

## Возможности использования аутологичных клеток костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью

Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Д.Х. Камардинов, М.Б. Ушерзон, М.Р. Григорян, Л.А. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия

### Bone marrow stem cell treatment in heart failure patients

Yu. I. Buziashvili, S.T. Matskeplishvili, D.Kh. Kamardinov, M.B. Usherzon, M.R. Grigoryan, L.A. Bokeriya

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) является важной проблемой современной кардиологии, единственное радикальное решение которой – пересадка сердца – имеет определенные ограничения. В данной ситуации регенеративная миокардиальная терапия в виде трансплантации стволовых клеток привлекает несомненный интерес, который в последнее время усиливается в связи с сомнениями многих исследователей относительно применения генной терапии для лечения ишемической болезни сердца и ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ангиогенез, стволовая клетка

Chronic heart failure (CHF) treatment is an important problem of modern cardiology, with only one radical, but not universally possible solution – heart transplantation. Regenerative myocardial therapy, stem cell transplantation, raises increasing interest recently, due to many researchers' doubts on genetic therapy for coronary heart disease and CHF management.

**Key words:** Chronic heart failure, angiogenesis, stem cell.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), приводящих к снижению насосной функции сердца, дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся повышенной утомляемостью, одышкой, сердцебиением, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.

В последнее десятилетие ХСН привлекает к себе повышенное внимание кардиологов. Это связано со следующими основными причинами:

- увеличением количества больных с ХСН;
- неблагоприятным прогнозом заболевания;
- ростом числа госпитализаций в связи с обострением ХСН;
- неудовлетворительным качеством терапии;
- повышением экономических затрат на профилактику и лечение ХСН.

Статистика свидетельствует о неуклонном росте распространенности ХСН во всех странах, независимо от политической и экономической ситуации. Число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) не менее чем в 4 раза превышает количество пациентов с клинически выраженной ХСН; среди лиц > 65 лет частота распространения ХСН возрастает до 6-10%, и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных – за 15 лет число госпитализаций лиц с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз; риск внезапной смерти (ВС) в 5 раз выше, чем в популяции.

В западных странах, где растет продолжительность жизни и соответственно число пациентов с ХСН, бюджеты по здравоохранению и страховые компании несут колоссальные затраты на лечение ХСН. В начале 90-х годов терапия больных ХСН в США стоила 5,4 млрд. долл., существенно больше, чем организация службы и лечение пациентов с острым инфар-

ктом миокарда (ИМ) (3,1 млрд.), или больных раком (2,4 млрд. долл.). Прямые расходы на лечение ХСН в США к 2000г составляли 10-30 млрд. долл. в год.

Таким образом, становится ясно, что требуется поиск эффективных путей ранней диагностики и новых методов успешного лечения нарушений сердечной деятельности с развитием ХСН. Проведено множество крупных, международных исследований, получено достаточное количество объективной информации, позволяющей надеяться на реальные положительные результаты. Однако положительная динамика и улучшение ситуации практически отсутствуют. Исследования последних лет показали, что 16% больных ХСН имеют декомпенсацию сердечной деятельности уже в первый месяц после выписки из стационара, а 37% — в течение 3 месяцев наблюдения [1].

Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний ССС. Главными причинами, составляющими более половины всех случаев, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), а также сочетание этих заболеваний. Данные Фремингемского исследования свидетельствуют, что основной причиной ХСН является ИБС — по 40% у мужчин и женщин, на втором месте идет АГ — 37% у женщин и 30% у мужчин; часть больных имеет сочетание ИБС и АГ.

По данным главного медицинского управления, основной причиной развития ХСН в г. Москве служит ИБС — 70% всех случаев, при этом 59% больных имели сочетание ИБС и АГ, что позволяет рассматривать АГ в качестве основной причины декомпенсации сердечной деятельности. На третьем месте находятся клапанные пороки сердца — 15%, четвертое принадлежит кардиомиопатиям — 8%. Все другие причины весьма редкие и в сумме составляют не более 7%.

При ИБС развитие ОИМ с последующим очаговым уменьшением сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ (ремоделирование) является наиболее частой причиной ХСН. При длительно существующей хронической коронарной недостаточности без ИМ могут прогрессировать потеря жизнеспособности миокарда, диффузное снижение сократимости (спящий или гибернирующий миокард), дилатация камер сердца и развитие симптомов ХСН. Такая ситуация определяется как ишемическая кардиомиопатия. При АГ изменения миокарда ЛЖ, получившие название «гипертоническое сердце» (гипертрофия миокарда, выражающаяся в виде утолщения стенок, повышения ригидности), также могут стать причиной ХСН. При этом необходимо отметить, что у многих подобных больных долгое время сохраняются нормальные сократимость миокарда и фракция выброса (ФВ) ЛЖ.

Клапанные пороки сердца занимают третье место среди причин ХСН в России. С современных позиций наличие клапанного порока сердца в подавляющем большинстве случаев требует обязательного хирургического лечения, а наличие стенозов клапанов является прямым показанием к операции вне зависимости от возраста больного, длительности болезни, степени декомпенсации. В такой ситуации

задача терапевта предельно проста — устранить в максимально возможной степени задержку жидкости в организме и оптимально подготовить пациента к хирургическому лечению.

Следующей распространенной причиной ХСН являются кардиомиопатии неишемической этиологии. Эта разнородная группа включает в себя как идиопатическую дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), так и специфические, среди которых наибольшее распространение получили кардиомиопатия как исход миокардита и алкогольная кардиомиопатия. Другие заболевания ССС реже приводят к развитию ХСН, однако декомпенсация сердечной деятельности может быть финалом любого заболевания сердца и сосудов.

## Патогенез

Принципиальная новизна современных представлений о патогенезе ХСН связана с тем фактом, что далеко не все больные имеют симптомы декомпенсации в результате снижения насосной (пропульсивной) способности сердца. На рисунке 1 представлена современная схема патогенеза ХСН.

Согласно схеме тремя ключевыми моментами на пути развития и прогрессирования ХСН являются заболевание ССС, снижение сердечного выброса (СВ) у большинства больных, задержка натрия и избытка жидкости в организме.

После начала заболевания ССС, например АГ, ИБС, ДКМП, перенесенного миокардита или формирования порока сердца, может пройти достаточно большой период времени до снижения СВ. При крупноочаговом ОИМ время между возникновением заболевания, снижением СВ и появлением симптомов острой СН может измеряться часами и даже минутами [2,3].

## Лечение

Помимо чисто эпидемиологических парадоксов — увеличения распространенности СН на фоне улучшения общей ситуации с сердечно-сосудистой патологией, последнее десятилетие прошлого века преподнесло немало сюрпризов, связанных с вопросами медикаментозного и немедикаментозного лечения ХСН. Все современные методы лечения СН, которые направлены на улучшение прогноза болезни, можно разделить на несколько основных групп:

- блокада гибели кардиомиоцитов;
- улучшение насосной функции сердца;
- уменьшение ремоделирования сердца (дилатации полостей);
- увеличение объема жизнеспособного миокарда — выход кардиомиоцитов из спящего состояния или создание новых кардиомиоцитов.

В первую очередь, следует вспомнить коллизии, связанные с принципиальным и, казалось, незыблемым направлением в лечении больных ХСН — положительными инотропными средствами. Фармакологическое усиление сократимости «ослабленного» миокарда представлялось логичным способом борьбы с недугом. Однако специальные, многоцентровые исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы,

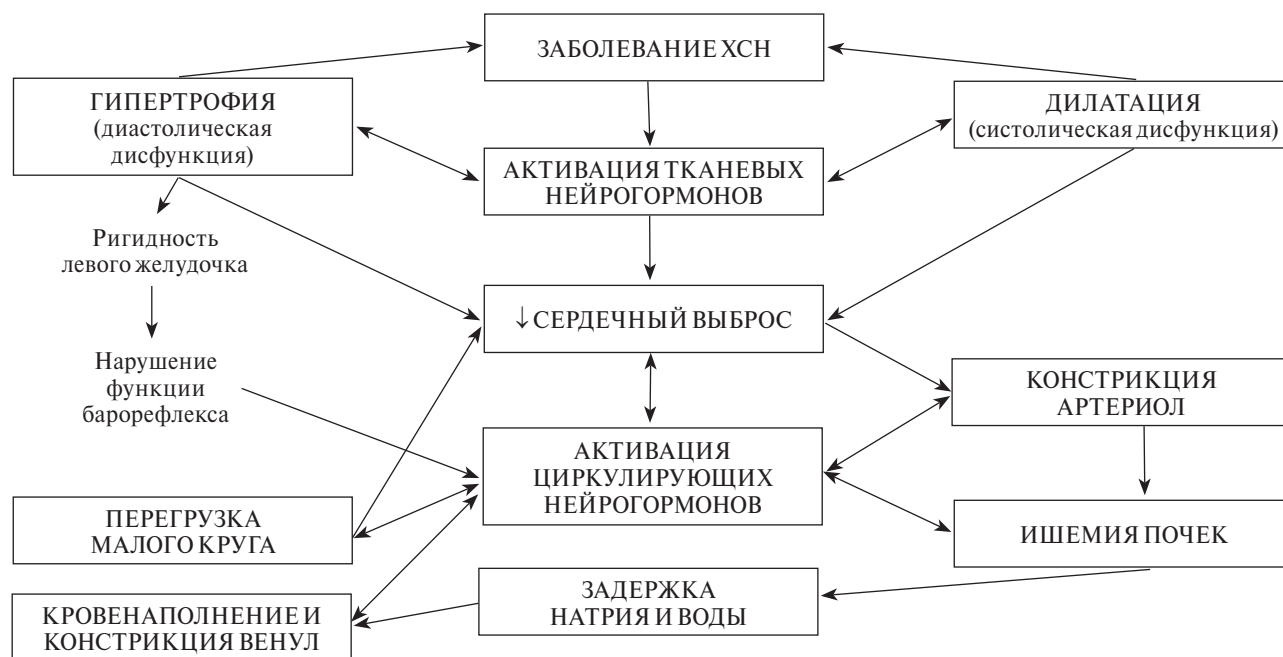


Рис. 1 Схема патогенеза ХСН; В.Ю. Мареев 1995г.

β-стимуляторами и другими инотропными средствами показали, что длительное лечение ими не снижает, а наоборот, увеличивает (!) летальность больных ХСН, особенно случаи ВС. Выводы, сделанные из результатов исследования PROMIS (Prospective Randomised Milrinone Survival Evaluation trial) 1991г с милриноном (на 34% увеличение риска сердечно-сосудистой и на 69% – ВС), были настолько серьезны, что негликозидные инотропные средства и в США, и в Европе были исключены из списка средств первой линии лечения ХСН. Под невольным давлением этих данных резко ослабили позиции «классических» инотропных средств – сердечных гликозидов, и потребовалось долгих 5 лет для того, чтобы исследование DIG (Digitalis Investigation Group trial) 1996г в какой-то степени «реабилитировало» дигоксин, доказав, что этот препарат не ухудшает прогноза больных с СН.

Зеркальным отражением «истории» с инотропными стимуляторами выглядят события с β-адреноблокаторами – препаратами с отрицательным инотропным эффектом. Именно из-за их способности «ослаблять» сократимость сердца они долгое время были абсолютно противопоказаны к применению у больных с ХСН. Однако благодаря результатам недавно завершившихся, многоцентровых исследований с карведилолом – US Carvedilol Trial, бисопрололом – CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), метопрололом – MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) было доказано, что препараты этого класса, наоборот, снижают риск смерти больных с ХСН и улучшают их прогноз.

Для клинической диагностики и лечения ХСН были разработаны рекомендации, составленные на основе тщательного изучения мнений экспертов, а также результатов, полученных в хорошо контролируемых, рандомизированных, клинических иссле-

дованиях и крупномасштабных, эпидемиологических работах. Все рекомендации, принятые в Европе и Северной Америке, подчеркивают важность использования как медикаментозных средств – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов, так и немедикаментозных методов ведения больных.

Несмотря на прогресс в лечении ХСН, обусловленный применением ИАПФ, β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, диуретиков прогноз заболевания остается неблагоприятным, смертность в течение 1 года после установления диагноза высокой.

### Стволовые клетки

К настоящему времени методы лечения патологии ССС не ограничиваются только медикаментозными и хирургическими вмешательствами. Последние достижения молекулярной биологии и генной инженерии дали возможность клиницистам использовать принципиально новые подходы к лечению целого ряда заболеваний. Регенеративная миокардиальная терапия в виде трансплантации стволовых клеток вызывает несомненный интерес. Предполагается, что пересаженные клетки стимулируют ангиогенез в толще и вокруг трансплантата. В кардиологии и кардиохирургии появилась возможность применения генных и клеточных технологий с целью улучшения кровоснабжения и восстановления сократительной функции поврежденного миокарда.

Изучение в ишемизированном миокарде адаптивных процессов показало, что формирование сосудов не заканчивается в эмбриональном периоде: развитие коллатералей может происходить и после рождения. Установлено, что процесс формирования новых капилляров, получивший название ангиоге-

неза, запускается под воздействием ряда факторов. Макростимулами для него являются ишемия, гипертрофия миокарда, гипоксия и некоторые другие факторы. Однако самый мощный стимул к развитию эндогенного ангиогенеза — это ишемия сердечной ткани. Адаптивный процесс ангиогенеза по неизвестным пока причинам имеет ограничения; даже в самых благоприятных условиях развитие коллатералей компенсирует до 30% кровотока в ишемизированном миокарде. Возможно, недостаточная эффективность ангиогенеза связана с ранним снижением уровня экспрессии ангиогенных факторов, что делает привлекательным концепцию их дополнительного введения извне — так называемого терапевтического ангиогенеза. В основе этой лечебной тактики лежит введение ангиогенных факторов или их генов для стимуляции развития сосудов в области ишемии. Отдельные клетки имеют жизненный цикл более короткий, чем время жизни всего многоклеточного организма. При этом некоторые ткани и клетки (кишечник, костный мозг, кожа) функционируют по принципу физиологической регенерации, образуя за время жизни астрономическое количество клеток, суммарная масса которых может в десятки раз превосходить массу всего организма [6-10].

Предполагают, что в организме существуют предшественники, которые могут самоподдерживаться, т.е. делиться с образованием дочерних клеток, способные дифференцироваться в зрелые тканевые клетки. К настоящему времени наиболее изучены стволовые кроветворные клетки костного мозга, и именно их пластичность явилась причиной бума в медицине и биологии XX века. Стволовые клетки отличаются от любых других клеток — предшественниц, способностью не только к дифференцировке, но и к самоподдержанию, т.е. к образованию дочерних клеток, которые не отличаются от родительской, в т.ч. по потенциалу пролиферации и дифференциации. Способность к самоподдержанию — первое и основное свойство стволовых клеток.

Десятилетия изучения стволовых клеток костного мозга с использованием абсолютно независи-

мых методов, включая клонирование и исследование одиночных клонированных клеток, позволили получить однозначные, многократно подтвержденные результаты, которые можно суммировать следующим образом:

- Стволовые кроветворные клетки (СКК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) локализуются только в тканях, которые они образуют;
- СКК и МСК полипотентны и дифференцируются в разные линии клеток собственных тканей, но не в клетки других тканей, тем более, если последние происходят из разных зародышевых листков;
- стволовая клетка одной ткани не может превращаться в стволовую клетку другой ткани;
- СКК при внутривенном введении попадает только в кроветворную ткань, тогда как МСК при введении в виде взвеси неспособна к приживлению где-либо, включая кроветворные органы.

В настоящее время для лечения больных ОИМ, с СН на фоне ИБС широкое применение получили трансплантация цельного нефракционированного костного мозга, получаемого путем аспирации его из крыла подвздошной кости, удаления эритроцитов, и немедленное введение аспириата в миокард.

Пути введения стволовых клеток зависят от характера поражения миокарда. При очаговой патологии клетки целесообразно вводить инъекционно в очаг повреждения. При диффузном характере поражения сердечной мышцы предлагается интракоронарная инъекция моноклеарных клеток костного мозга, что позволяет пересадить клетки в миокард более равномерно.

Клеточная терапия способствует уменьшению степени рубцевания, ограничению патологического ремоделирования сердца, стимуляции ангиогенеза, частичному восстановлению нормальной структуры сердца. Пересадка клеток в сформированный рубец способна улучшить диастолическую функцию миокарда и снизить потребность миокарда в кислороде [4,5].

## Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных сердечной недостаточностью. *Cope med* 1999; 3: 109-11.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных сердечной недостаточностью. *Cope med* 1999; 3: 111-5.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Кардиология* 2000; 1: 4-10.
4. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацеplишвили С.Т. и др. Первый опыт использования аутологичных клеток костного мозга при лечении сердечной недостаточности ишемического генеза и острого инфаркта миокарда. *Бюлл НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2004; 5(4): 152-9.
5. Чертков И.Л., Дризе Н.И. «Пластичность» костно-мозговых стволовых клеток. *Тер архив* 2004; 7: 5-11.
6. Freedman SB. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002; 136(1): 54-71.
7. Hamaway AH, Lee LY, Crystal RG, et al. Cardiac angiogenesis and gene therapy: A strategy for myocardial revascularization. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 515-22.
8. Hudlicka O, Brown MD, Walter H, et al. Factors involved in capillary growth in the heart. *Mol Cell Biochem* 1995; 147(1-2): 57-68.
9. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98: 2800-4.
10. Post M, Ware JA. Angiogenesis in atherosclerosis and restenosis. In: *Angiogenesis and cardiovascular disease*. New York, Oxford: Oxford University Press 1999.

Поступила 11/07-2005