

**А.Г. Стрельников, А.Б. Романов, С.Н. Артеменко,
Д.В. Лосик, И.О. Гражданкин, Р.Т. Камиев, А.Н. Туров, Е.А. Покушалов**

Коррекция последствий инфаркта миокарда при помощи интрамиокардиальных инъекций аутологичных стволовых клеток-предшественниц костного мозга

ФГБУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России,
630055, Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
journal@meshalkin.ru

УДК 616.124-089
БАК 14.01.05

Поступила в редколлегию
21 октября 2013 г.

© А.Г. Стрельников,
А.Б. Романов,
С.Н. Артеменко,
Д.В. Лосик,
И.О. Гражданкин,
Р.Т. Камиев,
А.Н. Туров,
Е.А. Покушалов, 2013

Работа «Миокардиальная имплантация стволовых клеток при инфаркте миокарда для профилактики хронической сердечной недостаточности» выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.

Применена комбинированная технология однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) сочетанно с эндокардиальной электрофизиологической 3D-системой реконструкции сердца у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда с целью оценки функционального восстановления и ремоделирования поврежденного миокарда. Ключевые слова: сцинтиграфия; электрофизиологическое картирование; стволовые клетки.

Несмотря на использование самых современных инвазивных и фармакологических стратегий лечения, острый инфаркт миокарда (ИМ) – одна из самых распространенных патологий. В отдаленных же периодах инфаркта миокарда у пациентов с трансмуральным поражением в клинической картине начинает превалировать тяжелая сердечная недостаточность, причина которой – прогрессирующее ремоделирование миокарда левого желудочка с падением его систолической функции.

За последнее десятилетие несколько нерандомизированных и рандомизированных исследований показали, что имплантация стволовых клеток костного мозга вскоре после острого инфаркта миокарда может привести к улучшению систолической функции и снижению размера инфаркта [1–5]. Однако большинство этих исследований в качестве ключевого критерия оценки использовали лишь один инструментальный метод исследования.

Цель работы – оценка результатов долгосрочного наблюдения пациентов с неблагоприятными последствиями инфаркта миокарда, получивших интрамиокардиальные инъекции костномозговых стволовых клеток, на основе комбинированного анализа данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и эндокардиальной электрофизиологической 3D-системы реконструкции сердца.

Материал и методы

В исследование включены 35 пациентов с неблагоприятными последствиями инфаркта миокарда, выраженной явлениями хронической ишемической сердечной недостаточностью и без показаний к интервенционной или хирургической реваскуляризации.

Критерии включения: инфаркт миокарда в анамнезе; наличие клинических симптомов сердечной недостаточности; отсутствие показаний (невозможность) реваскуляризации; резистентность симптомов сердечной недостаточности к оптимальной медикаментозной терапии; фракция выброса левого желудочка менее 35% (ФВ ЛЖ).

Критерии исключения: возможность процедуры реваскуляризации; предшествующее протезирование клапана сердца, кардиомиопластика, имплантация кардиоресинхронизирующей системы; геморрагические симптомы; тяжелые заболевания почек и печени; злокачественные онкологические заболевания.

Первичной конечной точкой исследования послужил процент обратного ремоделирования поврежденного миокарда после интрамиокардиальной имплантации аутологичных мононуклеарных костномозговых клеток. Вторичную конечную точку составили: класс стенокардии по классификации Канадского обще-

ства кардиологов (CCS), функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК СН по NYHA), функция левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие нарушений ритма сердца, смертность. Клинические характеристики пациентов представлены ниже.

Возраст, лет	59±8
Мужчины, %	83
Давность ИМ, лет	8±7
Предшествующие ЧТКА, %	39
Предшествующее АКШ, %	67
Гипертония, %	55
Сахарный диабет, %	8
Гиперлипидемия, %	95
ФК NYHA	3,2±0,5
ФВ ЛЖ, %	26,7±4,3
КДО, мл	251±38
КС, мл	144±36
Число ИМ	2,3±0,8

Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам проведены 24-часовое холтеровское мониторирование, ЭхоКГ для оценки функции ЛЖ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) для оценки дефекта перфузии миокарда, лабораторные анализы (С-реактивный белок, креатин киназа, тропонин Т).

Клиническую и лабораторную оценку осуществляли в сроки 1, 3, 6, 10 мес. после включения в исследование. Контрольное эндокардиальное электрофизиологическое исследование и SPECT выполняли через 6 и 10 мес. после имплантации стволовых клеток.

Забор костного мозга выполняли пункцией подвздошной кости в операционной под местной анестезией по стандартной технологии. Мононуклеарные клетки изолировали путем центрифугирования (системы Ficoll-Paque Plus, Amersham Pharmacia Biotech) с последующей трехкратной пошаговой отмывкой и взвешиванием в гепаринизированном физиологическом растворе для дальнейшего использования. Жизнеспособность клеток тестировалась трипановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98% для каждой инъекционной дозы.

Имплантацию аутологичных мононуклеарных костномозговых клеток выполняли при помощи 3D-электроанатомической, электрофизиологической системы Noga XP™ (Biosense Webster, США). Система Noga XP предназначена для построения, анализа и просмотра вольтажных карт, карт сократимости миокарда и электроанатомических карт сердца человека и позволяет непрерывно контролировать положение катетера на построенной трехмерной цифровой карте. Зоны с униполярным вольтажом (УВ) менее 6,9 мВ отражали области, где произошел инфаркт [4], и проводилась корреляция с зонами дефек-

тов перфузии, выявленными по данным двухэтапной перфузионной сцинтиграфии миокарда. Эти зоны включали ишемизированный, но жизнеспособный миокард (УВ≥6,9 мВ, биполярный вольтаж более 1,5 мВ) [6–8]. Система Noga XP позволяет проводить интрамиокардиальные инъекции активных веществ в зоны рубца и гибернирующего миокарда, которые определяются с помощью построения соответствующих карт при использовании навигационного катетера. Для интрамиокардиальных инъекций используют инъекционный эндокардиальный катетер МиоСтар (Biosense Webster, США). Катетер МиоСтар, как и навигационный катетер, визуализируется системой Noga XP. Внутри кончика катетера имеется инъекционная игла, которая может выдвигаться для осуществления инъекции на заданное расстояние, максимальное расстояние от кончика катетера до кончика иглы 6 мм [9–10].

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии интерпретировали по 20-сегментарной балльной системе со шкалой от 0 до 4 баллов (0 – нормальная активность; 4 – нет активности). Эти баллы складывались и давали суммарные значения при покое и стрессе [11].

Все анализы проводили с использованием статистической программы компании SPSS Inc (Чикаго, США) для ОС Windows. Выполняли анализ категориальных и некатегориальных параметров с применением соответствующих статистических методов, а также парный корреляционный анализ Пирсона. Значимым считали достоверный интервал $p < 0,05$.

Результаты

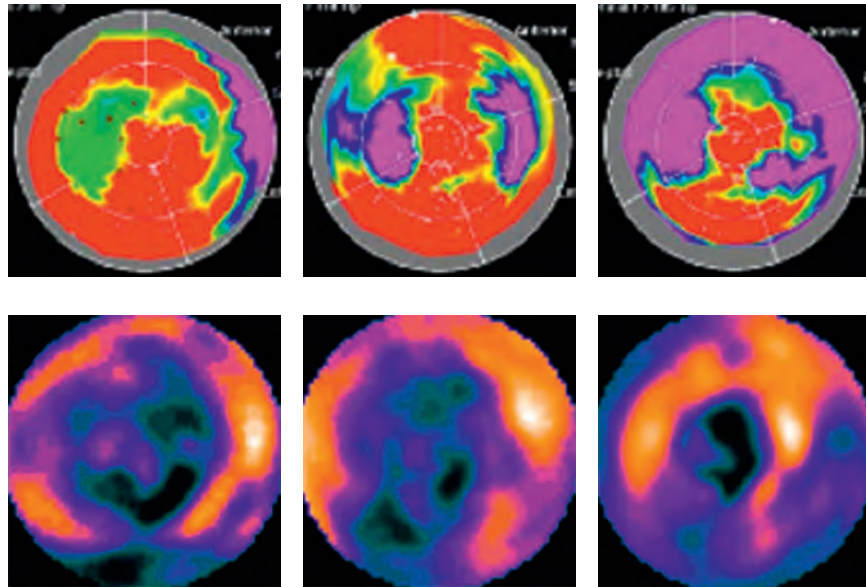
В исследование вошли 35 пациентов с последствиями перенесенного инфаркта миокарда – выраженной сердечной недостаточностью и хронической ишемической болезнью сердца. Все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию, которая не изменялась в течение всего периода наблюдения.

Ни у одного из 35 пациентов не выявлено значимых перипроцедуральных осложнений, в том числе гемо- и гидроперикарда, отклонений от исходного уровня в лабораторных анализах. В течение всего периода наблюдения, по данным контрольного холтеровского мониторирования, появления нового вида или прогрессирования исходных аритмий не отмечалось. В период 10 мес. наблюдения умерли 2 пациента (5,7%).

Отмечалось снижение функционального класса СН по NYHA (3,2±0,5 исходно, 2,5±0,3 через 10 мес.; $p = 0,007$). Класс стенокардии по CCS снизился с исходного 3,1±0,4 до 1,6±0,4 через 10 мес. ($p = 0,001$). Изменение ФВ ЛЖ от 26,7±4,3 исходно до 32,3±4,1% через 10 мес. ($p = 0,04$).

По данным SPECT, выявлено уменьшение суммарного индекса дефекта перфузии как во время покоя, так и во время фармакологического стресса: от 30,2±5,6 к 27,2±5,1 ($p = 0,032$) и от 34,5±5,4 к 28,1±5,2 ($p = 0,016$).

Соотношение данных
SPECT и амплитудных
карт левого желудочка
системы Noga XR.



Эндокардиальное электрофизиологическое картирование ЛЖ системой Noga XR показало соответствующие SPECT результаты, общее увеличение вольтажа пограничной зоны инфаркта составило $5,6 \pm 1,2$ мВ исходно к $11,2 \pm 2,1$ мВ через 10 мес.; $p = 0,006$; рисунок). При проведении корреляционного анализа взаимосвязи суммарного индекса дефекта перфузии и общего вольтажа зоны инфаркта при картировании системой Noga XR коэффициент корреляции составил 0,911 с $p = 0,03$, что подтверждает взаимосвязь улучшения перфузии миокарда и повышения электропотенциала в пограничной инфаркту зоне.

Обсуждение

Дизайн этого исследования разработан для оценки эффекта интрамиокардиальной имплантации аутологических мононуклеарных костномозговых клеток на основе комбинированного анализа данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и эндокардиальной электрофизиологической 3D-системы реконструкции сердца. По результатам наблюдения и анализа данных можно констатировать ряд преимуществ этой процедуры: 1. Безопасность и эффективность: хорошо переносится пациентом и не вызывает перипроцедуральных осложнений. 2. Существенное снижение симптомов стенокардии и улучшение функции ЛЖ. 3. Улучшение перфузии пораженных миокардиальных сегментов. 4. Данные двух указанных методов четко скоррелированы, их комбинация более точно отражает эффект интрамиокардиальной имплантации стволовых клеток.

К сожалению, в настоящее время нет другой альтернативы адекватного лечения больных с выраженной ишемической сердечной недостаточностью [12–15], облада-

ющей таким же минимальным количеством осложнений, негативных последствий и предоставляющей пациентам реальный шанс улучшить качество своей жизни.

Список литературы

1. Kwong H.F., Chan Y.L., Lo J.K. et al. // Lancet. 2003. V. 8. P. 47–49.
2. Fuchs S., Satler L. F., Kornowski R. et al. // J. Am. College Cardiology. 2003. V. 3. P. 1721–1724.
3. Beeres S.L., Bax J.J., Schneider P. et al. // Am. J. Cardiol. 2007. V. 3. P. 1094–1098.
4. Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic P. et al. // Circulation 2004. V. 7. P. 213–218.
5. Quevedo H.C., Hatzistergos K.E., Oskoue B.N. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2009. V. 6. P. 14022–14028.
6. Beeres S., Bax J., Dibbets P., Stokkel N. et al. // J. Nuclear Medicine. 2006. V. 2. P. 574–580.
7. Wroblewski D., Houghtaling C., Josephson B. et al. // J. Cardiovascular. Electrophysiology. 2003. V. 5. P. 524–529.
8. Marchlinski F.E., Callans D.J., Gottlieb C.D. et al. // Circulation. 2000. V. 2. P. 1288–1296.
9. Ben-Haim S.A., Osadchy D., Schuster I. et al. // Nature Medicine. 1996. V. 9. P. 1393–1395.
10. Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A. et al. // Circulation. 1997. V. 3. P. 1611–1622.
11. Berman D.S., Hachamovitch R., Kiat H. et al. // J. Am. College Cardiology. 1995. V. 8. P. 639–647.
12. Liu Y., Guo J., Zhang P. et al. // Microvascular Research. 2004. V. 4. P. 156–160.
13. Orlic D., Hill J., Arai A. // Circulation Research. 2002. V. 91. P. 1092–1102.
14. Silva G., Perin E., Dohmann H. et al. // Texas Heart Institute. 2004. V. 31. P. 214–219.
15. Стрельников А.Г., Романов А.Б., Артёменко С.Н. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. № 4. С. 79–81.