

Клеточная кардиомиопластика: состояние вопроса и результаты собственного исследования

Марков В.А.^{1,2}, Рябов В.В.^{1,2}, Суслова Т.Е.², Попонина Ю.С.², Попов С.В.², Карпов Р.С.¹

Cellular cardiomyoplasty: state of the art and results of our investigation

Markov V.A., Ryabov V.V., Suslova T.Ye., Poponina Yu.S., Popov S.V., Karpov R.S.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Марков В.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др.

Обобщены современные представления и возможности клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии. Рассмотрены и проанализированы результаты клинических исследований, касающихся возможности участия стволовых клеток костного мозга в регенерации миокарда. Представлены результаты собственных клинических исследований, посвященных изучению переносимости, безопасности и эффективности разных способов доставки аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга к поврежденному миокарду при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова: стволовые клетки, клеточная терапия, регенерация миокарда.

A modern representations and opportunities of cellular technologies in cardiology and cardio surgery are summarized in article. Results of the clinical researches concerning an opportunity of participation stem cells in regeneration of a myocardium are summarized and analyzed. Results of own clinical researches devoted to studying of bearableness, safety and efficiency of different ways of delivery autologous mononuclear bone marrow cells to the damaged myocardium in patient with acute myocardial infarction are submitted.

Key words: stem cells; cell therapy, regeneration of myocardium.

УДК 616.127-089.844

Все клеточные технологии в кардиологии принято объединять термином «клеточная кардиомиопластика» [3, 5, 6, 9, 10, 18, 20], поскольку все методики клеточной терапии в кардиологии, будь это пересадка в миокард кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток, генно-модифицированных клеток (фибробласты, скелетные миобласты), стволовых клеток костного мозга (СККМ) или целенаправленная экспрессия регуляторных генов клеточного цикла кардиомиоцитов (КМЦ) и другие высокотехнологичные методы клеточной терапии, призваны изменить процессы структурно-функциональной перестройки миокарда (ремоделирования сердца) и в конечном счете улучшить его функцию.

Внедрение в клиническую практику различных методов и режимов экстренной реперфузии миокарда у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) позволило существенно снизить госпитальную и отдаленную летальность. В то же время признается факт, что ОИМ по-прежнему занимает первое место среди причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 6, 28, 30]. Кроме того, последние данные свидетельствуют и о том, что современные методики экстренной реперфузии миокарда (тромболизис, экстренная баллонная ангиопластика) полностью реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда, снижению смертности [19, 21, 29]. В связи с этим разработка способов и изучение возможностей различных мето-

дов регенерационной терапии с целью стимуляции развития новых КМЦ и неоангиогенеза является актуальной клинической проблемой.

Отсутствие репродуктивной способности КМЦ взрослых млекопитающих давно стало общепризнанным фактом [17]. Считалось, что если возникло повреждение сердечной мышцы, то оно необратимо и проявляется ремоделированием сердца, заканчиваясь развитием ХСН [4, 11]. Полагали, что увеличение массы миокарда у взрослых связано лишь с увеличением размеров КМЦ, а не их числа [11]. Вместе с тем если это так, то выводом из постулата об отсутствии митотической активности КМЦ должно быть предположение о том, что КМЦ бессмертны, поскольку ни один человек, дожив даже до 100 лет, не умирает без сердца [12]. Ситуация изменилась в конце прошлого столетия, когда были разработаны методы количественного определения некроза и апоптоза КМЦ [6]. Стало ясно, что в КМЦ происходит репликация ДНК и кариокинез [6, 13]. Однако большинство исследователей считали, что деления цитоплазмы КМЦ не происходит, поэтому по мере старения организма увеличивается количество многоядерных, гипертрофированных КМЦ. Однако G. Olivetti и соавт. показали, что в клетках миокарда происходит не только кариокинез, но и цитокинез [23].

Справедливым будет отметить, что и ранее не все исследователи были согласны с догмой о том, что все КМЦ являются терминально дифференцированными. Так, немецкий морфолог A.J. Linzbach еще в 40—50-х гг. прошлого века считал, что утолщение стенок миокарда у человека происходит не только в результате гипертрофии, но и гиперплазии КМЦ [22]. P. Anversa и соавт. изучали структуру миокарда у пациентов с аортальным стенозом и показали, что увеличение массы миокарда при стенозе аорты обусловлено сочетанием гипертрофии и гиперплазии КМЦ. Содержание стволовых клеток (СК) было в 13 раз выше у лиц с аортальным стенозом, чем в контрольной группе. Еще более впечатляющие результаты были получены исследователями на аутопсийном материале 13 пациентов, погибших на 4—12-й день после инфаркта миокарда (ИМ) [14]. Выявленная в этом случае митотическая активность КМЦ в пограничной зоне ИМ была увеличена в 70 раз [14]. Определение маркера репликации ДНК белка Ki-67 показало, что около 4% КМЦ перинфарктной зоны экспрессируют этот белок [14]. К сожалению, в реальной жизни полной регенерации

миокарда человека после ИМ никогда не наблюдается, очевидно, по причине высокой пролиферативной активности фибробластов в зоне некроза и неспособности КМЦ активно делиться в условиях гипоксии, которая имеет место в очаге некроза. Кроме того, еще в 1965 г. В.И. Полежаевым и соавт. показано, что в очаге некроза под влиянием биомодуляторов и ингибиторов рубцевания появлялись клетки, которые морфологически идентифицировались как слабодифференцированные миобласты [7], но разрешающие возможности медицинских приборов того времени не позволили убедительно доказать эти факты [10].

Поскольку основой развития и прогрессирования ХСН выступает утрата КМЦ, то исследователи попытались пересаживать в инфарктированный миокард КМЦ [16]. Эксперименты показали, что трансплантация этих клеток на 14-й день ИМ предупреждает его истончение и дилатацию левого желудочка (ЛЖ) [16]. Одновременно улучшается насосная функция сердца. Однако многие пересаженные клетки сохраняли эмбриональный фенотип даже через 2 мес после аллотрансплантации. Кроме того, многие из них были изолированы от миокарда хозяина рубцовой тканью и, следовательно, не могли сокращаться синхронно с остальным миокардом, и значительная часть пересаженных клеток погибали в зоне ишемии [5, 6]. Как и всякая другая аллотрансплантация, успешная пересадка фетальных КМЦ требует иммуносупрессии, что, конечно же, не делает этот способ регенерации миокарда методом выбора.

Таким образом, при трансплантации КМЦ возникают трудности с забором материала и его обработкой, успех пересадки КМЦ в миокард определяется возможностью их взаимодействия с мышечными клетками реципиента и их окружения. При пересадке же КМЦ в рубец изоляция трансплантированных клеток в рубцовой ткани не позволяет надеяться на возможность участия пересаженных клеток в систоле миокарда реципиента [6, 8]. Вариант с пересадкой КМЦ в пограничную зону ИМ можно считать более перспективным в отношении образования клеточных контактов между КМЦ донора и реципиента [8]. Однако в некоторых экспериментальных работах фетальные КМЦ не приживались, что не позволяло наблюдать улучшения функциональных показателей миокарда. И если указанные проблемы пытаются решить в эксперимен-

те, и, надо сказать, безуспешно, то трансплантация КМЦ в клинику пока остается делом будущего.

Другая группа исследователей полагает, что миобласты скелетных мышц наиболее перспективная популяция клеток, которые могут использоваться при клеточной кардиомиопластике [5, 6, 15]. Эти клетки отличаются высоким пролиферативным потенциалом и устойчивостью к ишемии, они способны сокращаться. Идея пересаживать в миокард миобласты поперечно-полосатых мышц не нова, поскольку в клинике уже много лет используется операция кардиомиопластики. Вместе с тем она не является общепризнанной, эффективность операции не доказана в многоцентровых исследованиях, технически сложна, чревата осложнениями и высокой летальностью и эффективна далеко не у всех пациентов [1]. Поэтому исследователи попытались пересаживать клетки, выделенные из скелетных мышц. Улучшение сократимости сердца было обнаружено после имплантации в инфарктированный миокард крыс единичных мышечных волокон скелетных мышц [27]. Несколько независимых коллективов установили, что имплантация в инфарктированный миокард аутологичных миобластов приводит к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, одновременно уменьшается постинфарктная дилатация. Вместе с тем высказывается мнение и о том, что использование миобластов для замещения погибших КМЦ, видимо, не очень перспективный вид лечения [26]. Таким образом, современные исследования не позволяют однозначно судить о том, дифференцируются ли миобласты в миокарде реципиента в КМЦ и образуются ли при этом контакты между КМЦ реципиента и миобластами донора. Кроме того, миобласты из-за крупных размеров потенциально эмболоопасны [8, 26].

Предполагается, что, поскольку гладкомышечные клетки являются дифференцированными и не обладают выраженной пролиферативной активностью, они не могут быть использованы в качестве материала для восстановления количества КМЦ, в лучшем случае они могут оказать благоприятный эффект на ремоделирование миокарда за счет предполагаемого паракринного эффекта [5, 8].

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что специфика данных исследований не позволяет получить однозначных результатов, существует большой разброс внутригрупповых показателей при

изучении функции сердца после клеточной кардиомиопластики. Поэтому, с одной стороны, признается факт, что эффект от введения клеток при экспериментальном ИМ есть, но в то же время хотелось бы получить большего. В изученной литературе отсутствует однозначный ответ на вопрос, какой же тип клеток лучше использовать для более эффективного восстановления функции миокарда после ОИМ. Вместе с тем очевидно, что предпочтение должно отдаваться аутологичному материалу, методы доставки клеток должны быть минимально инвазивными и в то же время обеспечивающими их проникновение и выживание в миокарде реципиента.

Одно из наиболее обсуждаемых направлений клеточной трансплантологии сегодня — это пересадка собственных СККМ. Будучи мультипотентными, постнатальные СК составляют существенный восстановительный резерв в организме и способствуют замещению дефектов, возникающих в силу тех или иных обстоятельств. Предполагается, что региональные СК являются первой линией защиты при повреждении ткани, а когда их недостаточно, в процесс репарации заживления включаются циркулирующие СК костного мозга в результате так называемого хоуминг-эффекта. Это справедливо и для таких, ранее считавшихся постмитотическими, органов, как сердце и головной мозг. Предполагается, что это происходит по двум и более сценариям. Первая гипотеза состоит в следующем — СК постоянно циркулируют в крови и при повреждении ткани инфильтрируют ее. По второму варианту события развиваются таким образом, что в результате повреждения органа, например развития ИМ, освобождаются специальные сигнальные молекулы, вызывающие мобилизацию СК в периферической крови, которые впоследствии и проникают в поврежденную ткань [24]. Вместе с тем вопрос о том, могут ли циркулирующие в крови СККМ мигрировать в миокард и дифференцироваться в КМЦ, активно обсуждается в настоящее время. И здесь нет единого мнения, оно варьирует от полного отрицания этой возможности до утверждения о том, что эти СК могут играть важную роль в регенерации миокарда.

Несомненно, важными представляются результаты работы, продемонстрировавшей дифференцировку СК костного мозга в КМЦ, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки. В модели ИМ мышам-самкам вводили СК костного мозга фенотипа $Lin^- c-kit^+$ (признак стволово-

сти) мышей-самцов, которые предварительно были помечены зеленым флюоресцирующим белком по Y-хромосоме. Через 9 дней была выявлена регенерация миокарда и сосудов с полоской Y-позитивных клеток [24]. Тогда как у мышей, которым вводили клетки костного мозга Lin⁻ c-kit⁻ (не стволовые), регенерации не обнаружили.

Концепция регенеративной терапии получила свое развитие благодаря тому, что J. Kajstura и P. Anversa обнаружили явление, которое назвали химеризмом сердца [25]. Исследование проводилось на аутопсийном материале, полученном от 8 пациентов-мужчин, которым было пересажено сердце женщин-доноров. Оказалось, что в пересаженных женских сердцах 18% кардиомиоцитов, 20% артериол и 14% капилляров содержат Y-хромосому. Эти клетки не содержали специфических антигенных маркеров, характерных для миелоидных, лимфоидных и эритроидных клеток, поэтому появление в миокарде клеток, имеющих Y-хромосому, нельзя было объяснить методической погрешностью, реакцией отторжения и лейкоцитарной инфильтрацией. Интенсивность пролиферации оценивали по количеству клеток, экспрессирующих белок Ki-67. Оказалось, что 17% клеток мужского происхождения содержат этот белок, в то время как только у 1% донорских клеток удается вывить этот маркер пролиферации. Этот факт позволил авторам сделать вывод, что клетки реципиента активно пролиферируют в донорском сердце. Они предположили, что дифференцированные клетки сердца, имеющие Y-хромосому, являются потомками СК реципиента, которые мигрировали из кровотока в миокард [25]. Наиболее простым и логичным объяснением химеризма миокарда, по мнению авторов настоящей работы, является миграция в миокард циркулирующих в крови СК костного мозга.

Может ли подобная миграция аутологичных СК происходить при ИМ и могут ли эти клетки включаться в постинфарктную регенерацию миокарда? Утвердительный ответ на этот вопрос получили в своей работе D. Orlic и соавт. [24]. Однако остался открытым вопрос о механизме регенеративного эффекта СК костного мозга: связан он с дифференцировкой клеток в КМЦ и сосуды или же подобное благотворное действие СК является результатом секреции ими каких-то ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию собственных СК миокарда, КМЦ и неоваскулогенез?

Одним из самых привлекательных источников клеточного материала для клеточной терапии являются так называемые нефракционированные клетки костного мозга. Под этим подразумеваются все ядродержащие клетки (главным образом мононуклеарные) после удаления эритроцитов и тромбоцитов. Основными преимуществами этого источника клеток для клеточной кардиомиопластики являются хорошие теоретические предпосылки. Костный мозг содержит едва ли не самое большое количество различных фракций стволовых и прогениторных клеток взрослого человека (клетки гемопоэтического ряда, стромальные стволовые клетки, эндотелиальные прогениторы). Все эти клетки суммарно присутствуют в мононуклеарной фракции костного мозга. Отсутствуют этические проблемы при использовании аутологичного материала. Сравнительно просты технологии получения и процессинга, невысоки финансовые затраты.

Несмотря на то что многие вопросы, касающиеся клеточной терапии ИМ, не закрыты в ходе экспериментальных работ, клиницисты быстро загорелись идеей клеточной терапии. В настоящее время опубликованы результаты более 30 пилотных, так называемых I—II фаз, клинических исследований. Ключевым вопросом в них был вопрос безопасности и эффективности применения клеточных технологий в клинике при разных способах доставки клеточного материала. И если практически во всех исследованиях авторы констатируют безопасность предлагаемых методик, то об эффективности судить сложно. Потому что в большинстве своем исследования нерандомизированные, с участием небольшого количества больных, об эффективности предлагается судить по изменению показателей функции сердца без морфологических доказательств неокардиомио- и васкулогенеза. В исследованиях оценивали безопасность трех способов доставки клеточного материала к поврежденному миокарду: внутрикоронарного, когда клеточную взвесь вводят через катетер, установленный в коронарную артерию, трансэндокардиального и во время основных этапов операций на открытом сердце.

Справедливости ради надо сказать, что выполнены и хорошо спланированные рандомизированные исследования, на которых хотелось бы остановиться. Обобщая результаты этих работ, необходимо отметить, что в них приняли участие около 1 тыс. больных. И по результатам оценки конечных точек среди авто-

ров и экспертов по-прежнему нет единого мнения. Более того, наступило время, когда безусловная эффективность этого метода лечения стала подвергаться сомнению. Так, ранее сообщалось, что через 6 мес у больных в исследовании BOOST, рандомизированных в группу трансплантации СККМ, был отмечен больший, чем в контроле, прирост фракции выброса ЛЖ. В контрольной группе через 18 мес произошло улучшение фракции выброса, и это привело к тому, что разница в изменении показателя между группами вмешательства и контроля исчезла. Вместе с тем в контрольной группе зарегистрировано прогрессирование нарушения диастолической функции.

В исследовании ASTAMI включен 101 больной с передним ИМ. К интракоронарному введению аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга (МККМ) рандомизированы 52, только к обычному лечению — 49. Ни один из примененных методов, оценивающих функцию сердца, не выявил достоверных различий между группами.

В REPAIR-AMI включались больные ИМ (204 человека) независимо от локализации, подвергнутые в остром периоде первичному чрескожному коронарному вмешательству с имплантацией стента. Для оценки результата применялась рентгеноконтрастная вентрикулография. Первичной конечной точкой испытания было абсолютное изменение фракции выброса ЛЖ через 4 мес. Это изменение оказалось большим (+5,5%) в группе вмешательства, чем в группе плацебо (+3,0%). При анализе подгрупп оказалось, что увеличение фракции выброса было более выраженным у больных с меньшей фракцией выброса и после процедур, выполненных позже 5-х сут ИМ.

Недавно опубликованы результаты исследования, в котором подтверждено наличие взаимосвязи между концентрацией CD34-клеток костного мозга после ИМ и фракцией выброса ЛЖ, индексом нарушения локальной сократимости и конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ. Установлена положительная связь между величиной прироста фракции выброса (ФВ) ЛЖ и количеством стволовых клеток костного мозга и отрицательная связь с величинами объемов ЛЖ и индексом нарушения локальной сократимости.

Вместе с тем результаты испытания REVIVAL-2 демонстрируют иное. В испытание включены 114 больных ОИМ, у которых в первые 12 ч ИМ выполне-

но чрескожное коронарное вмешательство, приведшее к восстановлению кровотока. Введение G-CSF (в дозе 10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно) или плацебо осуществлялось в течение 5 дней. Через 6 мес больных подвергали обследованию с использованием магнитно-резонансной и однофотонной эмиссионной позитронной томографии, а также коронарной ангиографии. Первичной конечной точкой испытания было уменьшение ИМ, оцененное как разница между его исходным размером и размером через 6 мес по данным однофотонной эмиссионной позитронной томографии. Вторичными конечными точками были изменения ФВ ЛЖ (по данным магнитного резонанса) и возникновение рестеноза. Не выявлено влияния терапии на величину размера ИМ, на величину ФВ ЛЖ. Согласно информации сайта theheart.org, руководитель проекта заявила, что она и ее сотрудники больше не будут изучать этот подход к лечению ИМ.

Авторами выполнено открытое контролируемое исследование, в которое после получения информированного согласия включено 62 больных. Диагноз ОИМ устанавливали на основе критериев ВОЗ. Критерии включения в исследование: возраст до 75 лет, наличие трансмурального поражения миокарда левого желудочка. Кроме эндоваскулярного вмешательства всем больным была назначена медикаментозная терапия, включающая аспирин, плавикс, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы

β-адренорецепторов в подобранных дозировках. Схема исследования представлена на рисунке. Клеточную кардиомиопластику выполняли во время ангиографии на 7—21-й день заболевания. В случае если больному не выполняли первичную баллонную ангиопластику, стентирование места сужения проводили в указанные сроки. Пациентам контрольной группы выполняли только стентирование коронарной артерии. В стационаре кроме общеклинического обследования проводили серийную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), определяли размер инфаркта миокарда методом подсчета индекса QRS в 12 стандартных отведениях ЭКГ по Selvester code. Толерантность к физическим нагрузкам определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы. Эхокардиографию выполняли по стандартной методике до трансплантации клеток, а также через 3 и 6 мес после ОИМ на ультразвуковой системе GE VIVID 7, expert. Для изучения влияния

клеточной терапии на миокардиальную перфузию выполнена нагрузочная сцинтиграфия миокарда с таллием-199 до проведения трансплантации клеток и через 6 мес. Кроме того, для изучения распределения

МККМ в организме больного после внутрикоронарного введения выполняли их радионуклидную индикацию препаратом «^{99m}Tc-НМРАО-Ceretec» (Mjcomed, Великобритания).

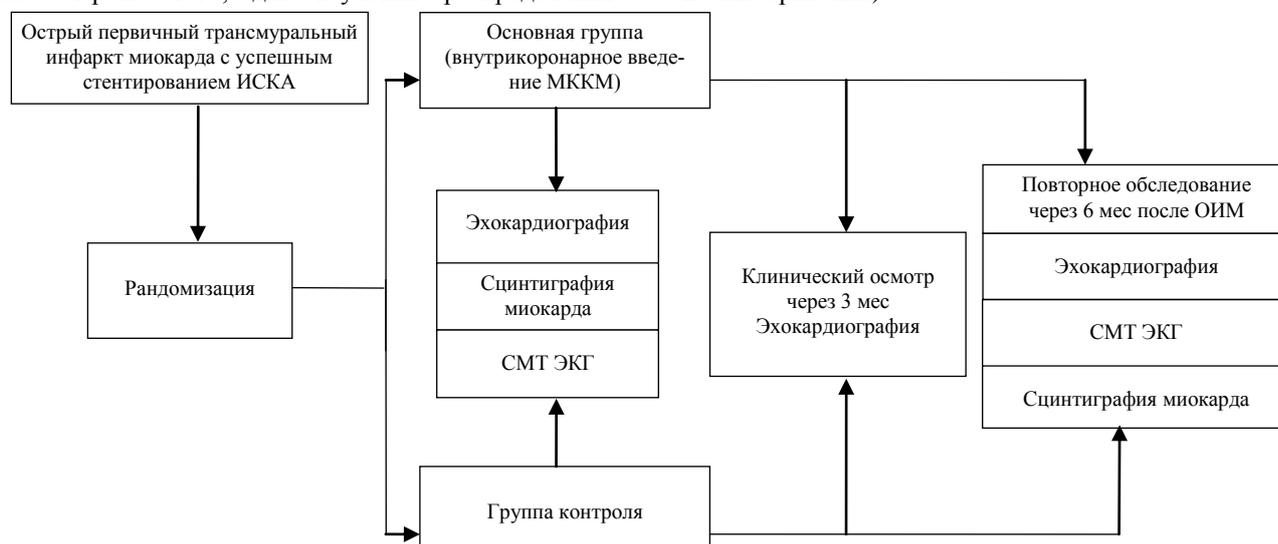


Схема исследования

Основные клиничко-демографические показатели представлены в табл. 1. Следует отметить, что по параметрам, определяющим ближайший и отдаленный прогноз заболевания, группы пациентов были сопоставимы. Все больные прошли 6-месячный период наблюдения. Процедуры, связанные с протоколом исследования, переносились хорошо, не зарегистрировано осложнений как во время забора аспириата костного мозга, так и во время и после введения МККМ в ИСКА. При проведении анализа частоты летальных исходов, повторных ИМ, рестеноза ИСКА, злокачественных аритмий, по функциональному классу ХСН, по качеству жизни, толерантности к физическим нагрузкам в течение 6 мес после ОИМ достоверных различий между группами не выявлено (табл. 2).

Различий в жизнеспособности МККМ между мечеными ^{99m}Tc-НМРАО и немечеными МККМ не установлено, она составляла в среднем (96 ± 4)%. Внут-

рикоронарное введение взвеси клеток обеспечивало их фиксацию в миокарде больных: 7,8% ($9,4 \cdot 10^6$) клеток через 30 мин, 6,8% ($8,2 \cdot 10^6$ клеток) через 2,5 ч и 3,2% ($3,8 \cdot 10^6$ клеток) через 24 ч после введения. Особенности экстракардиального распределения МККМ, не адгезированных в миокарде, представлены в табл. 3, из которой следует, что наибольшее количество меченных ^{99m}Tc-НМРАО клеток после интракоронарного введения мигрирует из кровяного русла в печень ((29,3 ± 4,2)% через 30 мин после введения). Внутривеночный пул остается максимальным на протяжении всего исследования.

С течением времени часть клеток перераспределялась в селезенку ((14,1 ± 2,1)% через 2,5 ч после введения). В 90% случаев наблюдали повышенную аккумуляцию меченых МККМ в месте пункции подвздошной кости ((7,2 ± 1,2)% через 24 ч после введения).

Таблица 1

Основные клиничко-демографические показатели больных, абс. (%) ($M \pm SD$)

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | <i>p</i> |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------|----------|
| Количество больных | 28 | 34 | |
| Средний возраст, лет | 55,3 ± 8,2 | 52,8 ± 8,5 | НД |
| Мужчин | 25 (89) | 27 (79) | НД |
| Среднее время реканализации ИСКА, ч | 6,7 ± 4,5 | 9,0 ± 12,6 | НД |
| Передний инфаркт миокарда | 23 (82) | 24 (71) | НД |

Распределение больных в зависимости от ИСКА, ПНА/ПКА/ОА
 Количество больных в зависимости от степени поражения коронарного русла, 1-/2-/3-сосудистое поражение
 QRS-индекс, % поражения левого желудочка
 Количество выделенных МККМ, 10⁶
 Признаки острой сердечной недостаточности по Т. Killip, I/II/III/IV ФК
 Предынфарктная стенокардия

| | | |
|------------------------------|--------------------------|------|
| 22 (79)/4 (14)/2 (7) | 24 (71)/7 (21)/3 (8) | НД |
| 3 (11)/18 (64)/6 (21) | 13 (38)/15 (44)/6 (18) | НД |
| 9,5 ± 4,5 | 7,3 ± 3,7 | 0,04 |
| 120,5 ± 49,2 | | |
| 11 (39)/11 (39)/4 (14)/2 (7) | 15 (44)/14 (42)/5 (15)/— | НД |
| 13 (46) | 18 (53) | НД |

Таблица 2

Клинические события в течение 6 месяцев после ИМ (M ± SD), абс. (%)

| Конечная точка | Основная группа | Контрольная группа | p |
|---------------------------|---------------------|--------------------|----|
| Смерть | 2 (7) | 0 | НД |
| Повторный ИМ | 2 (8) | 2 (6) | НД |
| Нестабильная стенокардия | 3 (12) | 2 (6) | НД |
| Стабильная стенокардия | 11(42) | 12 (38) | НД |
| Рестеноз ИСКА | 4 (33) (n = 12) | 7 (32) (n = 22) | НД |
| Злокачественные аритмии | 3 (12) | 1 (3) | НД |
| ХСН, ФК I/II/III/IV | 21(81)/4(15)/1(4)/— | 27(84)/3(9)/2(6)/— | НД |
| Тест 6-минутной ходьбы, м | 543 ± 119 | 569 ± 145 | НД |
| Качество жизни, балл | 26 ± 21 | 17 ± 14 | НД |

Таблица 3

Характер экстракардиального распределения меченых аутологичных МККМ после интракоронарного введения

| Время после введения | Интенсивность накопления ^{99m} Tc-НМРАО-моноклеоров в органах, % от общей активности | | | |
|----------------------|---|------------|------------|--------------|
| | Легкие | Печень | Селезенка | Костный мозг |
| 30 мин | 14,4 ± 3,7 | 29,3 ± 4,2 | 7,0 ± 1,4 | 3,6 ± 0,8 |
| 2,5 ч | 9,6 ± 1,5 | 25,5 ± 3,8 | 14,1 ± 2,1 | 4,6 ± 1,1 |
| 24 ч | 5,3 ± 1,1 | 22,4 ± 3,3 | 7,4 ± 1,9 | 7,2 ± 1,2 |

По результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда, выполненной на ранних сроках после эндоваску-

лярного лечения и клеточной трансплантации, стойкие дефекты фиксации таллия-199 обнаружены у всех обследованных пациентов. Их размер варьировал от 11,7 до 36,7% (средняя величина (27,3 ± 2,9)%), а локализация соответствовала бассейну ИСКА. Сравнительный анализ результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда с таллием-199 показал, что величина стабильного дефекта перфузии миокарда у больных обеих групп к 6-му мес наблюдения уменьшается, однако у больных основной группы это происходит в большей степени ((29 ± 24) против (20 ± 18)%, p = 0,1).

Динамика КДИ ЛЖ представлена в табл. 4. Объем ЛЖ статистически значимо не изменялся в основной группе в течение 6 мес после ИМ. В контрольной группе, напротив, был отмечен рост КДИ ЛЖ через 3 и 6 мес после острого ИМ по сравнению с исходными значениями, вместе с тем различий между группами не установлено. Результаты анализа некоторых параметров сократимости ЛЖ представлены в табл. 5. Значимого изменения КСИ ЛЖ в группах через 3 и 6 мес после ИМ по сравнению с исходными данными не обнаружено, так же не было различий между группами.

Таблица 4

Динамика конечного диастолического индекса левого желудочка после острого инфаркта миокарда (M ± SD)

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | p |
|---|---|--------------------|----|
| | <i>Конечный диастолический индекс левого желудочка, мл/(кг · м²)</i> | | |
| Исходно | 59,0 ± 12,0 | 54,3 ± 15,3 | НД |
| 3 мес | 63,7 ± 14,8 | 60,0 ± 17,8* | НД |
| 6 мес | 64,8 ± 17,0 | 60,0 ± 16,2** | НД |
| | <i>Прирост конечного диастолического индекса левого желудочка, %</i> | | |
| 3 мес, % | 9,6 ± 22,3 | 11,2 ± 19,6 | НД |
| 6 мес, % | 11,8 ± 28,1 | 13,2 ± 24,6 | НД |
| Прирост КДИ ЛЖ более 10% к 6-му мес, абс. (%) | 10 (43) | 13 (45) | НД |

Примечание. * — p < 0,05 внутрigrupповых различий между исходным и 3-м мес; ** — исходным и 6-м мес.

Таблица 5

Изменение некоторых параметров сократительной функции желудочка после острого инфаркта миокарда (M ± SD)

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | p |
|------------|--|--------------------|----|
| | <i>Конечный систолический индекс левого желудочка, мл/(кг · м²)</i> | | |
| Исходно | 29,9 ± 9,6 | 26,6 ± 10,2 | НД |
| 3 мес | 31,3 ± 11,9 | 29,1 ± 12,1 | НД |
| 6 мес | 29,9 ± 11,2 | 29,6 ± 13,8 | НД |

| | | | |
|-------------------------------|--|-------------|----|
| Прирост КСИ ЛЖ к 3-му мес, % | 7,2 ± 27,7 | 10,6 ± 32,9 | НД |
| Прирост КСИ ЛЖ к 6-му мес, % | 2,4 ± 31,1 | 12,5 ± 39,3 | НД |
| | <i>Фракция выброса левого желудочка, %</i> | | |
| Исходно | 47,9 ± 11,3 | 51,5 ± 8,1 | НД |
| 3 мес | 51,7 ± 6,7 | 52,8 ± 10,5 | НД |
| 6 мес | 53,7 ± 9,2 | 52,6 ± 11,3 | НД |
| Изменение ФВ ЛЖ к 3-му мес, % | 12,6 ± 23,8 | 2,9 ± 14,3 | НД |
| Изменение ФВ ЛЖ к 6-му мес, % | 16,7 ± 26,4 | 2,9 ± 18,4 | НД |

Окончание табл. 5

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | <i>p</i> |
|----------------------------------|---|--------------------|----------|
| | Индекс нарушения локальной сократимости, усл. ед. | | |
| Исходно | 1,8 ± 0,2 | 1,8 ± 0,4 | НД |
| 3 мес | 1,6 ± 0,3* | 1,7 ± 0,4* | НД |
| 6 мес | 1,6 ± 0,3** | 1,7 ± 0,4** | НД |
| Изменение ИНЛС ЛЖ через 3 мес, % | -9,9 ± 14,0 | -5,7 ± 14,7 | НД |
| Изменение ФВ ЛЖ через 6 мес, % | -10,2 ± 17,9 | -5,2 ± 12,3 | НД |

Примечание. * $p < 0,05$ внутригрупповых различий между исходным и 3-м мес; ** — исходным и 6-м мес.

Таким образом, проведенные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что интракоронарная инфузия аутологичных МККМ больным после ОИМ не оказывает существенного влияния на сократительную функцию сердца, функциональный ХСН, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных. Вместе с тем такой метод лечения обеспечивает доставку МККМ в миокард, не провоцирует злокачественных нарушений сердечного ритма и не усугубляет течение ишемической болезни сердца.

Надо отметить, что, прежде чем запланировать и выполнить эту работу, авторы прошли через непростой период: с одной стороны, восторга от предполагаемых перспектив в отношении лечения ОИМ, с другой стороны, сомнений в отношении этих же перспектив. Почему же фибробласты, которые тоже являются производными мезенхимальных СККМ и обладают хорошими пластическими свойствами, не превращаются в КМЦ? Почему МККМ в случае их переноса в миокард будут дифференцироваться в КМЦ? А будут ли МККМ при таких способах переноса задерживаться в миокарде больного и в каком количестве? Кроме того, известно, что не все, что хорошо в эксперименте, оказывается полезным в клинике. Эти и другие многочисленные вышеупомянутые вопросы остаются пока без ответа. Видимо, должен пройти еще длительный период накопления и анализа данных, касающихся эффективности клеточной терапии в кардиологии. Вместе с тем надо признать, что мы являемся свидетелями формирования совершенно нового направления в медицине — клеточно-тканевой медицины. И пусть, может быть, некоторые из направлений являются ту-

пиковыми. Несомненно, будущее за биотехнологическими лабораториями, усилия которых необходимо сосредоточить на поиск оптимальной популяции клеток для их применения в кардиологии. С другой стороны, по мнению авторов, будущее за разработками, посвященными изучению механизмов и факторов, регулирующих функцию собственных СК сердца. Прimitивные клетки со свойствами СК присутствуют в миокарде либо в качестве резидентной популяции эмбрионального происхождения, либо в качестве популяции, образовавшейся в циркуляции и постоянно оседающей в ткани. Возможность замены умершего миокарда собственными СК сердца является передовой и, вероятно, главной областью будущих исследований.

Литература

1. Ахмедов Ш.Д., Кривошеёв Е.В., Пекарская М.В. и др. Отдаленные клинические результаты кардиомиопластики // Кардиология. 1996. № 6. С. 74—77.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда // Сердечная недостаточность. 2003. № 4. С. 168—173.
3. Казаков А.В., Мюллер П., Бельтрами А.П. и др. Стволовые клетки и регенерация миокарда человека // Кардиология. 2005. № 11. С. 65—75.
4. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2003. № 3. С. 109—114.
5. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Клеточная трансплантация в лечении инфаркта миокарда: проблемы и перспективы // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2003. № 4. С. 78—86.
6. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Регенерация миокарда // Успехи физиол. наук. 2004. № 3. С. 50—60.
7. Полежаев Л.В., Ахабадзе Л.В., Музлаева Н.А. и др. Стиму-

- ляция регенерации мышцы сердца. М.: Наука, 1965. 396 с.
8. *Потапов И.В., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А.* Клеточная кардиомиопластика // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2001. № 2. С. 53—62.
 9. *Репин В.С., Сухих Г.Т.* Медицинская клеточная биология. М.: РАМН; БЭБиМ, 1998. 200 с.
 10. *Румянцев П.П.* Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Л.: Наука, 1982. 288 с.
 11. *Саркисов Д.С.* Регенерация и ее клиническое значение. М.: Медицина, 1979. 284 с.
 12. *Anversa P., Kajstura J.* Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart // *Circ. Res.* 1998. V. 83 (1). P. 1—14.
 13. *Baserga R.* The Biology of Cell Reproduction. Cambridge, Mass/London: Harvard University Press, 1985. 452 p.
 14. *Beltrami A.P., Urbanek K., Kajstura J. et al.* Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344 (23). P. 1750—1757.
 15. *Chiu R.C.J., Zibaitis A., Kao R.L.* Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. V. 60. P. 12—18.
 16. *Etzion S., Battler A., Barbash I.M. et al.* Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001. V. 33 (7). P. 1321—1330.
 17. *Kim W.H., Joo C.U., Ku J.H. et al.* Cell cycle regulators during human atrial development // *Korean J. Intern. Med.* 1998. № 13 (2). P. 77—82.
 18. *Koh G.Y., Soonpaa M.H., Klug M.G. et al.* Strategies for myocardial repair // *J. Interv. Cardiol.* 1995. V. 8 (4). P. 387—393.
 19. *Lange R.A., Hillis L.D.* Reperfusion Therapy in Acute Myocardial Infarction // *N. Eng. J. Med.* 2003. V. 346. P. 954—955.
 20. *Li R.K., Yau T.M., Sakai T et al.* Cell therapy to repair bro-
 - ken hearts // *Can. J. Cardiol.* 1998. V. 14, № 5. P. 735—744.
 21. *Lincoff A.M., Topol E.J.* Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // *Circulation.* 1993. V. 88. № 3. P. 1361—1374.
 22. *Linzbach A.J.* Heart failure from the point of view of quantitative anatomy // *Am. J. Cardiol.* 1960. V. 5. P. 370—382.
 23. *Olivetti G., Cigola E., Macsiri R. et al.* Aging, cardiac hypertrophy and ischemic cardiomyopathy do not affect the proportion of mononucleated and multinucleated myocytes in the human heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996. V. 28. P. 1463—1477.
 24. *Orlic D., Hill J.M., Arai A.E.* Stem cells for myocardial regeneration // *Circ. Res.* 2002. V. 91(12). P. 1092—1102.
 25. *Quaini F., Urbanek K., Beltrami A.P. et al.* Chimerism of the transplanted heart // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346 (1). P. 5—15.
 26. *Ryden L., Remme W.J.* Treatment of congestive heart failure // *European Heart Journal.* 1999. V. 20. P. 867—871.
 27. *Suzuki K., Murtuza B., Smolenski R.T.* Cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction using vascular endothelial growth factor-expressing skeletal myoblasts // *Circulation.* 2001. V. 104 (12, Suppl. 1). P. I-207-I-212.
 28. *Teerlink J.R., Goldhaber S.Z., Pfeiffer M.A.* An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure // *Am. Heart. J.* 1991. V. 121. P. 1852—1853.
 29. *Topol E.J.* Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial // *Lancet.* 2001. V. 357. P. 1905—1914.
 30. *Zannad F., Briancon S., Juilliere Y. et al.* Incidence, clinical and etiological features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. V. 33. P. 734—742.

Поступила в редакцию 25.06.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

Сведения об авторах

В.А. Марков — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС СибГМУ, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

В.В. Рябов — д-р мед. наук, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС СибГМУ, старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Т.Е. Сулова — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональных и лабораторных методов исследования НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Ю.С. Попонина — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

С.В. Попов — д-р мед. наук, профессор, зам. директора на научной и клинической работе, руководитель отделения хирургических методов лечения нарушений сердечного ритма НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Р.С. Карпов — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, руководитель отделения хронической ИБС и атеросклероза, директор НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Рябов Вячеслав Валерьевич, тел. 8 (3822) 55-83-60, e-mail: rvvt@cardio.tsu.ru; rvvt@mail.ru