

## ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫМ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

В.В. Рябов<sup>1,2,3</sup>, М.А. Киргизова<sup>1</sup>, Т.Е. Сусллова<sup>1,3</sup>, Ю.С. Попонина<sup>1,2</sup>, В.А. Марков<sup>1,2</sup>, Р.С. Карпов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

## LONG-TERM CLINICAL RESULTS OF AUTOLOGOUS BONE MARROW MONONUCLEAR CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

V.V. Ryabov<sup>1,2,3</sup>, M.A. Kirgizova<sup>1</sup>, T.E. Souslova<sup>1,3</sup>, Yu.S. Poponina<sup>1,2</sup>, V.A. Markov<sup>1,2</sup>, R.S. Karpov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>3</sup>National Research Tomsk State University

Цель: изучение отдаленных клинических результатов трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). В открытое рандомизированное исследование включено 62 пациента, поступивших с первичным ОИМ в 2003–2006 гг. Критерии включения: первичный ОИМ с подъемом сегмента ST, время реперфузии инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) не ранее 4 ч от начала ОИМ. Пациенты рандомизированы на две группы: 1-я группа – проведено стентирование ИСКА и клеточная кардиомиопластика на 20±10-е сутки (n=28), 2-я группа – стентирование ИСКА на 20±10-е сутки (n=34). В среднем на 14±6,8-е сутки ОИМ производился забор крови для определения HGF, VGF, FGF, IGF, IL-1, TNFα, TGF методом твердофазного иммуноферментного анализа. Через 8,23±0,72 лет после ОИМ оценили клиническое течение ишемической болезни сердца (ИБС), провели физикальный осмотр, определили сывороточный уровень BNP, выполнили эхокардиографию. Получена информация о жизненном статусе 58 больных (93%). В 1-й группе отдаленная как общая, так и сердечно-сосудистая летальность были выше по сравнению со 2-й – 10 (36%) против 4 (12), p=0,01; 8 (29%) против 2 (6%), p=0,03 соответственно. ХСН II и более ФК и ХСН IIА и IIБ чаще выявлялись во 2-й группе – 6 (31%) против 10 (21%), p=0,058 и (29%) против 3 (9%), p=0,05 соответственно. Во 2-й группе было достоверно больше пациентов с нестабильной стенокардией – 12 (37,5%) против 5 (19%) в основной группе, p=0,035. По толерантности к физической нагрузке (ТФН) и по уровню BNP различий между группами не выявлено. Большая частота повторных ОИМ наблюдалась у пациентов с более высоким уровнем FGF при ОИМ (21,8±4,9 против 15,9±7,2; p=0,02), среди умерших пациентов при ОИМ наблюдался достоверно более высокий уровень FGF (17,2 против 16,3, p=0,0013). ХСН II ФК и более и ХСН II А ст. и более наблюдалась у пациентов с более низким уровнем HGF (706,7 против 4239,7; p=0,017 и 758,1 против 3998,5; p=0,025 соответственно). Выявлены положительные корреляционные связи между уровнями TNFα и КДИ – R 0,62, TNFα и КСИ – R 0,60, TNFα и стадией ХСН – R 0,47, p<0,05. По результатам проведенного исследования не выявлено позитивного влияния трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга (АМККМ) на отдаленную выживаемость больных. Однако среди пациентов, прошедших контрольное обследование, в основной группе реже выявлялась клинически значимая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и реже диагностировалась нестабильная стенокардия (НС). Выявлены взаимосвязи между низким уровнем HGF при ОИМ и частотой развития клинически значимой ХСН, высоким уровнем FGF и частотой развития повторного ИМ, а также более высокой общей смертностью. Установлена прямая корреляция между уровнем TNFα и развитием клинически значимой ХСН с увеличением объемных параметров сердца (КСИ и КДИ).

**Ключевые слова:** аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга, острый инфаркт миокарда.

The aim of the study was to investigate the long-term results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. A total of 62 patients with primary acute myocardial infarction who were admitted to the hospital from 2003 to 2006 were included in the open randomized study registered under the title ESTABOMA. Inclusion criteria were primary ST segment elevation acute myocardial infarction and time to reperfusion of the infarct-related coronary artery from acute myocardial infarction onset not shorter than 4 h. All patients were randomized to two groups: group 1 (main group) included patients who received infarct-related coronary artery stenting and cellular cardiomyoplasty at 20±10 days after onset of acute myocardial infarction (n=28); group 2 (control group) included patients with infarct-related coronary artery stenting at 20±10 days after onset of acute myocardial infarction (n=34). Follow-up study was performed 8.23±0.72 years after acute myocardial infarction and consisted in the evaluation of

clinical course of coronary artery disease, physical examination, exercise tolerance assessment by 6-min walking test, and serum BNP test. Adherence of patients to recommended drug treatment was assessed via the Morisky-Green test. Information about vital status of 58 patients (93%) including 26 patients of main group and 32 patients of control group was obtained. In main group, both total and cardiovascular lethality rates were higher compared with those in control group: 10 (36%) versus 4 (12%) ( $p=0.01$ ) and 8 (29%) vs. 2 (6%), ( $p=0.03$ ), respectively. Chronic heart failure of functional class II and higher was found more often in second group: 6 (31%) vs. 10 (21%), ( $p=0.05$ ). In accordance with this, diagnoses of chronic heart failure of functional classes IIA and IIB were established more often in the second group: 8 (29%) vs. 3 (9%), ( $p=0.05$ ). During eight-year follow-up period, control group had higher frequency of hospitalizations due to cardiovascular disease including unstable angina: 12 (37.5%) vs. 5 (19%), ( $p=0.035$ ). The study found intergroup difference in the following combined end point: lethal outcomes due to cardiovascular disease + second acute myocardial infarction + chronic heart failure of functional class II and higher; these clinical events were significantly more frequent and occurred significantly earlier in main group ( $p=0.04$ ). However, no differences in exercise tolerance and BNP levels were found. The study did not show positive effects of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation on the long-term survival of patients. However, clinically significant chronic heart failure and diagnosed unstable angina were detected less frequently among patients of the main group who underwent follow-up examination.

**Key words:** autologous bone marrow mononuclear cell transplantation, acute myocardial infarction.

## Актуальность

Согласно современным представлениям, цитокиновая система принимает активное участие в реализации иммунного ответа при тромботических коронарных событиях. Как известно, при длительности окклюзии ИСКА более 3 ч в зоне ишемии погибает более 80% кардиомиоцитов, поэтому успешная реканализация не является залогом полного восстановления жизнеспособности миокарда. Важным этапом регенерации зоны инфаркта миокарда является не только реваскуляризация очага некроза, но и активация клеточной и внутриклеточной форм регенерации кардиомиоцитов. Основополагающую роль в индукции и регуляции данных процессов играют цитокины, различные факторы роста. Поиск и разработка новых способов регенеративной и иммуномодулирующей терапии с использованием стволовых клеток, а также факторов роста с целью стимуляции не только кардиомиогенеза, но и ангиогенеза по-прежнему являются актуальным направлением.

Согласно данным международных регистров, таких как MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAH, ClinicalTrials.gov, к настоящему времени в мире насчитывается более 30 плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности трансплантации АМККМ у больных при ОИМ [5, 9]. Признано, что первые краткосрочные результаты рандомизированных исследований в отношении эффективности были чрезмерно оптимистичны [9, 11, 15]. Необходимо отметить, что выявленное улучшение функциональных показателей сердца, либо их отсутствие, является недостаточным для клиницистов, поскольку не воспроизводит положительных результатов экспериментальных работ, кроме того, отсутствуют данные по отдаленным клиническим исходам болезни.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, существует необходимость в накоплении данных по отдаленным клиническим результатам после клеточной кардиомиопластики. Актуален вопрос в отношении влияния различных уровней циркулирующих в крови цитокинов, факторов роста, определенных при ОИМ, на отдаленные результаты трансплантации АМККМ, клиническое течение ИБС.

Цель исследования: изучить отдаленные клинические результаты после трансплантации АМККМ больным при ОИМ.

## Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование, зарегистрированное на сайте Clinicaltrials.gov. под названием "ЕСТАВОМА", включено 62 пациента с первичным ОИМ с подъемом сегмента ST в 2003–2006 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие. Диагноз ОИМ устанавливали на основе критериев ВОЗ. Критерии включения: первичный ОИМ с подъемом сегмента ST, время достижения реперфузии ИСКА не ранее 4 ч от начала ОИМ.

Пациенты рандомизированы на две группы: 1-я группа (основная) – проведено стентирование ИСКА и клеточная кардиомиопластика на  $20 \pm 10$ -е сутки ( $n=28$ ), 2-я группа (контрольная) – стентирование ИСКА на  $20 \pm 10$ -е сутки ( $n=34$ ). По клинико-анамнестическим характеристикам, определяющим ближайший и отдаленный прогноз заболевания, группы были сопоставимы (табл. 1).

Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям, проводилась тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, кроме того, назначалась стандартная медикаментозная терапия. В 1-й группе проводили стентирование ИСКА и клеточную кардиомиопластику в среднем на  $20 \pm 10$ -й день ОИМ. Во 2-й группе проводилась аналогичная терапия ОИМ, исключая трансплантацию АМККМ.

Из аспирата костного мозга, полученного пункцией передне-верхней ости крыла подвздошной кости, выделяли 100 мл АМККМ. Введение АМККМ осуществляли интракоронарно двумя способами: методом пассивного пассажа в течение 5 мин и суперселективно через центральный просвет баллонного катетера после создания окклюзии ИСКА в течение 3 мин. Описание протокола исследования представлено на сайте Clinicaltrials.gov и в ранее опубликованных статьях [4, 6, 7, 10].

В среднем на  $14 \pm 6,8$ -е сутки ОИМ производился забор крови для определения следующих факторов роста и цитокинов: гепатитарный фактор роста (HGF), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста (TGF). Исследование выполняли с использованием набора реагентов Bio Vendor HGF, VEGF, FGF, IGF 1 и набора реаген-

Таблица 1

**Клинико-анамнестические показатели больных при поступлении, М±SD, n (%)**

| Показатели  | 1-я группа М±SD, n, %  | 2-я группа М±SD, n, %    | p         |
|---|--|--------------------------|-----------|
| Количество больных  | 28   | 34                       |           |
| Средний возраст   | 55,3±8,2   | 52,8±8,5                 | 0,29      |
| Мужчины/женщины   | 25 (89)/3 (11)   | 27 (79)/7 (21)           | 0,26/0,07 |
| Курение   | 23 (82)  | 26 (76)                  | 0,61      |
| Ожирение  | 9 (32)   | 12 (35)                  | 0,37      |
| Артериальная гипертензия  | 21 (75)  | 30 (88)                  | 0,18      |
| Предынфарктная стенокардия  | 14 (50)  | 18 (53)                  | 0,81      |
| Передний инфаркт миокарда   | 23 (82)  | 24 (71)                  | 0,35      |
| Распределение больных в зависимости от ИСКА ПНА/ПКА/ОА  | 22 (79)/4 (14)/2 (7)   | 24 (71)/7 (21)/3 (8)     | 0,20      |
| Количество больных в зависимости от степени поражения коронарного русла: 1-/2-/3-сосудистое поражение | 3 (11)/18 (64)/6 (21)  | 13 (38)/15 (44)/6 (18)   | 0,21      |
| Время реканализации ИСКА, ч   | 5,7±2,5  | 6,5±3,4                  | 0,55      |
| QRS индекс, % поражения левого желудочка  | 32,2±16,3  | 24,5±12,6                | 0,06      |
| Количество введенных АМККМ  | 93±43×10 <sup>6</sup> , из них<br>5,4×10 <sup>6</sup> CD34+ и 1×10 <sup>6</sup> CD34+CD38- |                          |           |
| Признаки острой сердечной недостаточности по Т. Killip: I /II /III /IV                                | 11 (39)/11 (39)/4 (14)/2 (7)   | 15 (44)/14 (42)/5 (15)/- | 0,40      |
| Полная реваскуляризация   | 12 (43)  | 17 (50)                  | 0,57      |

Таблица 2

**Сывороточные уровни факторов роста и цитокинов, М, Ме (25, 75)**

| Факторы роста | М, Ме (25, 75)     |
|---------------|--------------------|
| HGF, пг/мл    | 2233,6 (532; 1420) |
| VEGF, пг/мл   | 309,1 (67,1; 501)  |
| FGF, пг/мл    | 29,3 (12,6; 19,9)  |
| IGF1, мкг/мл  | 185,8 (153; 226)   |
| TGF, пг/мл    | 40,7 (24,9; 53,8)  |
| TNFα, пг/мл   | 153,2 (11,1; 135)  |
| IL1, пмоль/мл | 243,1(25,5; 179)   |

тов Pro Con IL-1, TNFα, набором DCM Diagnostic TGF методом твердофазного иммуоферментного анализа (табл. 2).

Через 8,23±0,72 лет оценили клиническое течение ИБС. Конечными точками определены следующие события: смерть, повторный инфаркт миокарда (ПИМ), НС, ХСН II и более ФК, ХСН II А и более ст., острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Кроме того, оценили количество госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): плановых, а также в порядке скорой медицинской помощи с диагнозом НС, ПИМ.

Проведен физикальный осмотр, ТФН оценили с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), сывороточный уровень BNP определили с помощью панели Triage BNP Test на анализаторе "Triage Meter", Biosite, USA. Оценили приверженность пациентов к стандартной медикаментозной терапии с помощью теста Мориски-Грина. Выполнена эхокардиография на ультразвуковой системе "VIVID 7, GE Vingmed Ultrasound, Norway".

Для изучения долгосрочной безопасности клеточной кардиомиопластики АМККМ у больных ОИМ оценивали

частоту развития онкологических заболеваний, новых документированных нарушений ритма сердца.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ "STATISTICA for Windows ver 10.0". Данные представлены в виде n (%), М±SD либо Ме (25; 75). В связи с ненормальным распределением данных их анализ выполнен непараметрическими критериями. Во всех процедурах статистического анализа данных различия считали достоверными при уровне p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Получена информация о жизненном статусе 58 больных (93%): 26 пациентов из основной группы, 32 – из контрольной. Клиническое обследование прошло 44 пациента (70%), 14 – умерло (22%): 10 – из основной группы, 4 – из группы контроля. На момент контрольного обследования средний возраст в 1-й группе был 64,8±7,67 лет, во 2-й группе – 61,36±7,46 лет, по данному показателю группы были сопоставимы.

Частота конечных точек и показателей безопасности у больных обеих групп представлена в таблице 3.

В основной группе как общая – 10 (36%) против 4 (12%), p=0,01, так и сердечно-сосудистая летальность – 8 (29%) против 2 (6%), p=0,03 были выше по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Получены данные о причинах смерти 13 пациентов. Важно отметить, что все умершие пациенты перенесли передний распространенный ОИМ, у всех было выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

Сравнительный анализ клинико-инструментальных данных пациентов 1-й группы в зависимости от исхода болезни выявил, что среди умерших пациентов преходящий дефект перфузии, определенный при нагрузочной сцинтиграфии миокарда с таллием 199 до трансплантации АМККМ, был достоверно больше – 5,1±7,2 против

Таблица 3

**Конечные точки и показатели безопасности, M±SD, n (%)**

| Конечные точки                                   | 1-я группа (n=28), M±SD, n, % | 2-я группа (n=34), M±SD, n, % | p     |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Смерть по поводу ССЗ                             | 8 (29)                        | 2 (6)                         | 0,03  |
| Смерть, не связанная с ССЗ                       | 1 (4)                         | 2 (6)                         | 0,69  |
| Причина смерти неизвестна                        | 1 (4)                         | -                             | -     |
| Общая летальность                                | 10 (36)                       | 4 (12)                        | 0,01  |
| Количество госпитализаций по поводу ССЗ          | 1,9±1,27                      | 2,45±1,5                      | 0,04  |
| Количество плановых госпитализаций по поводу ССЗ | 1,39±1,03                     | 1,76±1,35                     | 0,21  |
| Госпитализации по поводу НС                      | 5 (18)                        | 12 (35)                       | 0,035 |
| Количество госпитализаций по поводу ОИМ          | 0,25±0,58                     | 0,28±0,67                     | 0,78  |
| Повторные ИМ                                     | 2 (8)                         | 5 (16)                        | 0,48  |
| ОНМК   | 1 (4)                         | 2 (6)                         | 0,84  |
| ХСН II и более ФК                                | 6 (21)                        | 10 (31)                       | 0,05  |
| ХСН II А и более ст.                             | 3 (9)                         | 8 (29)                        | 0,05  |
| Плановое ЧТКА                                    | 1 (4)                         | 3 (9)                         | 0,53  |
| Аневризмэктомия                                  | 1 (4)                         | -                             | -     |
| АКШ  | 1 (4)                         | 6 (6)                         | 0,82  |
| Показатели безопасности                          |                               |                               |       |
| НРС  | 2 (8)                         | 2 (6)                         | 0,61  |
| Онкопатология                                    | 1 (4)                         | 1 (3)                         | 0,73  |

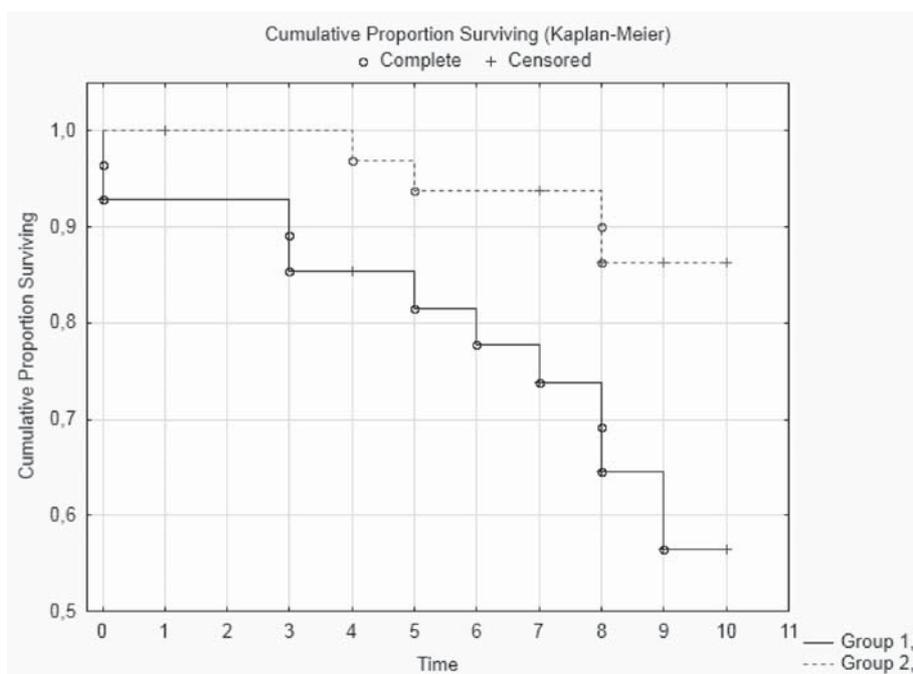


Рис. 1. Сердечно-сосудистая летальность в основной группе и в группе контроля

14,8±9,2, p=0,014 (рис. 2).

Несомненно, в группе вмешательства мы закономерно ожидали более низкую как отдаленную летальность, так и частоту других конечных точек. Так, согласно результатам ранее опубликованных исследований, клеточная кардиомиопластика ассоциировалась с уменьшением общей летальности и более благоприятным течением заболевания в отдаленный период наблюдения [9, 11, 12], поэтому полученные результаты по общей и сердечно-сосудистой летальности для нас были неожиданны. Причиной такого результата может быть исходно более тя-

желая коронарная недостаточность, большая площадь поражения левого желудочка при ОИМ, о чем свидетельствуют данные изучения перфузии миокарда. Однако нельзя исключить проаритмический эффект трансплантации АМКМ в отношении развития злокачественных аритмий, которые не были зарегистрированы на ЭКГ и могли привести к развитию внезапной сердечной смерти. В то же время следует заметить, что в целом наши результаты по 8-летней летальности соответствуют данным, полученным другими авторами. Они показывают, что прогноз болезни плохой, от 17 до 35% больных после перенесенного ОИМ погибают в течение 5-лет [12].

Проведен анализ встречаемости модифицируемых факторов риска (МФР) как при поступлении, так и при контрольном обследовании через 8 лет. Межгрупповой анализ динамики изменения МФР исходно и через 8 лет достоверных отличий не выявил [2]. При этом выявлена невысокая приверженность пациентов к рекомендованной стандартной медикаментозной терапии, результаты представлены на рисунке 3.

В контрольной группе было достоверно больше комплаентных пациентов по сравнению с основной (28% против 8%, p=0,045), это могло способствовать более благоприятному течению заболевания. Наиболее часто принимаемыми препаратами были дезагреганты (аспирин и

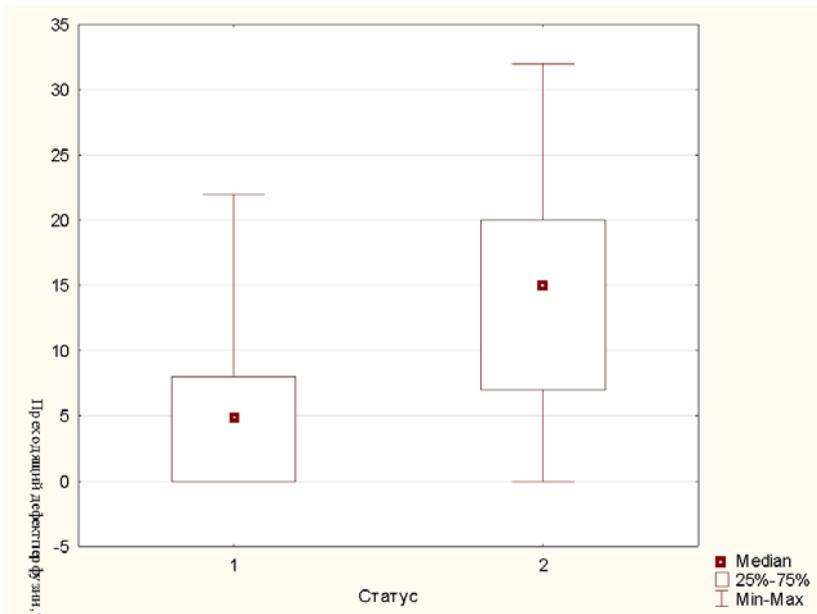


Рис. 2. Преходящий дефект перфузии у больных ОИМ в 1-й группе: 1 – пациенты, прошедшие контрольное обследование; 2 – умершие пациенты за период 8-летнего наблюдения

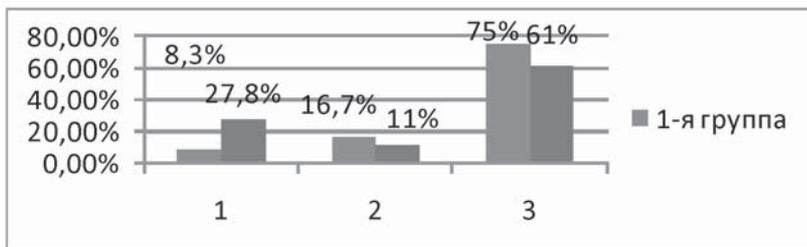


Рис. 3. Приверженность к стандартной медикаментозной терапии: 1 – комплаентные; 2 – недостаточно комплаентные; 3 – некомплаентные

его аналоги), бета-блокаторы (БАБ), в значительно меньшей степени – ИАПФ и статины [2].

Мы оценили клинический статус на момент контрольного осмотра, результаты представлены в таблице 4.

Больные показывали хорошую ТФН, у большего количества из них отсутствовала стенокардия напряжения и ХСН, а при их наличии изменения соответствовали I ФК. По результатам ТШХ различий между группами не выявлено (499±92,5 м в основной группе против 488,2±189,8 м в группе контроля).

Таблица 4

**Клинические данные больных на момент контрольного осмотра, M±SD, n (%)**

| Клинические данные            | 1-я группа (n=16) M±SD, n, % | 2-я группа (n=28) M±SD, n, % | p                   |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Стенокардия I /II /III /IV ФК | 4 (27) / - /1 (6) / -        | 8 (35) /2 (9) /1 (4) / -     | 0,59                |
| ХСН I /II А/IIБ /III ст.      | 7 (47) /3 (18) / - / -       | 13 (46) /5 (22) /3 (11) / -  | 0,38                |
| ХСН I /II /III /IV ФК         | 8 (50) /1 (6) /1 (6) / -     | 11 (39) /5 (18) /2 (7) / -   | 0,05/0,06/ 0,36 / - |
| ТШХ, м                        | 499±92,5                     | 488±189,8                    | 0,10                |
| BNP, нг/мл                    | 148 (65,7; 173)              | 169 (39,4; 252,5)            | 0,14                |

Установлено, что ХСН II и более ФК чаще наблюдалась в контрольной группе (31% против 21%, p=0,05), диагноз ХСН IА и IБ чаще устанавливался во 2-й группе (29% против 9%, p=0,05). При этом сывороточный уровень BNP в обеих группах был умеренно повышен – 148 (65,7; 173) против 169 (39,4; 252,5 нг/мл), без различий между группами. Здесь важно отметить, что результаты наблюдения за этими больными в течение 6, 12 мес. не демонстрировали различий между группами на тот момент времени [1, 5, 6, 10]. К 8-летнему периоду наблюдения в группе контроля было достоверно больше госпитализации по поводу ИС – 37,5% (12) против 19% (5) в основной группе, p=0,035. Эти данные свидетельствуют о более неблагоприятном течении ИБС среди пациентов, прошедших контрольное обследование, во 2-й группе, несмотря на то, что они были более привержены к рекомендованной медикаментозной терапии.

При анализе частоты развития ПИМ, ОНМК, частоты проведения повторных оперативных вмешательств по реваскуляризации миокарда (плановые чрескожная коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) отличий между группами выявлено не было.

При анализе объемных параметров сердца достоверных отличий по группам не выявлено – КДИ (61,7±11,7 мл/м<sup>2</sup> против 67±22,2 мл/м<sup>2</sup>), КСИ (28,9±9,2 мл/м<sup>2</sup> против 33,25±16,9 мл/м<sup>2</sup>), и по ФВ (В-режим) (51±5,6% против 51,5±12,9%) группы были сопоставимы.

Немаловажным аспектом является безопасность трансплантации АМККМ в отношении развития проаритмических эффектов, онкопатологии. По результатам нашего наблюдения, за истекший период частота развития клинически значимых нарушений ритма сердца в обеих группах была одинаковой (8 против 6%, p=0,61), жизнеугрожающие аритмии не регистрировались. Частота новых онкологических заболеваний была одинаковой в обеих группах (4% против 3%, p=0,73). Таким образом, показана ожидаемая клиническая безопасность клеточной кардиомиопластики в отдаленные сроки, которая соот-

ветствовала результатам 6 и 12-месячного наблюдения и данным других клинических исследований [1, 6, 7, 10].

Согласно мета-анализу исследований по данной тематике, опубликованному 31 января 2011 г., наилучшие долгосрочные клинические результаты получены при трансплантации АМКМ в сроки до 7 суток и в количестве более  $10^8$  у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [9]. В нашем исследовании вводилось достаточное количество АМКМ ( $120,5 \pm 49,2 \cdot 10^6$ ), однако трансплантация проводилась пациентам с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, в более поздние сроки (в среднем на  $20 \pm 10$ -е сутки ОИМ). Установлено, что среди пациентов, которым проводилась трансплантация после 20-х суток ОИМ, чаще развивалась клинически значимая ХСН – II и более ФК по NYHA в отдаленный период наблюдения,  $p=0,01$  (рис. 4).

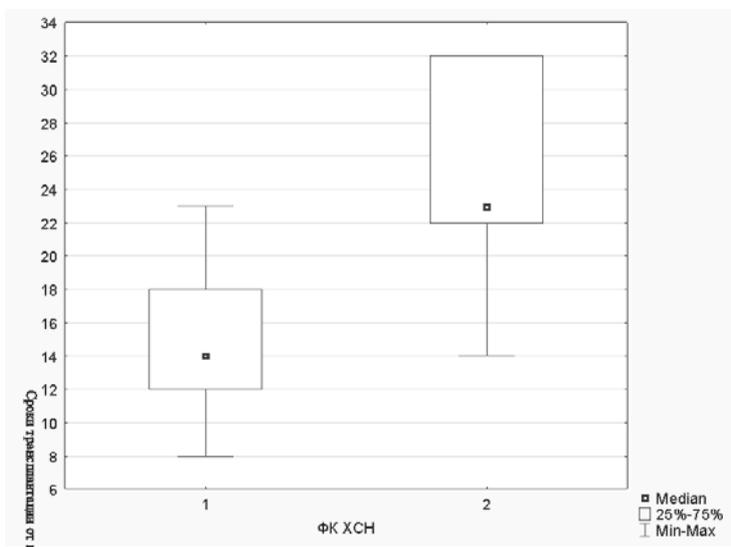


Рис. 4. Зависимость сроков трансплантации АМКМ и развитие ХСН: 1 – ХСН I ФК; 2 – ХСН II и более ФК

Проведен анализ влияния различных уровней факторов роста и цитокинов на частоту повторных ИМ, госпитализации по поводу НС, ХСН II и более ФК, ОНМК, смерти в отдаленный период наблюдения. При этом пациенты были разделены на группы по развитию конечных точек. За истекший период большая частота развитие повторных ИМ наблюдалась у пациентов с более высоким уровнем FGF в острый период ИМ (21,8 против 15,9;  $p=0,02$ ). Вероятно, повышенный уровень FGF приводит к пролиферации фибробластов в атеросклеротических бляшках, возможно, способствует гемодинамически значимому стенозированию коронарных артерий. Кроме того, выявлено, что среди умерших пациентов наблюдался при ОИМ достоверно более высокий уровень FGF (17,2 против 16,3,  $p=0,001$ ).

По результатам клинического обследования, развитие ХСН II ФК и более наблюдалось у пациентов с более низким уровнем HGF (706,7 против 4239,7;  $p=0,017$ ), ХСН II А ст. и более наблюдалось у пациентов с более низким уровнем HGF (758,1 против 3998,5;  $p=0,025$ ). Как известно, HGF является стимулятором неоангиогенеза, следовательно, установленные зависимости являются закономерными.

Кроме того, корреляционный анализ между уровнями факторов роста и цитокинов, а также объемными параметрами ЭхоКГ, такими как КДИ, КСИ, КДО, КСО, а также ФВ (В-режим) и уровнем BNP, а также количеством повторных ИМ и ФК ХСН. Установлена корреляционная связь между уровнем  $TNF\alpha$  и неблагоприятным ремоделированием ЛЖ в отдаленный период наблюдения: выявлены положительные корреляционные связи между уровнями  $TNF\alpha$  и КДИ –  $R=0,62$ ,  $TNF\alpha$  и КСИ –  $R=0,60$ ,  $TNF\alpha$  и стадией ХСН –  $R=0,47$ ,  $p<0,05$  (рис. 5).

Известно,  $TNF\alpha$  образуется вскоре после ишемического повреждения кардиомиоцитов, влияет на их выживание и апоптоз и является эндогенным медиатором воспалительной реакции организма. В ранее проведенных исследованиях показана прямая корреляция между

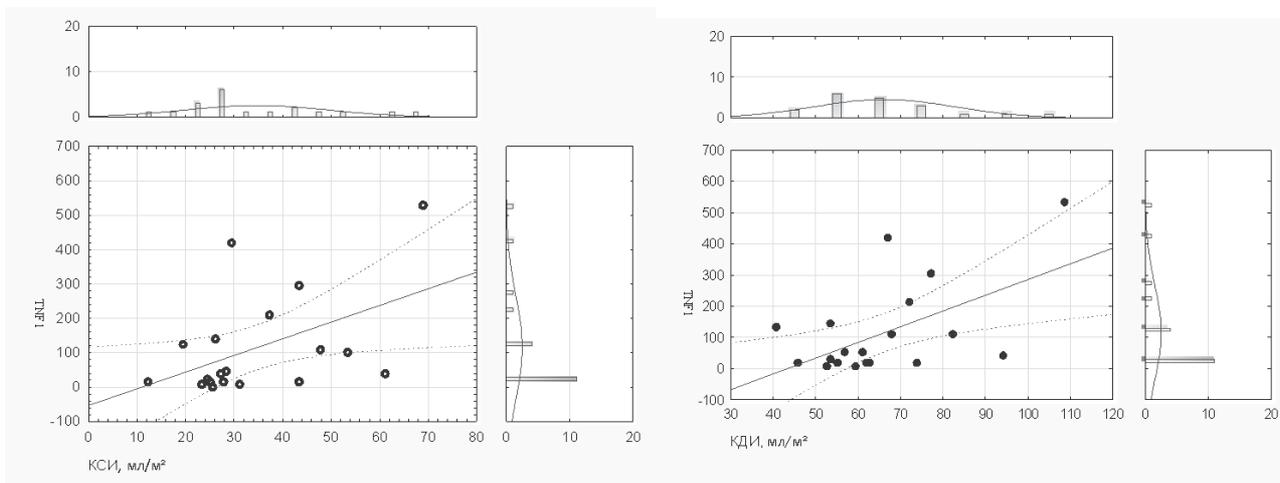


Рис. 5. Корреляционные связи между уровнем  $TNF\alpha$  и КСИ, КДИ

уровнем TNF $\alpha$  и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. Неблагоприятное влияние повышенного уровня TNF $\alpha$  на постинфарктное течение ИБС, в том числе и на эффективность клеточной кардиомиопластики, показано и в нашем исследовании.

### Заключение

По результатам проведенного исследования не выявлено позитивного влияния трансплантации АМКМ на отдаленную выживаемость больных. Однако среди пациентов, прошедших контрольное обследование, в основной группе реже выявлялась клинически значимая ХСН и реже диагностировалась НС. Выявлены взаимосвязи между низким уровнем HGF при ОИМ и частотой развития клинически значимой ХСН, высоким уровнем FGF и частотой развития повторного ИМ, а также более высокой общей смертностью. Установлена прямая корреляция между уровнем TNF $\alpha$  и развитием клинически значимой ХСН с увеличением объемных параметров сердца (КСИ и КДИ).

*Работы проведены при финансовой поддержке в рамках программы повышения конкурентоспособности ГБОУ ВПО "Национальный исследовательский Томский государственный университет" и на оборудовании Томского регионального центра коллективного пользования, приобретенного при поддержке Минобрнауки России по Соглашению № 14.594.21.0001.*

### Литература

1. Карпов Р.С., Рябов В.В., Сулова Т.Е. и др. Результаты шестимесячного наблюдения после трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным с острым первичным трансмуральным инфарктом миокарда // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 200–208.
2. Киргизова М.А., Рябов В.В. Отдаленные результаты после трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным острым инфарктом миокардом [Электронный ресурс] // Концепт. – 2014. – Приложение № 20 – URL: <http://e-koncept.ru/ext/61> (дата обращения 15.06.2014).
3. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. и др. Регенерация миокарда человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 4. – С. 28–32.
4. Способ выделения мононуклеарных клеток костного мозга человека : пат. 2292895 Российская Федерация, МПК А61К 35/28 / Т.Е. Сулова, В.В. Рябов, Ш.Д. Ахмедов и др. ; заявитель и патентообладатель ГУ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН – НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (RU). – 2005111326/15; заявл. 18.04.2005; опубл. 10.02.2007, Бюл. № 4. – 5 с.
5. Потапов И.В. Клеточная кардиомиопластика аутогенными клетками костного мозга – итоги трех рандомизированных клинических испытаний // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 22–23.
6. Рябов В.В., Сулова Т.Е., Крылов А.Л. и др. Кардиомиопластика с помощью аутологичных и мононуклеарных клеток костного мозга у больных острым инфарктом миокарда // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 8. – С. 47–52.
7. Рябов В.В., Сулова Т.Е., Попонина Ю.С. и др. Влияние цитокинов и аутологичных мононуклеарных клеток костного

мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – № 3. – С. 22–25.

8. Assmus B., Rolf A., Erbs S. et al. REPAIR-AMI Investigators. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3(1). – P. 89–96.
9. Clifford M.D., Fisher S.A., Brunskill S.J. et al. Long-term effects of autologous bone marrow stem cell treatment in acute myocardial infarction: factors that may influence outcomes [Электронный ресурс] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 4. – URL: [www.plosone.org](http://www.plosone.org) (дата обращения 24.03.2014).
10. Karpov R.S., Popov S.V., Markov V.A. et al. Autologous mononuclear bone marrow cells during reparative regeneration after acute myocardial infarction // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 140, No. 5. – P. 640–643.
11. Martin-Rendon E., Brunskill S.J., Hyde C.J. et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 1807–1818.
12. Ndrepepa G., Mehilli J., Martinoff S. et al. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 149–156.
13. Nian M., Lee P., Khaper N. et al. Inflammation cytokines and postmyocardial infarction remodeling // Circulation Research. – 2004. – Vol. 94. – P. 1543–1553.
14. Ridker P., Rifai N., Pfeffer M. et al. Elevation of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary event after myocardial infarction // Circulation. – 2004. – Vol. 101. – P. 2149–2153.
15. Wollert K.C., Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal // Nat. Rev. Cardiol. – 2010. – Vol. 7. – P. 204–215.

Поступила 24.06.2014.

### Сведения об авторах

**Рябов Вячеслав Валерьевич**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ГБОУ ВПО НТГУ.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: [rvvt@cardio-tomsk.ru](mailto:rvvt@cardio-tomsk.ru)

**Киргизова Марина Александровна**, аспирант отделения неотложной кардиологии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: [kirsay@yandex.ru](mailto:kirsay@yandex.ru)

**Сулова Татьяна Евгеньевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ГБОУ ВПО НТГУ.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: [tes@cardio-tomsk.ru](mailto:tes@cardio-tomsk.ru)

**Попонина Юлия Сергеевна**, канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

**Марков Валентин Алексеевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ФПК и ППК кардиологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, руководитель отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ карди-

ологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: markov@cardio-tomsk.ru

**Карнов Ростислав Сергеевич**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

УДК 616 – 002-07:616.12-008.4

## ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, Е.А. Скородумова, В.В. Сорока, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгоф**

ГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе”

E-mail: victor.kostenko@hotmail.com

## ELEMENTS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND CLINICAL IMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE

**V.A. Kostenko, O.B. Ariskina, I.V. Osipova, L.P. Pivovarova, E.A. Skorodumova, V.V. Soroka, A.N. Fedorov, O.G. Kiselgof**

Institute for Emergency Medical Care n.a. I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg

Представлены результаты обследования и лечения 105 пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Исследовались иммунный статус и клиническое течение заболевания у больных, госпитализированных в 2010–2013 гг. в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (СПб НИИСП им. И.И. Джанелидзе). Показана активация системного воспаления у этой категории пациентов и ее негативное влияние на клиническое течение и прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** декомпенсированная сердечная недостаточность, системное воспаление, иммунный статус.

The article presents the results of examination and treatment of 105 patients with decompensated chronic heart failure. Immune status and clinical course of disease were studied in patients hospitalized to the SPb RIEMC in 2010–2013. Activation of systemic inflammation and its negative impact on the course and prognosis of disease are demonstrated.

**Key words:** decompensated heart failure, systemic inflammation, immune status.

### Введение

От 4 до 12 миллионов жителей России (по разным оценкам) страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2]. Госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности (ОСН), одним из вариантов которой является декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ДХСН) – один из важнейших предикторов постгоспитальной смерти и повторных госпитализаций [2, 3, 7, 9]. Ухудшение течения сердечной недостаточности (СН) приводит к миллиону госпитализа-

ций в год в Северной Америке (увеличение в три раза за последние 10 лет) [7, 10]. Частота повторных госпитализаций в течение года – около 30%, вне зависимости от исходного уровня артериального давления (АД), с максимумом в первые несколько месяцев после выписки [3, 10]. Госпитальная летальность – до 7% в Европе, до 10–12% в России, в группе пациентов с дисфункцией почек и гипотензией она достигает 20% [1, 10]. Летальность в течение 60–90 дней после выписки составляет от 5 до 15% в зависимости от уровня АД при поступлении (чем выше