванні за допомогою кривих Kaplan-Meier було встановлено зниження ризику смерті, незалежно від причин летальних випадків (рис 3.12).

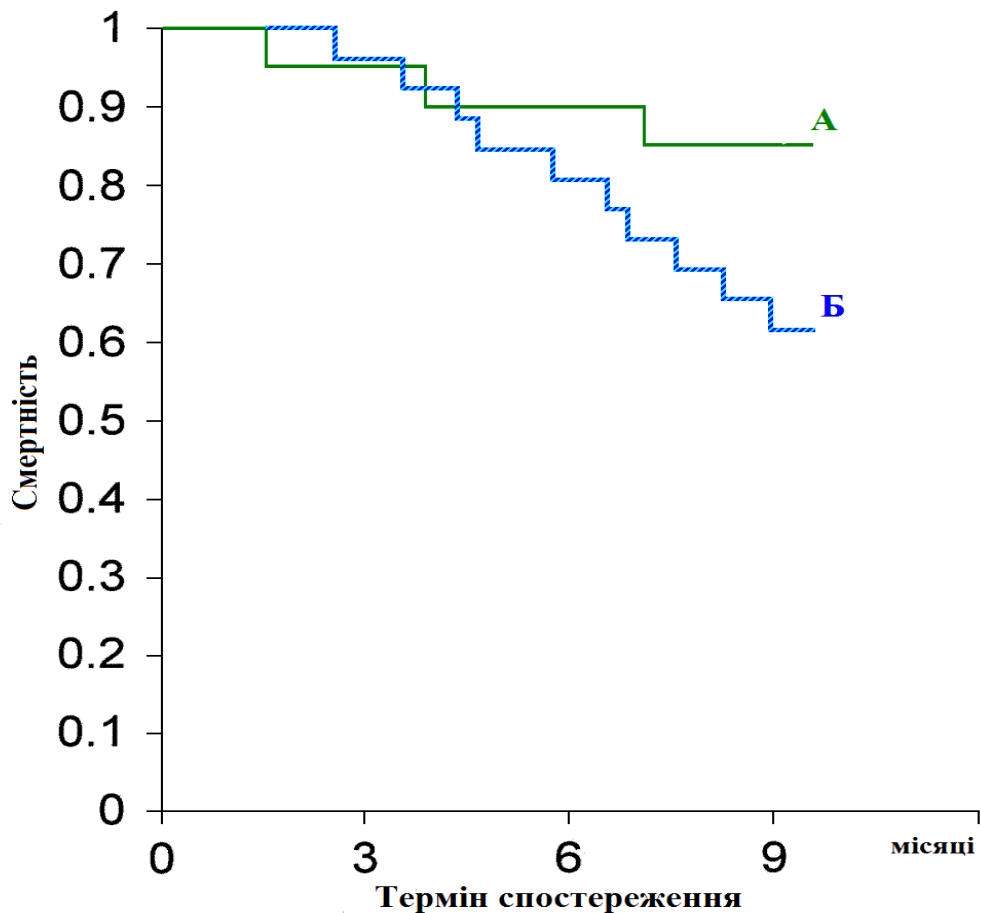


Рисунок 3.12. Співставлення даних виживаності у хворих з СН після ТМСК ПК та хворих, що отримували виключно медикаментозну терапію за допомогою кривих Kaplan-Meier (А – актуарна крива загальної смертності групи пацієнтів з СН після ТМСК ПК,  $n = 20$ ; Б – актуарна крива загальної смертності в групі порівняння, хворі якої отримували виключно медикаментозне лікування ( $n = 26$ )).

Як видно з наведеного графіку (див. рис. 3.12), тренд в групі пацієнтів, яким було виконано ТМСК ПК, більшу частину терміну спостереження

знаходиться вище тренду контрольної групи. Слід зазначити що тренд групи спостереження включає не лише випадки серцевої смерті (\* – клінічний випадок 1), але і випадки смерті від ускладнень ГРВІ (\*\* – клінічний випадок 2; \*\*\* – клінічний випадок 3). Таким чином показники виживаності пацієнтів після ТМСК ПК є вищими ніж показники виживаності у хворих, що очікують на ТС, що переконливо свідчить про те, що ТМСК ПК дозволяє збільшити реальний термін життя у пацієнтів, що знаходяться на листі очікування ТС. Порівняння трендів демонструє, що ТМСК ПК є ефективним додатковим методом в комплексі консервативного лікування СН, що дозволяє подовжити тривалість та підвищити ЯЖ хворих з рефрактерною формою СН. Отримані результати відповідають результатам інших досліджень, де було показано, що трансплантовані СК призводять до зменшення смертності та покращення виживаності у пацієнтів з СН [203].

### **3.9. Місце трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексному лікуванні серцевої недостатності. Алгоритм клінічного застосування стовбурових клітин**

Узагальнюючи результати дослідження ефективного застосування МСК ПК, можна запропонувати алгоритм клінічного застосування ТМСК ПК у пацієнтів з недостатньо ефективним консервативним лікуванням рефрактерної СН II А – II Б стадії (рис. 3.13).



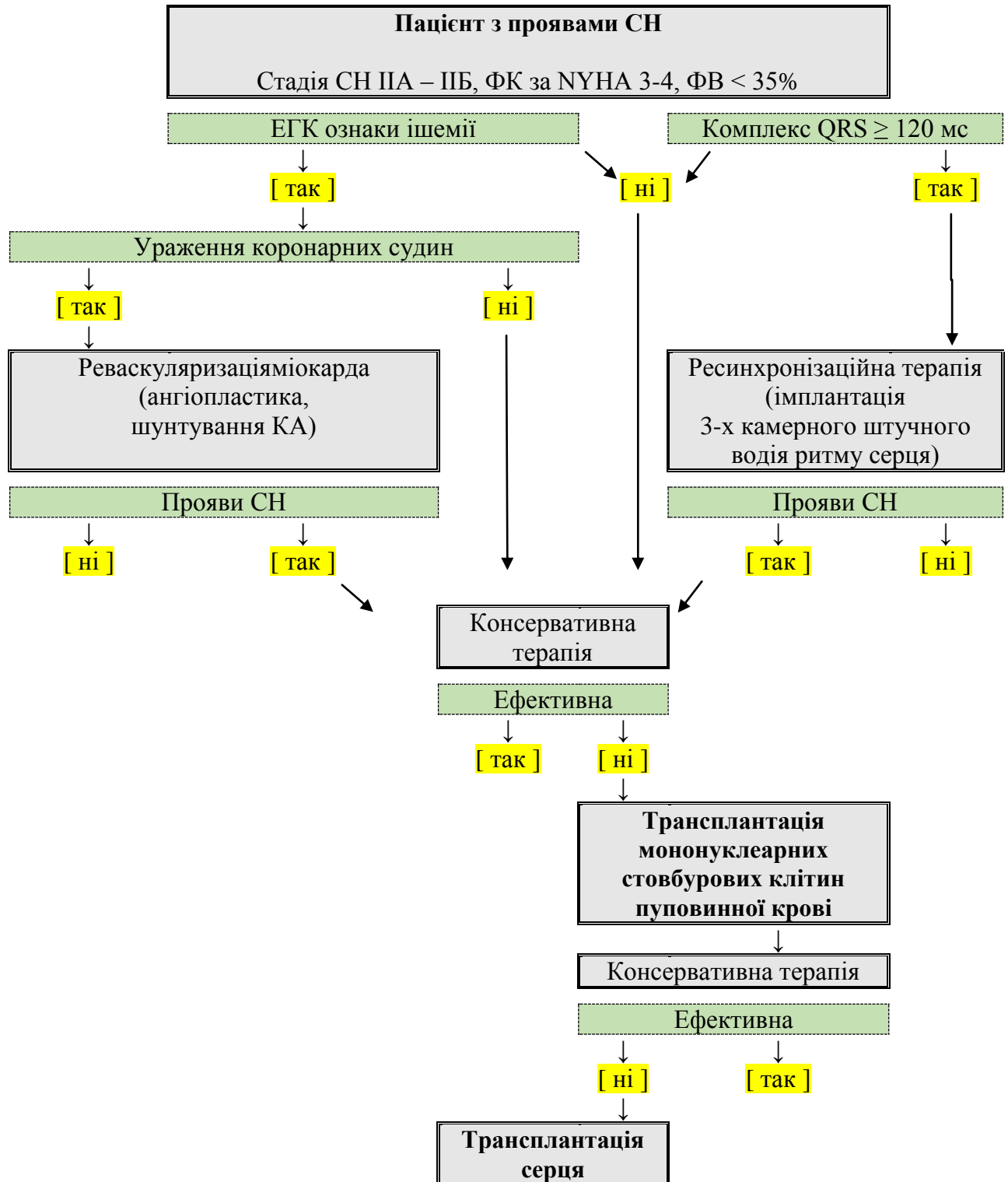


Рисунок 3.13. Алгоритм лікування хворих з вираженою СН.

Як видно з наведеної схеми 3.13, першочерговою є оцінка загального стану хворого, оцінка стадії СН за класифікацією Василенко-Стражеско та

ФК СН за НУНА. Обов'язковою є оцінка систолічної функції ЛШ за даними ЕхоКГ. Проводиться обстеження пацієнта, оцінка адекватності та ефективності консервативної терапії, відповідно до чинних рекомендацій з метою корекції медикаментозної терапії, або визначення СН як рефрактерної до традиційних схем медикаментозного лікування.

Як видно з наведеної схеми, при відповідності пацієнта зазначеним критеріям (СН II А – II Б стадії, III-IV ФК за НУНА, ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ ) та неефективності традиційних схем медикаментозного лікування використовуються спеціальні методи дослідження ССС.

На першому місці знаходиться стандартна 12-канальна ЕКГ, за допомогою якої виявляють ознаки ішеміїміокарда та особливості серцевого ритму. При необхідності, пацієнту додатково проводять дослідження коронарного резерву в ЕКГ-пробах з фізичним навантаженням та добовий моніторинг Холтер-ЕКГ. За результатами обстеження оцінюється необхідність проведення КВГ з метою подальшої реваскуляризаціїміокарда. При виявленні ознак міжшлуночкової затримки проходження електричного збудження слід вирішувати питання про доцільність проведення ресинхронізаційної терапії, відповідно до діючих рекомендацій.

Після обстеження і стабілізації стану хворого, при недостатній ефективності або відсутності ефективності консервативного лікування слід визначити показання та протипоказання у даного пацієнта до проведення ТМСК ПК. Якщо даному хворому показана ТМСК ПК слід виконати її в умовах стаціонару на фоні оптимально підібраної медикаментозної терапії.

В коротко- та середньостроковому післятрансплантаційному періоді слід регулярно (в строки 1-3 та 6-9 місяців, а при необхідності – частіше) проходити диспансерний нагляд, який обов'язково повинен включати оцінку серцевого ритму хворого (ЕКГ, Холтер-ЕКГ) та гемодинаміки за даними ЕхоКГ. Для об'єктивної оцінки ЯЖ може бути рекомендовано анкетування хворого подвійним методом (анкети MLHFQ та SF-36) та розрахунок ризиків смерті від захворювань ССС (за шкалою MAGGIC). При планових

обстеженнях пацієнтам проводиться оцінка та корекція медикаментозної терапії, а також оцінюється необхідність стаціонарного лікування.

При прогресуванні СН, як видно з представленого алгоритму, пацієнтові рекомендоване виконання ТС.

Резюмуючи вищезазначене, показаннями до ТМСК ПК можна визначити:

- СН стадії 2 А – 2 Б за класифікацією Василенко-Стражеско;
- III – IV ФК за NYHA;
- знижена систолічна функція ЛШ (ФВ < 35%);
- рефрактерність СН до оптимально підібраних традиційних схем медикаментозного лікування впродовж не менше 3 місяців;
- при наявності екстракардіальної патології, якщо очікуваний термін життя пацієнта становить більше 1 року;
- можливість дотримання призначеної консервативної терапії протягом всього післятрансплантаційного періоду.

### **3.10. Заключення до розділу 3**

Вихідний стан хворих характеризувався наявністю вираженої ХСН з підвищеним ризиком 1- та 3-річної смерті, що було підтверджено загальноклінічними та спеціальними методами обстеження. При цьому традиційна консервативна терапія була недостатньою ефективною. Вихідний стан пацієнтів характеризувався значним зниженням ЯЖ за даними анкети SF-36 та за даними опитувальника MLHFQ. Вихідний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у всіх обстежених пацієнтів характеризувалася зниженням як систолічної так і діастолічної функції. Стан імунітету хворих до ТМСК ПК характеризувався вираженою активацією запального процесу в міокарді, що було підтверджено значним збільшенням рівню прозапальних цитокінів та нормальними значеннями рівнів протизапальних цитокінів.

Картина, що спостерігалась, була типовою для пацієнтів з хронічним ураженням серця, що супроводжується зниженою скоротливою здатністю міокарда та ХСН.

Протягом всього періоду спостереження після ТМСК ПК реєструвалось зниження проявів ХСН та підвищення ефективності консервативної терапії. В післятрансплантаційному періоді зареєстровано суттєве збільшення толерантності до фізичного навантаження, в порівнянні з вихідним станом. Зменшення вираженості СН в середньостроковому періоді спостереження підтверджувалось суттєвою позитивною динамікою маркера СН (NT-proBNP) та розрахункових ризиків 1- і 3-річної смерті від захворювань ССС. Наслідком зменшення вираженості СН стала можливість досягти цільових терапевтичних доз бета-адреноблокаторів та зменшити дози сечогінних засобів.

Після ТМСК ПК була зареєстрована позитивна динаміка зміни ЯЖ. На 3-6 місяці спостереження було зареєстровано максимально великі оцінки ЯЖ хворих як за рахунок ФКЗ так і за рахунок ПКЗ. Через 9 місяців спостереження показники ЯЖ проявляли деяку негативну динаміку, відносно максимальних значень, але були суттєво вищими, ніж до ТМСК ПК. Використання анкет SF-36 та MLHFQ довело позитивний вплив ТМСК ПК на ЯЖ хворих з важкими формами СН в комплексі консервативного лікування.

Після ТМСК ПК відмічалась суттєва позитивна динаміка зміни ЕхоКГ показників, що відображають систолічну функцію серця, відносно вихідного стану. Аналіз динаміки змін продемонстрував, що ТМСК ПК з плином часу призводить до відновлення ураженого міокарда, що виражається у прогресивному покращенні показників його скоротливості, а саме: ФВ ЛШ, ІЛС ЛШ та показників гемодинаміки правих відділів серця.

При дослідженні особливостей серцевого ритму та визначенні впливу ТМСК ПК на електрофізіологічні процеси в міокарді за допомогою Холтер-ЕКГ негативних наслідків ТМСК ПК зареєстровано не було. В ході дослідження встановлено зниження класу загрозованих ШЕС за Lown-Wolff

та відсутність ознак прогресування, виявлених до ТМСК ПК, порушень ритму серця. Даних за імовірний негативний вплив ТМСК ПК, що проявляється у вигляді активації стенозуючого коронаросклерозу та прогресування клінічних ознак ІХС в періоді спостереження до 9 місяців у пацієнтів з ХСН не виявлено.

Після ТМСК ПК до 3-6 місяця спостереження була зареєстрована суттєва позитивна динаміка до нормалізації рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6). До кінця 9 місяця спостереження зареєстроване збільшення рівня даного цитокіну. Рівні протизапальних цитокінів (ІЛ-10) та ростового фактору Т-лімфоцитів (ІЛ-2) залишались в межах нормальних значень протягом всього періоду спостереження. Аналіз динаміки змін інтерлейкінового профілю показав суттєвий вплив ТМСК ПК на зменшення запальних реакцій в міокарді. На час обстеження жодного клінічного випадку в основній групі хворих з значимим порушенням імунітету, що потребувало медикаментозної корекції імунологічного стану, виявлено не було; даних за активацію персистуючої TORCH-інфекції виявлено не було; клінічних та імунологічних ознак гострого інфекційного процесу зареєстровано також не було.

Таким чином ТМСК ПК у пацієнтів з СН стадій II А – II Б зі зниженою скоротливою здатністю міокарда показала свою безпечність з електрофізіологічної точки зору, що підтверджено даними Холтер-ЕКГ; МСК ПК притаманний низький ризик прогресування ІХС, що підтверджено даними ЕКГ та КВГ; а також МСК ПК є безпечними в імунологічному аспекті, мають низькі імуногенні властивості, що підтверджено клінічними та імунологічними обстеженнями.

Резюмуючи отримані результати встановлено, що ТМСК ПК пацієнтам зі зниженою скоротливою здатністю міокарда шляхом внутрішньовенного введення в дозі: ядромістних 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  $1,0 \pm$

$0,01 \times 10^3$  може бути ефективною процедурою в комплексі консервативного лікування захворюваннях ССС, що супроводжуються рефрактерною СН.

Пріоритетність проведених досліджень підтверджена патентом на корисну модель «Пат. 104019 Україна, МПК А61В 17/00, С12N 5/00, С12N 5/074 (2010.01). Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності / А.В. Габрієлян, 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.». Результати роботи опубліковані у 18 тезах наукових конгресів, з'їздів та конференцій:

1. 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.

2. 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.

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

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Якушев А.В. Эффект 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.

11. Yakushev A. Effect of cord blod 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, № 70. – suppl. 1. – P. 204.

12. Застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хронічної серцевої недостатності. Перший досвід. Зб. наук. робіт XXIII з'їзду хірургів України / А.В. Габріелян, А.В. Якушев, Т.М. Доманський, В.Ф. Оніщенко, М.Ф. Соколов // Клін. хірургія. – 2015. – С. 279.

13. 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.

14. Імунна відповідь на TORCH–інфекцію у хворих з вираженою серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові / А.А. Стасенко, А.В. Габріелян, 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.

15. 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. Габріелян, А.В. Якушев, Т.М. Доманський, І.В. Кудлай, В.Ф. Оніщенко // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток 1. – С. 135.

16. 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 21<sup>st</sup> century”. – Kyiv, 2016. – P. 111 – 112.

17. 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.



18. 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.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Робота ґрунтується на результатах 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 в основну групу спостереження були: СН, рефрактерна до традиційних схем медикаментозного лікування, що відповідала стадії II А – II Б за класифікацією Василенко-Стражеско, III-IV ФК по NYHA; ФВ ЛШ становила менше 35%. Обов’язковою умовою включення в дослідження була наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні. У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів. В групу порівняння ввійшли 26 пацієнтів, які мали СН, ФК та стадія якої відповідала ФК та стадії СН основної групи. Групи не мали суттєвих розбіжностей за антропометричними показниками та показниками зниженої скоротливої здатності міокарда. Контрольні обстеження проводили до ТМСК ПК та через 1, 3, 6, 9 місяців спостереження після неї. Аналіз та порівняння результатів лікування здійснювали відносно вихідного стану хворих основної групи до ТМСК ПК а також із результатами обстеження хворих групи порівняння.

Всі хворі основної групи відносились до чоловічої статі, їх середній вік становив  $51,3 \pm 6,4$  (від 42 до 60) роки. За класифікацією Василенко-Стражеско 80% пацієнтів відносились до II А стадії СН, а 20% – до II Б стадії. За класифікацією АНА всі хворі відносились до рефрактерної (D) стадії СН. В основній групі 80% хворих характеризувались III ФК по NYHA; інші 20% хворих відносились до IV ФК за NYHA. У всіх пацієнтів була зареєстрована знижена скоротлива здатність ЛШ (ФВ становила  $25,8 \pm 5,8\%$ ) та підвищений ризик смерті від серцево-судинних захворювань за шкалою MAGGIC. Традиційна консервативна терапія ХСН була недостатньою ефективною.

В групу порівняння ввійшли 26 пацієнтів, які отримували виключно медикаментозну терапію СН. 88,5% хворих групи порівняння відносились до чоловічої статі, 11,5% - до жіночої. Середній вік хворих становив  $60,0 \pm 9,2$  (від 39 до 77) років. СН у 50% хворих відповідала II А стадії за класифікацією Василенко-Стражеско; у інших 50% пацієнтів – II Б. У всіх хворих групи порівняння була значно знижена толерантність до фізичного навантаження: так 53,8% хворих належали до IV ФК за NYHA, 46,2% - до III ФК. А також СН у всіх пацієнтів відповідала стадії D за класифікацією АНА. За даними Ехо-КГ у всіх хворих було виявлено знижену скоротливу здатність міокарда: середня ФВ ЛШ в групі порівняння становила  $26,5 \pm 4,4\%$ .

Дане дослідження, а також забір і заготівля пуповинної крові проводилось відповідно до чинного законодавства України, з дотриманням загальноприйнятих етичних аспектів, у відповідності до дозволу Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України.

До ТМСК ПК у всіх пацієнтів було виявлено фактори ризику СН (перенесений ІМ, атеросклероз у близьких родичів, зайва вага, гіпертонічна хвороба). Крім того, у всіх пацієнтів було виявлено ознаки перенесеної TORCH-інфекції. Даних за гострий перебіг інфекційного процесу не було виявлено у жодного хворого.

З метою лікування рефрактерної СН всім пацієнтам внутрішньовенно краплино вводили клітинний препарат «Кріоконсервована пуповинна кров людини», що містив: ядровмістних клітин – від  $0,89 \times 10^9$  до  $0,95 \times 10^9$ , мононуклеарів – від  $0,486 \times 10^9$  до  $0,520 \times 10^9$ , CD 34+ клітин - не менше  $1,0 \pm 0,01 \times 10^3$ . Для зменшення побічних ефектів ТМСК ПК клітинний препарат розводили в 200 мл фізіологічного розчину, попередньо підігрітого до кімнатної температури. Моніторинг загального стану пацієнтів та загальної гемодинаміки проводили в умовах реанімації.

### **Природній перебіг хронічної серцевої недостатності при консервативному лікуванні**

В групі порівняння перебіг СН характеризувався прогресуванням симптомів, незважаючи на призначене медикаментозне лікування (табл. 4.1). Як видно з наведеної таблиці 4.1, толерантність до фізичного навантаження та, відповідно, ФК СН по NYHA в групі порівняння погіршувались з плином часу при максимальних переносимих дозах фармакологічних засобів. Наростання проявів СН також призвело до прогресування стадії СН по Василенко-Стражеско.

Таблиця 4.1.

#### **Динаміка зміни структури ФК NYHA у пацієнтів групи порівняння**

Показник		Етап спостереження		
		0 міс. (n=26)	через 6 міс. (n=21)	Через 12 міс. (n=14)
Стадія СН по Василенко-Стражеско	I	–	–	–
	IIA	14	8	2
	IIБ	12	13	12
	III	–	–	–
Стадія СН по АНА	D	26	21	14
Функціональний клас по NYHA	I	–	–	–
	II	–	–	–
	III	14	11	2
	IV	12	10	12
Середній ФК по NYHA		3,5	3,5	3,9

#### **Динаміка проявів серцевої недостатності при трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

У пацієнтів з прогресуючою, рефрактерною до традиційних методів консервативного лікування, СН ТМСК ПК дозволила суттєво покращити загальний стан. Було зареєстровано стабільне покращення ФК СН по NYHA з моменту ТМСК ПК до третього місяця спостереження. В період з 3 по 9 місяць спостереження була зареєстрована відносна стабілізація ФК СН по NYHA (табл. 4.2). Жодного випадку прогресування стадії СН зареєстровано

не було. За весь період спостереження не було зареєстровано прогресування проявів СН, за виключенням 2 хворих: у одного пацієнта до декомпенсації СН призвело систематичне порушення призначеної медикаментозної терапії; інший хворий мав значні супутні екстракардіальні захворювання та прогресуючу СН, що призвели до смерті пацієнта на 2 місяці спостереження. (див. табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

**Динаміка зміни структури ФК і стадії СН у пацієнтів основної групи при ТМСК ПК**

Показник		Етап спостереження (місяць)				
		до ТМСК ПК (n=20)	1 (n=18)	3 (n=18)	6 (n=14)	9 (n=14)
Стадія СН по Василенко-Стражеско	I	–	–	–	–	–
	ПА	16	14	14	11	11
	ПБ	4	4	4	3	3
	III	–	–	–	–	–
Стадія СН по АНА	D	20	18	18	14	14
Функціональний клас по NYHA	I	–	–	–	–	–
	II	–	6	12	12	9
	III	16	10	6	2	5
	IV	4	2	–	–	–
Середній ФК по NYHA		3,2	2,8	2,3	2,1	2,4

Вищезазначені зміни ФК СН підтверджуються зміною об'єктивного показника – пройденої відстані під час проби з 6-хвилинною ходьбою (рис. 4.1). Як видно з наведеного графіку, з моменту ТМСК ПК до шостого місяця спостереження толерантність до фізичного навантаження значно зросла. В період з 6 по 9 місяць спостереження, незважаючи на негативну тенденцію, відносно рівня найкращих показників, пройдена відстань достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала показники у даних пацієнтів до ТМСК ПК.

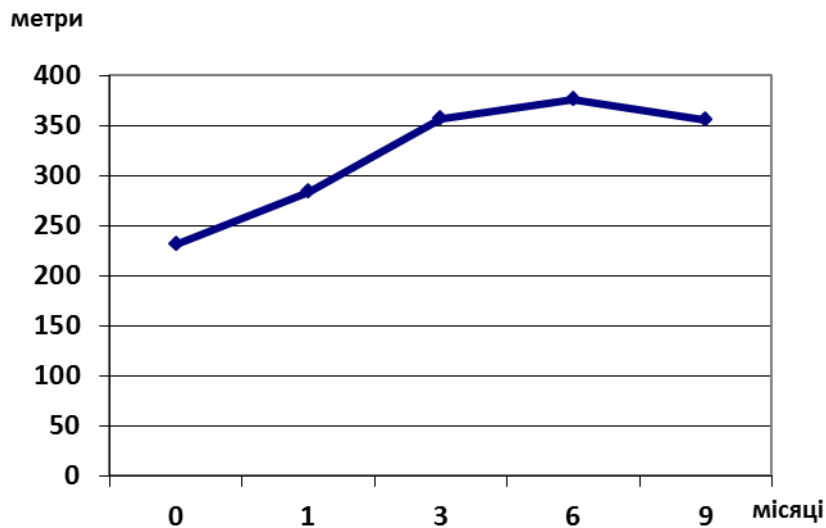


Рисунок 4.1. Динаміка зміни пройденої відстані під час проби з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів до та після ТМСК ПК (0 – до ТМСК ПК, n=20; 1 – через 1 місяць після ТМСК ПК, n=18; 3 – через 3 місяці після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 місяців після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 місяців після ТМСК ПК, n=14)

Об'єктивним підтвердженням клінічного зменшення проявів СН в основній групі пацієнтів була позитивна динаміка біохімічного маркеру СН - NT-proBNP. Як видно з наведеної діаграми (рис. 4.2), зменшення рівня маркеру СН почалось від 1 місяця спостереження, а найменший його рівень був на 6 місяці. В кінці спостереження зберігалось суттєве зниження рівня, в порівнянні з вихідним станом. Зменшення рівня маркеру СН (NT-proBNP), вірогідно, було пов'язане із зменшенням міокардіального стресу передсердь внаслідок покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки після ТМСК ПК.

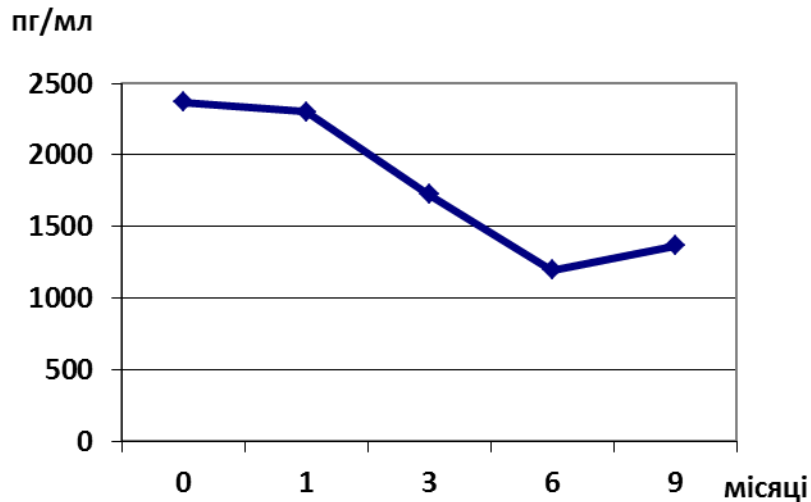


Рисунок 4.2. Динаміка зміни рівня NT-proBNP у пацієнтів до та після ТМСК ПК (0 – до ТМСК ПК, n=20; 1 – через 1 місяць після ТМСК ПК, n=18; 3 – через 3 місяці після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 місяців після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 місяців після ТМСК ПК, n=14)

В ході спостереження вже на першому місяці після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом, було зареєстровано суттєве зменшення набрякового синдрому. При цьому спостерігалось підвищення ефективності сечогінної терапії та зниження необхідної дози діуретичних препаратів. Як видно з таблиці 4.3, максимальні дози сечогінних препаратів застосовувались до ТМСК ПК. Троє хворих до ТМСК ПК потребували 2-3 кратного внутрішньовенного введення фуросеміду з подальшим пероральним прийомом комбінації верошпірону та фуросеміду. Одному пацієнту періодично вводили фуросемід 120-160 мг в/в 2-3-кратно, в зв'язку з систематичним порушенням рекомендованої схеми консервативної терапії.

Таблиця 4.3.

**Діуретична терапія у пацієнтів при ТМСК ПК (кількість пацієнтів, що отримували сечогінні препарати)**

Середньодобова доза	до ТМСК ПК	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.	через 9 міс.
верошпірон 12,5 мг на добу	–	–	3	1	1
верошпірон 25 мг на добу	7	6	6	8	8
верошпірон 50 мг на добу	6	7	5	4	3
верошпірон 100 мг на добу	4	1	2	–	–
фуросемід 40 мг 1 раз на тиждень	5	4	4	2	4
фуросемід 40 мг п/о 1 раз на 2-4 доби	2	4	7	2	3
фуросемід 40 мг п/о на добу	6 *	5	2	1	1
фуросемід 80 мг п/о добу	3 **	1 *	1 *	1	1 *

*Примітка.* \* фуросемід 120 - 160 мг в/в 2-3-кратно

Зниження проявів СН призвело до можливості зменшити дози сечогінних засобів до підтримуючих в ході спостереження. Як видно з табл. 4.3, після ТМСК ПК вдалось зменшити середні дози діуретичних препаратів (на 38,4-41,4% для спіронолактону та на 31,2-48,4% для фуросеміду, в порівнянні з вихідним станом). За виключенням двох хворих, випадків прогресування СН не було, після ТМСК ПК. В подальшому періоді спостереження суттєве покращення гемодинаміки дало можливість стабілізувати дози фармакологічних препаратів (табл. 4.3, 4.4, 4.5). Як видно з наведених нижче таблиць, весь період спостереження середні дози бета-адреноблокаторів та інгібіторів АПФ залишались відносно сталими протягом всього дослідження (середня доза бісопрололу становила 2,4-3,1 мг/добу; карведілолу – 6,25-7,8 мг/добу; раміприлу – 2,0-2,5 мг/добу; каптоприлу – 4,68-6,25 мг/добу).



Таблиця 4.4.

**Призначення бета-адреноблокаторів при ТМСК ПК (кількість пацієнтів,  
в залежності від дози препаратів)**

Середньодобова доза	до ТМСК ПК (n=20)	1 міс. (n=18)	3 міс. (n=18)	6 міс. (n=14)	9 міс. (n=14)
бісопролол 1,25 мг	4	4	4	2	2
бісопролол 2,5 мг	10	5	7	7	8
бісопролол 3,75 мг	–	3	–	–	–
бісопролол 5 мг	2	–	3	3	3
карведілол 3,125 мг	–	2	2	1	1
карведілол 6,25 мг	4	2	–	–	–
карведілол 9,375 мг	–	–	1	–	–
карведілол 12,5 мг	–	2	1	1	–
Разом n,%	20 100%	18 100%	18 100%	14 100%	14 100%

Таблиця 4.5.

**Призначення інгібіторів АПФ при ТМСК ПК (кількість пацієнтів,  
в залежності від дози препаратів)**

Середньодобова доза	до ТМСК ПК (n=20)	1 міс. (n=18)	3 міс. (n=18)	6 міс. (n=14)	9 міс. (n=14)
каптоприл 3,125 мг	–	–	–	–	1
каптоприл 6,25 мг	2	1	1	1	1
раміприл 1,25 мг	2	–	3	2	2
раміприл 2,5 мг	6	6	5	4	3
раміприл 5 мг	–	–	–	–	1
Разом n,%	10 50%	7 39%	9 50%	7 50%	8 57%

Як видно з представленої таблиці 4.5, переважна більшість пацієнтів отримувала, в якості бета-адреноблокатора, бісопролол. Карведілол застосовувався у пацієнтів з високим класом ШЕС по Lown-Wolff та/або зниженою ФВ (до 20%) в зв'язку з меншим кардіодеприсивним ефектом

карведілола, в порівнянні з бісопрололом. ІАПФ (див. табл. 4.6) застосовувались лише у половини пацієнтів та в мінімальних дозах, в зв'язку з вираженою гіпотонією в групі пацієнтів. Основним ІАПФ був раміприл; у хворих, які поступали з оптимально призначеними дозами каптоприлу препарат не замінювали.

Встановлено, що всі хворі з рефрактерною формою СН мали підвищений ризик смерті внаслідок захворювань ССС. Зниження 1-річного та 3-річного ризику смерті від захворювань ССС за шкалою MAGGIC було зареєстровано вже з першого місяця спостереження після ТМСК ПК (рис. 4.3). В ході спостереження 1-річний ризик зменшився на 10,1%, 15,2%, 37,4%, 30,5%, в порівнянні з вихідним станом, до кінця 1, 3, 6 та 9 місяця спостереження відповідно. 3-річний ризик, відносно вихідного стану, зменшився на 9,1%, 26,6%, 42,3%, 31,8% до кінця 1, 3, 6 та 9 місяців спостереження відповідно.

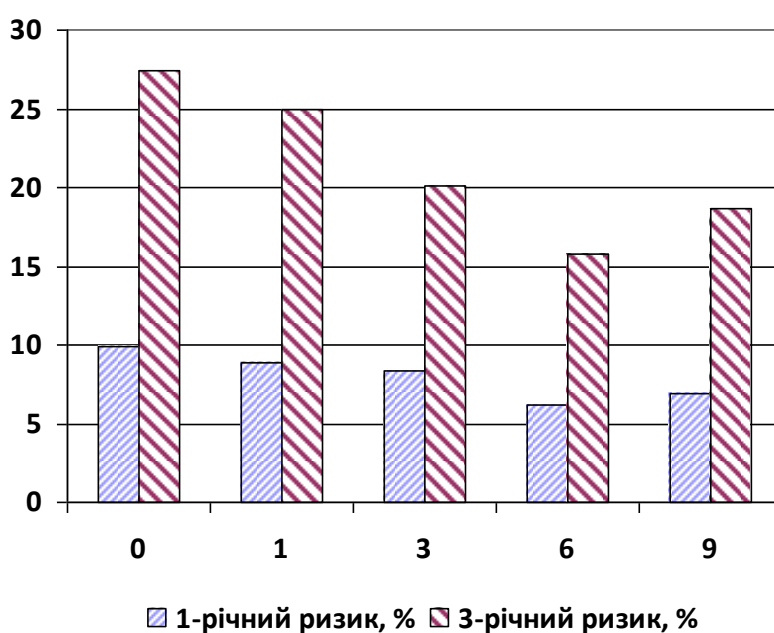


Рисунок 4.3. Динаміка зміни одно- та трирічного ризику смерті від захворювань ССС за шкалою MAGGIC до ТМСК ПК та після неї (0 – до ТМСК ПК, n=20; 1 – через 1 місяць після ТМСК ПК, n=18; 3 – через 3 місяці після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

При аналізі функції печінки та нирок наявності важких форм супутньої патології не встановлено, а середні величини практично всіх досліджених показників знаходились в межах, близьких до нормальних значень. В ході роботи було встановлено деяке збільшення ШКФ, що могло свідчити про покращення видільної функції нирок при зменшенні проявів СН.

Таким чином, клітинна терапія дозволила суттєво підвищити ефективність традиційної консервативної терапії СН. У всіх пацієнтів вдалося досягти компенсації проявів СН, наблизитись до цільових терапевтичних доз бета-адреноблокаторів та суттєво знизити дози діуретичних препаратів. Покращення системної гемодинаміки позитивно вплинуло на видільну функцію нирок.

На сьогоднішній день визнано, що не тільки зменшення смертності є критерієм успішного лікування захворювань ССС. Дуже важливе значення має зменшення симптомів, зменшення рівня госпіталізації, збільшення функціональних можливостей хворих та покращення їх ЯЖ [204, 205]. Найточнішим методом оцінки ЯЖ хворих, який рекомендований Європейським товариством кардіологів, є анкетування [204]. Тому, з метою оцінки зміни ЯЖ хворих до ТМСК ПК та в періоді спостереження після неї проводилось анкетування хворих за допомогою хворобо-неспецифічної анкети SF-36 та хворобо-специфічної анкети для СН – MLHFQ. Для повної об'єктивної оцінки ЯЖ аналізували фізичний та психологічний стан здоров'я хворих.

Для характеристики ЯЖ хворих використовували бальну оцінку ФКЗ та ПКЗ. ФКЗ відображав суб'єктивну інтегральну оцінку хворими своїх функціональних можливостей, пов'язаних з фізичним станом; ПКЗ був інтегральним показником психологічного стану пацієнтів. Узагальнена динаміка зміни цих інтегральних показників наведена на рис. 4.5. Як видно з наведеного рисунку (рис. 4.5), тенденція динаміки зміни ФКЗ та ПКЗ була практично тотожною (коефіцієнт кореляції між середніми значеннями ФКЗ

та ПКЗ на етапах обстеження становив 0,986). На 1 місяці спостереження збільшення ФКЗ несуттєво випереджало ПКЗ. На 3-9 місяцях після ТМСК ПК ФКЗ дещо випереджав ПКЗ. Таке взаємовідношення динаміки фізичного і психологічного компонентів свідчить про те, що відновлення скоротливої здатності міокарда та зменшення проявів СН позитивно впливають на погіршений загальний стан пацієнтів та відновлення як ФКЗ так і ПКЗ.

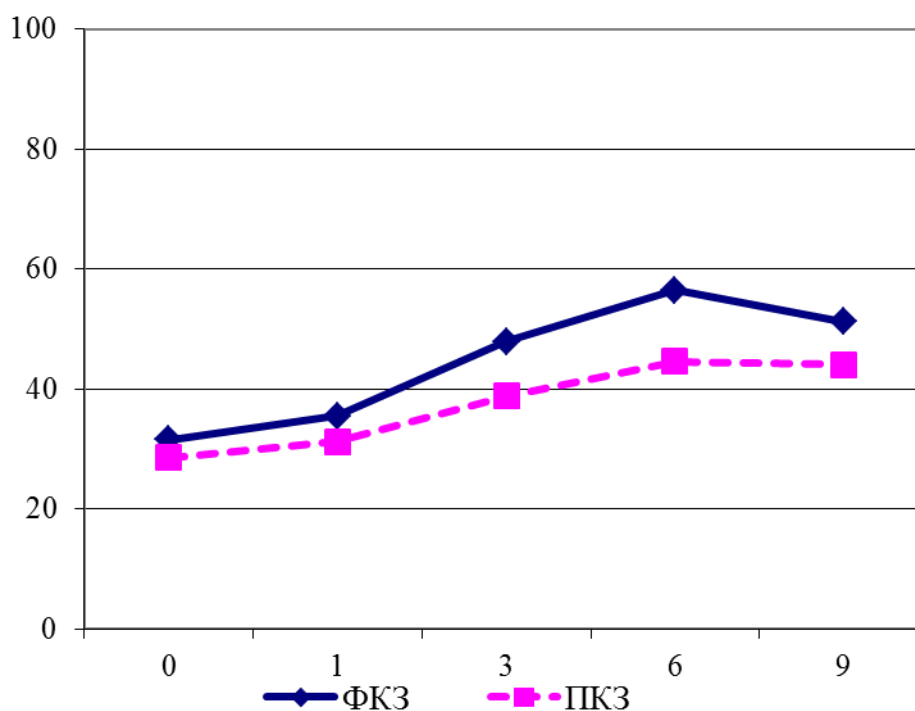


Рисунок 4.5. Динаміка зміни фізичного та психологічного компонентів здоров'я (0 – до ТМСК ПК, n=20; 3 – через 3 міс після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

Як видно з рис. 4.5, ФКЗ у обстежених пацієнтів був зниженим протягом всього періоду спостереження, але відмінності через 1-9 місяців після ТМСК ПК достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись від вихідного стану. Найкращі показники ФКЗ були зареєстровані на 6-9 місяцях спостереження (приріст на 79% та 62%, в порівнянні з похідним станом відповідно). Покращення ФКЗ було обумовлено покращенням всіх його складових: РР, РР, ВР та ГН.

Серед складових ФКЗ найбільша позитивна динаміка, відносно похідного стану, була зареєстрована для RP. Решта показників весь термін спостереження також зберігали суттєве, статистично значиме, підвищення після ТМСК ПК. Покращення складових ФКЗ (збільшення толерантності групи пацієнтів до фізичного навантаження, в тому числі і важкого; збільшення толерантності до повсякденної роботи та зменшення труднощів при її виконанні; зменшення больового відчуття при самообслуговуванні, виконанні повсякденної роботи чи при фізичному навантаженні) є важливим результатом, який вдалося досягти, доповнивши традиційну схему лікування СН ТМСК ПК.

В ході дослідження встановлено, що пацієнти після ТМСК ПК суб'єктивно відмічали покращення ПКЗ (приріст на 56 – 54% на 6 – 9 місяцях спостереження відповідно, відносно рівня похідного стану). Динамічне збільшення ПКЗ як інтегрального показника було обумовлене динамічним зростанням всіх його складових: VT, SF, RE та MH. Як і для ФКЗ, найбільш виражену динаміку продемонстрував показник RE, що було пов'язано із низьким похідним рівнем. Всі складові ПКЗ: VT, SF, RE та MH в групі пацієнтів були знижені, проте протягом всього періоду спостереження після ТМСК ПК зареєстроване їх суттєве збільшення, відносно вихідного стану. Збільшення показника VT свідчить про зниження обмежень, пов'язаних з основним захворюванням, які впливали на емоційний та, опосередковано, фізичний стан. Значне збільшення SF пояснюється нормалізацією взаємодії в колективі та підвищення суспільної інтеграції. Зменшення обмежень у виконанні повсякденної роботи було обумовлене значним покращенням емоційного стану, зменшенням депресивних та тривожних переживань, наближенням хворих до психологічного благополуччя, що пов'язане з суттєвим зменшенням проявів СН та покращенням загального стану пацієнтів.

В результаті аналізу ЯЖ за допомогою хворобо-специфічної анкети для СН MLHFQ зафіксовано зниження негативних оцінок по даній анкеті (рис.

4.6). На наведеній діаграмі максимальна (105) кількість балів відповідає найбільшому можливому впливу СН на ЯЖ, а мінімальна (0) – відсутності такого впливу. Дані цифри вказують на значну позитивну динаміку зміни ЯЖ пацієнтів з СН в ході спостереження.

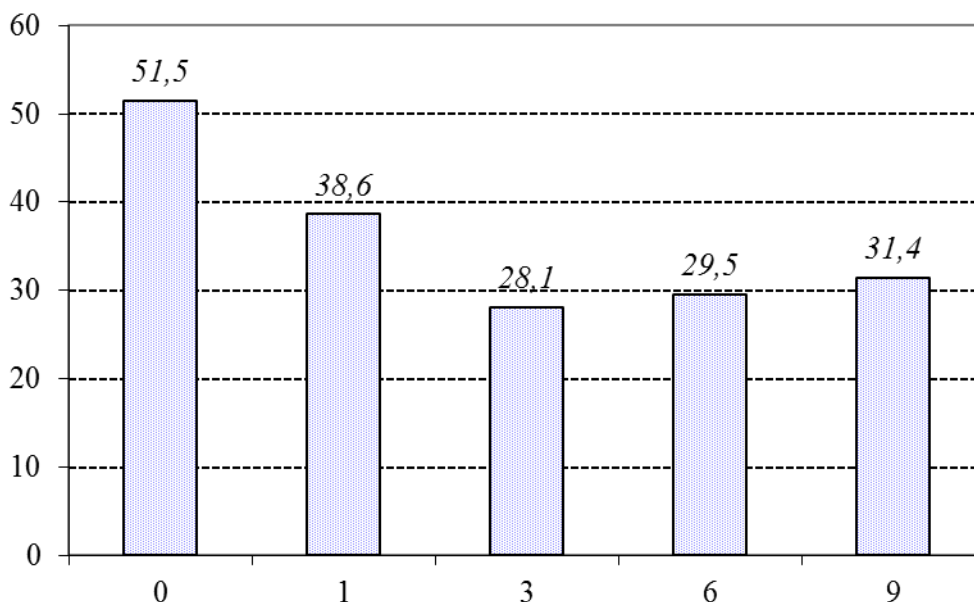


Рисунок 4.6. Динаміка середнього балу суб'єктивної негативної оцінки ЯЖ хворими по анкеті MLHFQ при ТМСК ПК, найкращий показник відповідає 0 балів, а найгірший – 105 балів (0 – до ТМСК ПК, n=20; 3 – через 3 міс після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

Зареєстровані позитивні зміни суб'єктивної оцінки ЯЖ хворими були пов'язані, в першу чергу, із зростанням толерантності до фізичного навантаження. Так бали, зумовлені скаргами на необхідність відпочинку протягом дня, знизились на 48-58% від рівня похідного стану; труднощі при ходьбі – на 38-45%; відчуття втоми та виснаження знизилось на 31-42%; обмеження під час роботи - на 10-75%, відносно похідного стану. Крім того, суттєво покращились показники психологічного здоров'я хворих. Так рівень балів, зумовлених відчуттям, що пацієнт є тягарем для оточуючих зменшився

на 51-78%, відчуття безпорадності - на 46-68%, відчуття турботи – на 25-56%, депресії – на 43-83%, відносно рівня до ТМСК ПК.

Єдиним показником, який продемонстрував негативну динаміку за весь час спостереження, була необхідність дотримання дієти (зростання негативних оцінок на 20-73% від рівня похідного стану). Однак, це не вплинуло на загальну картину підвищення ЯЖ хворих з 51,5 балів негативної оцінки до ТМСК ПК до 38,6-28,1 балів в післятрансплантаційному періоді (див.рис. 4.6).

Таким чином, зареєстровано суттєве покращення ЯЖ (суб'єктивний показник вдоволеності особистих потреб в житті) хворих з СН на всіх етапах спостереження, в порівнянні з вихідним станом. Аналіз динамічних змін результатів показав, що вже на 1 місяці спостереження зареєстровано збільшення ЯЖ. На 3 місяці спостереження зареєстровано найбільшу ЯЖ. На 6 і 9 місяці спостереження зафіксовано деяке її зниження, відносно даних 3 місяця, проте, відносно вихідного стану, відзначалось стійке покращення. Збільшення ЯЖ, вірогідно, пов'язано із зменшенням проявів СН внаслідок ТМСК ПК.

У пацієнтів групи порівняння на початку спостереження було зареєстровано знижену систолічну функціюміокарда: середня ФВ ЛШ становила  $26,5 \pm 4,4\%$ . Як видно з таблиці 4.6, зниження ФВ ЛШ було обумовлене збільшенням як діастолічного так і систолічного розмірів. Як видно з таблиці 4.6, з плином часу було зареєстровано тенденцію до збільшення КСІ та КДІ та, відповідно, до подальшого зниження скоротливої здатностіміокарда: ФВ ЛШ на 6 та 12 місяці спостереження становила  $27,7 \pm 13,6\%$  та  $25,2 \pm 13,4\%$  відповідно, незважаючи на призначене фармакологічне лікування.

**Параметри Ехо-КГ обстеження у пацієнтів групи порівняння в терміні 0-12 місяців спостереження**

Показник	0 міс (n=26)	6 міс (n=18)	12 міс (n=14)
ФВ ЛШ, %	26,5 ± 4,4	27,7 ± 13,6	25,2 ± 13,4
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	86,6 ± 23,3	82,2 ± 44,1	90,9 ± 50,2
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	117,1 ± 27,6	112,5 ± 58,1	120,2 ± 64,7
УІ ЛШ, мл/ м <sup>2</sup>	30,4 ± 6,7	30,3 ± 15,0	29,3 ± 15,5

Картина внутрішньосерцевої гемодинаміки пацієнтів з ХСН в основній групі до ТМСК ПК характеризувалася важкими розладами, пов'язаними з критичним зниженням скоротливої здатності міокарда: ФВ ЛШ становила  $24,8 \pm 4,1\%$  (референтні значення: 55 – 70%), ІЛС ЛШ відповідав  $2,50 \pm 0,39$  балам (референтне значення: 1). Зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ характеризувалось збільшенням КДІ та КСІ, суттєвим зниження УІ (референтні значення 30 – 60 мл/м<sup>2</sup>), що і зумовило клінічні прояви СН. Для діастолічної функції типовим було порушена по II типу, що підтверджено характеристиками діастолічного трансмітрального кровотоку. Результати ЕхоКГ обстеження пацієнтів узагальнені в табл. 4.7.



Таблиця 4.7.

**Систолічна та діастолічна функції ЛШ до та після ТМСК ПК ( $M \pm m$ )**

Показник	До ТМСК ПК n=20	Через 1міс. n=18	Через 3 міс n=18	Через 6 міс n=14	Через 9 міс n=14
ФВ (%)	24,8 ± 4,1	25,3 ± 4,5	31,6 ± 4,8 *	33,3 ± 4,5 <sup>*2</sup>	32,7 ± 4,9 *
КСІ (мл/м <sup>2</sup> )	79,7 ± 12,7	78,5 ± 16,1	71,1 ± 17,1	66,8 ± 8,4 *	67,0 ± 7,9 *
КДІ (мл/м <sup>2</sup> )	105,9 ± 14,7	104,3 ± 17,6	103,2 ± 19,0	100,4 ± 11,1	100,3 ± 11,7
УІ (мл/м <sup>2</sup> )	26,2 ± 5,2	25,9 ± 5,2	32,1 ± 5,9 *	33,5 ± 6,3 *	33,3 ± 7,5 *
Показник e' (см/с)	8,6 ± 0,8	9,3 ± 1,0 *	10,2 ± 1,3 *	9,9 ± 1,2 *	9,3 ± 0,9 *
Співвідношення E/A	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2
Співвідношення E/e'	10,1 ± 0,9 *	8,8 ± 1,5	9,1 ± 1,5	9,5 ± 1,3	9,6 ± 0,9

*Примітка.* e' – Ранньодіастолічна швидкість руху мітрального кільця; E – Пікова швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ; A – Пікова швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ; \* – p < 0,05 в порівнянні з похідним станом.

Як видно з наведеної таблиці 4.7, в короткострокові терміни спостереження після ТМСК ПК була зареєстрована позитивна динаміка зміни основних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Динаміка змін ФВ, головним чином, була обумовлена зменшенням КСІ, що призвело до збільшення УІ, тоді як коливання КДІ були значно менше виражені (табл. 4.6). Слід зазначити, що впродовж всього терміну спостереження ці результати були зареєстровані на тлі практично незмінних показників постнавантаження: АТ мав несуттєву тенденцію до підвищення через 3-9 місяців після ТМСК ПК.

При аналізі показників локального скорочення ЛШ основної групи встановлено, що найбільш суттєві зміни були зареєстровані від початку 3 місяця спостереження. В період з 3 по 9 місяць ФВ ЛШ відповідала найкращим значенням, а ІЛС динамічно покращувався (табл. 4.8). Як видно з наведеної таблиці 4.8, найгірші показники були зареєстровані в апікальних сегментах, найбільш виражена позитивна динаміка була зареєстрована в середніх та базальних сегментах. В базальних сегментах зниження

середнього рівня ІЛС на 3–9 місяці після ТМСК ПК становила 11,1 – 21,6% від рівня похідного стану, а в середніх сегментах на 3–9 місяцях – 7,6 – 12,8% від похідного рівня. Це обумовлено тим, що ділянки з незворотними змінамиміокарда внаслідок перенесеного інфаркту (аневризми – 5 балів), виявлені у 65% хворих, розташовувались виключно в сегментах верхівки ЛШ серця (відносна кількість сегментів з аневризматичними змінами становила 43,75% сегментів верхівки ЛШ).

Таблиця 4.8.

**Динаміка показників локального скорочення ЛШ до та після ТМСК ПК**

ІЛС ЛШ (бали)	До ТМСК	Через 1міс.	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 9 міс
	М ± m n=20	М ± m n=18	М ± m n=18	М ± m n=14	М ± m n=14
Базальні сегменти	1,96 ± 0,43	1,85 ± 0,43	1,74 ± 0,39	1,64 ± 0,32	1,54 ± 0,35
Середні сегменти	2,24 ± 0,41	2,19 ± 0,44	2,06 ± 0,41	2,07 ± 0,39	1,96 ± 0,41
Апікальні сегменти	3,71 ± 0,73	3,96 ± 0,65	3,97 ± 0,65	3,82 ± 0,73	3,75 ± 0,71
ЛШ сегменти разом	2,50 ± 0,39	2,50 ± 0,38	2,42 ± 0,34	2,35 ± 0,36	2,25 ± 0,35

Покращення скоротливої здатностіміокарда підтверджувалось відносним збільшенням сегментівміокарда ЛШ з нормокінезом в післятрансплантаційному періоді. Так, якщо до ТМСК ПК в групі пацієнтів нормокінез було зареєстровано в 30,3% сегментів, то до кінця 1 місяця після ТМСК ПК – в 37,5%; до кінця 3 місяця – в 39,9%; до кінця 6 місяця – в 42,9% та до кінця 9 місяця спостереження – в 46,4% сегментів. Найбільш виражено вищезазначені зміни спостерігалось в сегментах, що розташовувались в базальних та середніх рівнях (рис. 4.8). Таким чином, отримані данні свідчать на користь значної позитивної динаміки сегментарної скоротливостіміокарда ЛШ після ТМСК ПК, в порівнянні з вихідним станом.

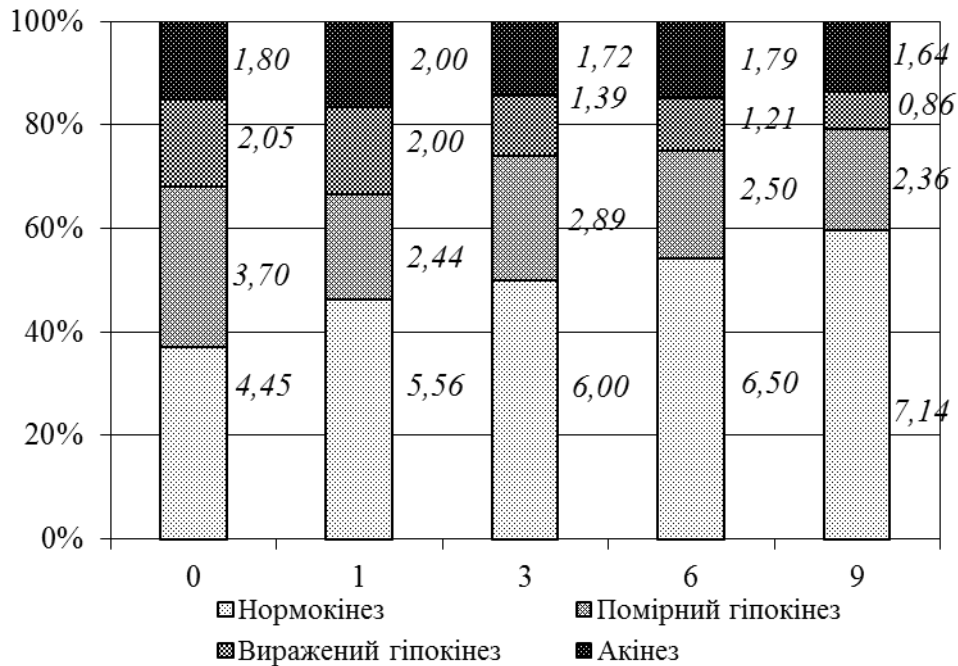


Рисунок 4.8. Динаміка змін скоротливої здатності міокарда в базальних та середніх перетинах ЛШ (середня кількість сегментів з нормокінезом, гіпокінезом та акінезом) в залежності від часу спостереження (0 – до ТМСК ПК, n=20; 3 – через 3 міс після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

Узагальнюючи ефекти, щодо відновлення скоротливої здатності міокарда (табл. 4.7, 4.8) встановлено, що в періоді спостереження з 3 по 9 місяць відбулась стабілізація ФВ, а ІЛС динамічно покращувався. Зміни показників ФВ ЛШ та ІЛС ЛШ були взаємно обумовлені: коефіцієнт кореляції між ними становив – 0,853 (рис. 4.9). ФВ ЛШ за період спостереження зросла на 1,9%, 27,5%, 34,2%, 31,9%, в порівнянні з вихідним станом на 1, 3, 6 та 9 місяці відповідно, а ІЛС знизився на 0,0%, 3,3%, 6,2% 10,1% від рівня похідного стану на 1, 3, 6 та 9 місяці після ТМСК ПК. Таким чином, з 6 по 9 місяці спостереження були зареєстровані негативні тенденції зміни ФВ після найкращих результатів, але статистично достовірне покращення, в порівнянні з вихідним станом, зберігалось.

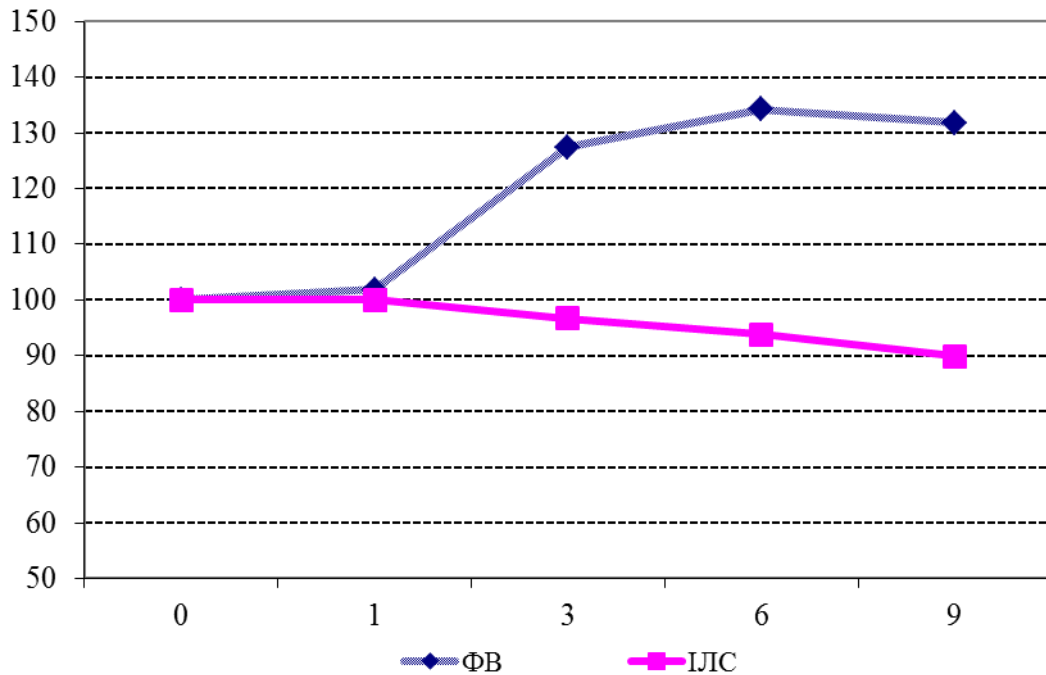


Рисунок 4.9. Динаміка змін (% від похідного стану) ФВ та ІЛС ЛШ після ТМСК ПК в короткострокові та середньострокові терміни (0 – до ТМСК ПК, n=20; 1 – через 1 місяць після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 місяців після ТМСК ПК, n=18; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

Відсутність повної синхронності в тенденціях змін ФВ та ІЛС на 6-9 місяцях післятрансплантаційного періоду може бути зумовлена суб'єктивною складовою методики напівкількісної оцінки механіки скорочення ЛШ. Слід зазначити, що несуттєві негативні тенденції на 9 місяці спостереження, в порівнянні з 6 місяцем післятрансплантаційного періоду, реєструвались також по середньому ФК NYHA, рівню NT-proBNP крові, оцінці ЯЖ пацієнтами за анкетами SF-36 та MLHFQ. Таким чином, з 6 по 9 місяці спостереження, хоча і були зареєстровані негативні тенденції зміни ФВ, відносно попереднього етапу спостереження, в порівнянні з похідним станом, зареєстровані позитивні зміни були статистично значущі.

Таким чином, за 9-місячний період спостереження зареєстрована суттєва позитивна динаміка зміни систолічної функції ЛШ, що проявлялась

як на сегментарному так і на інтегральному рівнях. Можна констатувати, що позитивний клінічний ефект є найбільш значущим в період 3-6 місяців після ТМСК ПК і дещо зменшується до кінця середньострокового (9 місяців після ТМСК ПК) терміну спостереження. Найбільш вірогідним механізмом відновлення зниженої скоротливої здатності міокарда після ТМСК ПК можна вважати прискорення процесів регенерації в міокарді та зменшення морфологічних ознак його пошкодження, що було продемонстровано в ході серії експериментальних досліджень [22, 206].

Незважаючи на те, що суттєвих змін розмірів камер серця та значущих уражень клапанного апарату серця у більшості хворих зареєстровано не було, до ТМСК ПК у 6 пацієнтів реєстрували помірну регургітацію на мітральному клапані, у 5 - незначну, а у 7 - мінімальну. Через 3 місяця після ТМСК ПК у 2 пацієнтів з похідною помірною мітральною регургітацією, вона оцінювалась як незначна. Ще у 4 пацієнтів – незначна регургітація змінилась на мінімальну. Вірогідно, це пов'язано з покращенням просторової геометрії та умов внутрішньосерцевої гемодинаміки.

При аналізі ЕхоКГ показників, що характеризують діастолічну функцію ЛШ, жодного статистично вірогідного взаємозв'язку з покращенням систолічної функції ЛШ у пацієнтів після ТМСК ПК протягом всього терміну спостереження встановлено не було. Доволі суттєві (в межах до  $\pm 20\%$  від похідного стану) коливання  $e'$  та  $E/e'$  (табл. 4.7) були недостатньо інформативні. Майже у всіх хворих зберігався II тип діастолічної дисфункції весь термін спостереження після ТМСК ПК.

Протягом всього періоду спостереження в групі хворих була зареєстрована легенева гіпертензія (табл. 4.9). Динаміка зміни тиску в ЛА, порівняно з вихідним станом, була неінформативною (+3,5%, -0,3%, -5,2%, -4,1% на 1, 3, 6 та 9 місяцях спостереження) та статистично значуща лише на 6-9 місяцях. Аналогічні незначущі зміни були зареєстровані для показника тиску в ПП: +2,8%, +0,0%, -4,7%, -5,7% - на 1, 3, 6 та 9 місяцях спостереження відповідно. Незважаючи на несуттєвий рівень змін, середні

значення даних показників були тісно пов'язані між собою: коефіцієнт кореляції становив 0,888.

Таблиця 4.9.

**Динаміка тиску в легеневій артерії, правому передсерді, діаметру та колапсу нижньої порожнистої вени на видиху**

Показник	до ТМСК ПК	через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс	через 9 міс.
Систолічний тиск в легеневій артерії, мм.рт.ст.	36,8 ± 8,5	38,1 ± 9,1	36,7 ± 7,1	34,9 ± 6,4 *	35,3 ± 6,7 *
Систолічний тиск в правому передсерді, мм.рт.ст.	10,7 ± 2,3	11,0 ± 1,7	10,7 ± 1,4 *	10,3 ± 1,7	10,1 ± 1,9
Діаметр НПВ, мм	20,4 ± 3,1	20,1 ± 2,2	20,2 ± 2,5	18,9 ± 2,6	18,1 ± 1,9
Колапс НПВ на видиху,%	60,2 ± 9,9	49,4 ± 8,8 *	45,7 ± 7,1 *	45,1 ± 9,0 *	53,6 ± 4,5 *

*Примітка.* \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з похідним станом.

Клінічно зниження систолічної та діастолічної функції серця у пацієнтів з СН проявлялось венозним застоєм у великому колі кровообігу, підвищенням тиску в ПП та компенсаторним змінами розмірів НПВ. Зазначені зміни, вірогідно, могли бути пов'язані зі змінами гемодинаміки правих відділів серця: коефіцієнт кореляції між середньою величиною тиску в ПП з діаметром НПВ становив 0,875. Колапс НПВ мав низький статистичний зв'язок з тиском в ПП (коефіцієнт кореляції – 0,180) і міг бути зумовлений адекватною діуретичною терапією. Таким чином, зареєстровані зміни могли бути наслідком як адекватної діуретичної терапії так і покращенням гемодинаміки правих відділів серця.

Аналіз динаміки змін за час спостереження продемонстрував, що ТМСК ПК в комплексі консервативного лікування рефрактерною форми СН дозволила частково відновити знижену скоротливу функціюміокарда та покращити систолічну функцію ЛШ, а саме – суттєво покращити показники сегментарної скоротливості та ФВ ЛШ протягом всього періоду спостереження. Збільшення ФВ обумовлено збільшенням КСІ при, відносно,

незміненому КДІ. В ході аналізу було встановлено, що ТМСК ПК у більшості пацієнтів не призводить до суттєвих змін діастолічної функції серця.

При традиційному консервативному лікуванні в групі порівняння з плином часу реєструвалось стабільне погіршення основних показників скоротливої здатності міокарда (ФВ ЛШ на початку спостереження, через 6 та 12 місяців становила  $26,5 \pm 4,4\%$ ;  $27,7 \pm 13,6\%$  та  $25,2 \pm 13,4\%$  відповідно; КСІ в тих самих етапах спостереження:  $86,6 \pm 23,3$  мл/м<sup>2</sup>;  $82,2 \pm 44,1$  мл/м<sup>2</sup> та  $90,9 \pm 50,2$  мл/м<sup>2</sup> відповідно)

### **Оцінка вірогідності розвитку специфічних ускладнень після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові**

З метою аналізу та виявлення можливого проаритмогенного впливу ТМСК ПК, з огляду на наявність такого впливу для деяких інших типів СК, всім пацієнтам проводили добовий моніторинг Холтер-ЕКГ. За весь період спостереження динаміки до подовження корегованого по ЧСС інтервалу QT (QTc) та випадків збільшення QTc понад 500 мс зареєстровано не було.

При добовому моніторингу ЕКГ у всіх хворих було виявлено ШЕС на всіх етапах спостереження, частота якої суттєво не відрізнялась від частоти реєстрації ШЕС в здоровій популяції, що імовірно, може бути обумовлено систематичним прийомом  $\beta$ -адреноблокаторів при консервативній терапії СН. Незважаючи на невелику відносну кількість, у частини пацієнтів до ТМСК ПК було зареєстровано форми ШЕС, які несуть певний прогностичний ризик раптової аритмогенної смерті. В післятрансплантаційному періоді було зареєстровано відносне зменшення поширеності таких форм ШЕС в основній групі, в порівнянні з похідним станом (рис. 4.11). Єдиний випадок прогресування класу ШЕС за Lown-Wolff був зареєстрований у пацієнта на тлі прогресування клінічних проявів СН.

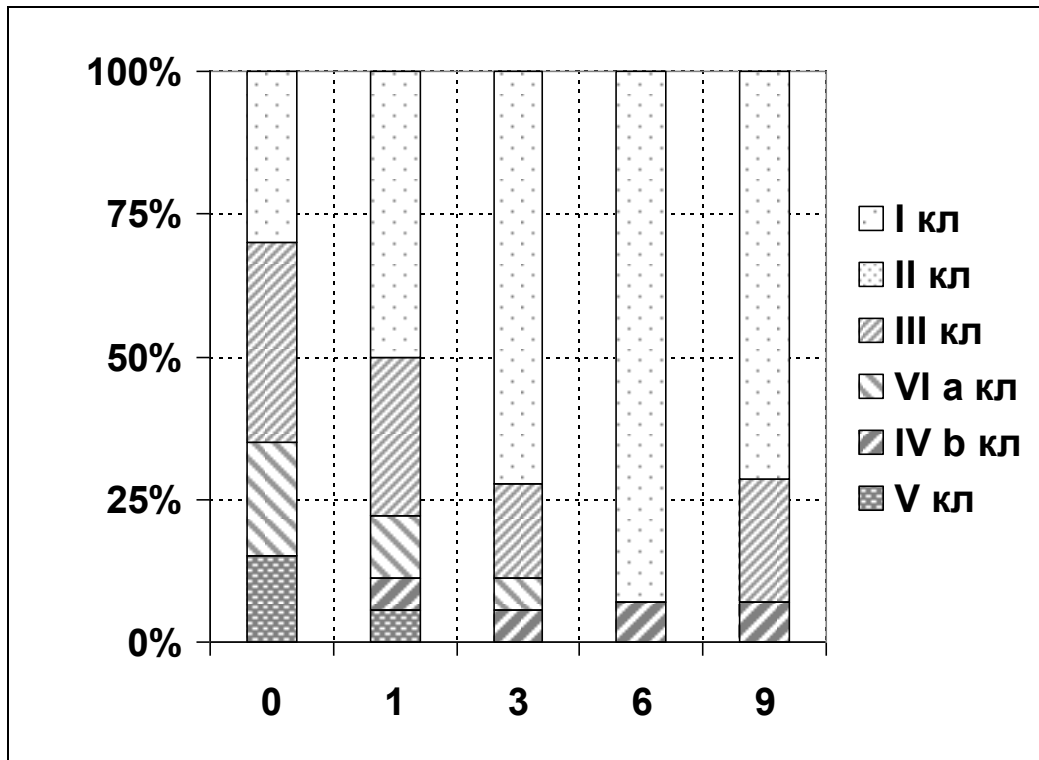


Рисунок 4.11. Динаміка класів ШЕС за класифікацією Lown-Wolff у пацієнтів при ТМСК ПК (0 – до ТМСК ПК, 1 – через 1 місяць після ТМСК ПК, n=18; 3 – через 3 місяці після ТМСК ПК, n=18; n=20; 6 – через 6 міс після ТМСК ПК, n=14; 9 – через 9 міс після ТМСК ПК, n=14)

Така картина опосередковано може свідчити про відновлення мікроструктуриміокарда, зменшення електрофізіологічної дисперсії потенціалів дії скоротливогоміокарда, а також про зменшення напруженості м'язових волоконміокарда внаслідок покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки після ТМСК ПК. До ТМСК ПК та в післятрансплантаційному періоді клінічно значимих надшлуночкових порушень ритму зареєстровано не було. Депресію сегмента ST було виявлено до та після ТМСК ПК, що на нашу думку, характеризує типовий патофізіологічний перебіг ІХС і не може бути пов'язано з проведенням клітинної терапії у даної категорії пацієнтів.

Таким чином, ТМСК ПК внутрішньовенним шляхом не призводить до підвищення ризику раптової аритмогенної смерті, а МСК ПК можуть вважатись цілком безпечним типом СК.



В зв'язку з наявними даними про потенційну можливість прогресування ІХС після трансплантації деяких типів СК, проведено поглиблений аналіз клінічного перебігу та даних об'єктивного обстеження у пацієнтів групи спостереження.

При аналізі наявності ознак ішеміїміокарда встановлено, що в післятрансплантаційному періоді по даним ЕКГ, що виконувалось в 12 стандартних відведеннях, в порівнянні з результатами отриманими напередодні ТМСК ПК, негативної динаміки зареєстровано не було. При порівняльному аналізі даних холтерівського моніторингу добової ЕКГ, з використанням критерію ішемічної події (правило 1-1-1, Shang SJ, Repine CJ, 1977; Cohn PE, Kannel WB, 1987) негативної динаміки в післятрансплантаційному періоді не спостерігалось. Розширення зон акінезії та гіпокінезії за даними ЕхоКГ не встановлено.

В одному випадку у пацієнта (пацієнт Б., чоловік, 47 років) через 8 місяців після ТМСК ПК з'явилися скарги на біль за грудиною при фізичному навантаженні. З метою визначення подальшої тактики лікування було проведено КВГ. У інших хворих скарг, що могли бути пов'язані з прогресування ішемічного ураженняміокарда, виявлено не було.

При порівняльному аналізі коронарограм пацієнта Б до і через 8 місяців після ТМСК ПК негативних змін, ознак активації атеросклерозу КА, ділянок з новими ознаками уражень, гіперплазії ендотелію в стентованих судинах (стентування елютінг-стентами за 4 роки до ТМСК ПК) виявлено не було. Найбільш вірогідною причиною виникнення стенокардії у пацієнта Б., на нашу думку, була надмірна фізична активність, пов'язана з покращенням ФК по NYHA з III-IV до II, поліпшення самопочуття та підвищення скоротливої здатностіміокарда ЛШ.

Таким чином, даних за імовірний негативний вплив ТМСК ПК, що проявляється у вигляді прогресування ІХС, в періоді спостереження до 9 місяців у пацієнтів не виявлено. Введення МСК ПК не слід розглядати як

додатковий фактор ризику прогресування ІХС при комплексному лікуванні СН. Отримані дані уточнюють дані інших досліджень [192].

З метою оцінки стану запальних та протизапальних систем було визначено рівні ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-10. В ході дослідження було виявлено, що рівні протизапального ІЛ-10 та фактору росту Т-лімфоцитів (ІЛ-2) до ТМСК ПК і до 9 місяця спостереження після неї знаходились в межах нормальних значень. Це могло свідчити про відсутність порушень в Т-лімфоцитарній та гуморальній ланці імунітету, забезпеченій Th-2-хелперами (табл. 3.11).

Рівні прозапального цитокіну ІЛ-6 до ТМСК ПК суттєво перевищували нормальні значення. В ході спостереження було зареєстровано достовірне зниження рівнів ІЛ-6 до 3-6 місяця спостереження, що свідчило про затухання запальної відповіді, вірогідно, внаслідок ТМСК ПК. До кінця 9 місяця спостереження було зареєстровано збільшення рівня даного цитокіну, що могло свідчити на користь реактивації запального процесу, обумовленого клітинною ланкою імунітету внаслідок впливу ІХС.

Відсутність суттєвого впливу ТМСК ПК на імунітет реципієнтів була підтверджена в ході аналізу факторів вродженого імунітету. До ТМСК ПК було виявлено підвищену метаболічну (за даними Сп- та Ст-НСТ-тесту) та фагоцитарну активність НГ. Підвищена активність НГ може бути пов'язана з розвитком асептичної запальної відповіді на ішемію міокарда, що співпадає з даними інших дослідників [203]. До кінця 1 місяця спостереження статистично достовірні зміни були зафіксовані лише для стимульованої фагоцитарної активності (зменшення останньої на 11,2%, відносно вихідного рівня), що могло бути зумовлено певними впливом МСК ПК на імунну систему [200]. На етапах спостереження 3-6 місяців статистично достовірних змін метаболічної та фагоцитарної активності зареєстровано не було, проте відмічена деяка тенденція до зменшення ФЧ. До кінця 9 місяця спостереження було зареєстровано статистично достовірне зменшення стимульованої метаболічної та поглинальної активності НГ, що може

опосередковано свідчити про переважання протизапальних впливів в міокарді при активації процесів регенерації (табл. 3.12).

В післятрансплантаційному періоді ми проводили аналіз можливості рецидиву персистуючих TORCH-інфекцій (ЦМВ, ВЕБ, ВПГ, ТГ та ВК) на фоні можливих змін імунітету після ТМСК ПК. В ході обстеження пацієнтів з СН жодного випадку гострих клінічних проявів та рецидивів даної групи інфекції протягом всього строку спостереження зареєстровано не було. Вищезазначене підтверджувалось рівнями Ig M, які у всіх хворих не перевищували межі нормальних значень на всіх етапах спостереження. У пацієнтів, що перенесли TORCH-інфекцію, до ТМСК ПК коливання рівня IgG в післятрансплантаційному періоді були переважно в межах похибки методики визначення. Жодного випадку зміни негативного рівня IgG на сумнівний, або сумнівного на позитивний зареєстровано не було. Вищезазначені коливання середніх значень рівнів IgG не мали закономірностей, а відмінності від рівня похідного стану не були статистично достовірними (табл. 3.13).

Таким чином, в ході спостереження не було виявлено активації персистуючих в організмі реципієнта вірусних інфекцій, що може свідчити про відсутність порушень імунітету після ТМСК ПК, що призводять до виникнення умов для рецидиву TORCH-інфекції.

Узагальнюючі отримані результати виявлено, що МСК ПК притаманні низькі імуногенні властивості; МСК ПК сприяють зменшенню запальної відповіді в міокарді, а ТМСК ПК не призводить до порушень імунітету, які б потребували специфічного лікування або застережень. Таким чином, ТМСК ПК не несе додаткових ризиків порушення імунітету, що призводить до активації персистуючих інфекцій.

### **Аналіз виживаності хворих та незадовільних результатів**

З метою покращення результатів застосування ТМСК ПК для визначення пацієнтів–респондерів, ми провели аналіз незадовільних результатів в основній групі хворих. В групу незадовільних результатів було включено всі летальні випадки та випадки прогресування СН за весь період спостереження. За час спостереження не було зареєстровано жодного випадку виникнення ускладнень або побічних явищ, характерних для деяких інших типів СК.

В ході аналізу було виявлено 4 пацієнта, чий перебіг захворювання не відповідав прогнозованим результатам після ТМСК ПК: 1-й випадок характеризувався наявністю термінальної стадії СН з розвитком екстракардіальної патології, на основі чого можна зробити застереження щодо ТМСК ПК хворим з наявністю незворотної патології екстракардіальних органів з низьким очікуваним терміном життя (менше 1 року). У 2-му випадку недостатня ефективність ТМСК ПК та прогресування СН були зумовлені систематичним порушенням призначеної медикаментозної терапії, що свідчить про те, що ТМСК ПК може бути рекомендована тільки за умови дотримання призначеної схеми фармакологічного лікування. 3-й та і 4-й випадки характеризувались виникненням інкурабельних інфекційних захворювань дихальної системи, в тому числі, при порушеному імунному статусі до ТМСК ПК, що не мало безпосереднього причинно-наслідкового зв'язку з ТМСК ПК.

Таким чином, провівши аналіз незадовільних результатів застосування ТМСК ПК, можна констатувати, що летальних випадків, що могли бути пов'язані з ТМСК ПК, не зафіксовано. На основі проведеного аналізу можна визначити відносні протипоказання до ТМСК ПК у наступних груп хворих:

- 1) При неможливості призначення або дотримання оптимальних схем фармакологічного лікування;
- 2) При наявності екстракардіальної патології та очікуваному терміні життя менше 1 року;
- 3) При декомпенсації СН.

Провівши порівняльний аналіз показників виживаності хворих після ТМСК ПК та хворих з аналогічними формами СН, що знаходяться на листі очікування ТС, було встановлено зниження смертності та, відповідно, збільшення виживаності в групі хворих після ТМСК ПК. Крім того, ТМСК ПК призводить до суттєвого зниження проявів СН, зростання скоротливої здатності міокарда та покращення ЯЖ пацієнтів. Вищезазначене переконливо свідчить про те, що ТМСК ПК є ефективним додатковим засобом в комплексі консервативного лікування хворих з рефрактерною СН і може застосовуватися в якості містка до ТС.

ТМСК ПК слід вважати безпечною для хворих з СН, що є рефрактерною до традиційних методів консервативного лікування. В ході даної роботи не було зареєстровано жодного випадку ускладнень, типових для ТСК. МСК ПК не притаманний проаритмогенний вплив та ефекти, що призводять до активації атеросклерозу та рестенозування КА. Крім того, МСК ПК продемонстрували свою низьку імуногенність, що проявилась у відсутності випадків активації персистуючої TORCH-інфекції, порушень вроджених факторів імунітету НГ та зміни інтерлейкінового профілю.

Резюмуючи результати застосування МСК ПК, слід рекомендувати доповнити загальноприйнятту схему консервативного лікування СН у пацієнтів з рефрактерною стадією СН ТМСК ПК. Показаннями до ТМСК ПК слід обрати:

- СН стадії 2 А-2 Б за класифікацією Василенко-Стражеско;
- III-IV ФК за NYHA;
- ФВ ЛШ < 35%;
- рефрактерність СН до оптимально підібраних традиційних схем медикаментозного лікування впродовж не менше 3 місяців;
- при наявності екстракардіальної (неонкологічної) патології, якщо очікуваний термін життя пацієнта більше 1 року;
- можливість дотримання призначеної консервативної терапії протягом всього післятрансплантаційного періоду.

Таким чином ТМСК ПК підвищує ефективність традиційних схем консервативного лікування пацієнтів з рефрактерною формою СН в короткостроковій та середньостроковій (до 9 місяців) терміні.

Результати дослідження опубліковані в 14 оригінальних статтях в журналах та збірниках наукових праць, що рекомендовані ДАК МОН України:

1. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на експериментальну модель хронічних уражень міокарда / 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, 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.

2. Експериментальна модель ізопротеренол-індукованого ушкодження міокарда / 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, П.А. Побережний, В.М. Кирик // Клін. та експерим. патологія. – 2013. – Т. 12, № 2 (44). – С. 147 – 153.

3. Ефекти стовбурових клітин пуповинної крові при експериментальному ушкодженні міокарда / Ю.В. Поляченко, А.В. Габріелян, Т.М. Доманський, В.Й. Смержевський, В.Ф. Оніщенко, А.П. Мазур, А.В. Якушев // Клін. хірургія. – 2013. – № 7. – С. 56 – 60.

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. – 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.

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.

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.

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.

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. Онищенко // Лаб. диагностика восточная Европа. – 2016. – № 1 (17). – С. 133-140.

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.

13. Оцінка безпечності трансплантації моноклеарних 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.

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.



## ВИСНОВКИ

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: ядровмістних 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 моноклеарних 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 моноклеарних 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 моноклеарних 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. The global burden of cardiovascular disease / C. Deaton, E.S. Froelicher, L. H. Wu [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2011. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 5-13.
2. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010 г. Женева, ВОЗ
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause–specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9963. – P. 117-171.
4. Roger V.L. Heart Failure Compendium Epidemiology of Heart Failure / V.L. Roger // *Circulat. Research.* –2013. – Vol. 113. – P. 646-659.
5. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1137-1146.
6. Thirty-Year Trends in Mortality from Cardiovascular Diseases in Korea / Seung Won Lee, Hyeon Chang Kim, Hye Sun Lee [et al.] // *Korean. Circ. J.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 202-209.
7. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. P. 240-327.
8. Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 6-245.
9. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission / H.M. Krumholz, A.R. Merrill, E.M. Schone [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2009. – № 2. – P. 407-413.
10. Improvement in health–related quality of life after hospitalization predicts event–free survival in patients with advanced heart failure / D.K. Moser, L. Yamokoski, J.L. Sun [et al.] // *J. Cardiac. Failure.* – 2009. – Vol. 15. – P. 763-769.
11. Link between decisions regarding resuscitation and preferences for quality over length of life with heart failure / S. Dev, R. Clare, G.M. Felker [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 14. – P. 45-53.

12. Roe A.T. Targeting Cardiomyocyte Ca<sup>2+</sup> Homeostasis in Heart Failure / A.T. Roe, M. Frisk, W.E. Louch // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 431-448.
13. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1143-1153.
14. Гринь В.К. влияние клеточной трансплантации на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца / В.К. Гринь, А.Г. Попандопуло, С.И. Естрин // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2011. – № 1–2 (50–51). – С. 52-57.
15. Зеленчук О.В. Хірургічне лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка [текст] / О.В. Зеленчук, Б.М. Тодуров // *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.* – 2015. – № 2. – С. 7-15.
16. Salvadori M. What's new in clinical solid organ transplantation by 2013 / M. Salvadori, E. Bertoni // *World J. Transplant.* – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 243-266.
17. Lund L. h. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age / L. h. Lund // *J. Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32, № 10. – P. 951-964.
18. Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM–HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice / G. Filippatos, D. Farmakis, J. Parissis, J. Lekakis // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 35.
19. Song-Yan Liao, Hung-Fat Tse. Multipotent (adult) and pluripotent stem cells for heart regeneration: what are the pros and cons? / Song-Yan Liao, Hung-Fat Tse // *Stem. Cell Res. Ther.* – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 151.
20. Human embryonic stem cell–derived cardiomyocytes survive and mature in the mouse heart and transiently improve function after myocardial infarction / L.W. van Laake, R. Passier, J. Monshouwer-Kloots [et al.] // *Stem. Cell. Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 9-24.

21. Engineering Myocardial Tissue: The Convergence of Stem Cells Biology and Tissue Engineering Technology / J.W. Buikema, P. van der Meer, J.P. G. Sluijter, I.J. Domian // *Stem Cells*. – 2013. – Vol. 31, № 12. – P. 2587-2598.
22. Поляченко Ю.В. Ефекти стовбурових клітин пуповинної крові при експериментальному ушкодженні міокарда [текст] / Ю.В. Поляченко, А.В. Габрієлян, Т.М. Доманський // *Клінічна Хірургія*. – 2013. – №. 7.– С. 56-60.
23. Естрин С.И. Роль мезенхимальных стволовых клеток в лечении экспериментального инфаркта миокарда [текст] / С.И. Естрин, В.Ю. Михайличенко. *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – том 16. – № 4 (64). – С. 151-154
24. Sanganalmath S.K. Cell therapy for heart failure: A comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions / S.K. Sanganalmath, R. Bolli // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113, № 6. – P. 810-834.
25. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy / B. Vrtovec, G. Poglajen, M. Sever [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17. – P. 272-281.
26. Bone Marrow Stem Cell Treatment for ischemic Heart Disease in Patients with No Option of revascularization: A Systemic Review and Meta-Analysis [електронний ресурс] / A. Sheila, S.A. Fisher, C. Dorée, S.J. Brunskill // електронний ресурс, Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686792/>
27. Rendon M. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. [електронний ресурс] / M. Rendon, S. Brunskill, C. Dorée // електронний ресурс, Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843721>.
28. Chunyu Z. Efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow-derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up / Z. Chunyu, S. Aijun, Z. Shuning // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 353-360.

29. Естрин С.И. Первый опыт интракоронарного введения мезенхимальных стволовых клеток при рефрактерной стенокардии [текст] / С.И. Естрин // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – том 16. – № 3. – ч. 1 (63). – С. 171-173
30. Clifford D.M. Long-Term Effects of Autologous Bone Marrow Stem Treatment in Acute Myocardial Infarction Factors That May Influence Outcome. [электронный ресурс] / D.M. Clifford, S.A. Fisher, S.J. Brunskill // электронный ресурс, Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360027/>
31. Makkar R. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial / R.R. Makkar, R.R. Smith, K. Cheng // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 895-904.
32. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction / V. Schachinger, S. Erbs, A. Elsasser [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1210-1221.
33. Segers V.F. Stem-cell therapy for cardiac disease / V.F. Segers, R.T. Lee // Nature. – 2008. – Vol. 451. – P. 937-942.
34. Proarrhythmic risk of embryonic stem cell-derived cardiomyocyte transplantation in infarcted myocardium / S.Y. Liao, Y. Liu, C.W. Siu [et al.] // Heart Rhythm. – 2010. – № 7. – P. 1852-1859.
35. Dotsenko O. Stem/Progenitor Cells, Atherosclerosis and Cardiovascular Regeneration / O. Dotsenko // Open Cardiovasc. Med. J. – 2010. – Vol. 4. – P. 97-104.
36. Felix A. Remodeling of the thoracic aorta after bone marrow cell transplantation / A. Felix, N. Monteiro, V.N. Rocha // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7, № 9. – P. 5527-5537.
37. Kedia S. Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation / S. Kedia, P.S. Acharya, F. Mohammad // J. Stem. Cell. Res. Ther. – 2013 – электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.omicsonline.org/infectious-complications-of-hematopoietic-stem-cell-transplantation-2157-7633.S3-002.pdf>

38. Ly H.Q. Is stem cell therapy proarrhythmic? Stem Cells Are Not Proarrhythmic Letting the Genie out of the Bottle / H.Q. Ly, S. Nattel // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1824-1831.
39. Pereira T. MSCs Conditioned Media and Umbilical Cord Blood Plasma Metabolomics and Composition / T. Pereira // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 113769
40. Human umbilical cord stem cells are attracted to myocardial infarctions / R.J. Henning, J.D. Burgos, L. Ondrovic [et al.] // *Cell Transplant*. – 2006. – Vol. 15. – P. 647-658.
41. Human umbilical cord stem cells and myocardial infarction: effect of dose and route of administration on infarct size / R.J. Henning, J.D. Burgos, M. Vasko [et al.] // *Cell Transplant*. – 2007. – Vol. 16. – P. 907-917.
42. Human cord blood mononuclear cells decrease cytokines and inflammatory cells in acute infarcts / R.J. Henning, M. Shariff, E. Ujwala [et al.] // *Stem. Cells Dev*. – 2008. – Vol. 17. – P. 1207-1220.
43. Human umbilical cord stem cells decrease fibrosis and increase cardiac function in cardiomyopathy / R. J. Henning, J. Aufman, M. Shariff [et al.] // *Reg. Med*. – 2010. – № 5. – P. 45-54.
44. Strauer B.E. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heARt failure: the STAR-heart study / B.E. Strauer, M. Yousef, C.M. Schannwell // *Eur. J. Heart Fail*. – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 360.
45. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [text] / Z. Reiner, U. Sechtem, A. Sirnes // *European Heart Journal*. – 2011. Vol. – 32. – P. 1769-1818
46. Bui A.L. Epidemiology and risk profile of heart failure [text] / A.L. Bui, T.B. Horwich, G.C. Fonarow // *Nat Rev Cardiol*. - 2011 Jan. – Vol. 8 (1). – P. 30-41.
47. Callender T. Heart Failure Care in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis [text] / T. Callender, M. Woodward, G. Roth // *PLoS Med*. – 2014 Aug. – Vol. 11 (8). – e1001699.

48. Yu C.M. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure [text] / C.M. Yu, J.W. Fung, C.K. Chan // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 15, № 9. – P. 1058-1065.
49. Bourassa M.G. Natural History and Patterns of Current Practice in Heart Failure [Text] / MG. Bourassa, O. Gurné, SI. Bangdiwala // *JACC.* – 1993. – Vol. – 22. – № 4. – P. 14A-19A.
50. Xu J. Deaths: Final Data for 2013 [text] / J. Xu, S.L. Murphy, D. Kenneth // *National Vital Statistics Reports.* – 2016. – Vol. – 64. – № 2. – P. 1-70.
51. Oettgen P. Cardiac Stem Cell Therapy Need for Optimization of Efficacy and Safety Monitoring / P. Oettgen // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 353-358.
52. Strauer B.E. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study / B.E. Strauer, M. Yousef, C.M. Schannwell // *Eur. J. Heart Failure.* – 2010. – № 12. – P. 721-729
53. Moore K.A. Stem Cells and Their Niches / K.A. Moore, I. Lemischka // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P. 1860-1865.
54. Bartunek J. The C-CURE (Cardiopietic Stem Cell Therapy in Heart Failure) Multicenter Randomized Trial With Lineage-Specified Biologics / J. Bartunek, A. Behfar, D. Dogatabadi // *JACC.* – 2013. – Vol. 61 – P. 2329-2338.
55. Lovell M. J. Bone marrow mononuclear cells reduce myocardial reperfusion injury by activating the PI3K/Akt survival pathway / M. J. Lovell, M. Yasin, K.L. Lee // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 213, № 1. – P. 67-76.
56. Пат. 43994 Україна. Спосіб лікування хворих на рефрактерну стенокардію / В.К. Гринь, С.І. Естрин, Т.В. Кравченко [та ін.]. – Заявл. Опубл. 10.09.09. Бюл. № 17. (номер заявки: u 2009 04250)
57. Естрин С.И. Анализ клинического опыта трансэндокардиального введения мезенхимальных стволовых клеток при рефрактерной стенокардии / С.И. Естрин, В.Ю. Михайличенко, Т.В. Кравченко // *Харк. хірург. школа.* – 2014. – № 5 (68). – С. 28-33.

58. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells enhances regional perfusion and improves ventricular function in a porcine model of myocardial infarction / M.E. Halkos, Z.Q. Zhao, F. Kerendi [et al.] // *Basic Research Cardiology*. – 2008. – Vol. 103, № 6. – P. 525-536.
59. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction / J.M. Hare, J.H. Traverse, T.D. Henry [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, № 24. – P. 2277-2286.
60. Tissue distribution of <sup>18</sup>F-FDG-labeled peripheral hematopoietic stem cells after intracoronary administration in patients with myocardial infarction / J.K. Won, H.-J. Kang, H.-S. Kim [et al.] // *J. Nuclear Med.* – 2006. – Vol. 47, № 8. – P. 1295-1301.
61. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution / I.M. Barbash, P. Chouraqui, J. Baron [et al.] // *Circulation*. – 2003 – Vol. 108, № 7. – P. 863-868.
62. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction / R.J. Kim, E. Wu, A. Rafael [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 20. – P. 1445-1453.
63. Silva D.N. Intramyocardial transplantation of cardiac mesenchymal stem cells reduces myocarditis in a model of chronic Chagas disease cardiomyopathy / D.N. Silva, B.S. Freitas-Souza, C.M. Azevedo // *Stem. Cell Research & Therapy*. – 2014. – Vol. 5, № 81. – P. 1-10.
64. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study / A.N. Patel, L. Geffner, R.F. Vina [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130, № 6. – P. 1631-1638.
65. Direct minimally invasive intramyocardial injection of bone marrow-derived AC133+ stem cells in patients with refractory ischemia: preliminary results / G. Pompilio, G. Steinhoff, A. Liebold [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 56, № 2. – P. 71-76.
66. Incomplete retention after direct myocardial injection / P.M. Grossman, Z. Han, M. Palasis [et al.] // *Catheterizat. Cardiovasc. Intervent.* – 2002. – Vol. 55, № 3. – P. 392-397.



67. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients / A.A. Hagege, J.-P. Marolleau, J.-T. Vilquin [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 1. – P. 108-113.
68. Stem cell therapy for heart diseases / M. Mozid, S. Arnous, E.C. Sammut [et al.] // *Brit. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 98, № 1. – P. 143-159.
69. Cell therapy for cardiovascular disease: a comparison of methods of delivery / N. Dib, H. Khawaja, S. Varner [et al.] // *J. Cardiovasc. Translat. Research*. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 177-181.
70. Menasche D.P. Recommendations for successful training on methods of delivery of biologics for cardiac regeneration: a report of the International Society for Cardiovascular Translational Research / D.P. Menasche, J.J. Bartunek // *JACC*. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 265-275.
71. Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction: 1-year follow-up / J.J. Gavira, J. Herreros, A. Perez [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131, № 4. – P. 799-804.
72. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation / C.A. Thompson, B.A. Nasser, J. Makower [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003 – Vol. 41. – P. 1964-1971.
73. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial / T. Siminiak, D. Fiszer, O. Jerzykowska [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 12. – P. 1188-1195.
74. Siminiak T. Postinfarction heart failure: surgical and trans-coronary-venous transplantation of autologous myoblasts / T. Siminiak, P. Burchardt, M. Kurpisz // *N. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 46-51.
75. Adventitial delivery of an allogeneic bone marrow-derived adherent stem cell in acute myocardial infarction: phase I clinical study / S. Penn, S. Ellis, S. Gandhi [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 110, № 2. – P. 304-311.
76. Transcoronary sinus delivery of autologous bone marrow and angiogenesis in pig models with myocardial injury / J. Vicario, J. Piva, A. Pierini [et al.] // *Cardiovasc. Radiat. Med.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 91-94.

77. A strategy of retrograde injection of bone marrow mononuclear cells into the myocardium for the treatment of ischemic heart disease / S.I. Yokoyama, N. Fukuda, Y. Li [et al.] // *J. Molecular. Cell. Cardiology*. – 2006. – Vol. 40, № 1. – P. 24-34.
78. One-year follow-up of transcatheter sinus administration of autologous bone marrow in patients with chronic refractory angina / J. Vicario, C. Campo, J. Piva [et al.] // *Cardiovasc. Revascular. Med*. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 99-107.
79. The current status of engineering myocardial tissue / R. Sui, X. Liao, X. Zhou [et al.] // *Stem. Cell. Rev. Reports*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 172-180.
80. High-efficiency matrix modulus-induced cardiac differentiation of human mesenchymal stem cells inside a thermosensitive hydrogel / Z. Li, X. Guo, A. F. Palmer [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – Vol. 8, № 10. – P. 3586-3595.
81. Composite cell sheets: A further step toward safe and effective myocardial regeneration by cardiac progenitors derived from embryonic stem cells / A. Bel, V. Planat-Bernard, A. Saito [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 11, Suppl. 1. – P. 118-123.
82. Ruesch S. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – a systematic review / S. Ruesch, B. Walder, M.R. Tramer // *Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 30. – P. 454-460.
83. Arterial misplacement of large caliber cannulas during jugular vein catheterization: case for surgical management / P.M. Shah, S.C. Babu, A. Goyal [et al.] // *J. Am. Coll. Surg*. – 2004. – Vol. 198. – P. 939-944.
84. Brachial plexus injury during subclavian vein catheterization for hemodialysis / D. Karakaya, S. Baris, F. Guldogus [et al.] // *J. Clin. Anesth*. – 2000. – Vol. 12. – P. 220-223.
85. Horner's syndrome secondary to internal jugular catheterization / H. Takaspan, O. Oymak, A. Dogukan [et al.] // *Clin. Nephrol*. – 2001. – Vol. 56. – P. 78-80.

86. Denys B.G. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external Landmark–Guided Technique / B.G. Denys, B.F. Uretsky, S. Reddy // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 1557-1562.
87. Thein H. Tethered hemodialysis catheter with retained portions in central vein and right atrium on attempted removal / H. Thein, S. K. Ratanjee // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 35-39.
88. Incidence of arrhythmia with central venous catheter insertion and exchange R.K. Stuart, S.A. Shikora, P. Akerman [et al.] // *J. Parenter. Enteral.* № – 1990. – Vol. 14. – P. 152-155.
89. Experience with subcutaneous infusion ports in three hundred patients / T.E. Brothers, L.K. Von Moll, J.E. Niederhuber [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1988. – Vol. 166. – P. 295-301.
90. Costerton J.W. Biofilm in implant infections: its production and regulation / J.W. Costerton, L. Montanaro, C.R. Arciola // *Int. J. Artif. Organs.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1062-1068.
91. Mickley V. Central vein obstruction in vascular access / V. Mickley // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 439-444.
92. Kutter D.J. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients / D.J. Kutter // *Oncologist.* – 2004. – № 9. – P. 207-216.
93. Strategies for reconstituting and boosting T cell-based immunity following haematopoietic stem cell transplantation: pre-clinical and clinical approaches / A.P. Chidgey, N. Seach, J. Dudakov [et al.] // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30. – P. 457-477.
94. Pediatric heart transplantation in refractory cardiogenic shock: a critical analysis of feasibility, applicability and results / M.B. Jatene, L.A. Miana, A.J. Pessoa [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2008. – Vol. 90. – P. 329-333.
95. Biomarkers in renal transplantation ischemia reperfusion injury / I. Muhlberger, P. Perco, R. Fehete [et al.] // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 88.-P. 14.
96. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse / S.J. Lee, J.P. Klein, A.J. Barrett [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 406-414.
97. HA-1 mismatch has significant effect in chronic allograft nephropathy in clinical renal transplantation / N.S. Krishnan, R.M. Higgins, F.T. Lam [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1439-1445.

98. Lee S. J. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease / S.J. Lee, M.E. Flowers // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2008. – Vol. 2008. № 1. – P. 134-141.
99. The effect of granulocyte transfusions upon the incidence of cytomegalovirus infection after allogeneic marrow transplantation / J. Hersman, J.D. Meyers, E.D. Thomas [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1982. – Vol. 96. – P. 149.
100. Survival of encapsulated human primary fibroblasts and erythropoietin expression under xenogeneic conditions / F. Schwenter, B.L. Schneider, W.F. Pralong [et al.] // Hum. Gene. Ther. – 2004. – Vol. 15. – P. 669-680.
101. Risk factors for cytomegalovirus infection in BMT recipients transfused exclusively with seronegative blood products / H. Rubie, M. Attal, A.M. Campardou [et al.] // Bone Marrow. Transpl. – 1993. – Vol. 11. – P. 209.
102. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment / P. Reusser, L.D. Fisher, C.D. Buckner [et al.] // Blood. – 1988. – Vol. 75. – P. 1990.
103. Embryonic stem cells as an alternate marrow donor source: engraftment without graft-versus-host disease / R.K. Burt, L. Verda, D.A. Kim [et al.] // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 199. – P. 895-904.
104. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis / C. Cutler, S. Giri, S. Jeyapalan [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 3685-3691.
105. Endoplasmic reticulum stress: An unrecognized actor in solid organ transplantation / N. Pallet, S. Fougeray, P. Beaune [et al.] // Transplantation. – 2009. – Vol. 88. – P. 605.
106. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia / D.A. Jacobsohn, B. Hewlett, M. Ranalli [et al.] // Bone Marrow. Transplant. – 2004. – Vol. 34. – P. 901-907.
107. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations / I. Hannel, F. Erkeller-Yuksel, P. Lydyard [et al.] // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. – P. 215.

108. Impact of innate and adaptive immunity on rejection and tolerance / I.K. Kim, D.S. Bedi, C. Denecke [et al.] // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 86. – P. 889.
109. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute / M.E. Bernardo, M.A. Avanzini, C. Perotti [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 211. – P. 121-130.
110. Hisamatsu-Sakamoto M. Embryonic stem cells cultured in serum-free medium acquire bovine apolipoprotein B-100 from feeder cell layers and serum replacement medium / M. Hisamatsu-Sakamoto, N. Sakamoto, A.S. Rosenberg // *Stem. Cells*. – 2008. – Vol. 26. – P. 72-78.
111. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction / P. Menasche, A.A. Hagege, J.T. Vilquin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1078-1083.
112. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up / P.C. Smits, R.J. van Geuns, D. Poldermans [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003 – Vol. 42. – P. 2063-2069.
113. Feasibility and safety of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy / N. Dib, P. McCarthy, A. Campbell [et al.] // *Cell. Transplant.* – 2005. – Vol. 14. – P. 11-19.
114. Spontaneous and evoked intracellular calcium transients in donor-derived myocytes following intracardiac myoblast transplantation / M. Rubart, M.H. Soonpaa, H. Nakajima, L. J. Field // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 775-783.
115. Antiarrhythmic engineering of skeletalmyoblasts for cardiac transplantation / M.R. Abraham, C.A. Henrikson, L. Tung [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 159-167.
116. Engraftment of connexin 43-expressing cells prevents post-infarct arrhythmia / W. Roell, T. Lewalter, P. Sasse [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 450. – P. 819-824.
117. Makkar R.R. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? / R.R. Makkar, M. Lill, P.S. Chen // *J.Am.Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 2070-2072.
118. Kolettis T.M. Arrhythmogenesis after cell transplantation post-myocardial infarction: four burning questions-and some answers / T.M. Kolettis // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69. – P. 299-301.

119. Proarrhythmic potential of mesenchymal stem cell transplantation revealed in an in vitro coculture model / M.G. Chang, L. Tung, R.B. Sekar [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1832-1841.
120. Mesenchymal stem cell injection induces cardiac nerve sprouting and increased tenascin expression in a swine model of myocardial infarction / H.N. Pak, M. Qayyum, D.T. Kim [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 841-848.
121. Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43 / D.E. Gutstein, G.E. Morley, H. Tamaddon [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 333-339.
122. Physiological coupling of donor and host cardiomyocytes after cellular transplantation / M. Rubart, K.B. Pasumarthi, H. Nakajima [et al.] // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1217-1224.
123. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers / T. Xue, H.C. Cho, F.G. Akar [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 11-20.
124. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model / S. Fukushima, A. Varela-Carver, S.R. Coppen [et al.] // *S. Fukushima // Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2254-2261.
125. Fotuhi P. Electrophysiological consequence of adipose-derived stem cell transplantation in infarcted porcine myocardium / P. Fotuhi, Y.H. Song, E. Alt // *Europace*. – 2007. – Vol. 9. – P. 1218-1221.
126. Release of biomarkers of myocardial damage after direct intramyocardial injection of genes and stem cells via the percutaneous transluminal route / F. Baldazzi, E. Juergensen, R.S. Ripa, J. Kastrup // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1819-1826.
127. 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.

128. 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. 1. – P. 178-183.
129. 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.
130. Sharma U.C. Origin and Selection of Stem Cells for Cardiac Repair after Myocardial Infarction / U.C. Sharma, N. Kharel, R. Bolli // *J. Stem. Cell Res. Ther.* – 2012. – № 2. – P. 2.
131. 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 / R. Sanz-Ruiz, A. Villa Arranz, E. Gutiérrez Ibañes [et al.]; Dr. Ali Gholamrezanezhad (Ed.). – 2011, ISBN: 978-953-307-797-0, InTech, Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/18227.pdf>
132. 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 // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 9-21.
133. Yamamoto T. Therapeutic Reendothelialization by Induced Pluripotent Stem Cells After Vascular Injury-Brief Report / T. Yamamoto, R. Shibata, M. Ishii // *Vascular. Biology*. – 2013. – Vol. 33. – P. 2218-2221
134. Myocardial infarction and stem cells / K.A. Krishna, K.S. Krishna, R. Berrocal, K.S. Rao // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 182-188.
135. 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.
136. Nicholas J.L., Arwen L.H., John P.C. Stem cell therapy for vascular regeneration: Adult, Embryonic, and Induced Pluripotent Stem Cells / J. Nicholas, L.H. Arwen, P.C. John // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 5. – P. 7.

137. Intravenous hMSCs Improve Myocardial Infarction in Mice because Cells Embolized in Lung Are Activated to Secrete the Anti-inflammatory Protein TSG-6 / R. H. Lee, A.A. Pulin, M.J. Seo [et al.] // *Cell. Stem. Cell.* – 2009. – Vol. 5. – P. 54-63.
138. Utah Blood and Marrow Transplant and Myeloma Clinic University of Utah Hospitals and Clinics Standard // *Hematopoietic Stem. Cell. Product. Transfusion Reaction.* – 2011. – P. 2-4.
139. Gordona J., Damstettera E., Nardone B. Drug allergy in haematopoietic stem cell transplantation. *Allergologia et Immunopathologia.* Vol. 42. № 4. P. 375-377
140. American Cancer Society. Stem Cell Transplant (Peripheral Blood, Bone Marrow, and Cord Blood Transplants). – 2012. – P. 23-26.
141. Barrett J. Relapse after allogeneic stem cell transplantation / J. Barrett, M. Battiwalla // *Expert. Rev. Hematol.* – 2010. – Vol. – 3 (4) – P. 1-10.
142. Pocock S. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) / S. Pocock, C. Ariti, J. McMurray // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 34, N 19. – P. 1404-1413.
143. Rector T.S. Assessment of Patient Outcome with the Minnesota Living with Heart failure Questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan / T.S. Rector, J.N. Cohn // *Am. Heart J.* – 1992. – Vol. 124. – P. 1017-1025.
144. SF-36® Health Survey Update. John E. Ware, Jr., Ph.D) / [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>
145. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials / D. Hou, E.A. S. Youssef, T.J. Brinton [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, № 9, suppl. – P. 150-156.
146. Comparison of intracoronary and transendocardial delivery of allogeneic mesenchymal cells in a canine model of acute myocardial infarction / E.C. Perin, G.V. Silva, J.A.R. Assad [et al.] // *J. Molecular. Cellular Cardiology.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 486-495.
147. Noninvasive quantification and optimization of acute cell retention by in vivo positron emission tomography after intramyocardial cardiac-derived stem cell delivery / J. Terrovitis, R. Lautamäki, M. Bonios [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2009. – Vol. 54, № 17. – P. 1619-1626.



148. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He, L.G. Ogden, L.A. Bazzano [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161, № 7. – P. 996-1002.
149. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та ін.] // *Серцева недостатність.* – 2012. – № 3. – С. 60-96.
150. Campeau L. Grading of angina pectoris [text] / L. Campeau // *Circulation.* – 1976. – Vol. 54. – P. 522-3
151. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / T. Jernberg, S. James, B. Lindahl [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 319-325.
152. Європейські рекомендації з діагностики і лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2008) // електронний ресурс, режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6856>.
153. Heart Failure Risk Calculator MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) // електронний ресурс, режим доступу: <http://www.heartfailurerisk.org>.
154. Rector T. S. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: Patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests / T.S. Rector, G.S. Francis, J.N. Cohn // *Heart Failure.* – 1987. – Vol. 3. – P. 192-196.
155. Rector T.S. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart failure Questionnaire / T.S. Rector, G.S. Francis, J.N. Cohn // *Heart Failure.* – 1987. – Vol. 3. – P. 198-207.
156. Яновский Г.В. Качество жизни у больных с заболеваниями системы кровообращения / Г.В. Яновский // *Укр. кардиол. журн.* – 2005. – № 1. – С. 16-20.
157. Evaluation of life measurement tools in patients with chronic heart failure / N. Sneed, S. Paul, G. Michel [et al.] // *Heart Lung.* – 2001. – Vol. 30. – P. 332-340.
158. Влияние терапевтического обучения больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью на качество их жизни и потребность в повторных госпитализациях: результаты 12-месячного рандомизированного исследования / С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, Л.К. Хамаганова [и др.] // *Кардиология.* – 2002. – № 5. – С. 56-60.

159. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure / F. Rodriguez-Artalejo, P. Guallar-Castilon, C. Pascual [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1274-1279.
160. Luttik M.L. Quality of life and depressive symptoms in heart failure patients and their partners: the impact of role and gender / M.L. Luttik, I. Lesman-Leegte, T. Jaarsma // *J. Card. Failure.* – 2009. – Vol. 15. – P. 580-585.
161. Improvements in health-related quality of life of patients admitted for heart failure. The HF-QoL study / N. Soriano, A. Ribera, I.R. Marsal [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 668-676.
162. The validation of a new quality of life questionnaire for patients with congestive heart failure – an extension of the Cardiac Health Profile / B. Mannheimer, B. Andersson, L. Carlsson, P. Wahrborg // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2007. – Vol. 41. – P. 235-241.
163. Ware J. E. The MOS-36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // *Med. Care.* – 1992. – Vol. 30. – P. 473-485.
164. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 // электронный ресурс, режим доступа: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>.
165. ATS Statement: Guidelines for the Six–Minute Walk Test // электронный ресурс, режим доступа: <http://www.thoracic.org/statements/resources/pft/sixminute.pdf>.
166. ACC/AHA Practice Guidelines ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. – 1999 // электронный ресурс, режим доступа: <http://www.besancon-cardio.org/recommandations/electroc.pdf>.
167. Макаров Л. М. Особенности использования variability ритма сердца у больных с болезнями сердца / Л. М. Макаров // *Физиология человека.* – 2002. – Т. 28, № 3. – С. 65-68.
168. Желудочковые экстрасистолы // электронный ресурс, режим доступа: [humam.ru/vnutrennie-bolezni/zheludochkovye-ekstrasistoly-2.html](http://humam.ru/vnutrennie-bolezni/zheludochkovye-ekstrasistoly-2.html).
169. Холтеровское мониторирование // электронный ресурс, режим доступа: <http://www.spruce.ru/diagnostics/cardiomonitoring/03.html>.
170. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография: второе издание / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М. : Видар, 2005. – С. 360

171. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. – 2012 // електронний ресурс, режим доступу: [`http://ukrsn.com/рекомендації-з-діагностики-та-лікува-371/`](http://ukrsn.com/рекомендації-з-діагностики-та-лікува-371/)
172. Конспекты лекций по эхокардиографии: метод. пособие для врачей // електронний ресурс, режим доступу: <http://medznate.ru/docs/index-37047.html>.
173. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.
174. Finegold J.A. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations / J.A. Finegold, P. Asaria, D.P. Francis // *Internat. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 168, № 2. – P. 934-945.
175. Lopez-Sendon J. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology / J. Lopez-Sendon // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
176. Vivo R.P. Short - and Long - term Rehospitalization and Mortality for Heart Failure in 4 Racial/Ethnic Populations [text] / R.P. Vivo, S.R. Krim, L. Liang // *J Am Heart Assoc.* – 2014 Oct. – Vol. 3 (5). – e001134.
177. Sen M.R. Prevalence of Serum Antibodies to TORCH Infection in and Around Varanasi, Northern India / M.R. Sen, B.N. Shukla, Tuhina Banerjee // *J. Clin. Diagnost. Research.* – 2012. – Vol. 6, № 9. – P. 1483-1485.
178. "Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure" / J. Cheng, Q. Ke, Z. Jin [et al.] // *Früh, Klaus. PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 5. – e1000427.
179. In situ detection of frequent and active infection of human cytomegalovirus in inflammatory abdominal aortic aneurysms: possible pathogenic role in sustained chronic inflammatory reaction / Y. Yonemitsu, K. Nakagawa, S. Tanaka [et al.] // *Lab. Invest.* – 1996. – Vol. 74, № 4. – P. 723-736.
180. Louis M. Weiss. *Toxoplasma Gondii: The Model Apicomplexan. Perspectives and Methods* / Louis M. Weiss, Kami Kim // *Acad. Press.* – 2011. – P. 39–40, 343. ISBN–13: 978–0–12–369542–0.
181. *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis* / K. Yamanishi; Arvin Ann M., G. Campadelli-Fiume [et al.]. – Cambridge, UK, 2007. – Cambridge University Press. ISBN 0–521–82714–0.

182. Bao J.L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway during acute viral myocarditis / J.L. Bao, L. Lin // *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* – 2014. – Vol. 18, № 16. – P. 2349-2356.
183. Fülöp T. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections / T. Fülöp, A. Larbi, G. Pawelec // *Front. Immun.* – 2013. – № 4. – P. 1-9.
184. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
185. Montoya J.G., Liesenfeld O. Toxoplasmosis / J.G. Montoya, O. Liesenfeld // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9425). – P. 1965-1976.
186. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.
187. Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade / J.L. Jones, D. Kruszon-Moran, K. Sanders-Lewis, M. Wilson // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – Vol. 77, № 3. – P. 405-410.
188. Xu Q. The role of stem cells in atherosclerosis / Q. Xu // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2005. – Vol. 98, № 6. – P. 672-676.
189. Pappas G. Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis / G. Pappas, N. Roussos, M.E. Falagas // *Internat. J. Parasitol.* – 2009. – Vol. 39, № 12. – P. 1385-1394.
190. Absence of accelerated atherosclerotic disease progression after intracoronary infusion of bone marrow derived mononuclear cells in patients with acute myocardial infarction-angiographic and intravascular ultrasound-results from the TErapia Celular Aplicada al Miocardio Pilot study / R. Arnold, A. Villa, H. Gutiérrez [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159, № 6. – P. 1154-1158.
191. Brian H. Shirts. Seropositivity Rates for Measles, Mumps, and Rubella IgG and Costs Associated with Testing and Revaccination / Brian H. Shirts, Ryan J. Welch, Marc Roger Couturie // *Clin. Vaccine Immun.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 443-445

192. Adult and cord blood endothelial progenitor cells have different gene expression profiles and immunogenic potential / E.R. Nuzzolo, S. Capodimonti, M. Martini [et al.] // *Blood Transfus.* – 2014. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 367-374.
193. Seroprevalence of Epstein-Barr Virus Infection in U.S. Children Ages 6-19, 2003–2010 / J.B. Dowd, T. Palermo, J. Brite [et al.] // *PLoS ONE* 8 (5): e64921. doi: 10.1371/journal.pone.0064921.
194. Liao W. Interleukin-2 at the Crossroads of Effector Responses, Tolerance, and Immunotherapy [text] / W. Liao, L. Jian-Xin, W.J. Leonard W.J // *Immunity.* – 2013 Jan 24. – Vol. 38 (1). – P. 13-25.
195. Herpes simplex / H.F. Chayavichitsilp, J.V. Buckwalter, A.C. Krakowski, S. Friedlander // *Pediatr. Rev.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 119-129.
196. Trial J. Mesenchymal Stem Cell-derived Inflammatory Fibroblasts Mediate Interstitial Fibrosis in the Aging Heart / J. Trial, M.L. Entman, K.A. Cieslik // *J Mol Cell Cardiol.* – 2015. – Vol. 91. P. 28-34
197. Ueland T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure / T. Ueland, L. Gullestad, S.H. Nymo [et al] // *Clin Chim Acta.* – 2015. Vol.443. – P. 71-77
198. Kanji S. Nanofiber-expanded human umbilical cord blood-derived CD34 + cell therapy accelerates murine cutaneous wound closure by attenuating pro-inflammatory factors and secreting IL-10 / S. Kanji, M. Das, R. Aggarwal [et al] // *Stem Cell Res.* – 2014. – Vol. 12 (1). – P. 275-288.
199. Nathan C. Points of control in inflammation / C. Nathan // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – P. 846-852.
200. Bernardo M.E. Mesenchymal stromal cells: sensors and swichers of inflammation / M.E. Bernardo, W.E. Fibbe // *Cell Stem. Cell.* – 2013. – Vol. 13. – P. 392-402.
201. Insights and Hopes in Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplantations / S. Shahrokhi, F. Mena, K. Alimoghaddam [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-11.
202. Therapeutic benefit of human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in intracerebral hemorrhage rat: implications of anti-inflammation and angiogenesis / W. Liao [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2009. – Vol. 24. – P. 301-316.

203. Hofmann U. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure / U. Hofmann, S. Frantz // *Basic. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108.-P. 356.
204. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK / S. Stewart, A. Jenkins, S. Buchan [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 361-371.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
205. Exploring symptoms in chronic heart failure / I. Ekman, J.G. Cleland, B. Andersson, K. Swedberg // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – № 7. – P. 699-703.
206. Поляченко Ю.В. Вплив трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові на експериментальну модель хронічних уражень міокарда [текст] / Ю.В. Поляченко, А.В. Габріелян, Т.М. Доманський // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – Вип. 21. – Серцево-судинна хірургія. – К., – 2013. – С. 376-380.

## ДОДАТКИ