

# ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

*[И.З. Борукаев, М.А. Уметов](#)*

*ГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени  
Х. М. Бербекова» (г. Нальчик)*

Клеточная кардиомиопластика — современный метод лечения инфаркта миокарда. Показано, что интракоронарная аутотрансплантация мононуклеаров красного костного мозга не оказывает отрицательного воздействия на функцию левого желудочка и является безопасным методом лечения. Установлено, что клеточная терапия повышает ударный объем и фракцию выброса сердца в сравнении с контрольной группой. Увеличение показателей насосной функции более значительно проявляется у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью. Таким образом, клеточная терапия может быть использована в лечении инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, клеточная терапия, фракция выброса.

**Борукаев Ислам Заудинович** — аспирант медицинского факультета ГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет», г. Нальчик, e-mail: boroko2882@bk.ru

**Уметов Мурат Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет», г. Нальчик, e-mail: umetovma@yandex.ru

---

Инфаркт миокарда (ИМ) — одна из основных причин смертности и инвалидизации населения в развитых странах [1]. Развитие ИМ приводит к разрушению кардиомиоцитов и к замещению некротизированного участка соединительной тканью. Интактная рубцовая ткань не принимает участия в глобальной систоле левого желудочка (ЛЖ), что снижает насосную функцию сердца и приводит к формированию сердечной недостаточности [2, 3]. Медикаментозная терапия, которая включает в себя фибринолитики, антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция и нитраты, дает позитивные клинические результаты, но недостаточно эффективно предотвращает процессы ремоделирования миокарда, так как не обеспечивает фактическое замещение утраченных кардиомиоцитов [4]. В связи с этим разрабатываются новые способы регенерации пораженного миокарда на основе современных достижений молекулярной и клеточной биологии. Таким новым направлением в кардиологии и кардиохирургии является использование клеток костного мозга. Клеточная

кардиомиопластика — современный метод лечения ИМ, нацеленный на замещение поврежденных кардиомиоцитов путем трансплантации и мобилизации стволовых клеток [5].

*Целью нашего исследования* является оценка влияния клеточной терапии аутологичными мононуклеарами красного костного мозга (МККМ) на морфофункциональное состояние миокарда ЛЖ и динамику насосной функции ЛЖ в период 6-месячного наблюдения после трансплантации МККМ.

*Цель работы:* оценка эффекта интракоронарного введения МККМ на функциональное состояние ЛЖ после ИМ на основании данных эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования пациентов.

*Дизайн исследования:* открытое параллельное контролируемое.

*Материалы и методы исследования.* В исследование включены 62 пациента, проходившие лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного университета им И. П. Павлова с ИМ. Мужчин — 52 (83,9 %), женщин — 10 (16,1 %). Средний возраст пациентов составил  $55,3 \pm 8,2$  года. Исследование проводилось на основе ретроспективного анализа историй болезней пациентов, которым выполнялась трансплантация МККМ совместно со стандартной тактикой лечения, и пациентов, которым проводилась идентичная консервативная терапия, но без интракоронарной ауотрансплантации МККМ.

Критерии включения:

- возраст до 75 лет;
- первичный острый Q инфаркт миокарда (ОИМ);
- время реперфузии инфаркт связанной коронарной артерии (ИСКА) не ранее 4 часов после начала ОИМ.

Критерии исключения пациентов:

- фибрилляция предсердий, постоянная форма;
- клапанные пороки сердца;
- тяжелая сопутствующая патология;
- отказ пациента от проведения необходимых исследований.

Получение МККМ. За 4–6 часов до процедуры клеточной терапии пунктировали крыло подвздошной кости под местной анестезией, забирали 100 мл аспирата костного мозга в два 60-миллилитровых шприца. Методом градиентного центрифугирования (градиент плотности «Histopaque-1077») выделяли аутологичные МККМ посредством отделения их от эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов [6]. После окраски витальным красителем — трипановым синим — подсчитывали жизнеспособность клеток, которая составляла 98–99 %. Доставку аутологичных МККМ выполняли с помощью их внутрикоронарного введения после эффективной баллонной ангиопластики и стентирования инфарктсвязанной артерии. Для этого суспензию МККМ  $2-4 \times 10^6$  в 1 мл гепаринизированного раствора (20 Ед гепарина в 1 мл) вводили в стентированную артерию методом пассивного пассажа (в течение 5 мин со скоростью 4–8 мл/мин).

Распределение на группы. Первую (основную) группу составили 28 больных (средний возраст —  $55,3 \pm 8,2$  года), которым помимо стандартного лечения проводили трансплантацию аутологичных МККМ в открытую инфарктсвязанную коронарную

артерию в количестве  $93 \pm 10 \times 106$  на  $20 \pm 1$ -й день болезни. Вторую (контрольную) группу составили 34 больных (средний возраст —  $52,9 \pm 8,5$  года). Данной группе проводилось стандартное лечение, подобное основной группе. Удовлетворительное состояние при выписке (I функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA) отмечали у 80 и 78 % пациентов первой и второй групп соответственно, что говорит об относительно нетяжёлом течении ИМ у большинства обследуемых больных. У 82 % больных основной и 72 % контрольной групп наблюдали переднюю локализацию ИМ.

ЭхоКГ выполняли исходно до введения МККМ на 15-е сутки ОИМ в основной и контрольной группах, а также через 3 и 6 месяцев после ИМ (табл. 1). Исследования проводили на ультразвуковой системе «VIVID 7, GE Vingmed Ultrasound, Norway», используя фазированный мультислотный датчик М3S. Сердце визуализировали из стандартных доступов: парастернального — по длинной оси, парастернального по короткой оси на уровне аортального, митрального клапанов и на уровне папиллярных мышц, апикального — из 4-, 5- и 2-камерной позиций. Точки установки датчика у всех пациентов были идентичны. Использовали одномерный (М-режим), двумерный (В-режим) режимы сканирования, цветное доплеровское картирование кровотока (режим CFM — color flow mapping) и спектральный импульсно-волновой доплер с направлением ультразвукового луча параллельно ходу изучаемого кровотока или под углом не более  $20^\circ$ . Оценивали показатели глобальной систолической функции ЛЖ [7]: конечный диастолический объем, конечный систолический объем и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Вычисляли конечный диастолический индекс (КДИ), конечный систолический индекс (КСИ).

$$\begin{aligned} \text{КДИ} &= \text{КДО}/\text{BSA}, \\ \text{КСИ} &= \text{КСО}/\text{BSA}, \end{aligned}$$

где BSA — площадь поверхности тела.

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО})/\text{КДО} \times 100 \text{ \%}.$$

Оценивали показатели насосной функции сердца: ударный объём и сердечный выброс (СВ) ЛЖ. Ударный объём (УО) определяли доплерографически [7]. СВ определяли по формуле:

$$\text{СВ} = \text{УО} \times 60.$$

*Статистическая обработка.* Анализ данных проводился на IBM совместимом компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows ver 6.0» фирмы «Stat Soft, Inc». При создании базы данных использовался редактор баз данных MS Access 97. Непрерывные количественные данные представлены в виде  $M \pm SD$  ( $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение), в разделе острых фармакодинамических и фармакокинетических тестов представление данных выполнено в виде  $M \pm SEM$  ( $M$  — среднее арифметическое,  $SEM$  — ошибка средней арифметической; медианы, 25 и 75 процентилях). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин при межгрупповом сравнении в зависимости от параметров распределения применяли непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни, при множественных (более двух) сравнениях метод Крускала-Уоллиса. Сравнение показателей до и после вмешательства проводилось с использованием парного t-критерия Стьюдента, непараметрических критериев Вилкоксона и Фридмана при множественных сравнениях.

Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Для определения различий качественных переменных проводился анализ таблиц сопряженности, с применением критериев (%), процентов с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Для анализа повторных измерений качественных признаков использовали критерий Мак-Нимара и Cochran's Q Test (3 и более повторных измерения). Для исследования зависимостей между переменными выполнен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Множественный регрессионный анализ проведен для определения факторов с независимым влиянием на определяемую переменную. Во всех процедурах статистического анализа данных различия считали достоверным при уровне  $p < 0,05$

Мы проанализировали динамику артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 1), при этом измерение АД и подсчет ЧСС проводили непосредственно перед проведением ЭхоКГ. Статистически значимых различий динамики систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) не было ни внутри каждой из исследуемых групп, ни между группами на протяжении шести месяцев наблюдения. Была выявлена тенденция к статистически значимому снижению ЧСС внутри обеих групп ( $p = 0,07$ ) через 6 месяцев после ИМ, но различий между группами при этом выявлено не было.

Таблица 1

**Динамика АД, ЧСС, УО и СВ исходно, через 3 и 6 месяцев после перенесённого ОИМ (M ± SD)**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Значение P
САД, мм рт. ст., исходно	124,1 ± 17,2	123,6 ± 12,2	Нд
САД, мм рт. ст. через 3 месяца	135 ± 20,7	131,1 ± 16,7	Нд
САД, мм рт. ст. через 6 месяцев	128,6 ± 12,4	126,2 ± 17,0	Нд
ДАД, мм рт. ст., исходно	84,6 ± 12,5	82,3 ± 7,9	Нд
ДАД, мм рт. ст., через 3 месяца	88,2 ± 9,5	84,7 ± 13,4	Нд
ДАД, мм рт. ст., через 6 месяцев	90,4 ± 11,0	84,2 ± 11,9	Нд
ЧСС в мин, исходно	77,8 ± 13,2	71,7 ± 12,6	Нд
ЧСС в мин, через 3 месяца	75,0 ± 14,2	68,9 ± 14,6	Нд
ЧСС в мин, через 6 месяцев	66,5 ± 10,9	69,7 ± 9,9	Нд
УО, мл, исходно	32,5 ± 9,8	38,1 ± 8,6	Нд
УО, мл, через 3 месяца	36 ± 9,9	39,6 ± 7,3	Нд
УО, мл, через 6 месяцев	36,3 ± 9,0	39,5 ± 7,7	Нд
СВ, л/мин, исходно	2,5 ± 0,9	2,7 ± 0,6	Нд
СВ, л/мин, через 3 месяца	2,7 ± 0,9	2,7 ± 0,6	Нд
СВ, л/мин, через 6 месяцев	2,4 ± 0,7	2,8 ± 0,7	Нд

У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое повышение УО через 6 месяцев по сравнению с исходными значениями ( $p = 0,07$ ). Возможно, улучшение сократительной функции ЛЖ обусловлено увеличением регионарной микроциркуляции зоны ИМ за счет неоангиогенеза с одной стороны, и с другой стороны за счет кардиомиоцитогенеза в зоне рубцовой ткани.

Снижения СВ ниже начального уровня в течение всего срока наблюдения не было зафиксировано в обеих группах. Следовательно, терапия аутологичными МККМ не оказывает существенного влияния на насосную функцию сердца по данным ЭхоКГ больных в течение 6-месячного периода наблюдения после острого первичного трансмурального ИМ. Динамика конечно-систолического индекса ЛЖ и ФВ ЛЖ — в табл. 2.

Таблица 2

**Изменение параметров сократительной функции ЛЖ после ОИМ, М ± SD**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Значение Р
Конечный систолический индекс ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>			
Исходно	29,9 ± 9,6	26,6 ± 10,2	Нд
Через 3 месяца	31,3 ± 11,9	29,1 ± 12,1	Нд
Через 6 месяцев	29,9 ± 11,2	29,6 ± 13,8	Нд
6-й месяц	–	–	–
ФВ ЛЖ, %			
Исходно	47,9 ± 11,3	51,5 ± 8,1	Нд
3 месяца	51,7 ± 6,7	52,8 ± 10,5	Нд
6 месяцев	53,7 ± 9,2	52,6 ± 11,3	Нд

Как видно из табл. 2 статистически значимого изменения КСИ ЛЖ в основной и контрольной группах через 3 и 6 месяцев после ИМ по сравнению с исходными данными не выявлено. Также не было установлено достоверных различий между группами. Это свидетельствует о безопасности интракоронарной аутотрансплантации МККМ.

ФВ ЛЖ выросла на 3,4 и 5,8 % в основной группе и на 1,3 и 1,1 % в контрольной группе через 3 и 6 месяцев после перенесённого ИМ соответственно. Вероятнее всего это обусловлено восстановлением гибернирующего миокарда периинфарктной зоны за счет неоангиогенеза и формированием миокардиальной ткани в зоне рубца.

*Обсуждение результатов.* Клеточная терапия не оказывает значительного влияния на динамику САД и ДАД в течение 6-месячного периода наблюдения. В свою очередь, изменений показателей АД не отмечается и в контрольной группе. Было выявлено снижение ЧСС с 77,8 ± 13,2 до 66,5 ± 10,9 в мин в основной группе и с 71,7 ± 12,6 до 69,7 ± 9,9 в мин в контрольной группе.

Отмечена положительная динамика УО. Так в основной группе рост УО в течение 6-месячного наблюдения составляет 3,8, а в контрольной 1,4. Полученные показатели свидетельствуют о положительном влиянии клеточной терапии на функцию ЛЖ.

Прирост ФВ ЛЖ составил 5,8 и 1,2 % в основной и контрольной группах соответственно через 6 месяцев после ИМ, что свидетельствует о положительном влиянии трансплантации аутологичных МККМ на течение ИМ. Выявленный рост ФВ, скорее всего, обусловлен восстановлением оглушенного миокарда.

В отличие от полученных нами данных, в исследованиях ряда авторов [8], где было зарегистрировано повышение ФВ ЛЖ, наблюдалось уменьшение КСО. Напротив, отсутствие снижения КСО ЛЖ было зафиксировано у других авторов [9, 10], где ФВ ЛЖ не изменялась. В ряде проведенных исследований у пациентов с тяжёлой

систолической дисфункцией ЛЖ было получено наибольшее увеличение сократительной функции ЛЖ в ответ на интракоронарное введение МККМ. Причём, у пациентов с ФВ > 48,9 % значимого увеличения ФВ ЛЖ зарегистрировано не было. В исследовании REPAIR-AMI [10] было зафиксировано статистически значимое повышение ФВ ЛЖ, что совпадает с нашими результатами.

*Заключение.* По результатам исследования можно предположить, что повышение показателей насосной функции наблюдается только при значительном снижении ФВ ЛЖ. Проведение клеточной терапии не приводило к снижению УО, СВ, КСИ, КДИ, ФВ, что свидетельствует о безопасности данного метода.

Повышение сократительной функции ЛЖ после интракоронарной трансплантации АМККМ возможно обусловлено улучшением регионарной микроциркуляции зоны ИМ, что в свою очередь приводит к «включению» гибернирующего миокарда. Также направленная трансдифференцировка мононуклерных клеток в кардиомиоциты приводит к формированию новой миокардиальной ткани в зоне рубца. В совокупности это приводит к положительному влиянию клеточной терапии на сократительную функцию.

#### *Список литературы*

1. Ганюков В. И. Предисловие к русскому изданию. Диагностика и лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Рекомендации АСС/АНА / В. И. Ганюков. — Новосибирск : ИПЦ «Юпитер», 2006. — С. 12–14.
2. Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность : избранные лекции / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Marthur A. Stem cells and repair the heart / A. Marthur, J. F. Martin // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 183–192.
4. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: a status report / M. S. Lee, R. R. Makkar // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140 (9). — P. 729–737.
5. Orlic D. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *Nature*. — 2001. — Vol. 410. — P. 701–705.
6. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow / A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* — 1968. — Vol. 21. — Suppl. 97. — P. 1–9.
7. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. — М. : Практика, 1993. — 347 с.
8. Assmus B. Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 3009–3017.
9. Lunde K. Intracoronary Injection of Mononuclear Bone Marrow Cells in Acute Myocardial Infarction / K. Lunde [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 1199–1209.
10. Fernandez-Aviles F. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction / F. Fernandez-Aviles, J. A. San Roman, J. Garcia Frade // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95. — P. 742–748.

# INFLUENCE OF CELLULAR THERAPY ON HEMODYNAMIC INDICATORS AT MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT

*I.Z. Borukayev, M.A. Umetov*

*SEI HPE «Kabardino-Balkarian State University n.a. H.M. Berbekov» (Nalchik c.)*

Cellular cardiomyoplasty is a modern method of treatment of myocardial infarction (MI). It is shown that intracoronary mononuclear autotransplantation of bone marrow does not have negative effects on left ventricular function and is a safe method of treatment. It is established that cell therapy increases stroke volume and cardiac ejection fraction in comparison with the control group. The increase in the pumping function of the indicators shows more significant in patients with severe heart failure. Thus, cell therapy can be used in the treatment of myocardial infarction and chronic heart failure.

**Keywords:** myocardial infarction, cellular therapy, ejection fraction.

---

## **About authors:**

**Borukayev Islam Zaudinovich** — PG student of medical faculty at SEI HPE «Kabardino-Balkarian State University n.a. H.M. Berbekov», e-mail: boroko2882@bk.ru

**Umetov Murat Anatolyevich** — doctor of medical sciences, professor, head of faculty therapy chair of medical faculty at SEI HPE «Kabardino-Balkarian State University n.a. H.M. Berbekov», e-mail: umetovma@yandex.ru

## **List of the Literature:**

1. Ganyukov V. I. Preface to the Russian edition. Diagnostics and myocardial infarction treatment with elevation of ST segment. References ASS/ANA / V. I. Ganyukov. — Novosibirsk: PPC «Jupiter», 2006. — P. 12-14.
2. Belenkov Y. N. Chronic heart failure: chosen lectures / Y. N. Belenkov, V. Y. Mareev, F. T. Ageev. — M: GEOTAR-media, 2006.
3. Marthur A. Stem cells and repair the heart / A. Marthur, J. F. Martin // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 183–192.
4. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: a status report / M. S. Lee, R. R. Makkar // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140 (9). — P. 729–737.
5. Orlic D. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // Nature. — 2001. — Vol. 410. — P. 701–705.
6. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow / A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Investig. — 1968. — Vol. 21. — Suppl. 97. — P. 1–9.
7. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. — М. : Практика, 1993. — 347 с.

8. Assmus B. Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 3009–3017.
9. Lunde K. Intracoronary Injection of Mononuclear Bone Marrow Cells in Acute Myocardial Infarction / K. Lunde [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 1199–1209.
10. Fernandez-Aviles F. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction / F. Fernandez-Aviles, J. A. San Roman, J. Garcia Frade // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95. — P. 742–748.