

# Лікування пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин

А.В. Габрієлян, В.Й. Смержевський, І.В. Кудлай

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

Наведено 3-річне спостереження за пацієнтом з дилатаційною кардіоміопатією, для лікування якого були застосовані мезенхімальні стовбурові клітини пуповинної крові. У пацієнта після тяжкого перебігу хронічного міокардиту розвинулася дилатаційна кардіоміопатія. Лікування позитивно вплинуло на динаміку клінічного стану, поліпшення показників скорочувальної функції лівого шлуночка, поліпшення якості життя. Пацієнт був знятий з листа очікування трансплантації серця. Спостереження за хворим триває.

**Ключові слова:** дилатаційна кардіоміопатія, хронічна серцева недостатність, стовбурові клітини.

Поширеність дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) становить 1 на 250–500 осіб у популяції [2, 8]. За останні роки прогноз ДКМП значно покращився, але залишається достатньо песимістичним. 8-річна виживаність на медикаментозній терапії становить 31 % у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) III–IV функціонального класу за NYHA (ФК) та 64 % при ХСН I–II ФК [2, 8, 9]. Єдиним радикальним способом лікування хворих з ДКМП і тяжкою ХСН є трансплантація серця. Близько 50 % операцій з трансплантації серця виконується саме з діагнозом ДКМП [2, 5, 7–9]. З огляду на проблему нестачі донорських органів, потрібно розробляти нові методи лікування ДКМП. Дані літератури свідчать, що застосування стовбурових клітин у комплексному лікуванні хворих з ДКМП дозволяє покращити результати лікування та асоціюється з поліпшенням систолічної та нормалізацією діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ), зменшенням ФК ХСН та покращанням якості життя в таких хворих [3, 5, 7, 9, 12, 13]. Як приклад наводимо 3-річне спостереження за пацієнтом.

## КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пацієнт Г., 50 років, госпіталізований у відділ трансплантації та хірургії серця Національного

інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова зі скаргами на задишку та серцебиття в горизонтальному положенні та при мінімальному фізичному навантаженні (ходьба до 10 м), значні набряки нижніх кінцівок (до рівня колін), збільшення живота, що відповідало IV ФК ХСН.

Вважав себе хворим протягом останніх 6 місяців, коли став помічати появу задишки при фізичному навантаженні та в горизонтальному положенні. По медичну допомогу раніше не звертався.

При ехокардіографічному обстеженні (ЕхоКГ) було виявлено значне збільшення порожнин серця (кінцеводіастолічний об'єм (КДО) – 396,9 см<sup>3</sup>, кінцеводіастолічний індекс (КДІ) – 172,6 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>, виражена дилатація лівого передсердя), зниження ФВ ЛШ до 20 %, виражену недостатність трикуспідального клапана та помірну – мітрального, значну легеневу гіпертензію.

За даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини в пацієнта виявлено асцит та венозну конгестію печінки.

З лабораторних обстежень особливо привернуло увагу збільшення рівня біохімічного маркера серцевої недостатності BNP вище від референтного інтервалу – 921,26 пг/мл.

Дистанція, пройдена хворим за 6 хв, становила 80 м.

За даними коронарографії ураження коронарних артерій не виявлено.

Таблиця 1

**Динаміка показників за даними ЕхоКГ**

| Показник   | До ТСК   | Через 12 міс | Через 24 міс |
|--|----------|--------------|--------------|
| ФВ ЛШ, %   | 20       | 36           | 54           |
| КДО, см <sup>3</sup>                             | 396,9    | 250          | 156          |
| КДІ, см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>             | 172,6    | 114          | 74,3         |
| Розмір ЛП, мм                                    | 6,2      | 50,6         | 44,8         |
| Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст. | 62       | 42           | 33           |
| Мітральна недостатність                          | Помірна  | Незначна     | Мінімальна   |
| Трикуспідальна недостатність                     | Виражена | Незначна     | Мінімальна   |

Проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з контрастуванням гадолінієм підтвердила зниження загальної скоротливості (ФВ ЛШ до 20 %) зі збільшенням порожнин серця та неішемічним ураженням міокарда (міокардіофіброз зі стоншенням міокарда, некомпактний міокард, гіпертрабекулярність субендокардіальних відділів ЛШ) (рис. 1).

З огляду на дані клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень пацієнту встановлено діагноз ДКМП запропоновано занесення в лист очікування трансплантації серця.

Пацієнту призначили традиційну медикаментозну терапію серцевої недостатності: петльові діуретики (торасемід у дозі 20–10 мг/добу) та блокатор мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон у дозі 25 мг/добу). На тлі діуретичної терапії титрували дози β-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Також пацієнт отримував інгібітор SGLT2 дапагліфлозин у дозі 10 мг/д. Остаточні дози препаратів були такі: торасемід – 10 мг/д, спіронолактон – 25 мг/д, карведилол – 6,25 мг/д, раміприл – 1,25 мг/д, дапагліфлозин – 10 мг/д. Невеликі остаточні дози нейрогуморальних антагоністів були виправдані. Через тяжку виражену систолічну дисфункцію міокарда поступове титрування доз нейрогуморальних антагоністів призводило до клінічно значущої гіпотензії (систолічний артеріальний тиск менше ніж 80 мм рт. ст.) і брадикардії (частота серцевих скорочень менше ніж 50 за 1 хв), що значно погіршувало якість життя пацієнта на початкових етапах спостереження.

На тлі проведення терапевтичного лікування стан пацієнта стабілізувався з IV ФК до III ФК ХСН.

Через 5 місяців медикаментозної терапії більш суттєвого ефекту не відзначали. За відсутності

донорського серця пацієнту була запропонована трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин (ТСК) пуповинної крові як міст до трансплантації серця. Від пацієнта отримано добровільну інформовану згоду. Пацієнту було введено внутрішньовенно клітинний препарат донорської пуповинної крові (кількість ядромісних клітин у загальному об'ємі 210 × 106).

При подальшому спостереженні відзначали поступове поліпшення самопочуття, підвищення працездатності та якості життя. Дози діуретичних препаратів знижували протягом перших 18 місяців та відмінили через 24 місяці після ТСК.

Динаміка показників за даними ЕхоКГ представлена в табл. 1.

Застосування цього методу лікування привело до підвищення фракції викиду та зменшення об'ємів порожнин серця. Також відзначалося значне зниження ступеня мітральної та трикуспідальної недостатності, легеневої гіпертензії при подальшому спостереженні.

Пацієнту проводили МРТ до ТСК та через 24 місяці (рис. 2).

Динаміка показників за даними МРТ представлена в табл. 2.

Підтвердженням зменшення клінічних проявів серцевої недостатності була позитивна динаміка рівня маркера серцевої недостатності – BNP. На всіх етапах спостереження зареєстрували суттєве зниження рівня BNP порівняно з початковим станом (рис. 3).

ТСК сприяла збільшенню толерантності до фізичного навантаження та значному поліпшенню самопочуття пацієнта протягом 24 місяців після процедури (рис. 4).

Якість життя пацієнта оцінювали за Міннесотським опитувальником (MLHFQ). При контрольному тестуванні відзначалося значне поліпшення якості життя пацієнта (62 бали)

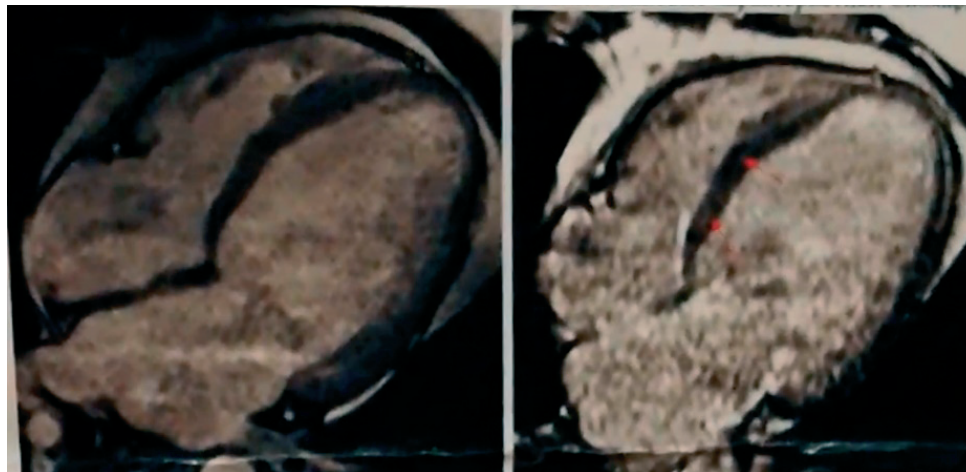


Рис. 1. Початкова МРТ серця.

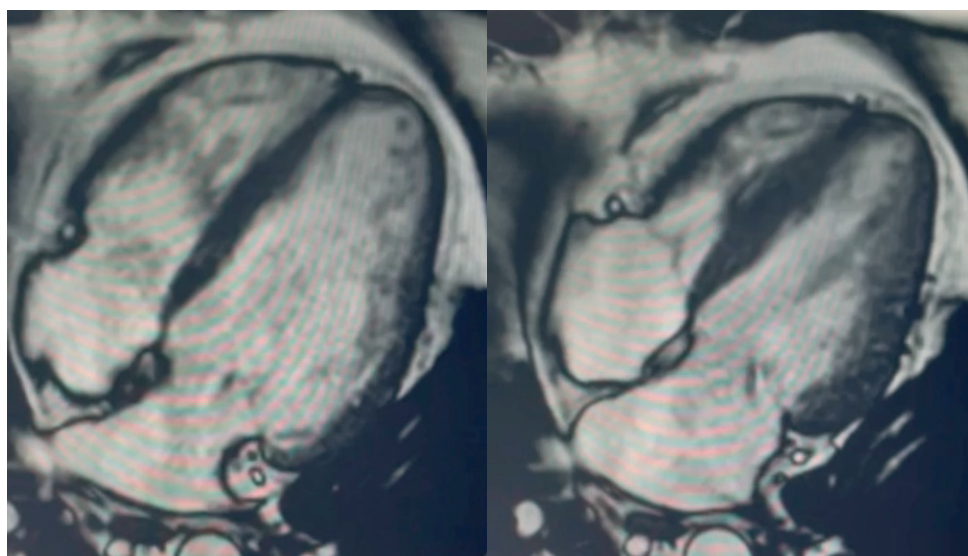


Рис. 2. МРТ серця через 24 місяці після ТСК.

порівняно з дотрансплантаційним періодом (18 балів).

Враховуючи високу ймовірність наявності субстрату аритмій у хворих, ми проводили холтеровське монітування ЕКГ до ТСК та протягом усього періоду після трансплантації.

Дані аналізу холтеровського монітування ЕКГ свідчили про відсутність збільшення аритмогенної активності міокарда протягом 24 місяців спостереження після ТСК у комбінації з медикаментозним лікуванням (включно аміодарон 200–

Таблиця 2

**Динаміка показників за даними МРТ**

| Показник               | До ТСК | Через 24 міс |
|------------------------|--------|--------------|
| ФВ ЛШ, %               | До 20  | 57,9         |
| КДО, мл                | 455    | 139,3        |
| КДІ, мл/м <sup>2</sup> | 205    | 62,1         |
| КСО, мл                | 364    | 58,7         |

КСО – кінцевосистолічний об'єм.

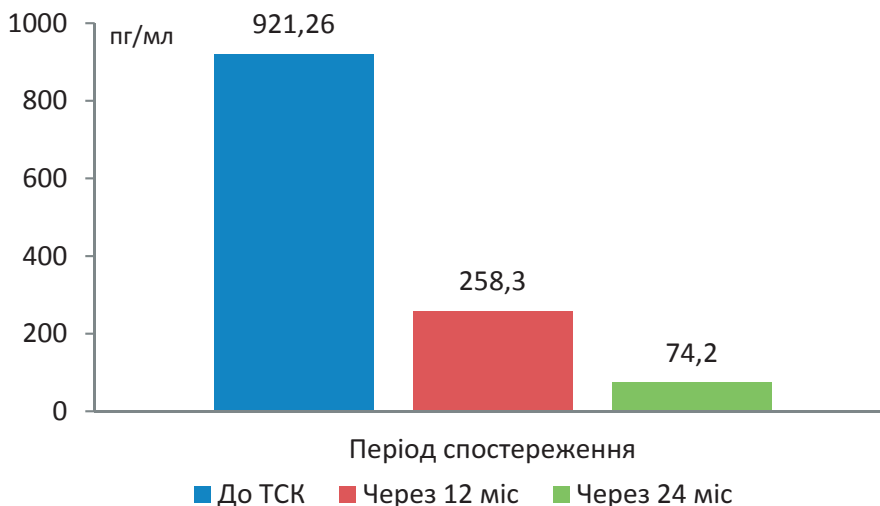


Рис. 3. Динаміка рівня BNP.

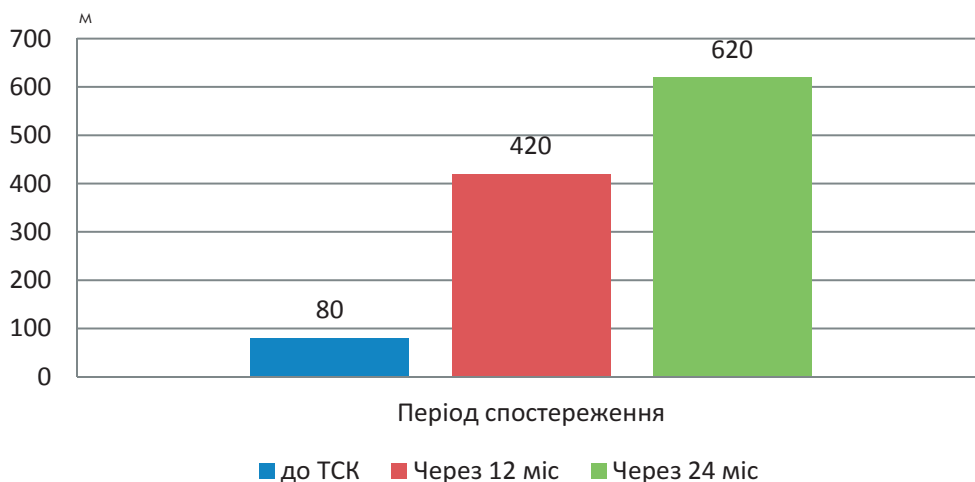


Рис. 4. Динаміка пройденої відстані під час тесту з 6-хвилинною ходьбою.

400 мг/добу), що підтверджувалося зменшенням відносної кількості та класу прогностично несприятливих шлуночкових подій (шлуночкової екstrasistolії з IVa класу за Lowp до ТСК до II класу через 24 місяці).

Отже, отримані результати проведеного лікування з урахуванням даних інструментальних методів, а саме – збільшення скоротливої функції міокарда, підвищення ФВ ЛШ 54 %, зменшення об’ємів порожнин серця (КДО, КСО, лівого передсердя) та ступеня вираження клапанної недостатності (мітральна – мінімальна, трикуспідальна – мінімальна); клінічні ознаки, що відповідали I ФК серцевої недостатності, та лабораторне підтвердження, що об’єктивний біохімічний маркер серцевої недостатності BNP був у межах референтного інтервалу – дозволили

зняти пацієнта з листа очікування трансплантації серця.

## ОБГОВОРЕННЯ

Існує кілька механізмів дії мезенхімальних стовбурових клітин у пацієнтів із ХСН: поліпшення процесів кровопостачання міокарда за рахунок процесів васкулогенезу, ангиогенезу та артеріогенезу; зменшення апоптозної загибелі кардіоміоцитів; зменшення репаративного та реактивного фіброзу в міокарді; регенерація серця з появою нових кардіоміоцитів, ендотеліальних та гладеньком’язових клітин, імуномодулювальна дія [1, 3, 4, 6, 11]. Позитивні зміни в серці пов’язані з безпосередньою участю клітин мононуклеарної фракції та з

виділенням стовбуровими клітинами різноманітних цитокинів, факторів росту та сигнальних молекул (паракринна дія) [6, 10, 13].

ДКМП – захворювання з фатальним прогнозом, при якому скорочувальна функція хворого серця поступово знижується. Найімовірніше, наведений випадок у пацієнта з ДКМП є результатом дифузного міокардиту, який хворий переніс раніше.

Найчастіше при гострому міокардиті запальний процес у міокарді триває протягом кількох місяців, після чого, як правило, насосна функція серця повністю відновлюється. Однак пацієнт не завжди одужує, тоді запальний процес набуває хронічного перебігу, в якому вже задіяні імунні механізми [5, 11]. Це призводить до персистентного ушкодження кардіоміоцитів, замісного фіброзу, зниження скоротливості ЛШ та розвитку ДКМП з тяжкою ХСН.

Традиційна схема медикаментозного лікування до певної міри поліпшує клінічний стан хворого на ХСН, але майже не впливає на відновлення міокарда. Тому питання пошуку альтернативних механізмів впливу на цей важливий процес у лікуванні ДКМП залишається відкритим. Саме ця обставина змушує науковців та практичних ліка-

рів шукати нові можливості прогнозовано ефективного лікування.

Представлений клінічний випадок демонструє ефективність клітинної терапії при ХСН, яка була результатом ДКМП. У пацієнта під впливом ТСК у поєднанні з оптимальною медикаментозною терапією поліпшилися клінічний стан та якість життя. З огляду на відновлення скорочувальної функції міокарда пацієнт був знятий з листа очікування трансплантації серця.

Ми вважаємо, що застосування клітинної терапії в лікуванні пацієнтів з ДКМП є перспективним методом лікування цієї тяжкої патології.

## ВИСНОВКИ

У підсумку зазначимо, що застосування стовбурових клітин дало змогу ефективно вплинути на перебіг захворювання. Безперечно, пацієнтам з дилатаційною кардіоміопатією необхідне тривале спостереження та лікування, а питання більш тривалого збереження відновлювального ефекту стовбурових клітин надалі потребує подальшого вивчення.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ідея та проєкт дослідження, узагальнення результатів, редагування статті – А.Г.; аналіз літератури, обґрунтування висновків – В.С.; збір матеріалу, написання тексту – І.К.*

## Література

1. Alestalo K, Miettinen JA, Vuolteenaho O, Huikuri H, Lehenkari P. Bone marrow mononuclear cell transplantation restores inflammatory balance of cytokines after ST segment elevation myocardial infarction. PLOS ONE. 2015;10(12): e0145094. DOI: 10.1371/journal.pone.0145094.
2. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. Circ Res. 2017;121(7):711-21. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311812.
3. Hodgkinson CP, Bareja A, Gomez JA, Dzau VJ. Emerging concepts in paracrine mechanisms in regenerative cardiovascular medicine and biology. Circ Res. 2016;118(1):95-107. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305373.
4. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. Am J of Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303(3):H256-70. DOI: 10.1152/ajpheart.00221.2012.
5. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemeš P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on the pathophysiology, diagnosis, and treatment. BioMed Res Intern. 2016;2016:4087632. DOI: 10.1155/2016/4087632.
6. Lu Y, Wang Y, Lin M, Zhou J, Wang Z, Jiang M et al. A systematic review of randomised controlled trials examining the therapeutic effects of adult bone marrow-derived stem cells for non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Stem Cell Res Ther. 2016;7(1):186. DOI: 10.1186/s13287-016-0441-x.
7. Martin-Rendon E. Meta-Analyses of human cell-based cardiac regeneration therapies response to Martin-Rendon: What can systematic reviews tell us about cell therapies for ischemic heart disease? Circ Res. 2016;118(8):1264-72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307540.
8. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121(7):722-30. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
9. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in dilated cardiomyopathy: insights and future perspectives. IJC Heart & Vasculature. 2018;18:52-7. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.02.005.
10. Poglajen G, Zemlji G, Frljak S, Cerar A, Androec V, Sever M. et al. Stem cell therapy in patients with chronic nonischemic heart failure. Stem Cells Intern. 2018;2018:6487812. DOI: 10.1155/2018/6487812.
11. Sanchez-Trujillo L, Vazquez-Garza E, Castillo EC, Garcia-Rivas G, Torre-Amione G. Role of adaptive immunity in the development and progression of heart failure: new evidence. Arch Med Res. 2017;48(1):1-11. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.12.008.

12. Tokita Y, Tang X-L, Li Q, Wysoczynski M, Hong KU, Nakamura S. et al. Repeated administrations of cardiac progenitor cells are markedly more effective than a single administration: a new paradigm in cell therapy. *Circ Res.* 2016;119(5):635-51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308937.
13. Wysoczynki M, Khan A, Bolli R. New paradigms in cell therapy: repeated dosing, intravenous delivery, immunomodulatory actions, and new cell types. *Circ Res.* 2018;123(2):138-58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313251.

### **Treatment of a patient with dilated cardiomyopathy using mesenchymal stem cells**

**A.V. Gabrielyan, V.J. Smorzhevskiy, I.V. Kudlai**

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

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a common disease with a pessimistic prognosis. Heart transplantation is a radical method of treating DCM patients with severe chronic heart failure. But given the lack of donor organs, the development of new methods for the treatment of DCM is relevant. The use of stem cells in the complex treatment of patients with DCM according to the literature improves the results of treatment and is associated with an improvement of the systolic function of the left ventricle and normalization of the diastolic function of the left ventricle, a decrease of the functional class of CHF and an improvement of the life quality of such patients. The article presents a 3-year observation of a patient with dilated cardiomyopathy, who received cord blood mesenchymal stem cells as a treatment. Patient's dilated cardiomyopathy was developed after a severe chronic myocarditis. The patient was examined by clinical and instrumental methods, including echocardiography, cardiac MRI with gadolinium contrast, ECG Holter monitoring, BNP study, 6-minute gait test, and the patient's quality of life was assessed according to the Minnesota questionnaire. The prescribed drug therapy included torasemide at a dose of 20–10 mg/day, spironolactone at a dose of 25 mg/day, carvedilol 6.25 mg/day, ramipril 1.25 mg/day, dapagliflozin 10 mg/day, amiodarone 200 mg/day. After 5 months of drug therapy, a more significant effect was not observed. The patient was injected intravenously with a cell preparation of donor umbilical cord blood. During the study, there was a positive dynamic of the clinical condition, improvement of the contractile function of the left ventricle, improvement of the life quality. The patient was taken off the waiting list for a heart transplant. Patient's observation continues.

**Key words:** dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, stem cells.