

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.126.32-08:615.361.018.46:615.032.12

В.В.Давыденко, В.В.Гриценко, Б.В.Афанасьев, В.М.Пизин, О.Ю.Мочалов,
О.А.Дегтерева, А.А.Матюков

ИНТРАКАРДИАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПОРОКАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

ГОУВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
(ректор — академик РАМН проф. Н.А.Яицкий)

Ключевые слова: пороки клапанов сердца, мононуклеарная фракция клеток аутологичного костного мозга, интракардиальная трансплантация, перфузия миокарда.

Введение. Больные с пороками клапанов сердца (ПКС) составляют значительную часть среди пациентов кардиохирургических отделений [10]. У них, наряду с нарушениями центральной и внутрисердечной гемодинамики, отмечаются ремоделирование миокарда, его гипертрофия, склероз, нарушение интрамуральной микроциркуляции, нередко также имеет место поражение коронарных артерий и их ветвей. Общепринятым подходом в лечении данной категории больных является хирургическая коррекция порока (клапансохраняющие операции или протезирование), а при сочетании их с окклюзией проксимальных отделов коронарного русла — дополнительно выполняется прямая реваскуляризация миокарда [аорто- и (или) маммарно-коронарное шунтирование, реже эндартерэктомия с последующей реконструкцией венечных артерий] либо эндоваскулярная баллонная ангиопластика со стентированием [1, 10]. При этом непосредственного воздействия на патологически изменённую микрососудистую сеть миокарда не производится. В случае диффузного поражения коронарных артерий или наличия микрососудистой ишемии миокарда используются лазерное или механическое туннелирование миокарда, однако и они не всегда решают проблему [2]. Поэтому, несмотря на хороший гемодинамический эффект операции, вследствие сохранившейся резидуальной ишемии миокарда и связанных с ней патологических изменений в сердечной мышце, которые имеются у значительной части перенесших хирургическое вмешательство больных с ПКС, продолжает прогрессировать сердечная недостаточность, что ухудшает качество жизни пациентов и отдаленные результаты проведённого лечения [2, 10].

В настоящее время большого внимания заслуживают разработанные, благодаря достижениям молекулярной биологии, новые методы лечения ишемии и репарации поврежденных органов и тканей: терапевтический ангиогенез (стимуляция неоангио- и артериогенеза за счет использования факторов роста сосудов или их генов) и регенераторная клеточная терапия (использование трансплантации в пораженные органы различных типов клеток) [3, 4, 11]. В случае доказанной клинической эффективности этих методов появилась бы реальная возможность на принципиально новом уровне помочь значительной части больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. К настоящему времени уже проведено большое число экспериментов и выполнены первые серии клинических испытаний указанных технологий, в которых отмечен положительный терапевтический эффект [6, 7, 11–17]. Вместе с тем, лишь отдельные исследования в какой-то мере могут соответствовать принципам доказательной медицины (многоцентровые, рандомизированные, двойные, «слепые», плацебоконтролируемые), что не позволяет получить однозначный окончательный ответ на все интересующие вопросы, связанные с применением этих технологий [15, 16]. Кроме того, основной клинический опыт получен у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и кардиомиопатией, в отношении больных с ПКС сведения крайне скудны и не систематизированы. Поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Среди множества клеток, используемых для целей репарации и стимуляции ангиогенеза, чаще всего применяют мезенхимальные культивированные стволовые клетки или мононуклеарную фракцию клеток аутологичного костного мозга (МФКАКМ) [11, 12, 14–16]. Именно эти клетки на настоящем этапе в первую очередь рассматриваются в качестве кандидатов для клинического использования.

Изучаются также наиболее эффективные пути их доставки к поврежденному миокарду: прямая интрамиокардиальная (чрезэпикардиальная или чрезэндокардиальная) инъекция, интракоронарное или системное введение [11].

Цель исследования — оценить возможность применения, безопасность и эффективность интракардиальной трансплантации МФКАКМ в качестве дополнительной процедуры к хирургическому лечению больных с ПКС для улучшения перфузии миокарда.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках федеральной программы РФ по изучению возможностей клинического использования клеточных технологий (приказ МЗ РФ №78 от 16.02. 2004 г.) на базе созданного при ГОУВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Северо-Западного отделения Федерального научно-методического центра клеточной терапии МЗ РФ и носит характер «пилотного».

Предварительно нами была проведена большая серия экспериментальных исследований на животных, позволившая обосновать эффективность использования МФКАКМ для улучшения перфузии миокарда при острой и хронической его ишемии, за счёт стимуляции ангиогенеза [6].

Кроме того, мы провели исследование на предмет функциональной активности клеток костного мозга грудины у больных с ПКС различного возраста и показали, что в них сохраняется запас клеток-предшественников как гемопоэтического, эндотелиального, так и мезенхимного ряда [8].

Трансплантация осуществлена 10 больным с ПКС из числа пациентов, которым в 2004–2005 гг. в клинике госпитальной хирургии № 2 проводилось хирургическое лечение. Среди обследованных больных было 7 мужчин и 3 женщины; возраст составил от 31 до 62 лет (средний возраст $50,6 \pm 2,7$ года). Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Всем больным перед операцией выполнено стандартное инструментальное обследование, включающее рентгенографию, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) в состоянии функционального покоя. Кроме того, исследовалась перфузия миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с радиофармацевтическим препаратом ^{99m}Tc (технетрил) на гамма-камере ДДК-61 («Риссет», США). Оценка характера перфузии миокарда проводилась по 17 сегментам ЛЖ сердца, выделяли «норму», «незначительное снижение» (снижение менее 30% от максимума), «умеренное снижение» (снижение 30–50%), «выраженное снижение» (снижение 50–70%), «резкое снижение» (снижение более 70%) [5, 9]. У 5 больных, имевших клинику ИБС, дополнительно выполнена селективная коронарография на аппарате «Multistar D» («Siemens», Германия). Сведения о результатах проведённого больным предоперационного обследования представлены в табл. 2.

Процедура забора костного мозга и последующей трансплантации МФКАКМ выполнена на основе информированного согласия пациентов в соответствии с требованиями этического комитета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Эксфузия аутологичного костного мозга в объёме (120 ± 5) мл производилась у больных под эндотрахеальным наркозом путем множественных пункций задней ости правой подвздошной кости (1 пациент) или грудины (9 пациентов) непосредственно в начале кардиохирургической операции (перед стернотомией) с последующим выделением седиментацией МФКАКМ в объёме (16 ± 6) мл по принятой в СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова методике с использованием гепарина и гидроксипропилированного крахмала (6% раствор НАЕС, Фрезениус) в замкнутом контуре [13]. Часть выделенной МФКАКМ исследовалась путем культивирования для подтверждения и количественной оценки наличия в ней функционально активных стволовых мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток, а также оценки их жизнеспособности непосредственно перед трансплантацией в сердце. Среднее время от получения аспирата до трансплантации

Таблица 1

Характеристика обследованных больных по возрасту, полу, диагнозу и функциональному классу стенокардии

Больной, возраст	Пол	Диагноз	Функциональный класс по NYHA
А., 55 лет	М	Ревматизм, критический стеноз аортального клапана, атеросклероз коронарных артерий, ИБС, стенокардия напряжения III ФК, постинфарктный кардиосклероз	III
Н., 62 года	Ж	Ревматизм, комбинированный порок митрального клапана, мерцательная аритмия	III–IV
И., 31 год	М	Врожденный порок сердца: бicuspidальный аортальный клапан, вторичный инфекционный эндокардит, недостаточность аортального клапана III степени	II–III
Т., 58 лет	Ж	Атеросклероз, критический стеноз аортального клапана, атеросклероз коронарных артерий, ИБС, стенокардия напряжения III ФК	III
Б., 36 лет	М	Ревматизм, комбинированный порок митрального клапана, комбинированный порок аортального клапана	III
М., 48 лет	М	Врожденный порок сердца: бicuspidальный аортальный клапан с критическим стенозом	II–III
Б., 42 года	М	Ревматизм, стеноз митрального клапана, комбинированный порок аортального клапана	III
М., 58 лет	М	Ревматизм, комбинированный порок митрального клапана, мерцательная аритмия, атеросклероз коронарных артерий, ИБС, стенокардия напряжения III ФК	III–IV
Г., 58 лет	М	Атеросклероз, комбинированный порок аортального клапана, атеросклероз коронарных артерий, ИБС, стенокардия напряжения III ФК	III
О., 56 лет	Ж	Инфекционный эндокардит, недостаточность митрального клапана III степени, ИБС, стенокардия напряжения II ФК, постинфарктный кардиосклероз	III

Таблица 2

Данные предоперационного обследования больных

Больной, возраст	ЭКГ	ЭхоКГ	ОФЭКТ	Селективная коронарография
А., 55 лет	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, КН на боковой стенке и верхушке, рубцовые изменения задней стенки ЛЖ	ФВ — 21%, ФУ — 13%, гипокинезия задней стенки ЛЖ, кальциноз аортального клапана с систолическим градиентом до 120 мм рт. ст.	Резко-выраженное умеренное снижение перфузии (71–65–45%) в 9 сегментах	Стеноз 75–90% краевой ветви левой коронарной артерии
Н., 62 года	Мерцательная аритмия, гипертрофия ЛЖ и ПЖ, рубцовые изменения передней стенки, верхушки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, нарушения реполяризации миокарда диффузного характера	Жидкость в полости перикарда, ФВ — 30%, ФУ — 14%, диффузная гипокинезия ЛЖ кальциноз митрального клапана, НМК III степени	Выражено-умеренное снижение перфузии (58–35%) в 7 сегментах	
И., 31 год	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, фиброз межжелудочковой перегородки, нарушения реполяризации по нижнебоковой стенке ЛЖ	ФВ — 62%, ФУ — 25%, бicuspidальный аортальный клапан, НАК III степени	Умеренное снижение перфузии (46–35%) в 9 сегментах	
Т., 58 лет	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, КН на переднебоковой и задней стенках ЛЖ	ФВ — 69%, ФУ — 38%, кальциноз аортального клапана с систолическим градиентом до 150 мм рт. ст.	Умеренное снижение перфузии (47–33%) в 4 сегментах	Стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии — 90%, спазм правой коронарной артерии
Б., 36 лет	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, нарушения реполяризации по переднебоковой стенке ЛЖ	ФВ — 71%, ФУ — 39%, кальциноз митрального клапана, НМК III степени, НАК II степени	Выражено-умеренное снижение перфузии (65–38%) в 6 сегментах	
М., 48 лет	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, КН на боковой стенке ЛЖ	ФВ — 70%, ФУ — 40%, кальциноз аортального клапана с систолическим градиентом до 123 мм рт. ст.	Умеренное снижение перфузии (46–37%) в 5 сегментах	
Б., 42 года	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ и ПЖ, нарушения реполяризации ЛЖ	ФВ — 58%, ФУ — 30%, кальциноз митрального клапана, резкий стеноз с диастолическим градиентом до 19 мм рт. ст.	Выражено-умеренное снижение перфузии (56–34%) в 6 сегментах	
М., 58 лет	Мерцательная аритмия, гипертрофия ЛЖ и ПЖ, КН на задней стенке ЛЖ	ФВ — 28%, ФУ — 13%, кальциноз митрального клапана, резкий стеноз с диастолическим градиентом до 15 мм рт. ст., НМК II степени	Выражено-умеренное снижение перфузии (62–44%) в 7 сегментах	Стеноз 90% в проксимальной части правой коронарной артерии
Г., 58 лет	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, рубцовые изменения задней стенки ЛЖ	ФВ — 71%, ФУ — 41% кальциноз аортального клапана с НАК III степени	Умеренное снижение перфузии (47–35%) в 6 сегментах	Стеноз 70–90% ветвей левой и правой коронарных артерий
О., 56 лет	Синусовый ритм, гипертрофия ЛЖ, рубцовые изменения задней стенки ЛЖ	ФВ — 73%, ФУ — 38%, митральный клапан с вегетациями на створках, НМК IV степени	Умеренное снижение перфузии (47–43%) в 2 сегментах	Стеноз 25% в средней части передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

Примечание. ЛЖ — левый желудочек сердца; ПЖ — правый желудочек сердца; ФВ — фракция выброса; ФУ — фракция укорочения; НАК — недостаточность аортального клапана; НМК — недостаточность митрального клапана; КН — коронарная недостаточность.

клеток в сердце составило (123±16) мин. Трансплантация клеток осуществлялась после завершения внутрисердечного этапа (протезирование клапанов сердца и герметизация его камер) инъекционным способом интрамиокардиально путем множественных микроинъекций (каждая объемом не более 0,1–0,15 мл), по направлению от функционирующих сосудов в зоны сниженной перфузии или вокруг рубца, а также

селективно в коронарные артерии в конце выполнения процедуры последней кардиоплегии либо в дистальные отделы коронарных артерий в зоне наложенных аорто- и маммарно-коронарных анастомозов. Общее количество трансплантированных ядросодержащих клеток составляло (0,9–2,0)×10⁹ [в среднем (1,6±0,3)×10⁹].

Таблица 3

**Динамика функциональных показателей у больных через 6–12 мес
после кардиохирургической коррекции**

Период исследования	Функциональный класс	Число (n) пациентов со стенокардией напряжения	ЭКГ-изменения	ЭхоКГ	ОФЭКТ
Исходно перед операцией	III	7	Коронарная недостаточность, нарушения реполяризации у 8 пациентов	ФВ — от 21 до 71%, (55,2±16,4)% ФУ — от 13 до 41%, (29,1±3,5)%	Снижение перфузии в среднем 47,8% (от 34 до 71%), количество пораженных сегментов — от 2 до 9 (6,1±1,6)
Через 6–12 мес после операций	II	2	Улучшение у 7 пациентов	ФВ — от 25 до 73%, (66,5±7,4)% ФУ — от 13 до 43%, (34,1±3,5)%	Снижение перфузии в среднем 36,8% (от 34 до 60%), количество пораженных сегментов — от 3 до 6 (3,6±1,8)

Результаты и обсуждение. Процедура интракардиальной трансплантации МФКАКМ незначительно удлиняла время оперативного вмешательства, особенно когда эксфузию костного мозга стали выполнять из грудины, а не из подвздошной кости. Интраоперационных осложнений, связанных с эксфузией костного мозга и с клеточной трансплантацией, отмечено не было. После завершения внутрисердечного этапа операции, профилактики воздушной эмболии и отключения аппарата искусственного кровообращения у 6 больных наблюдалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности, у 4 — потребовалась дефибрилляция. Ранний послеоперационный период сопровождался проявлениями миокардиальной слабости у 4 человек, что потребовало применения в течение 1–3 сут (в среднем 1,2 сут) инотропной поддержки. Сроки пребывания в реанимационном отделении не отличались от обычных. Синусовый ритм сохранился у 6 пациентов, у 3 человек осталась мерцательная аритмия, у 1 больного (с выраженным митральным стенозом) синусовый ритм сменился на нормосистолическую форму мерцательной аритмии. Вместе с тем, у 3 пациентов в сроки с 3-го по 10-й день после операции наблюдались эпизоды транзиторного нарушения ритма, у одного больного — значительные (пароксизмальное трепетание предсердий), которые были купированы применением антиаритмических препаратов. Сроки пребывания больных в кардиохирургическом отделении также не отличались от обычных. Необходимо также отметить, что послеоперационное течение ни разу не сопровождалось выраженной лихорадкой, даже у больных, оперированных по поводу инфекционного эндокардита.

Проведенное через 3–4 нед после операции обследование показало, что, по данным ЭхоКГ, отмечено улучшение сократительной способности миокарда и внутрисердечной гемодинамики:

увеличилась ФВ и ФУ у 4 человек, уменьшились размеры левого предсердия и левого желудочка при протезировании соответственно митрального и аортального клапанов у 7 пациентов, положительная динамика перфузии миокарда отмечена у 5 больных. У трех больных отмечалось некоторое ухудшение перфузии миокарда по сравнению с исходным. У остальных больных значимой динамики в перфузии миокарда не было.

Повторное обследование больных выполнено в сроки 6–12 мес после операции, функция искусственных клапанов к этому моменту была удовлетворительной, не отмечалось признаков тромбоза, инфекционного эндокардита или парапротезной фистулы. К этому сроку 7 пациентов улучшили свой функциональный класс, стенокардия напряжения сохранилась лишь у 3 больных. Синусовый ритм сохранили 6 больных, 4 пациента — постоянную форму мерцательной аритмии. Улучшение ЭКГ отмечено у 7 пациентов: уменьшились или исчезли явления коронарной недостаточности, улучшились процессы реполяризации миокарда. По данным ЭхоКГ, улучшение сократительной способности миокарда зарегистрировано у 6 пациентов. Ни в одном случае в местах интрамиокардиальной трансплантации МФКАКМ не отмечено возникновения зон гипо- и акинезий или участков фиброза, кальциноза. По данным ОФЭКТ, улучшение перфузии миокарда по сравнению с дооперационным периодом отмечено у 6 пациентов, что проявилось в снижении степени и площади нарушения перфузии (табл. 3).

В зонах миокарда, где выполнено интрамиокардиальное введение МФКАКМ, улучшение перфузии отмечено у 6 из 10 больных. Приводим одно из наших наблюдений.

Больной А., 54 лет, поступил в клинику госпитальной хирургии № 2 с жалобами на выраженную одышку и сжимающие боли за грудиной при минимальной физической нагрузке. Болен в течение 20 лет, ухудшение состояния —

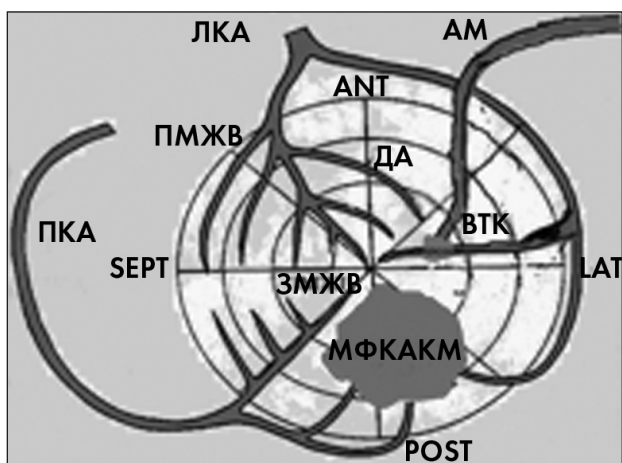
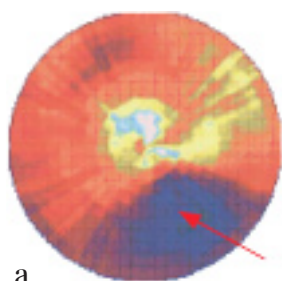
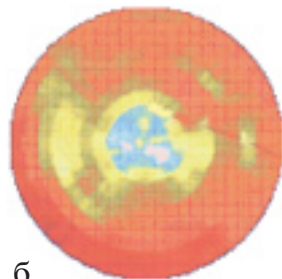


Рис. 1. Схема реваскуляризации миокарда у больного А., 54 лет.

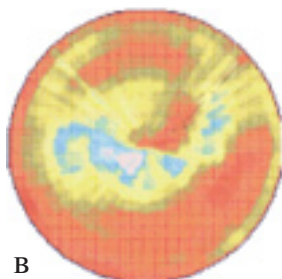
ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ДА — диагональная артерия; ПМЖВ — передняя межжелудочковая артерия; ЗМЖВ — задняя межжелудочковая артерия; ОВ — огибающая артерия; ВТК — артерия тупого края; АМ — внутренняя грудная артерия (левая); МФКАКМ — зоны клеточной трансплантации; АНТ — передняя стенка; ПОСТ — задняя стенка; СЕПТ — межжелудочковая перегородка; ЛАТ — наружная стенка.



а



б



в

Рис. 2. Перфузионные полярные диаграммы миокарда левого желудочка больного А., 54 лет, до операции (а), через месяц (б) и через 6 мес после кардиохирургической коррекции (в).

Стрелка — резкий дефект перфузии миокарда на задней стенке левого желудочка, соответствующий зоне постинфарктного рубца (темный цвет). Отчетливо видна положительная динамика перфузии миокарда в области задней стенки левого желудочка после трансплантации МФКАКМ.

последние 2 года. Обследован (см. табл. 1, 2). Диагноз: ревматизм, неактивная фаза. Критический стеноз аортального клапана (с систолическим градиентом 118 мм рт. ст.). ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения III ФК, сердечная недостаточность IIб степени, III ФК по NYHA. 19.05.2004 г. выполнена операция: протезирование аортального клапана протезом МЕДИНЖ-2, наложение маммарно-коронарного анастомоза (с ветвью тупого края левой коронарной артерии), трансплантация МФКАКМ в дистальный отдел анастомоза и интрамиокардиально множественными инъекциями по задней стенке левого желудочка вокруг постинфарктного рубца (рис. 1). Общее количество трансплантированных МФКАКМ — $0,9 \times 10^9$.

Через месяц после операции выполнено инструментальное обследование: на ЭКГ исчезли признаки коронарной недостаточности, по данным ЭхоКГ, ФВ возросла с 21 до 68%, ФУ — с 13 до 46%. Исчезли зоны гипокинезии на задней стенке ЛЖ, размер ЛЖ сократился с 6,5 (диастолический размер) до 3,8 см. По данным ОФЭКТ, отмечена выраженная положительная динамика перфузии миокарда, особенно на задней стенке: нарушения перфузии из резких и выраженных (71–60%) стали характеризоваться как умеренные (48–35%), число пораженных сегментов снизилось с 9 до 4. Повторно обследован через 6 мес после операции — отмечена дальнейшая положительная динамика в перфузии миокарда (рис. 2). К настоящему моменту прошло 2,5 года после операции — больной чувствует себя хорошо, трудоспособен, водит машину, удовлетворительно переносит физические нагрузки с умеренным напряжением.

Представленные в данном исследовании больные с ПКС с нарушением перфузии миокарда были подвергнуты комплексному хирургическому вмешательству, включающему протезирование клапанов сердца, восстановление кровотока по коронарным артериям путём аорто- или маммарно-коронарного шунтирования и воздействие на измененное микрососудистое русло миокарда методом интрамиокардиальной клеточной трансплантации МФКАКМ. Хотя оценить роль каждого метода в восстановлении перфузии миокарда сложно, однако, именно такое сочетанное применение этих методов наиболее оптимально и отражает современный подход к решению данной проблемы. Вместе с тем, имеющийся мировой опыт и, в частности, результаты клинического исследования по использованию МФКАКМ для улучшения перфузии миокарда у больных с неоперабельными формами ИБС и кардиомиопатией, полученные сотрудниками клиники факультетской хирургии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, дают основания полагать, что трансплантация этих клеток действительно обеспечивает терапевтический ангио- и васкулогенез в зонах поврежденного миокарда [7, 11]. В состав МФКАКМ входят клетки-предшественники гемопоэтического и мезенхимного ряда, а также предшественники эндотелиоцитов, которые в условиях ишемии выделяют большое количество факторов роста сосудов, могут привлекать дополнительное количество предшественников эндотелиоцитов из кровяного русла, не исключена дифференцировка клеток за счет феноме-

на пластичности. Таким образом, создаются все необходимые условия для построения новой микрососудистой сети и неоваскуляризации миокарда [3, 4]. Вместе с тем, интрамиокардиальная трансплантация клеток может сопровождаться определенными трудностями: у больных формируются очаги эктопической электрической активности в процессе взаимодействия трансплантируемых клеток с клетками миокарда, что сопровождается возникновением аритмий, иногда достаточно серьезных, требующих применения фармакотерапии. В этом плане наши результаты согласуются с данными других авторов, также отмечавших это осложнение [11, 17]. В научной литературе дискутируется потенциальная опасность дифференцировки части трансплантированных в сердце клеток МФКАКМ в остеобласты и хондроциты [3, 11], однако, в нашем исследовании в указанные сроки наблюдения, по данным ЭхоКГ, такого осложнения не было зарегистрировано.

Выводы. 1. Интракардиальная трансплантация моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга может рассматриваться как перспективный способ улучшения перфузии миокарда у больных с ПКС в сочетании с традиционным хирургическим лечением.

2. Требуется детальное изучение особенностей техники интрамиокардиальной трансплантации для предупреждения нежелательного эффекта — развития в послеоперационном периоде нарушений ритма сердца.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Акчурин Р.С., Бранд Я.Б., Барскова Т.Ю. Оценка эффективности эндартерэктомии из коронарных артерий // Хирургия.—2003.—№ 10.—С. 21–24.
- Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сакран А.М., Иошина В.И. Отдаленные результаты операций изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.—2004.—Т. 5, № 4.—С. 37–55.
- Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев С.А., Румянцев А.Г. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками.—М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005.—392 с.
- Давыденко В.В., Мачс В.М. Стимулированный ангиогенез — новое направление в лечении ишемических состояний // Вестн. хир.—2000.—№ 1.—С. 117–120.
- Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии.—Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1997.—256 с.
- Матюков А.А. Сравнительное влияние интрамиокардиальной аутоотрансплантации различных типов клеток костного мозга на перфузию ишемизированного миокарда в эксперименте // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.—2006.—№ 3.—С. 42–47.
- Немков А.С., Седов В.М., Афанасьев Б.В., Фрегатова Л.М. и др. Использование аутологичных стволовых клеток костного мозга в лечении больных ИБС и ДКМП // Вестн. транспл. и искусств. орган.—2005.—№ 3.—С. 43–44.
- Николаенко Н.С., Зенин В.В., Цупкина Н.В. и др. Характеристика культивируемых клеток костного мозга больных приобретенными пороками клапанов сердца // Цитология.—2004.—Т. 46, № 10.—С. 930–931.
- Нифонтов Е.М., Рудоманов О.Г., Рожкова Д.В. Применение современных методов диагностики при ишемической болезни сердца и их значение для выбора врачебной тактики: Пособие для врачей.—СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001.—С. 39
- Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство / Под ред. акад. АМН СССР В.И. Бураковского, проф. Л.А. Бокерия.—М.: Медицина, 1989.—752 с.
- Смолянинов А.Б., Жаров Е.В., Козлов К.Л., Кириллов Д.А. Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.—М., 2005.—192 с.
- Beers S.L., Bax J.J., Dibbets P. et al. Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia // J. Nucl. Med.—2006.—Vol. 47.—P. 574–580.
- Chawa S., Fregatova L., Platonova G., Afanasiev B. Comparison of different methods of bone marrow separation // Infusionstherapie und Transfusionsmedizin.—1995.—Vol. 20 (Suppl. 2).—P. 63.
- Hendriks M., Hensen K., Clijsters C. et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial // Circulation.—2006.—Vol. 114 (Suppl. 1).—P. 101–107.
- Hirsch A., Nijveldt R., van der Vleuten et al. Intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells or peripheral mononuclear blood cells after primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the HEBE trial- prospective, multicenter, randomized trial // Am. Heart. J.—2006.—Vol. 152.—P. 434–441.
- Meyer G.P., Wollert K.C., Lotz J. et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months follow-up data from the randomized, controlled BOOST (Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial // Circulation.—2006.—Vol. 113.—P. 1287–1294.
- Nicol S., Kuhlmann M. Mobilization of stem cells in cardiovascular disease. Improvement of vascularization, cardiac function and arrhythmias // Med. Klin. (Munich).—2006.—Vol. 101 (Suppl. 1).—P. 190–192.

Поступила в редакцию 24.11.2006 г.

V.V.Davydenko, V.V.Gritsenko, B.V.Afanasiev,
V.M.Pizin, O.Yu.Mochalov, O.A.Degtereva,
A.A.Matyukov

INTRACARDIAL TRANSPLANTATION OF MONONUCLEAR CELLS OF THE AUTOLOGOUS BONE MARROW IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASES

The authors present the first clinical experience with intramyocardial transplantation of the mononuclear fraction of cells of the autologous bone marrow in complex surgical treatment of 10 patients with valvular heart disease. The cellular transplantation was fulfilled intraoperatively when making a prosthetic mitral (5 patients) and aortic (5 patients) valves on the open heart under conditions of extracorporeal circulation. Simultaneously direct revascularization of the myocardium (aorto-coronary and mammary-coronary shunts) was performed in 4 patients (1 — with a mitral and 3 — with aortic heart diseases). An investigation of the results of the examination including ECG, EchoCG and investigation of the myocardium perfusion using one-photon emission computed tomography fulfilled in the early postoperative period and within 6–12 months after operation has shown that the cell cardiomyoplasty with mononuclear fraction of cells of the autologous bone marrow improves the myocardium perfusion, however, in the early postoperative period the appearance of transitory impairments of the heart rate is possible.