

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.12–009.72–08:616–008.853.3–089.168

В. М. Седов, А. С. Немков, Б. В. Афанасьев, С. А. Белый, С. Н. Бурнос,
О. Г. Зверев, Е. В. Бабенко, В. И. Лукашенко, Ю. А. Нестерук, А. Е. Кобак,
Р. А. Азовцев, В. А. Крейль, Д. В. Рыжкова, О. В. Юдина

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
(и.о. ректора — проф. С. М. Яшин)

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, клеточная терапия, аутологичные моноклеары костного мозга.

Введение. Регенеративная терапия ишемической болезни сердца, как самостоятельное медицинское направление, имеет свое начало с 2002 г., когда группа эндоваскулярных кардиологов из Германии впервые представила данные по применению аутологичных моноклеарных клеток костного мозга при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) в качестве вспомогательного средства через 4–7 дней после успешной коронарной ангиопластики и стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии [24]. Отмечено улучшение восстановления сердечной мышцы и фракции изгнания левого желудочка.

Несколько рандомизированных исследований по изучению влияния аутологичных клеток-предшественниц из циркулирующей крови и стволовых клеток костного мозга, выделенных различными способами и введенных как интрамиокардиально [9], так и внутрикороноарно [19, 21], отметили возможность и безопасность их применения у кардиологических больных как при лечении ОИМ в сроки 3–10 дней после успешного внутрикороноарного вмешательства [3–6, 10, 12, 13, 16, 18, 20, 22, 23, 26]. Лишь в двух исследованиях не отмечено положительного влияния стволовых клеток на восстановление функции миокарда [15, 18], как, впрочем, не отмечены и негативные эффекты от их введения. У больных

с хронической коронарной болезнью сердца проведено меньше исследований, при этом также получен положительный результат [24, 25]. Тем не менее, на конгрессе европейских кардиологов «Heart Failure • 2010» в Берлине констатировано, что в настоящее время не существует клеточного препарата, эффективного при лечении сердечной недостаточности.

Таким образом, регенерация сердца — важный фактор успешного лечения и разработка надежного, безопасного и стабильного способа ее усиления, совместимого с медикаментозной терапией и хирургическими методами лечения, является актуальной задачей.

Материалы и методы. С 2003 г. мы начали тестирование применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (МФКМ) методом внутрикороноарного введения больным с тяжелым поражением коронарных артерий. С 2003 г. по сентябрь 2010 г. общее число больных, которые получили МФКМ, составило 160. Первоначально исследование носило пилотный характер и ставило задачи определения выполнимости и переносимости процедуры. Применяли сочетанное введение МФКМ с аортокоронарным шунтированием (АКШ) или чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ — коронарная ангиопластика и стентирование коронарных артерий). После получения положительного результата в течение первых 1½ лет и отсутствия негативных последствий исследование приняло характер контролируемого, и с 2004 г. мы стали использовать внутрикороноарное введение МФКМ в качестве самостоятельного метода лечения.

Основным критерием вовлечения пациентов в исследование была стенокардия III–IV функционального класса

Таблица 1

Исходная характеристика больных в основной и контрольной группе

Показатель	Группа МФКМ	Контрольная группа	1-я группа, подгруппа больных со сниженной фракцией выброса	2-я группа, подгруппа больных со сниженной фракцией выброса
Всего больных в группе и подгруппе, n	97	37	42	11
Мужчины, n (%)	86 (89)	32 (87)	39 (93)	10 (91)
Женщины, n (%)	11 (11)	5 (13)	3 (7)	1 (9)
Медиана возраста, годы	57 (35–75)	55 (37–69)	55,5 (35–72)	53 (42–66)
Медиана инфарктов миокарда на одного человека	1 (0–4)	1 (0–3)	2 (0–4)	2 (0–3)
Медиана ф. кл. сердечной недостаточности (NYHA)	2 (1–4)	2 (0–3)	3 (2–4)	3 (0–3)
Медиана ф. кл. стенокардии напряжения (CCS)	3 (0–4)	2 (0–3)	3 (0–4)	2 (0–3)
Медиана стадии гипертонической болезни	2 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	3 (2–3)
Медиана ФВ ЛЖ (%)	50 (19–77)	59 (34–75)	38 (19–49)	42 (34–49)
Медиана конечного диастолического размера ЛЖ, мм	59 (38–82)	50 (36–73)	66 (57–82)	61 (57–73)
Медиана конечного систолического размера ЛЖ, мм	44,5 (19–71)	34 (16–56)	52 (42–71)	47 (37–56)
Медиана уровня общего холестерина крови, ммоль/л	4,53 (2,5–7,24)	5,7 (3–7,53)	4,4 (2,5–7,2)	6,05 (4,6–7,4)
Медиана уровня глюкозы крови, ммоль/л	5,40 (3,87–9,5)	5,1 (3,8–8,4)	5,6 (3,9–8,8)	5 (4,1–5,8)
Мерцательная аритмия, n (%)	6 (6)	3 (8)	2 (5)	2 (18)
Атеросклероз сосудов головного мозга, n (%)	9 (9)	5 (13)	2 (5)	2 (18)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	8 (8)	2 (5)	5 (12)	0 (0)

(ф. кл.) с массивным поражением коронарных артерий и отсутствием возможности выполнения традиционного АКШ или ЧКВ. Пациенты, которым проводили симультанное оперативное вмешательство (АКШ или ЧКВ) с введением МФКМ, в данное исследование не были включены.

С 2003 г. до конца 2009 г. 134 больным с ИБС со стенокардией III–IV ф.кл. была выполнена коронарография, при которой выявлено тяжелое поражение коронарного русла и отсутствие возможности выполнить эффективное восстановление коронарного кровотока с помощью традиционного АКШ или ЧКВ. Из них 97 больных дали информированное согласие на пункцию костного мозга и внутрикоронарное введение МФКМ, они составили основную группу пациентов (1-я группа МФКМ). Контрольную (2-ю группу) составили 37 больных, которые по разным причинам отказались от пункции костного мозга и внутрикоронарного введения МФКМ. Им проводилась медикаментозная терапия, аналогичная таковой у пациентов 1-й группы.

Характеристика больных в группах представлена в табл. 1.

В группе МФКМ и в контрольной группе были выделены подгруппы на основании эхокардиографического измерения фракции изгнания левого желудочка (ЛЖ): со сниженной фракцией выброса (ФВ) (менее 50%) и с нормальной ФВ (более 50%). Больных со сниженной фракцией изгнания в основной группе было 42, в контрольной группе — 11.

Больным до введения МФКМ выполняли нагрузочный тест, трансторакальную эхокардиографию, коронарографию. Большинству больных выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) или

позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для оценки кровоснабжения сердца и метаболизма миокарда.

Больные были повторно обследованы в сроки 6–12 мес в течение первого года и дальше ежегодно с максимальным сроком наблюдения 6 лет.

В связи с тем, что тип распределения изучаемых значений отличался от нормального, использовались непараметрические методы статистического анализа. Для оценки количественных показателей рассчитывались медиана и интервал, а сравнение связанных количественных показателей внутри групп — с помощью t-критерия Вилкоксона. Сравнение количественных показателей двух независимых групп рассчитывалось с помощью критерия U Манна—Уитни. Достоверность различий оценивалась по таблице критических значений соответствующего критерия при уровне значимости 0,05.

Костный мозг получали путем пункции грудины и(или) подвздошных костей под местной анестезией раствором лидокаина 1% в сочетании с внутривенной седацией диприваном. Пункцию грудины выполняли минимум в трех точках, получая из каждого вкола не более 20 мл костного мозга. Пункцию гребня подвздошной кости также осуществляли в 3–4 точках. Общее количество костного мозга, полученное от 1 больного, составляло 120 мл. Для предотвращения образования сгустков костный мозг стабилизировали гепарином по 150 ЕД на каждые 10 мл костного мозга. Костный мозг собирали в один из трех, соединенных между собой гематологических контейнеров, выполняли центрифугирование на градиенте плотности с гидроксипропилахмалом в течение 15 мин при температуре 22 °С. Систему гематологических

контейнеров с костным мозгом и гидроксиэтилкрахмалом герметизировали в операционной, и все последующие действия осуществляли без ее разгерметизации. После этого удаляли часть супернатанта, содержащего жир и плазму, в один контейнер-спутник, а моноклеарную фракцию костного мозга с лейкоцитами и частью эритроцитов — во второй контейнер-спутник. Второе центрифугирование проводили для уменьшения объема полученной суспензии и дополнительного удаления возможных капель жира в супернатанте. Время от забора костного мозга до введения полученной клеточной взвеси составило от 45 до 120 мин. Маркированный контейнер с МФКМ доставляли в рентгеноангиографическую операционную в контейнере при комнатной температуре. Непосредственно перед введением МФКМ клеточную взвесь пропускали через гематологический фильтр с размерами пор до 200 мк.

В рентгеноангиографической операционной выполняли стандартную коронарографию и после нее вводили МФКМ по схеме: 40 мл в левую коронарную артерию (ЛКА) и 20 мл в правую коронарную артерию (ПКА). Если ПКА была окклюзирована от устья, то весь объем клеточной взвеси вводили в ЛКА. Средняя скорость введения — 10 мл/мин.

Для выполнения проточной цитофлуориметрии 1–2 мл клеточной взвеси отправляли на исследование.

Результаты и обсуждение. Инфаркта миокарда, тяжелых нарушений сердечного ритма, летальных исходов в течение первой госпитализации среди 134 больных, вовлеченных в исследование, не было. Процедура забора костного мозга и последующее введение МФКМ пациенты переносили удовлетворительно.

В среднем каждый больной получил $3,8 \cdot 10^8$ клеток, из них $0,9 \cdot 10^6$ CD34-клеток с маркером CD34+.

Во время внутрикоронарного введения МФКМ в большинстве случаев имели место динамические кратковременные ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде инверсии волны Т и(или) депрессии сегмента ST до 1–2 мм. Уменьшение скорости введения или кратковременное прекращение введения клеточной взвеси приводили к нормализации ЭКГ в течение нескольких секунд.

Следует отметить некоторое повышение общего тонуса у большинства больных в течение 1-й недели после введения МФКМ. Особенно это характерно для больных с тяжелой дисфункцией миокарда, с проявлениями миокардиальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Первоначально этот эффект связывали с психологическим эффектом «клеточной терапии» у наиболее эмоциональных пациентов. Однако данная закономерность отмечена практически у всех тяжелых больных с ХСН. Складывается впечатление о цитокиновом эффекте введения МФКМ. Собственно «клеточный», регенеративный эффект обнаруживается через несколько

месяцев после данной процедуры. Он проявляется отчетливым уменьшением числа приступов стенокардии в покое или их исчезновением и увеличением толерантности к физической нагрузке. При клинической оценке проведенной процедуры эффект уменьшения стенокардии напряжения на I–II ф. кл. нами отмечен через 12 мес после проведения процедуры, и он является статистически значимым (рис. 1). Этот эффект сохраняется в течение 3 лет у большинства (70%) больных. В группе контроля подобной динамики функционального класса стенокардии не отмечено; наоборот, имело место увеличение ф. кл. стенокардии напряжения.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки и эхокардиографии ни в одном случае не было обнаружено признаков опухоли, образования костной ткани или появления дополнительных кальцинатов в сердце. У отдельных пациентов через 3–4 года выполнена контрольная коронарография, при которой не обнаружено отчетливого прогрессирования атеросклероза. Отмечено увеличение числа коллатералей и лучшее заполнение контрастным веществом дистальных отделов окклюзированных артерий за счет коллатералей.

Оценка кровоснабжения сердца с помощью ОФЭКТ у ряда больных выявила уменьшение площади сниженного кровоснабжения миокарда в сроки до 3 лет (рис. 2) с последующим ухудшением кровоснабжения через 4–5 лет.

Уменьшение площади гипоперфузии было индивидуальным в каждом случае, и ежегодные изменения составляли от $(0,79 \pm 9,7)$ до $(5,44 \pm 8,7)\%$ от площади перфузии с уменьшенными показателями ниже 60%. Через 12 мес уменьшение площади гипоперфузии миокарда достигло статистической значимости. Следует отметить, что

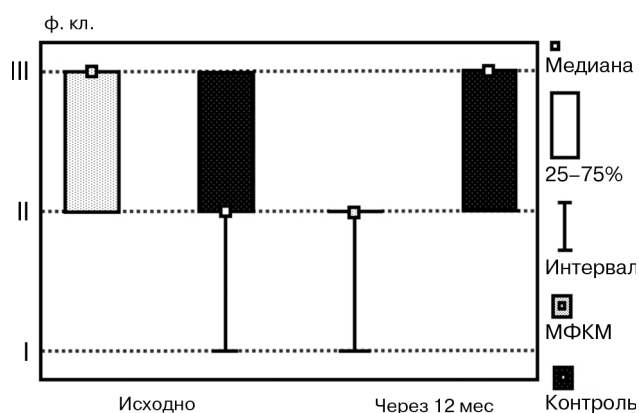


Рис. 1. Сравнение разницы медианы исходного функционального класса стенокардии и этого же показателя через 12 мес у больных группы МФКМ и контрольной группы: отчетливое снижение медианы группы МФКМ и увеличение медианы контрольной группы ($p < 0,05$).

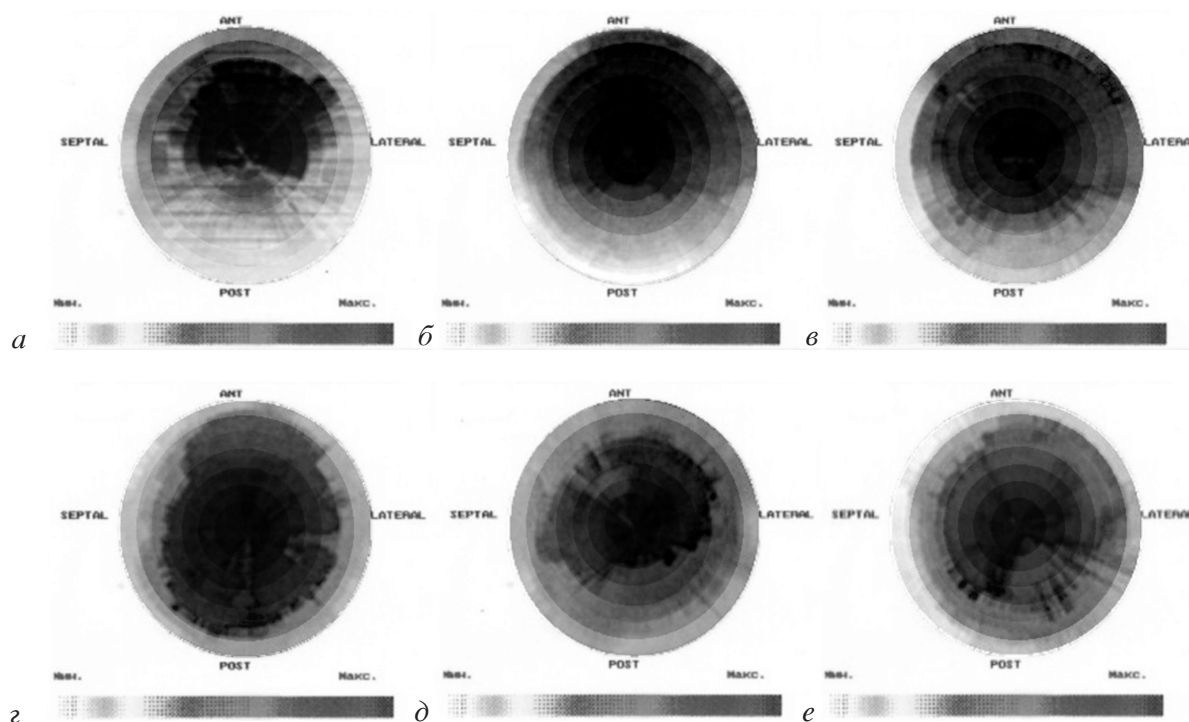


Рис. 2. Динамика изменения перфузии миокарда по данным ОФЭКТ у пациента В. 5-й группы МФКМ в течение 5 лет.

По сравнению с исходными данными (а) имеется улучшение кровоснабжения миокарда в первые 3 года (б–г).

Через 4–5 лет (д, е) ухудшение кровоснабжения, близкое к исходному уровню (а). Темный цвет характеризует хорошее кровоснабжение, серый цвет указывает на дефицит кровотока.

первые 3 года показатели перфузии в основной группе изменялись в сторону улучшения кровоснабжения миокарда, а через 48 мес отмечена отрицательная динамика показателей перфузии миокарда по сравнению с исходными данными.

У больных контрольной группы (рис. 3, а) изменения перфузии и метаболизма на фоне консервативного лечения изменялись через год чаще в негативную сторону (рис. 3, б). На рис. 3, в представлена ОФЭКТ этого же больного через 12 мес после внутрикоронарного введения МФКМ — имеет место отчетливая положительная динамика почти до исходного уровня (это единственный больной, который переведен из контрольной группы в основную; по его просьбе было выполнено введение МФКМ в коронарное русло через 1 год только консервативного лечения).

При ПЭТ-исследовании выявлено отчетливое улучшение кровоснабжения миокарда в зонах гипоперфузии. В этих же зонах отмечено улучшение захвата глюкозы по сравнению с дооперационными данными (рис. 4), что свидетельствует об улучшении метаболизма миокарда.

Изменение эхокардиографических параметров сердца (конечный диастолический размер ЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ, фракция изгнания ЛЖ) в группе МФКМ имели положитель-

ный вектор изменений, в отличие от контрольной группы, они представлены на рис. 5–7. Следует отметить, что эти параметры имеют отчетливый положительный вектор в группе МФКМ и противоположный, негативный — в контрольной группе, однако показатель достоверности этих изменений не достигает статистической значимости.

Отчетливая статистическая значимость положительных изменений отмечена при сравнении фракции изгнания в подгруппе больных со сниженной фракцией изгнания, которая получала внутрикоронарную инфузию МФКМ (табл. 2). Разница между медианой фракции изгнания после введения МФКМ и исходными значениями составила 1% через 6 мес, 2% через 12 мес, 7% через 24 мес, 8% через 36 мес. В дальнейшем разница недостоверна.

Летальность в группе МФКМ составила 13,4%, в группе контроля — 21,6%. Соответствующие показатели кумулятивной выживаемости за 5 лет наблюдения, по данным анализа по Каплану — Мейеру, представлены на рис. 8.

Следует отметить, что летальность в подгруппах больных со сниженной фракцией изгнания (EF менее 50%) существенно отличалась при сравнении больных группы МФКМ (22,6%) и

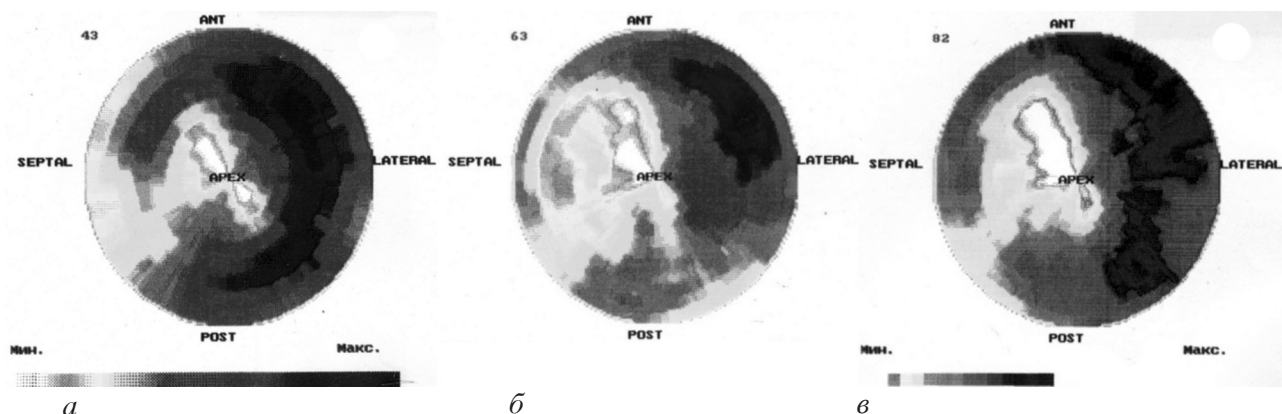


Рис. 3. Динамика изменений перфузии миокарда по данным ОФЭКТ у пациента Р., 63 года.

а — исходные данные (дефицит перфузии 28%); б — через 1 год ухудшение кровоснабжения верхушечно-септальной и задней области (дефицит перфузии 42%); в — через 1 год после внутрикоронарного введения МФКМ — улучшение кровоснабжения в области септальной и задней области — дефицит перфузии 31% (больной в группе МФКМ).
Темный цвет — хорошее кровоснабжение, белый и серый — выраженный дефицит кровоснабжения.

контрольной группы (54,5%). На рис. 9 представлены графики кумулятивной выживаемости по Каплану—Мейеру подгрупп со сниженной фракцией изгнания. В подгруппах больных с фракцией изгнания более 50% отдаленная летальность отличалась незначительно, однако меньшей она была у больных после введения МФКМ (6% в подгруппе с МФКМ и 7,6% — в контрольной).

Доказательства факта регенерации сердца после ОИМ и после трансплантации сердца [2, 7] стимулируют поиск метода, позволяющего целенаправленно использовать возможности регенерации сердца при лечении таких состояний, когда традиционные методы лечения невозможно применить или они являются недостаточно эффективными.

Ключевая роль костномозговых клеток в регенерации миокарда весьма возможна [7].

Экспериментальные исследования показали положительную роль гематопоэтических, мезенхимальных мультипотентных клеток, эндотелиальных предшественников, взрослых мультипотентных клеток-предшественниц

(МАРС), очень малых эмбриональноподобных клеток в регенерации сердца. Поэтому применение для целей регенерации органа (сердца) собственной смеси этих клеток, что представлено в костном мозге, является вполне логичным решением.

В течение 8 лет после публикации первой статьи В. Strauer и соавт. [23], посвященной катетерному введению аутологических мононуклеаров костного мозга у больных с ОИМ, выполнено большое число исследований, включая контролируемые и рандомизированные. Проведен метаанализ, позволяющий сделать вывод о возможности и безопасности применения костномозговых клеток для внутрикоронарного введения [1, 17].

Сравнение смеси мононуклеаров с мезенхимальными клетками, скелетными миобластами и фибробластами при экспериментальном инфаркте миокарда показало лучший результат при применении мононуклеаров костного мозга [14]. В исследовании [8] отмечено лучшее восстановление сердечной мышцы после экспериментального инфаркта миокарда при использовании нефрак-

Таблица 2

Динамика фракции изгнания у больных группы МФКМ (%) в подгруппе больных со сниженной ФВ

Число месяцев	Число больных	ФВ до трансплантации МФКМ		ФВ после трансплантации МФКМ		Разность медианы, %	p
		медиана	интервал	медиана	интервал		
6	17	40	25–48	41	25–55	1	0,033
12	19	40	25–49	42	26–68	2	0,004
24	15	38	25–47	45	29–60	7	0,003
36	8	37,5	25–47	45,5	38–64	8	0,028
48	7	36	29–45	48	28–56	12	0,052
60	5	36	33–41	45	38–63	9	0,043

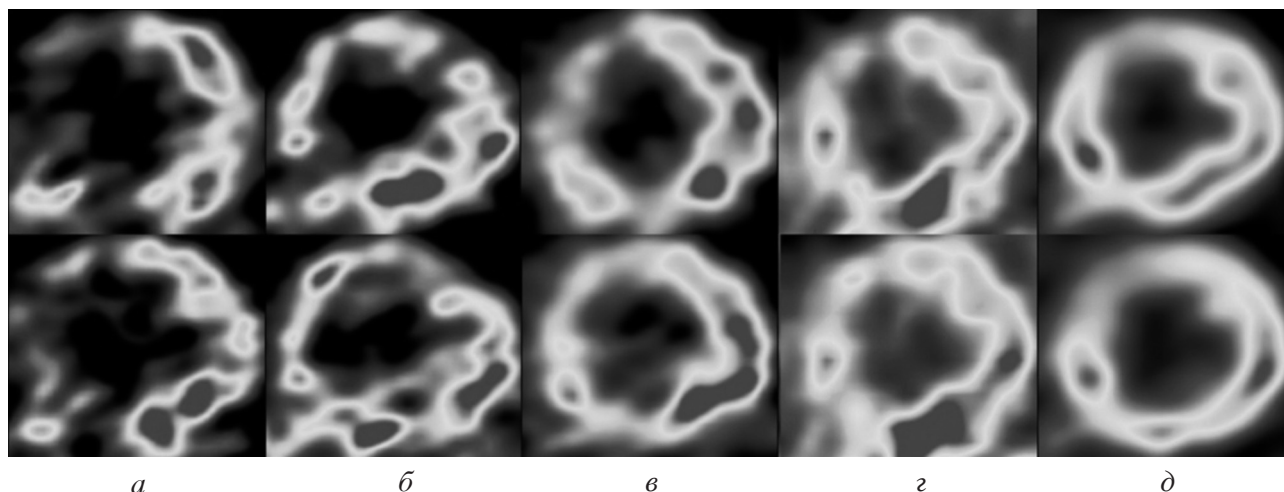


Рис. 4. Динамика изменения захвата глюкозы у пациента М., 49 лет, при ПЭТ с использованием фтордезоксиглюкозы.

Срезы по короткой оси. а — до трансплантации МФКМ — отчетливое уменьшение захвата радиофармпрепарата в области перенесенного ранее инфаркта миокарда; б — через 3 мес после трансплантации; в — через 6 мес после трансплантации; г — через 1 год после трансплантации; д — через 2 года после трансплантации. Последовательное увеличение захвата радиофармпрепарата в течение первого года и сохранение этого уровня метаболизма в течение второго года после введения МФКМ свидетельствует о существенном улучшении метаболизма миокарда в области перенесенного ранее инфаркта миокарда.

ционированного костного мозга по сравнению с гематопозитическими клетками.

В. Strauer и соавт. [23] предложили вводить мононуклеарную смесь клеток в инфаркт-связанную артерию через катетер с окклюзией артерии баллоном во время введения.

Интрамиокардиальное введение имеет свои недостатки: довольно большая гибель клеток за счет большей травматичности при введении, а также, возможно, за счет попадания в зону редуцированного кровотока. В исследовании Y. J. Geng [11] показано, что до 99% мезенхимных стволовых клеток погибают при введении в миокард в течение 4 сут эксперимента.

Внутрикоронарное введение выполнимо на стандартном оборудовании, требует короткого пребывания больного в операционной (оно сравнимо по времени с проведением коронарографии). Представляется, что задержка собственно стволовых клеток костного мозга, обладающих большим количеством молекул адгезии, при прохождении микроциркуляторного русла большого сердца достаточно эффективна. Об этом свидетельствуют отчетливый клинический эффект, данные изотопных исследований кровоснабжения миокарда и, самое главное, — данные о выживаемости больных с инвалидным сердцем после внутрикоронарного введения МФКМ.

Следует также указать, что эффект от применения регенеративной терапии в большинстве ранее выполненных исследований отмечен как

умеренный и незначительный в течение первого полугодия после его применения. Многолетние наблюдения редки и отмечают нивелирование эффекта через год после однократного использования различных типов стволовых клеток и их смеси в виде мононуклеарной фракции костного мозга, выделенной, как правило, с помощью фикола или его аналога. Есть работы, указывающие на отсутствие какого-либо положительного эффекта на течение ИБС [15, 18].

В нашем исследовании эффект проявлялся, как правило, через 6–9 мес. Клиническая выраженность его индивидуальна: от чрезвычайно хорошего до минимального. Отчетливый эффект отмечается на протяжении 2–3 лет. При дальнейшем наблюдении у части пациентов отмечается клиническое ухудшение, регистрируется снижение кровоснабжения по данным ОФЭКТ. Начато применение повторных введений МФКМ через 3–5 лет после первичного введения. Первые результаты — обнадеживающие.

В связи с тем, что исследование не было рандомизированным, в контрольной группе оказались пациенты, имевшие несколько меньшие проявления сердечной недостаточности, если судить по средней фракции изгнания. Такое же соотношение имеется по размерам ЛЖ. Летальность же в течение первого года наблюдения была больше в группе МФКМ. Однако к концу 1-го года после введения МФКМ у больных наступали клинические проявления улучшения кровоснаб-

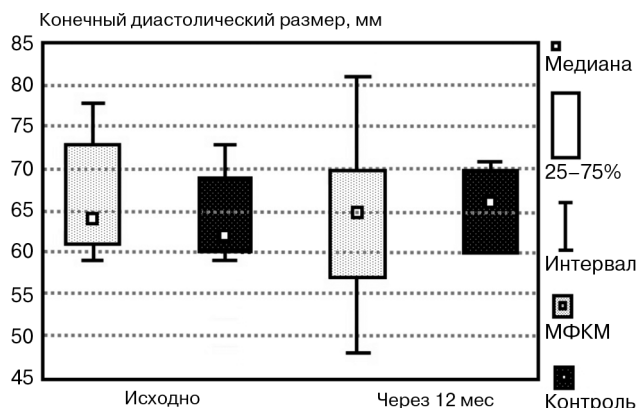


Рис. 5. Динамика конечного диастолического размера ЛЖ в группе МФКМ и в контрольной группе за 12 мес: незначительное уменьшение показателя в обеих группах ($p>0,05$).

жения миокарда — уменьшение функционального класса стенокардии. Когда наступали отчетливые признаки улучшения кровоснабжения сердца (по данным ЭФЭКТ и ПЭТ к концу 1-го года и в последующие 2–3 года), имелось уменьшение летальности в группе МФКМ, что следует считать проявлением регенерации, которая обеспечивает эффект ангиогенеза и, возможно, миокардиоцитогенеза.

К настоящему времени не удалось получить прямых доказательств клеточного компонента регенеративной терапии. Однако факт отчетливого клинического эффекта, наступающего через 6–9 мес после введения МФКМ, сопровождающегося улучшением показателей кровоснабжения миокарда по данным ОФЭКТ и ПЭТ, улучшением сократительной функции ЛЖ сердца, также в эти сроки позволяет предположить именно клеточный механизм улучшения, так как паракринный механизм все-таки имеет эффект в первые дни после введения МФКМ и вряд ли можно думать об отсроченном паракринном механизме в сроки более полугода.

Роль микроокружения для дальнейшей корректной дифференцировки, деления и интеграции новых молодых клеток в ряд (слой, синтиций) специализированных клеток имеет решающее значение, но полностью воспроизвести эффект миокардиального микроокружения *in vitro* пока невозможно. Поэтому вполне оправдано введение немодифицированных клеток костного мозга, обладающих максимальным реге-

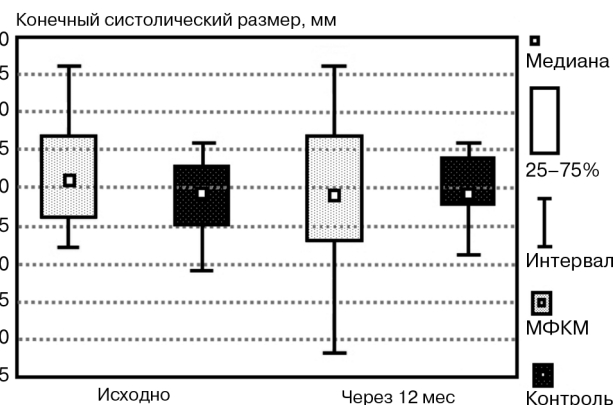


Рис. 6. Динамика конечного систолического размера ЛЖ в группе МФКМ и в контрольной группе за 12 мес: уменьшение медианы показателя в группе МФКМ свидетельствует об улучшении сократительной функции ЛЖ; незначительное увеличение в группе контроля свидетельствует о противоположной тенденции ($p>0,05$).

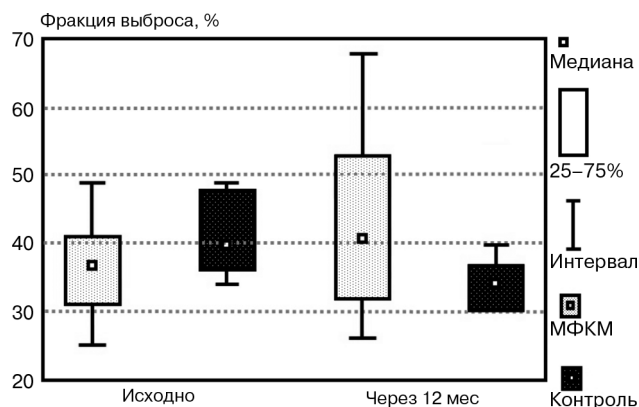


Рис. 7. Динамика фракции изгнания ЛЖ в группе МФКМ и в контрольной группе за 12 мес. Имеет место увеличение сократимости ЛЖ в группе МФКМ и ухудшение — в контрольной группе ($p>0,05$).

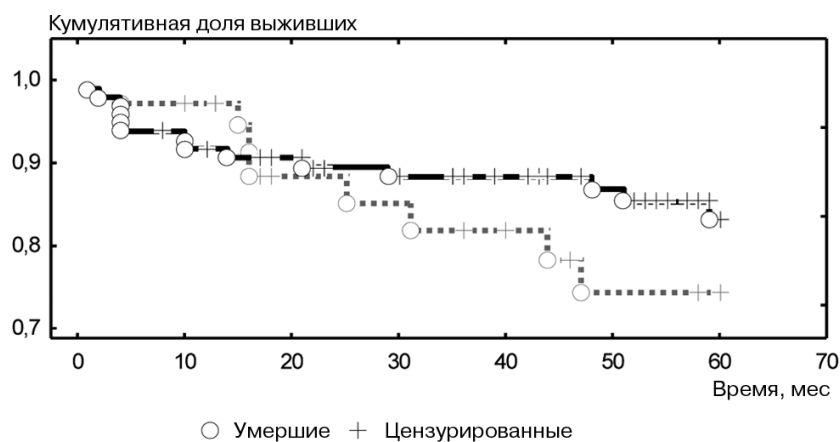


Рис. 8. Кумулятивная выживаемость за 5 лет в группе МФКМ (сплошная линия) и в контрольной группе (точечная линия) по данным анализа Каплана–Мейера.

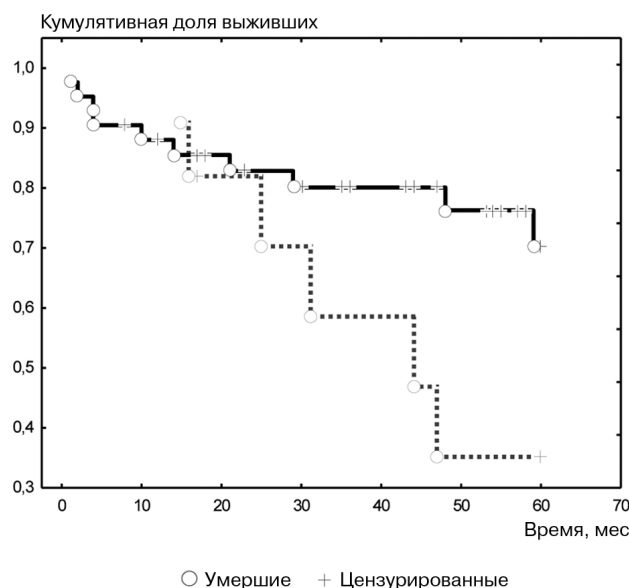


Рис. 9. Кумулятивная выживаемость за 5 лет в подгруппах больных со сниженной фракцией изгнания (менее 50%) в группе МФКМ (сплошная линия) и в контрольной группе (точечная линия) по данным анализа Каплана—Мейера ($p=0,05$).

неративным потенциалом, непосредственно в то микроокружение, которое образовалось в миокарде.

Понимание регенерации органа (сердца), с нашей точки зрения, должно включать в себя не только регенерацию основного действующего клеточного элемента сердца — кардиомиоцитов, но и внеклеточного матрикса, системы кровоснабжения — микроциркуляции, восстановление элементов нервной ткани. Воспроизвести *in vitro* эти компоненты регенерации также пока невозможно, поэтому использование всей смеси стволовых клеток и клеток-предшественниц, которые имеются в костном мозге — уникальном хранилище различных элементов для обеспечения регенерации любого органа, — логичное решение для первого шага регенеративной терапии в настоящее время.

Регенеративная терапия показана больным с хронической ИБС с выраженными проявлениями коронарной недостаточности, которым невозможно выполнить традиционное АКШ или ЧКВ, исходя, в первую очередь, из типа поражения коронарных артерий (дистальное и диффузное). Учитывалась также тяжесть сопутствующих заболеваний, когда польза от возможной неполной реваскуляризации миокарда будет меньше негативных последствий операции. Полученные положительные результаты исследования позво-

ляют ориентировать неоперабельных пациентов на дополнительную к медикаментозному лечению стимуляцию регенерации инвалидного сердца с помощью внутрикоронарного введения аутологичной МФКМ.

Выводы. 1. Внутрикоронарное введение аутологичной МФКМ у неоперабельных больных с ИБС с тяжелым поражением коронарных артерий и сниженной фракцией изгнания ЛЖ является безопасной и полезной процедурой, обеспечивающей существенное снижение летальности при наблюдении в течение до 5 лет на фоне консервативного лечения.

2. Внутрикоронарное введение аутологичной немодифицированной МФКМ следует считать основным, базовым вариантом клеточной регенеративной терапии в настоящее время в связи с удовлетворительным среднесрочным результатом, хорошей воспроизводимостью, относительно недорогим обеспечением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abdel-Latif A., Bolli R., Tleyjeh I. M. et al. Adult bone marrow — derived cells for cardiac repair. a systematic review and meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167, № 10. P. 989–997.
2. Anversa P., Leri A., Rota M. et al. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts // Stem Cells. 2007. Vol. 25, № 3. P. 589–601.
3. Assmus B., Honold J., Schachinger V. et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, № 12. P. 1222–1232.
4. Assmus B., Schachinger V., Teupe C. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) // Circulation. 2002. Vol. 106, № 24. P. 3009–3017.
5. Britten M.B., Abolmaali N.D., Assmus B. et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction: mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging // Circulation. 2003. Vol. 108, № 18. P. 2212–2218.
6. Cao F., Sun D., Li Ch. et al. Long-term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30, № 16. P. 1986–1994.
7. Fazel S., Cimini M., Chen L. et al. Cardioprotective c-kit+ cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116, № 7. P. 1865–1877.
8. Frantz S., Vallabhapurapu D., Tillmanns J. et al. Impact of different bone marrow cell preparations on left ventricular remodelling after experimental myocardial infarction // Eur. J. Heart Fail. 2008. Vol. 10, № 2. P. 119–124.
9. Fuchs S., Kornowski R., Weisz G. et al. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97, № 6. P. 823–829.
10. Ge J., Li Y., Qian J. et al. Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction // Heart. 2006. Vol. 92, № 12. P. 1764–1767.

11. Geng Y.J. Molecular mechanisms for cardiovascular stem cell apoptosis and growth in the hearts with atherosclerotic coronary disease and ischemic heart failure // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2003. Vol. 101. P. 687–697.
12. Janssens S., Dubois C., Bogaert J. et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 367, № 9505. P. 113–121.
13. Katritsis D., Sotiropoulou P., Karvouni E. et al. Transcatheter transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2005. Vol. 65, № 3. P. 321–329.
14. Koen E.A. van der Bogt., Sheikh A.Y., Schrepfer S. et al. Comparison of different adult stem cell types for treatment of myocardial ischemia // *Circulation*. 2008. Vol. 118, № 14. P. 121–129.
15. Kuethe F., Richartz B.M., Sayer H.G. et al. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions // *Int. J. Cardiol.* 2004. Vol. 97, № 1. P. 123–127.
16. Lee K., Silva E.A., Mooney D.J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments // *J. R. Soc. Interface*. 2011. Vol. 8, № 55. P. 153–170.
17. Lipinski M.J., Giuseppe G.L., Biondi-Zoccai M.D. et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50, № 18. P. 1761–1767.
18. Lunde K., Solheim S., Aakhus S. et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 12. P. 1199–1209.
19. Meluzyn J., Vlašyn M., Groch L. et al. Intracoronary delivery of bone marrow cells to the acutely infarcted myocardium. optimization of the delivery technique // *Cardiology*. 2009. Vol. 112, № 2. P. 98–106.
20. Meyer G., Wollert K., 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, № 10. P. 1287–1294.
21. Penicka M., Horak J., Kobylka P. et al. Intracoronary injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with large anterior acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, № 24. P. 2373–2374.
22. Schachinger V., Erbs S., Elsasser A. et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1210–1221.
23. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation*. 2002. Vol. 106, № 15. P. 1913–1918.
24. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease the IACT study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46, № 9. P. 1651–1658.
25. Strauer B.E., Yousef M., Schannwell C.M. The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12, № 7. P. 721–729.
26. Tendera M., Wojakowski W., Ruz'yclo W. et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD341CXCR41 cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre myocardial regeneration by intracoronary infusion of selected population of stem cells in acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30, № 11. P. 1313–1321.

Поступила в редакцию 22.09.2011 г.

V. M. Sedov, A. S. Nemkov, B. V. Afanasiev,
S. A. Bely, S. N. Burnos, O. G. Zverev, E. V. Babenko,
V. I. Lukashenko, Yu. A. Nesteruk, A. E. Kobak,
R. A. Azovtsev, V. A. Krejl, D. V. Ryzhkova,
O. V. Yudina

LONG-TERM RESULTS OF CLINICAL APPLICATION OF AUTOLOGOUS MONONUCLEAR BONE MARROW FRACTION FOR REGENERATION THERAPY OF ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

An experience with using autologous bone marrow mononuclears for regeneration of the heart was analyzed in 97 patients in whom the intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells was performed. The results were estimated in terms up to 5 years and compared with a group of 37 patients who underwent only conservative treatment. A distinct positive dynamic of clinical and echocardiographic indices in the main group was noted in a subgroup of patients with a decreased ejection fraction (EF less than 50%) as compared with an analogous subgroup of patients in the control group. Substantial influence is exerted by regeneration therapy upon remote lethality. Thus, as a whole in the main group lethality over 5 years was 13.4% and in the group of control it was 21.6%. In the subgroup with a decreased ejection fraction and symptoms of heart failure lethality was 22.6% in the main group and 54.5% — in the control group. The intracoronary administration of the autologous bone marrow mononuclear fraction to inoperable patients with ischemic heart disease and a severe lesion of the coronary arteries and a decreased ejection fraction of the left ventricle is a safe and useful procedure resulting to substantially decreased lethality followed-up during 5 years against the background of conservative treatment.