

УДК 616[127-005.8+12-008.46-036.12]-089:616.71-018.46

## **РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА**

**А.Т. Тепляков, Ш.Д. Ахмедов, Е.В. Гракова, И.В. Кистенева, Ю.Ю. Торим, И.Л. Буховец,  
И.Н. Ворожцова, Т.Е. Суслова, А.Л. Крылов**

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск  
E-mail: gev@cardio.tsu.ru

## **RESULTS OF 3-YEARS PROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER MONONUCLEAR MARROW CELLS TRANSPLANTATION**

**A.T. Teplyakov, Sh.D. Akhmedov, E.V. Grakova, I.V. Kisteneva, Yu.Yu. Torim, I.L. Bukhovets,  
I.N. Vorozhtsova, T.E. Suslova, A.L. Krylov**

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

Представлена клиничко-функциональная оценка результатов использования аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга (МККМ) у 66 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с постинфарктной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточностью (СН) II–III ФК (NYHA) при длительном проспективном наблюдении (3, 6, 12 и 36 мес.). В основную группу вошли пациенты (n=38), которым проводили клеточную терапию одновременно с операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ), в группе сравнения (n=28) МККМ при АКШ не вводили. До вмешательства и спустя 3, 6, 12 и 36 мес. после вмешательства оценивались динамика физической толерантности, показатели качества жизни пациентов и ремоделирования ЛЖ (ЭхоКГ). В основной группе спустя 6 мес. после имплантации МККМ наблюдалось максимальное снижение тяжести стенокардии и ФК хронической недостаточности кровообращения (по NYHA), улучшались качество жизни, переносимость физических нагрузок и перфузия миокарда. Через 1 год после имплантации МККМ сохранялись высокая клиническая эффективность и тенденция к росту ФВ ЛЖ (на 19,5%,  $p>0,05$ ). Через 36 мес. качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) между группами статистически значимо не отличалось. К этому времени у 4 (10,5%) пациентов в основной группе зарегистрированы летальные исходы и у 2 (7,1%) – в группе сравнения. Процедура имплантации МККМ в миокард ЛЖ на фоне хирургической реваскуляризации миокарда является бе-

зопасной, оказывает благоприятное воздействие на регресс дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности, улучшая сократительную функцию миокарда.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, постинфарктная дисфункция, аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга.

Clinical and functional assessment of 66 patients with coronary artery disease and postinfarction dysfunction after mononuclear marrow cells transplantation in long-term prospective study (3, 6, 12, 36 months) is presented. The present study involves 38 cases of coronary artery bypass grafting (CABO) with single-step cells transplantation and 28 people composed the control group (CABO without cells transplantation). Assessment of physical tolerance, life quality and left ventricular remodeling are given in dynamics. We have registered regress of angina and functional class of heart failure, improvement of life quality, physical tolerance and myocardial perfusion after 6 months in the main group. High clinical efficiency and trend to the growth of the left ventricular ejection fraction (EF) (in 19%;  $p < 0,05$ ) remained after the 12 months period. There were no differences between the main and control groups in the quality of life after 36 months. Death rate was 4 (10,5%) in the main group versus 2 (7,1%) in control one. Finally, mononuclear marrow cells transplantation in myocardium is safe and influence positively on the regress of left ventricular dysfunction, heart failure and EF.

**Key words:** heart failure, postinfarction dysfunction, autologous mononuclear marrow cells.

## Введение

Сердечная недостаточность является самым распространенным осложнением у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Использование традиционных методов лечения с применением современных лекарственных препаратов часто дает временный положительный клинический эффект у данной категории пациентов [2]. В литературе мало работ, в которых проводится анализ клинического материала использования клеточной терапии [3–6]. К настоящему моменту не существует окончательного мнения ни об используемом материале (видах аутологичных стволовых клеток) и его объеме, ни об оптимальном способе введения их в миокард. Не до конца изученным является вопрос о том, как поведут себя клетки после их адресной доставки в миокард в отдаленные сроки, каковы механизмы реализации эффектов СККМ в миокарде в ранние и отдаленные сроки после имплантации клеток. Нами ранее изучалась динамика показателей диастолической функции сердца и оценка резерва сократимости ЛЖ (ЭхоКГ с пробой с таблетированным нитроглицерином) у пациентов после имплантации МККМ [7]. Вместе с тем клинические результаты клеточной терапии, а также динамика перфузии миокарда были отражены недостаточно, чем и обусловлена актуальность настоящей работы.

Цель исследования: клинико-функциональная оценка результатов использования аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга (МККМ) у пациентов с сердечной недостаточностью при длительном (3, 6, 12 и 36 мес.) проспективном наблюдении.

## Материал и методы

Отбор пациентов в исследование проводился при наличии следующих критериев: стабильное течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние 3 мес., II–III функциональный класс (ФК) по NYHA; один и более инфарктов миокарда в анамнезе; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $< 59\%$ ; конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ)  $> 140$  мл; наличие акинеза/дискинеза/гипокинеза миокарда ЛЖ по данным двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ); добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Напротив, критериями исключения из исследования считалось

наличие фибрилляции предсердий; постоянная форма клапанных пороков сердца; тяжелая сопутствующая патология, как-то декомпенсация сахарного диабета (СД), печеночная, почечная недостаточность (креатинин сыворотки  $> 260$  мкмоль/л), а также наличие активного воспалительного процесса или некорригированных электролитных нарушений; отказ пациента от проведения необходимых исследований.

В наше исследование вошло 66 больных ИБС с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, с клиническими проявлениями СН II–III ФК по NYHA. Больные были рандомизированы на 2 группы: I клиническую группу (основная) составили 38 пациентов, которым проводилась клеточная терапия (табл. 1). Все участники этой группы были мужского пола, в возрасте от 46 до 64 лет (средний возраст  $56,4 \pm 9,2$  года), перенесли один или два ИМ и страдали стенокардией напряжения III–IV ФК. У 18 (47,4%) пациентов установлена недостаточность кровообращения II ФК и у 20 (52,6%) – III ФК по NYHA. II группа ( $n=28$ ) – группа сравнения, где выполнялось АКШ без введения МККМ. Все пациенты, включенные в исследование, – мужчины в возрасте от 41 до 63 лет (средний возраст  $56,0 \pm 7,4$  лет), перенесли один и более ИМ, страдали стенокардией напряжения III–IV ФК.

Как видно из таблицы 1, больные обеих групп были сопоставимы по всем основным показателям (возрасту, полу, предшествующим коронарным событиям, степени поражения коронарного русла, количеству шунтов, сопутствующей патологии), влияющим на прогноз и течение заболевания.

У всех пациентов было получено письменное информационное согласие на предлагавшиеся методы обследования и лечения.

Данное исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН (протокол заседания этического комитета № 2 от 26.03.2004 г.).

Всем 66 пациентам проводилось комплексное обследование перед началом лечения и в процессе клинического мониторинга на этапах наблюдения, согласно протоколу исследования. Оценивали качество жизни пациентов с ХСН до и после реваскуляризации миокарда с помощью опросника Миннесотского Университета (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), адаптированного специально для больных ХСН, проживаю-

Таблица 1

**Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных в исследованных группах на момент рандомизации**

Показатели		Основная группа I (n=38)	Контрольная группа II (n=28)	p
Число больных		38	28	
Средний возраст, лет		56,36±9,20	56,00±7,37	нд
Количество ИМ в анамнезе		1,37±0,54	1,49±0,62	нд
Давность инфаркта миокарда	до 1 года	13 (34,2)	8 (28,6)	нд
	от 1 до 5 лет	17 (44,7)	6 (21,4)	нд
	более 5 лет	8 (21,1)	4 (14,3)	нд
ФК стенокардии	III	30 (78,9)	22 (78,6)	нд
	IV	8 (21,1)	6 (21,4)	нд
ФК НК по NYHA	II	18 (47,4)	13 (46,4)	нд
	III	20 (52,6)	15 (53,6)	нд
Тест 6-минутной ходьбы, м		340,80±96,06	280,94±64,87	0,037
Качество жизни больных, баллы		54,20±21,55	53,94±12,34	нд
Поражение КА до 50% включительно		1,80±0,63	2,32±1,19	нд
Поражение КА от 50 до 75%		1,10±0,57	1,00±0,77	нд
Поражение КА 100%		0,50±0,53	0,61±0,57	нд
Количество коронарных шунтов		2,60±0,97	2,61±0,96	нд
Артериальная гипертензия		33 (86,8)	24 (85,7)	нд
Курение		24 (63,2)	19 (67,9)	нд
Отягощенная наследственность		13 (34,2)	10 (35,7)	нд
Ожирение		9 (23,7)	7 (25,0)	нд
Сахарный диабет 2-го типа		12 (31,6)	8 (28,6)	нд
Медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы		31 (81,6)	23 (82,1)	нд
Антагонисты кальция		7 (18,4)	5 (17,9)	нд
Ингибиторы АПФ		27 (71,0)	21 (75,0)	нд
Диуретики		33 (86,8)	24 (85,7)	нд
Сердечные гликозиды		5 (13,2)	4 (14,3)	нд
Антиагреганты		37 (97,4)	28 (100)	нд
Нитраты		11 (28,9)	7 (25,0)	нд

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

щих на территории России. Тестом 6-минутной ходьбы до вмешательства и спустя 3, 6, 12 и 36 мес. после реваскуляризации миокарда оценивали переносимость физических нагрузок. Ультразвуковое исследование сердца проводилось до проведения клеточной терапии и реваскуляризации миокарда ЛЖ, перед выпиской из стационара, а также через 3, 6, 12 и 36 мес. после проведенного лечения. Оценивали показатели внутрисердечной гемодинамики с помощью ультразвуковой системы "GE VIVID 7" (General Electric, Норвегия) с использованием тканевого доплеровского изображения миокарда. Для определения объема левого желудочка регистрировали двухмерную эхограмму из апикального 2- и 4-камерного доступов, проводили синхронизацию кадров с ЭКГ. Объемы ЛЖ измеряли по алгоритму Симпсона. Оценивали показатели глобальной систолической функции ЛЖ: КДО, конечный систолический объем левого желудочка (КСО) и ФВ ЛЖ [8].

Плановую операцию АКШ с одновременным проведением клеточной терапии выполняли у 21 больного ИБС I группы. У трех пациентов операция АКШ сопровождалась резекцией аневризмы ЛЖ с пластикой ее по методике V. Dog. Пациентам группы II проводили АКШ (n=28) без введения аутологичных ММКМ. У трех пациентов операция АКШ сопровождалась резекцией аневризмы ЛЖ с пластикой ее по методике V. Dog.

По данным коронарентрикулографии (КВГ), преобладал правый тип кровоснабжения – 73,7% у больных

основной и 67,8% – контрольной группы. Левый тип кровоснабжения миокарда выявлен у 15,8% пациентов основной группы и 7,1% контрольной группы. При этом 10,5% пациентов группы I и 25,1% группы II имели смешанный тип кровоснабжения сердца. Ангиографическая характеристика больных представлена в таблице 2.

Выделение ММКМ осуществлялось методом градиентного центрифугирования из костного мозга пациента за 3–4 ч до их внутрисердечного введения, которое осуществлялось во время кардиохирургической операции АКШ и/или резекции аневризмы левого желудочка либо в условиях чистой перевязочной. Определение жизнеспособности клеток перед их введением в миокард осуществляли методом отторжения красителя (трепановый синий), при котором краситель не проникает сквозь мембраны живых клеток. В окончательном итоге доводили концентрацию жизнеспособных клеток до  $(2-4) \times 10^6$  в 1 мл гепаринизированным физиологическим раствором [9]. По данным Е.Д. Гольдберга, обычно в общем составе ММКМ содержится до 2% гемопоэтических стволовых клеток, остальной процент составляют клетки-предшественники мононуклеаров [10].

По данным проведенной нами проточной цитофлуориметрии, клетки в суспензии ММКМ могут достигать у отдельных пациентов следующего качественного и количественного состава:  $5,4 \times 10^6$  CD 34+;  $1 \times 10^6$  CD 34+CD 38-;  $1,8 \times 10^6$  CD117+;  $0,74 \times 10^6$  CD 133+;  $1,35 \times 10^6$  CD 90+. Доставка клеточного материала в сердце во время опера-

Таблица 2

**Ангиографическая характеристика больных в исследованных группах**

Показатели		Основная группа I (n=38)	Контрольная группа II (n=28)	p
Ствол ЛКА (%)	50–75%	1 (2,6)	2 (7,1)	нд
	>75%	3 (6)	0	0
ПМЖА (%)	>50%	26 (68,3)	17 (60,7)	нд
	100%	9 (23,7)	9 (32,1)	нд
ДА (%)	>50%	17 (44,7)	11 (39,3)	нд
	100%	0	2 (7,1)	0
ОА (%)	>50%	24 (64,3)	12 (42,9)	нд
	100%	3 (7,9)	3 (10,7)	нд
МА (%)	>50%	6 (15,8)	4 (14,3)	нд
ВТК I (%)	>50%	7 (18,4)	7 (25)	нд
	100%	1 (2,6)	1 (3,6)	нд
ВТК II (%)	>50%	2 (5,3)	2 (7,1)	нд
ПКА (%)	>0%	29 (76,3)	21 (75)	нд
	100%	9 (23,7)	6 (21,4)	нд
ЗМЖА (%)	>50%	0	2 (7,1)	0
	100%	1 (2,6)	1 (3,3%)	нд

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия (КА); ПНА – передняя межжелудочковая артерия; ДА – диагональная артерия; ОА – огибающая артерия; МА – медианная артерия; ВТК – ветвь тупого края; ПКА – правая КА; ЗМЖА – задняя межжелудочковая артерия.

ции АКШ осуществлялась перед снятием зажима с аорты двумя способами: интрамиокардиального и внутрикоронарного введения взвеси клеток. Интрамиокардиальный способ представляет собой радиальное введение шприцем клеток в миокард ЛЖ в 14–15 точках со стороны эпикарда. Расстояние между точками составляло 1,5–2 см. Глубина введения иглы в миокард до 1 см. В том случае, если операция АКШ сочеталась с резекцией аневризмы, обкалывание производили со стороны эндокарда после иссечения аневризматического мешка. При этом введение клеток производилось по внутреннему диаметру ЛЖ с общим числом вколов до 10. Количество вводимых клеток на одну инъекционную точку составляло 150–200 тыс. клеток в 1 мл взвеси. Внутрикоронарный способ включал в себя последовательное введение клеточного материала в КА, через вновь сформированные шунты. Количество клеток на один шунт составляло 20–25 млн с концентрацией 1,5–2 млн в одном мл взвеси МККМ. В условиях ангиографического кабинета МККМ вводились 17 пациентам. В их число вошли 2 пациента, которым ранее проводилось стентирование КА и 3 пациента, у которых спустя год после АКШ стали нарастать признаки ХСН. По данным Е.Д. Гольдберга (1989), в общем составе МККМ содержится до 2% гемопоэтических стволовых клеток, остальной процент составляют клетки предшественники мононуклеаров.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы статистической обработки STATISTICA 6.0. Количественные данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия показателей при  $p < 0,05$ . Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерий нормальности Колмогорова–Смирнова, а также визуальную проверку методом гистограмм. В условиях нормального распределения анализируемого признака достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения признака при сравнении двух независимых выборок использовался непараметри-

ческий критерий Манна–Уитни. Для определения достоверности различий парных сравнений применяли T-критерий Вилкоксона.

**Результаты**

Через 3 мес. после проведенной клеточной терапии у 16 (42,1%) пациентов I (основной) группы зафиксировано понижение ФК стенокардии с III до II (рис. 1).

Также увеличилась доля пациентов с меньшим ФК недостаточности кровообращения (НК) по NYHA: исходно у 30 пациентов (78,9%) III ФК, через 3 мес. – у 14 пациентов (36,8%) III ФК и у 16 (42,1%) II ФК (рис. 2).

Спустя 6 мес. после проведенного лечения клинические результаты оказались наилучшими: преобладали пациенты с I ФК стенокардии (при исходном III ФК стенокардии у 78,9%, IV ФК – у 21,1%) через 6 мес.: I ФК – у 24 (63,2%), II ФК – у 9 (23,7%), III ФК – у 4 (10,5%) и лишь у 1 (2,6%) – IV ФК. Кроме того, у половины пациентов (n=19, 50%) регрессировали симптомы ХСН до II ФК, а у 16 (42,1%) – до I ФК (по NYHA).

Таким образом, через 6 мес. после АКШ и клеточной терапии достигались наилучшие показатели клинического состояния пациентов, проявлявшиеся понижением ФК стенокардии у основного числа пациентов до I ФК и регрессом ФК НК до II и I ФК (по NYHA).

Однако на последующих этапах проспективного наблюдения – через 12 и 36 мес. после введения МККМ выявлена отрицательная клиническая динамика коронарной и сердечной недостаточности. Число пациентов с III ФК стенокардии возросло в I и II группах соответственно на 10 (26,3%, n=38) и 6 (21,5%, n=28). Количество больных с III ФК НК по NYHA – на 10 (26,3%, n=38) и 7 (25%, n=28). У 12 пациентов (42,9%) больных группы контроля (II группа) через 3 мес. зафиксировано снижение ФК стенокардии с III до II, и на протяжении всего периода наблюдения прослеживалась динамика клинического состояния, сходная с пациентами в I группе. ФК НК по NYHA также регрессировался после трехмесячного периода на-

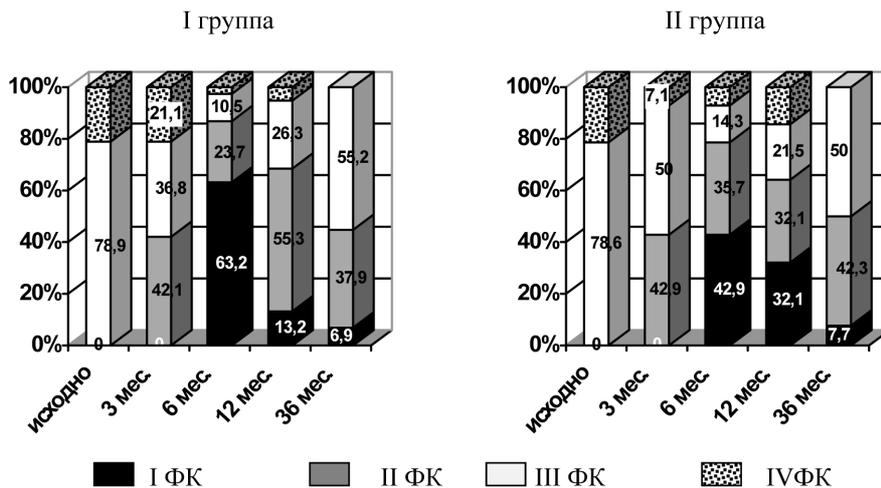


Рис. 1. Динамика функционального класса стенокардии

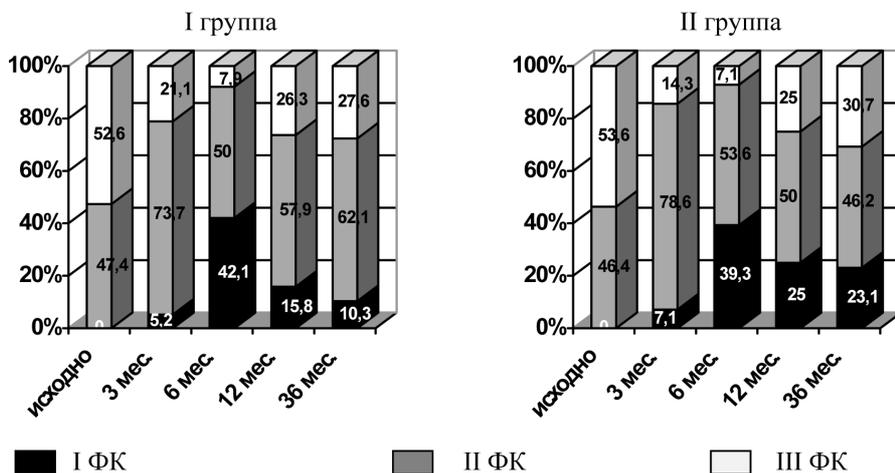


Рис. 2. Динамика ФК ХСН (по NYHA)

блюдения и начал вновь увеличиваться после 12 мес. проспективного наблюдения.

Качество жизни больных ХСН между группами за 36-месячный период наблюдения по результатам Миннесотского опросника статистически значимо не отличалось (табл. 3). Физическая толерантность по результатам теста 6-минутной ходьбы статистически значимо увеличилась через 3 мес. после введения МККМ ( $p=0,029$ ) в I группе.

В I группе у трех пациентов (7,9%) через 1 год зарегистрированы нарушения ритма сердца: в двух случаях желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) III градации по Lowry, у одного пациента – пароксизмы фибрилляции предсердий. Во II группе у 3 (10,7%) пациентов – ЖЭС II градации по Lowry, в двух других случаях (7,1%) – постоянная форма фибрилляции предсердий.

В таблице 4 представлены показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов обеих групп. Через 1 год после имплантации МККМ выявляли статистически значимые положительные изменения показателей внутри-

сердечной гемодинамики, но через 24 мес. в обеих группах сохранялась лишь тенденция к улучшению внутрисердечной гемодинамики.

На рисунке 3 (на 2-й стр. обложки) представлены кривые средней скорости движения передне-септальных сегментов левого желудочка до и через 3 мес. после трансплантации клеток у больного с ишемической кардиомиопатией по данным тканевой доплерографии. Через 3 мес. после имплантации МККМ наблюдается увеличение систолической скорости движения в базальном (с 2 до 4 см/с), среднем (1,8–3,8 см/с), верхушечном (1–3 см/с) сегментах.

По результатам ОЭКТ миокарда с  $^{199}\text{Tl}$  оценена динамика коронарной перфузии исходно и через 3, 6 и 12 мес. после имплантации МККМ в I (основной) группе и в группе контроля (рис. 4). Анализ показателей СД и ПД показал статистически значимые изменения, которые произошли через 3 мес. после имплантации МККМ в условиях ревазуляризации миокарда.

Так, объем СД через 3 мес. после клеточной терапии составлял  $20,90 \pm 11,74\%$ , регрессировал на 17,7% по сравнению с исходными значениями ( $p=0,007$ ), рисунок 5 на 2-й стр. обложки. Однако по сравнению с данными контрольной группы статистически значимой разницы получено не было.

Через 6 и 12 мес. после введения МККМ стабильные ДП в I и II группах статистически значимо также не отличались. Следует отметить, что в обеих группах через 6 мес. наблюдения, по сравнению с исходными данными, сохранялась тенденция к уменьшению объемов СД, но к 12-му мес. после вмешательства эти показатели приближались к исходным значениям.

Показатели ПД, отражающие динамические ишемические изменения гибернированного миокарда в бассейнах пораженных КА, у пациентов I и II групп статистически значимо уменьшились уже через 3 мес. после вмешательства и составляли в I группе исходно:  $12,10 \pm 9,07\%$ ; через 3 мес. –  $6,10 \pm 3,78\%$ ,  $p=0,007$ ; II гр. исходно:  $12,82 \pm 8,04\%$ ; через 3 мес. –  $7,32 \pm 7,96\%$ ,  $p=0,001$ . Через 6 и 12 мес. также отмечалось уменьшение объемов ПД в

Таблица 3

**Сравнительная оценка показателей качества жизни и теста 6-минутной ходьбы у больных ИБС основной группы и группы сравнения исходно и через 3, 6 и 12 мес. после введения МККМ (M±SD)**

Показатели	гр.	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Тест качества жизни (баллы)	I	54,20±21,55	40,40±16,08*	46,30±12,23	45,20±19,6*
	II	53,94±12,34	47,63±12,63*	47,19±14,57*	44,75±11,54*
p		0,327	0,075	0,758	0,933
Результат теста 6-мин ходьбы	I	340,80±96,06	359,00±101,61*	377,00±87,94*	348,00±82,95*
	II	280,94±64,87	306,60±65,53*	334,38±73,43	304,38±74,68
p		0,137	0,029	0,145	0,057

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с исходным значением,  $p < 0,05$ ; P – достигнутая достоверность различий между группами.

Таблица 4

**Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС основной группы и группы сравнения исходно и через 12 месяцев после введения МККМ (M±SD)**

Показатели		Основная группа I (n=38)	Группа сравнения II (n=28)
КДО, мл	исходно	205,08±53,01	228,20±54,14
		124,38±52,21	133,40±52,32
		41,58±11,31	43,00±10,42
КДО, мл	через 12 мес.	170,93±47,16*	210,00±31,61
		88,40±36,57*	130,80±33,19
		50,00±8,39*	38,80±7,19
КДО, мл	через 24 мес.	187,20±69,75	206,20±26,30
		115,07±62,86	129,60±31,25
		44,07±11,98	39,00±8,80

Примечание: КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; МККМ – мононуклеарные клетки костного мозга; \* – статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ ).

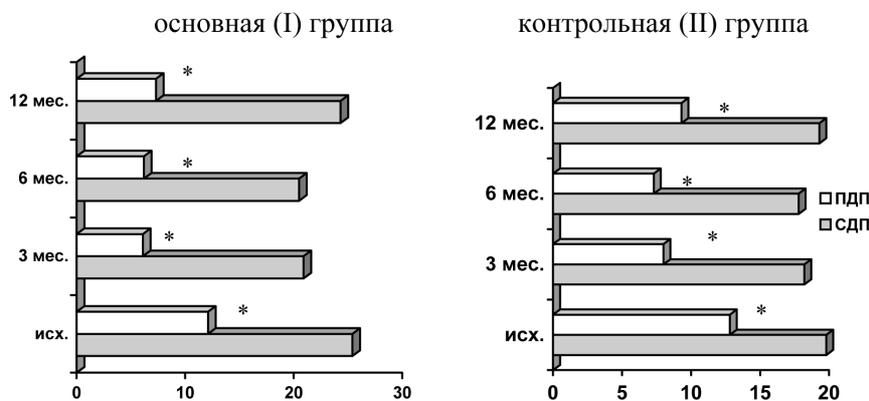


Рис. 4. Динамика стабильного (СДП) и переходящего (ПДП) дефектов перфузии миокарда

обеих группах.

Следовательно, анализ нарушений перфузии миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ миокарда с  $^{199}\text{Tl}$  показал, что у пациентов обеих групп через 3 и 6 мес. после клеточной трансплантации отмечалось статистически значимое уменьшение показателей СД, а через 3, 6 и 12 мес. – ПД. Вместе с тем, эти изменения были однонаправленными в обеих группах и не имели статистически значимых различий на этапах наблюдения.

Касаясь аспектов безопасности вмешательства, следует отметить, что трансплантация аутологичными МККМ была процедурой безопасной: взятие аспирата костного

мозга переносилось удовлетворительно, не отмечалось постпункционных кровотечений и гематом, введение МККМ не оказало аритмогенного действия и не вызвало повторных инфарктов. Послеоперационный клинический период после АКШ и проведенной клеточной терапии протекал без осложнений. На момент контрольного обследования, по данным ЭХО и рентгенографии, неопластических процессов не было обнаружено. За 12-месячный период наблюдения летальных исходов не было ни в одной из анализируемых групп, к 36-му мес. наблюдения зарегистрированы 4 (10,5%) летальных исхода в I группе и 2 (7,1%) летальных исхода во II группе, во всех случаях зарегистрирована внезапная смерть. Наши данные, касающиеся безопасности применения МККМ в качестве трансплантата, соответствуют результатам, представленным зарубежными исследователями [11–13].

## Обсуждение

Большинство вопросов, связанных с клеточной терапией сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему остается без ответа. Очевидно, что для каждой нозологической формы заболевания в зависимости от стадии его развития, состояния пациента нужно определять строгие показания, противопоказания и критерии безопасности проведения терапии МККМ [14]. В сравнительно немногочисленных подобных исследованиях не выявлено никаких корреляций между числом трансплантированных клеток костного мозга и эффективностью коррекции сердечно-сосудистой патологии [5, 6, 15]. По данным лите-

ратуры, более 90% вводимых в миокард МККМ погибает, преимущественно за счет включения механизмов апоптоза, стресса или элиминируются из поврежденного миокарда в течение первых двух суток после инъекции [16]. Это является серьезной проблемой обеспечения благоприятных условий для полноценной клеточной терапии с использованием МККМ.

В нашем исследовании у всех пациентов в результате имплантации МККМ отмечалось клиническое улучшение, проявлявшееся регрессом ФК НК. Уже через 3 мес. после клеточной терапии у 42,1% пациентов зафиксировано понижение функционального класса стенокардии с III до II, сохранившееся и через 6 мес. после вмешательства. В то же время через 12 мес. после введения МККМ большая часть пациентов имела II ФК стенокардии 21 (55,3%) и II ФК НК по NYHA (57,9%), увеличилось число пациентов с III ФК стенокардии – 10 (26,3%) и III ФК НК по NYHA – 10 (26,3%). Уже через 3 мес. после трансплантации МККМ отмечено повышение физической толерантности по данным теста 6-минутной ходьбы.

Вместе с тем, по данным ОЭКТ миокарда с  $^{199}\text{Tl}$ , положительного влияния клеточной кардиомиопластики аутологичными мононуклеарными клетками костного мозга на динамику стабильного и преходящего дефектов перфузии через 6 и 12 мес. наблюдения после реваскуляризации миокарда доказать не удалось. Однако выявленные через 6 мес. статистически значимые межгрупповые различия между группами (более выраженные в группе с МККМ) при оценке дельты изменения количества дефектов перфузии ( $\Delta$ , %) [7] свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

По данным крупного рандомизированного исследования TOPCARE-CHD (Германия), изучавшим эффекты клеточных технологий у больных с ХСН, установлено, что ФК СН улучшился у пациентов, которым вводили прогениторные клетки костного мозга, и оставался практически неизменным в группе больных, которым вводили прогениторные клетки периферической крови [17]. Эти эффекты сохранялись в течение ближайших 6 мес. после проведенной процедуры. Четкое объяснение установленных феноменов авторами не представлено, однако одна из причин заключалась, возможно, в том, что прогениторные клетки костного мозга функционально восстанавливают сокращение ЛЖ, тогда как прогениторные клетки периферической крови стимулируют индуцируемую ишемией неоваскуляризацию (по аналогии с исследованием TOPCARE-AMI) [10].

Анализ современной литературы с оценкой эффектов лечения стволовыми клетками пока ограничивается изучением сократительной функции миокарда и его влиянием на васкулогенез. Пока не известно воздействие клеточной терапии на отдаленную выживаемость пациентов: к настоящему моменту только десять клинических испытаний по применению клеток костного мозга для лечения болезней сердца были закончены с положительным результатом. А поэтому окончательно эффективность клеточной терапии у больных ИБС можно будет считать доказанной (в соответствии с критериями достоверности ВОЗ) после проведения солидных рандомизированных кооперативных мультицентровых исследо-

ваний.

До конца не изученным остается вопрос об оптимальном выборе фенотипа клеток, используемых для лечения ХСН ишемического генеза, потому что по этическим моментам разрешено применять только аутологичные МККМ, которые не решают всех поставленных перед ними задач. По данным последних лабораторных исследований показано, что наибольшим таким потенциалом обладают эмбриональные клетки. Однако их ограниченное клиническое исследование будет возможно только после серии проведенных экспериментальных работ.

## Заключение

Таким образом, результаты 3-летнего проспективного клинически контролируемого наблюдения свидетельствуют о том, что у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией миокарда процедура имплантации мононуклеарных клеток костного мозга в миокард ЛЖ на фоне хирургической реваскуляризации миокарда является безопасной, через 12–36 мес. проспективного наблюдения обеспечивает улучшение качества жизни на всех этапах наблюдения, оказывает благоприятное воздействие на регресс дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности, улучшая сократительную функцию миокарда на 19,5%.

## Литература

1. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, "качество жизни" и прогноз больных с различными стадиями сердечной недостаточности: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1997. – 58 с.
2. Чернышева С.В., Левшин А.В., Терентьева С.В. и др. Изучение фармакокинетики акридилола у пациентов с ИБС в сочетании с II ФК ХСН (по NYHA) // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2007. – № 4. – С. 17–19.
3. Ахмедов Ш.Д., Бабочкин В.Е., Рябов В.В. и др. Клинический опыт применения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга в лечении больных с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией // Кардиология. – 2006. – № 7. – С. 10–14.
4. Ахмедов Ш.Д., Бабочкин В.Е., Дьякова М.Л. и др. Клеточные технологии при гибридных операциях лечения хронической сердечной недостаточности // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 74–77.
5. Janssens S., Dubois C., Bogaert J. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 113–121.
6. Meyer G.P., Wollert K.C., Lotz J. 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.
7. Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г. и др. Клеточная кардиомиопластика в хирургическом лечении больных ИБС и постинфарктным кардиосклерозом: результаты 3-летнего наблюдения // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 4, вып. 1. – С. 51–58.
8. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 4–11.
9. Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow // *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21. –

- Suppl. 97. – P. 91–106.
10. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. – Томск : Изд-во ТГУ, 1989. – 370 с.
  11. Assmus B., Schachinger V., Teupe C. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) // *Circulation*. – 2002. – No. 106. – P. 3009–3017.
  12. Lunde K., Solheim S., Aakhus S. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1199–1209.
  13. Schachinger V., Assmus B., Britten M.B. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1690–1699.
  14. Assmus B., Honold J., Schachinger V. Transcoronary transplantation of progenitor cell after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1222–1232.
  15. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1913–1918.
  16. Wollert K.C., Meyer G.P., Lotz J. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 141–148.
  17. Assmus B., Fischer-Rasokat U., Honold J. et al. Transcoronary transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: results of the TOPCARE-CHD Registry // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100 (8). – P. 1234–1241.

*Поступила 15.10.2010*