

## КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.12-005.4-08

**В.В. КОМОК, С.А. БЕЛЫЙ, О.А. ГРИНЕНКО, А.С. НЕМКОВ**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Клеточные технологии в комбинированном лечении ишемической болезни сердца****Комок Владимир Владимирович** — аспирант кафедры факультетской хирургии, тел. +7-904-632-19-00, e-mail: vladimir\_komok@mail.ru**Белый Сергей Алексеевич** — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией кардиохирургии научно-исследовательского центра, тел. +7-921-758-44-95, e-mail: sabel1968@mail.ru**Гриненко Олег Александрович** — доктор медицинских наук, проректор по лечебной работе, тел. +7-921-913-91-71, e-mail: grinenko77@mail.ru**Немков Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, тел. +7-921-795-00-47, e-mail: nemk\_as@mail.ru

*Лечение ишемической болезни сердца до настоящего момента является актуальной проблемой. Несмотря на достижения современной медицины, существует достаточно большая группа пациентов, у которых применение только медикаментозных и/или хирургических методик не позволяет достичь значимого улучшения качества жизни. В данной статье проводится обзор клинических исследований, которые послужили развитию предпосылок для дальнейшего клинического и экспериментального изучения клеточных технологий в лечении ишемической болезни сердца.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, аутологичные мононуклеары костного мозга.

**V.V. KOMOK, S.A. BELYI, O.A. GRINENKO, A.S. NEMKOV**

First Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov, 6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation, 197022

**Cell technologies in combined treatment of ischemic heart disease****Komok V.V.** — postgraduate student of the Department of departmental surgery, tel. +7-904-632-19-00, e-mail: vladimir\_komok@mail.ru**Belyi S.A.** — Cand. Med. Sc., Head of the Laboratory of Cardiac Surgery of research and development centre, tel. +7-921-758-44-95, e-mail: sabel1968@mail.ru**Grinenko O.A.** — D. Med. Sc., prorector of clinical work, tel. +7-921-913-91-71, e-mail: grinenko77@mail.ru**Nemkov A.S.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of faculty surgery, tel. +7-921-795-00-47, e-mail: nemk\_as@mail.ru

*Treatment of ischemic heart disease is an urgent problem until now. Despite advances in modern medicine, there is a fairly large group of patients for whom the use of just the drugs and / or surgical techniques fails to improve the quality of life. In this article there is an overview of clinical trials, which served as a prerequisite for further clinical and experimental study of cellular technology in treatment of ischemic heart disease.*

**Key words:** ischemic heart disease, myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, autologous bone marrow mononuclear cells.

Несмотря на существенные достижения последних десятилетий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего момента продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России. Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни. [1]

ССЗ — ведущая причина смерти населения РФ (вклад в общую смертность составляет 57%). Показатели смертности от ССЗ в России являются одними из самых высоких в мире.

Заболевания сердечно-сосудистой системы — наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. Экономический ущерб от данного вида патологии в РФ за 2008-2009 годах превысил 1 трлн рублей и составил 3% от ВВП страны. Прогнозируется увеличение ущерба к 2015 году [2]. По данным ГНИЦ профилактической



медицины МЗ РФ, в Российской Федерации около 10 миллионов трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), более трети из них имеют стабильную стенокардию.

Несмотря на значительные успехи в области фармакотерапии больных ИБС, пока не удается добиться существенного снижения смертности при данном заболевании за счет проведения только консервативных мероприятий. Хирургические методы лечения ИБС в течение прошлого века проделали значительную эволюцию от не прямых методов воздействия на коронарный кровоток до операций прямой реваскуляризации миокарда. С помощью различных методик восстановления коронарного кровотока: шунтирования, ангиопластики и стентирования коронарных артерий удалось существенно улучшить результаты лечения ИБС.

Эпоха хирургии ИБС была открыта Alexis Carrel (1872-1944), который впервые представил описание эксперимента по созданию шунта между нисходящей аортой и коронарной артерией, используя свободный трансплантат из каротидной артерии [3]. Первая операция для улучшения кровоснабжения сердца была выполнена в 1916 г. румынским профессором Тома Ионеску, который для лечения грудной жабы выполнил шейную симпатэктомию. В дальнейшем целый ряд выдающихся хирургов предложили операции по созданию спаечного процесса и формированию коллатералей между сердцем и перикардом, медистинальным жиром и даже большим сальником, перемещенным в полость перикарда. Наибольшее распространение получила операция D. Fieschi, предложившего двустороннюю перевязку внутренних грудных артерий в третьем межреберье для усиления коллатерального кровотока в миокард через a.pericardiaco-phrenica. В свою очередь канадский хирург Artur Vineberg в 1951 г. предложил операцию имплантации внутренней грудной артерии непосредственно в миокард.

Эпоха не прямой реваскуляризации миокарда завершилась 25 февраля 1964 г., когда В.И. Колесов в стенах клиники факультетской хирургии 1-го ЛМИ им. акад. И.П. Павлова выполнил первую плановую операцию маммарокоронарного анастомоза (анастомоз между внутренней грудной артерией и огибающей ветвью левой коронарной артерии). В течение последующих нескольких лет В.И. Колесов выполнил целую серию хирургических вмешательств с целью прямой реваскуляризации миокарда у больных ИБС. Это был первый опыт успешных плановых операций, доказавших возможность и эффективность хирургического лечения ИБС. В дальнейшем в 1968 г. В.И. Колесов выполнил и первую успешную операцию по реваскуляризации миокарда при развивающемся инфаркте миокарда.

В 1967 г. Rene Favolore в Кливленде начал развивать новое направление в коронарной хирургии — аутовенозное аортокоронарное шунтирование. Вскоре комбинация маммарокоронарного шунтирования (МКШ) и аутовенозного аортокоронарного шунтирования (АКШ) стала золотым стандартом оказания помощи больным с тяжелым поражением коронарных артерий. К 1980-1990 годам это была самая часто выполняемая плановая операция в мире. Целью выполнения АКШ является улучшение перфузии участка миокарда, получающего кровоснабжение из пораженного сосуда, что имитирует эффект естественных коллатеральных сосудов.

Образование коллатеральных сосудов происходит в ответ на регионарную ишемию, возникающую вследствие выраженного стеноза коронарных артерий, и является защитным приспособлением миокарда от ишемического повреждения. Данная коллатеральная сеть в какой-то мере защищает миокард от инфаркта, развития сердечной недостаточности и повышает выживаемость, хотя не вполне устраняет симптомы стенокардии [4]. Однако шунтирование коронарных сосудов при помощи кондуитов более эффективно в сравнении с естественными коллатеральными сосудами, так как кондуиты имеют больший диаметр, прямое направление вне миокарда, более высокий уровень перфузионного давления вследствие того, что они берут начало из крупных артериальных сосудов и направлены к участкам миокарда, испытывающим наибольшую ишемию.

И тем не менее на практике возникает значительное количество вопросов, которые имеют непосредственное отношение к выполнению самого оперативного вмешательства, его эффективности. Они касаются следующего:

- прогрессирования атеросклероза в шунтированных и нешунтированных коронарных артериях после операции;
- продолжительности функционирования кондуитов;
- локализации поражения, при которой возможно выполнить шунтирование;
- диаметра сосуда, подходящего для шунтирования.

По данным ряда авторов, в течение первого года после операции закрываются от 15 до 30% шунтов, половина из них (7-15%) — спустя 2 недели и позже. После первого года частота закрытия шунтов составляет 1-2% ежегодно, после 6 лет — 4-5% ежегодно, через 10 лет закрытыми оказываются 50% шунтов [5, 6].

Установлено, что атеросклероз коронарных артерий имеет прогрессирующее течение, поэтому после шунтирующей операции вполне ожидаемо продолжающееся поражение коронарных сосудов. Согласно данным ряда исследований, атеросклеротический процесс наиболее выражен проксимальнее дистального анастомоза с венозным трансплантатом [7].

Согласно данным экспериментальных исследований, соотношение между током крови по шунту и шунтируемой артерии зависит от отношения диаметра кондуита к диаметру коронарной артерии, а также от степени поражения последней. Более крупные кондуиты обеспечивают большую часть кровотока (до 95%) по сравнению с кондуитами меньшего диаметра, что наблюдается даже в отсутствие окклюзии шунтируемого сосуда. Эти факты подтвердили концепцию снижения кровотока по коронарным артериям как возможное объяснение высокой частоты ангиографически подтвержденного прогрессирования атеросклероза в шунтируемой коронарной артерии после операции. При этом участок артерии, находящийся проксимальнее анастомоза с кондуитом, предрасположен к ранней, возможно, тромботической по своей природе окклюзии вследствие изменения потоковых характеристик кровотока.

Среди возможных причин рестеноза сосудов артериального бассейна одно из ведущих мест занимает гиперплазия интимы (ГИ), которая по своей сути является реакцией стенки сосуда на повреж-

дение (хирургическое вмешательство), в ее основе лежит пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, синтез ими межклеточного вещества. Эта реакция может приводить к существенному сужению просвета сосуда или его окклюзии. Взаимосвязь с механическим повреждением позволяет рассматривать ГИ как репаративную реакцию, направленную на восстановление исходных морфологических и функциональных параметров сосуда [8].

ГИ после повреждения артерии представляется, несомненно, отрицательным, но, к сожалению, закономерным ответом артериальной стенки на повреждение. Так к промоутерам гиперплазии относят, в частности, провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), наличие которых в артериальной стенке после операции представляется вполне закономерным и подтверждено многими исследователями.

Ряд этих вопросов в настоящее время призвана решить клеточная терапия, исследования в отношении которой в настоящий момент проходят по всему миру.

Почему это так актуально?

Несмотря на достижения современной фармакологии, а также хирургических методов лечения ишемической болезни сердца, существует определенная группа пациентов, у которых все перечисленные методы лечения неэффективны. К данной группе относятся пациенты с:

- рефрактерной стенокардией;
- дистальным типом атеросклеротического поражения коронарных сосудов;
- обширными осложненными инфарктами миокарда в анамнезе с исходом в тяжелую сердечную недостаточность (в 60% случаев после перенесенного острого инфаркта миокарда процессы ремоделирования в большой степени непредотвратимы).

Большинству данных пациентов уже проводились различные варианты реваскуляризации миокарда (чрескожная баллонная ангиопластика, стентирование, АКШ), но часто в связи с реокклюзиями восстановленных сегментов и наличием дистального атеросклеротического поражения коронарных артерий повторные реконструкции коронарных артерий невозможны.

Таким образом, основным способом лечения данной группы пациентов остается консервативная терапия, которая к тому моменту оказывается малоэффективной, и, в случаях тяжелой сердечной недостаточности, единственным вариантом остается трансплантация сердца. Однако проблема нехватки донорских органов и недостаточная эффективность заменяющих механических устройств остается чрезвычайно острой и нерешенной к настоящему времени. Кроме того, ежегодно в мире на пересадку и искусственное поддержание утраченных органов расходуется около 350 млн долларов США (8% общемировых затрат на здравоохранение) (Lysaght and Reyes 2001). В США в мае 2010 г. пересадки органов ожидали свыше 107.5 тыс. пациентов при наличии лишь 2220 донорских органов, доступных для трансплантации в течение года (OPTN 2010). Поэтому в целях борьбы с возрастной патологией, являющейся самой распространенным заболеванием современного человечества, в конце 20-го века в экономически развитых странах мира были запущены инновационные программы, направленные на развитие приоритетных иссле-

дований и практических разработок по регенеративной медицине. Например, в США действует федеральная инициативная программа по регенеративной медицине (FIRM — Federal Initiative for Regenerative Medicine), которая была нацелена на получение к 2010 г. коммерчески доступных препаратов кожи, костно-хрящевой ткани и кровеносных сосудов, выращенных искусственным путем, к 2015 г. — разработку наполнителей органов, способных индуцировать репарацию поврежденной ткани, а к 2025 г. — достижение полной регенерации органов (FIRM 2005). Особую роль в реализации FIRM играет организация в 2005 г. Калифорнийского института регенеративной медицины (California Institute for Regenerative Medicine), получившего государственную поддержку в размере 3 млрд долл. на 10-летние исследования в области стволовых клеток (СК).

Аналогичные приоритетные программы по развитию регенеративной/клеточной медицины приняты в странах Евросоюза (под эгидой Европейской федерации регенеративной медицины (EFRM), созданной в 2006 г.), Китае и Японии. В 2008 г. общая рыночная стоимость разработок и продуктов регенеративной медицины в США и Западной Европе оценивалась в 1.24 млрд долларов (на долю США приходилось 64%). В дальнейшем эти затраты существенно возросли. Таким образом, приведенные выше факты свидетельствуют о том, что регенеративная медицина представляет собой современную, динамично развивающуюся отрасль, которая имеет приоритетную и растущую государственную поддержку в развитых странах в рамках специальных правительственных программ.

Столь высокий интерес к регенеративной терапии обусловлен тем, что стволовые клетки стимулируют процессы неангиогенеза и дифференцировки как собственных «тканевых депо», так и введенных извне стволовых клеток, в полноценные кардиомиоциты. Подобные процедуры позволяют улучшить перфузию миокарда, степень локальной и глобальной сократимости, препятствуют ремоделированию миокарда и процессам апоптоза клеток [9].

Данные свойства стволовых клеток активно исследовались рядом ученых.

Dohmann H. et al. проанализировали анатомопатологические, морфометрические и иммуноцитохимические параметры материала, полученного при вскрытии тела больного с рефрактерной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, который скончался через 11 месяцев после трансэндокардиального введения аутологических мононуклеаров костного мозга. Анализу подвергались 3 участка миокарда: переднебоковая стенка левого желудочка (область проведения клеточной терапии), область межжелудочковой перегородки (миокард с сохраненной нормальной перфузией) и заднебазальная стенка левого желудочка (зона обширного рубца, клеточная терапия не проводилась). В месте инъекции стволовых клеток признаков поражения миокарда не выявлено. Плотность капилляров на 1 см<sup>3</sup> ткани была выше в переднебоковой области в отличие от задней стенки левого желудочка. Кроме того, в зоне введения стволовых клеток отмечалась гиперплазия интрамуральных клеток и адвентиции. Таким образом, в зоне применения клеточной терапии был продемонстрирован активный процесс ангиогенеза [10].



Регенеративные свойства стволовых клеток костного мозга можно объяснить любым из обсуждаемых в настоящий момент 4 механизмов:

1. прямая клеточная трансдифференцировка из стволовых клеток костного мозга в кардиомиоциты [11];

2. цитокин-индуцированный механизм [12] (плюс увеличение остаточных;

жизнеспособных миоцитов особенно в пограничной зоне инфаркта);

3. стимулирование внутренних миокардиальных стволовых клеток (эндогенные стволовые клетки) [13];

4. индукция клеточного слияния между трансплантированными стволовыми клетками костного мозга и собственными миоцитами [14].

В настоящий момент наиболее перспективным материалом для клеточной терапии ввиду простоты выделения, применения и дешевизны являются аутологичные мононуклеары костного мозга (АМНКМ).

В мировых изданиях опубликованы материалы по клиническому использованию данного клеточного материала в терапии острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, ишемической кардиомиопатии и ряда других патологий сердечно-сосудистого профиля.

Hamano K. et al. в 2001 г. опубликовали клиническое исследование, в котором имплантацию АМНКМ выполняли во время аортокоронарного шунтирования (АКШ). Оценка результатов проводилась через 1 год после оперативного вмешательства, при контрольной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда у 3 из 5 пациентов отмечено значительное улучшение перфузии в зоне кровоснабжения артерии, которая не была шунтирована. Это исследование следует рассматривать как первое интрамиокардиальное использование аутологичных мононуклеаров костного мозга в клинической практике [15].

Впервые интракоронарное введение АМНКМ было выполнено В. Strauer 30 марта 2001 г. в терапии левожелудочковой недостаточности после острого инфаркта миокарда у 46-летнего пациента после ангиопластики и стентирования инфарктсвязанной артерии [16].

Третьего июля 2001 г. группой кардиохирургов под руководством G. Steinhoff выполнено интрамиокардиальное введение АМНКМ у 64-летнего пациента с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда во время АКШ.

При остром инфаркте миокарда различные исследования продемонстрировали длительный, до 3 лет и более, эффект в улучшении деятельности левого желудочка после проведения клеточной терапии. Результатом стало увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем на 11,4% и уменьшение зоны гипоперфузии в среднем на 34% [17-19].

При хирургическом лечении ИБС в результате комбинирования АКШ с использованием стволовых клеток костного мозга также отмечено улучшение сердечной функции в виде увеличения фракции выброса на 10% [20,21]. Исследования, в которых сочетается использование клеток костного мозга с операцией на работающем сердце, отражают аналогичные результаты [22]. Кроме того, в исследованиях нашло свое отражение не только улучшение функции миокарда при использовании клеточного материала, но и улучшение качества

жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца [23].

Gowdak et al. сообщают о результатах 1-й стадии исследования у 21 пациента с постинфарктными изменениями сердца, у которых при проведении операции АКШ не удалось достигнуть полной реваскуляризации миокарда. В выводах авторы указывают, что интрамиокардиальное введение аутологичных костномозговых клеток может помочь увеличению перфузии миокарда у пациентов, перенесших оперативное вмешательство с неполной реваскуляризацией, даже в случае меньшего количества целевых сосудов, которые удалось шунтировать [24].

В своем исследовании Nasserl B.A. et al. также оценивали влияние стволовых клеток костного мозга во время операции АКШ. У 12 пациентов с нарушенной функцией левого желудочка стволовые клетки костного мозга вводили в периферическую зону острого инфаркта миокарда, независимо от возможности для шунтирования. При этом отмечено увеличение фракции выброса с 27 до 32% в течение одного года, и КДО ЛЖ (конечно-диастолический объем левого желудочка) снизился с 170 до 121 мл. При эхокардиографии отмечено лишь умеренное улучшение движения стенки, но 2-D ЭХО кардиографии наглядно продемонстрировала гармонизацию движения стенок сердца, в которые производились введения стволовых клеток [25].

В одном из первых контролируемых клинических исследований, в котором производилось сравнение комбинации клеточной терапии и аортокоронарного шунтирования, сравнили пациентов, перенесших только АКШ, и пациентов, перенесших АКШ в сочетании с интрамиокардиальным введением клеток костного мозга. В результате проведения данной работы авторы отметили улучшение регионального сокращения миокарда в группе клеточной терапии, однако увеличение фракции выброса левого желудочка было статистически недостоверно (3,6% против 6,1;  $p=0,41$ ). При этом пациенты, которые хорошо реагировали на комбинированное лечение, имели более высокий средний процент клеток CD34+, чем те, которые не ответили. Это подчеркивает важность контроля качества клеточного продукта [26].

Группа исследователей в University Hospitals Leicester (UK) изучила совместное использование АКШ и клеточной терапии. В одном клиническом исследовании с участием пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, которым было выполнено АКШ, 21 пациент получил мононуклеары костного мозга путем интрамиокардиальной инъекции, 21 других пациентов получили интракоронарные инъекции через шунт трансплантата и 19 пациентов составили контрольную группу. В целом результаты были отрицательными, что было отмечено при выполнении стресс-эхокардиографии с добутамином; отмечено отсутствие существенной разницы в региональной сократительной функции при сравнении групп. Однако по данным МРТ выявлено, что средние размеры левого желудочка (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) снизились в группе пациентов с интрамиокардиальным введением костномозговых клеток, что привело к умеренному увеличению фракции выброса левого желудочка. В группе с внутривенным введением клеточного материала эти параметры не улучшились. Различия не были статистически значимыми, но данные МРТ были доступны только для половины пациентов,

и можно предположить, что преимущество интрамиокардиальной клеточной трансплантации может стать очевидной при наличии большей группы пациентов [27].

Проведено исследование, в которое были включены 5 пациентов с острым инфарктом миокарда давностью не более одного месяца, гемодинамически значимыми изменениями в трех коронарных сосудах и наличием клиники нестабильной стенокардии. Мононуклеарную фракцию костного мозга вводили в нереваскуляризованные зоны миокарда левого желудочка. Невозможность реваскуляризации была связана с выраженным кальцинозом или диффузным поражением коронарной артерии. В результате было отмечено повышение средней ФВ ЛЖ с 45,8 до 53,2% через 2 месяца после операции, а также улучшение перфузии в зоне инфаркта. При этом увеличение фракции выброса не коррелировало с количеством трансплантированных мононуклеарных клеток, CD34+ и AC133+ клеток [28].

Альтернативой трансплантации АМНКМ являются клетки с маркерами гемопоэтических стволовых клеток — это CD34+ (основной маркер) и CD133+ (маркер наиболее ранних гемопоэтических предшественников). В проведенном исследовании Stamm C et al. предоперационная характеристика обеих групп была сходной. По результатам обследования ФВ ЛЖ увеличилась с 37,4±8,4 до 47,1±8,3% через 6 месяцев у пациентов, перенесших АКШ с инъекцией клеток ( $P < 0,0001$ ) и с 37,9±10,3 до 41,3±9,1% у пациентов, перенесших только АКШ. Аналогичные преимущества сопутствующей терапии клеток отмечены в отношении диастолического объема левого желудочка. Тем не менее положительное влияние на сократительную способность миокарда не было постоянным, а функции параметров левого желудочка обеих групп были сопоставимы при длительном периоде наблюдения. Следует отметить, что данное исследование не было слепым, рандомизированным и плацебо контролируемым [29].

Достаточно перспективные данные были сообщены Patel A.N. и его коллегами в 2005 г., которые использовали CD34+ клетки, выделенные из костного мозга. В контролируемом исследовании, проведенном в Аргентине, 10 пациентам выполнено АКШ (1-я группа) и 10 пациентам АКШ и инъекции CD34+ инъекции (2-я группа). Показатели ФВ ЛЖ при ЭХО КГ предоперационные: 30,7±2,5% (1-я гр.), против 29,4±3,6% (2-я гр.); через 1 месяц 36,4±2,6% — 1-я гр., против 42,1±3,5% — 2-я гр., через 3 месяца 36,5±3,0% против 45,5±2,2%, и через 6 месяцев 37,2±3,4% по сравнению с 46,1±1,9% соответственно ( $P < 0,001$ ). Отчетливо и статистически значимо увеличилась фракция выброса в группе с инъекциями CD34+ по сравнению с группой сравнения, в которой увеличение ФВ ЛЖ было незначительным. К сожалению, никаких долгосрочных последующих данных получено не было [30].

Donndorf et al. провели систематический обзор и мета-анализ, обобщающий данные по интрамиокардиальному применению АМНКМ во время операции АКШ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. На основании данного анализа были сделаны следующие выводы: трансплантация АМНКМ в дополнение к операции АКШ является безопасным и имеет ряд преимуществ по сравнению с изолированным аортокоронарным шунтированием. В группе комбинированного под-

хода отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка, тенденция к снижению КДО ЛЖ, что свидетельствует об уменьшении процессов ремоделирования сердца.

Увеличение фракции выброса левого желудочка (в среднем на 5,40%) в метаанализе проведенном Donndorf et al., выше, чем в ранее опубликованных метаанализах, обобщающих внутрикоронарную трансплантацию клеток костного мозга в условиях острого инфаркта миокарда. Однако эта разница в функциональном улучшении может быть связана со временем трансплантации клеточного материала (острый инфаркт миокарда против хронической ишемической болезни сердца после ранее перенесенного ОИМ) или различными способами доставки клеточного материала (внутрикоронарный, интрамиокардиальный). Необходимо уточнить, что все же использование клеточных технологий может иметь свои преимущества в раннем периоде острого инфаркта миокарда для предотвращения формирования значительного объема фиброзной ткани в зоне ишемии. Однако в том же метаанализе обсуждаются вопросы о нежелательности использования клеток в острую фазу острого инфаркта миокарда (ОИМ) ввиду опасения, что клетки в свою очередь примут участие в воспалительном каскаде в зоне переносимого ОИМ, а не в неонангиогенезе, что в свою очередь может привести к нежелательным последствиям [31].

Выбор оптимального метода введения клеточного материала является на данный момент одной из актуальных задач. Так, например, проанализировав ряд исследований, Donndorf et al. указывают на преимущества интрамиокардиального введения стволовых клеток костного мозга, перед внутривенным, ввиду непосредственного введения клеточного материала при интрамиокардиальном введении в целевую зону миокарда. И, соответственно, сочетание данных методик имеет ряд преимуществ перед изолированным внутривенным введением клеточного материала. Однако рандомизированное исследование K. Ang et al. не показало отличий в сократительной функции миокарда левого желудочка, глубине и объеме рубцовой ткани при сравнении интрамиокардиального и интракоронарного методов введения клеточного материала и группой контроля. Таким образом, вопрос о методике доставки клеточного материала в ишемизированный миокард до настоящего момента остается открытым.

Объем вводимого клеточного материала также к настоящему моменту обсуждаем ввиду возможности влиять на эффективность клеточной терапии. J. van Ramshorst et al. в своем исследовании также связывают значимое улучшение перфузии сегментов миокарда (по сравнению с данными, полученными в исследовании PROTECT-CAD) с двукратным увеличением количества вводимого клеточного материала ( $98 \pm 7 \cdot 10^6$  клеток по сравнению с максимальным количеством в PROTECT-CAD —  $42 \pm 28 \cdot 10^6$ ). [32] Однако по результатам исследования PROTECT-CAD увеличение количества вводимых стволовых клеток с  $16,7 \pm 0,34 \cdot 10^6$  до  $42 \pm 28 \cdot 10^6$  не влияет значимо на клинические результаты.

Ряд исследователей, проведя анализ данных по результатам проведенной работы, не находят статистически достоверных различий между группой контроля и группой клеточной терапии. Например, И.Л. Буховец и соавт. оценили эффект АКШ



с применением клеточной кардиомиопластики при трехлетнем наблюдении. В исследование было включено 66 пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом. Методом случайных чисел пациенты были разделены на 3 группы: I (основная) группа — 38 мужчин в возрасте от 46 до 64 лет, которым выполнялось АКШ с клеточной терапией из них внутрикоронарное введение — 17 человек, интрамиокардиально — 21, II (контрольная) группа — 28 мужчин в возрасте от 41 до 63 лет, которым выполнялось только АКШ. В проспективное исследование вошли 40 пациентов после клеточной кардиомиопластики. Пациентам обеих групп до и после реваскуляризации миокарда (сроки наблюдения 3, 6, 12 месяцев и 3 года) проводилась ЭХО КГ, ОФЭКТ, с <sup>199</sup>Tl. Для оценки морфологических изменений в миокарде до и после клеточной терапии забирался биопсийный материал для гистологического исследования. Через 6 месяцев отмечен наибольший клинический эффект. У значительной части пациентов уменьшение функционального класса стенокардии напряжения и недостаточности кровообращения по NYHA. В обеих группах установлено статистически значимое улучшение показателей глобальной систолической функции левого желудочка, а именно: уменьшение конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, конечно-диастолического индекса, конечно-систолического индекса и увеличение фракции выброса, без значимых различий между группами. Отмечено достоверное уменьшение объема как стабильных, так и преходящих дефектов перфузии, также без статистически значимых различий между группами, однако, при подсчете показателей дельты изменений дефектов перфузии выявлена статистически значимая разница, данный показатель через 6 месяцев оказался выше в группе клеточной терапии. Подобные результаты получены в исследовании, выполненном группой авторов из Медицинского центра Лейденского университета, которые показали, что интракардиальное введение стволовых клеток костного мозга улучшает перфузию сегментов миокарда как в месте введения, так и прилегающих сегментах [33, 34].

Таким образом, к настоящему моменту в отношении клеточной терапии остается не меньше вопросов, чем в начале ее клинического применения. Однако уже к настоящему моменту достаточно точно известно, что клеточная терапия с применением аутологичных клеток костного мозга безопасна и может помочь улучшить результат операции АКШ, особенно в тех областях ишемизированного миокарда, которые не могут быть непосредственно реваскуляризованы ввиду выраженного кальциноза коронарных артерий, дистального типа поражения, малого диаметра (менее 1,5 мм) коронарных артерий. И тем не менее до конца не определены необходимое количество вводимого клеточного материала, оптимальный способ введения клеток, наиболее эффективный тип стволовых клеток. В проведенных исследованиях варьируют критерии включения пациентов в исследование, хирургическая техника, сроки наблюдения, методы оценки клинической эффективности. Все это подтверждает, что данное направление медицины требует дальнейших научных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Global InfoBase (<http://www.infobase.who.int>)
2. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Феде-

рации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — №10 (4). — С. 4-9.

3. Carrel A. On experimental surgery of thoracic aorta and the heart // *Ann Surg.* — 1910. — Vol. 52. — P. 83-95.

4. Kersten J.R. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia / J.R. Kersten, P.S. Pagel, W.M. Chilian et al. // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 43. — P. 44-57.

5. Campeau L., Enjalbert M., Lesperance J. et al. The relation of risk factor to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery // *N Engl J Med.* — 1984. — Vol. 311. — P. 1329-1332.

6. Fitzgibbon G.M., Kafka H.P., Leach A.J. et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years // *J Am Coll Cardiol.* — 1996. — Vol. 28. — P. 616-626.

7. Griffith L.S., Achuff S.C., Conti C.R. et al. Changes in intrinsic coronary circulation and segmental ventricular motion after saphenous-vein coronary bypass graft surgery // *N Engl J Med.* — 1973 Mar 22. — Vol. 288 (12). — P. 589-95.

8. Курьянов П.С., Разуваев А.С., Вавилов В.Н. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2008. — Т. 14, №4. — С. 146-147.

9. Беленков Ю.Н., Привалов Е.В., Чекнева И.С. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических исследований // *Kardiološko-šosud hir.* — 2008. — Vol. 5. — P. 4-18.

10. Dohmann H.F., Perin E.C., Takiya C.M. et al. Transendocardial autologous bone marrow mononuclear cell injection in ischemic heart failure: postmortem anatomicopathologic and immunohistochemical findings // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112 (4). — P. 521-526.

11. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium // *Nature.* — 2001. — Vol. 410. — P. 701-5.

12. Anversa P., Leri A. Kajstura J. Cardiac regeneration // *J Am Coll Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1769-76.

13. Alvares-Dolado M., Pardal R., Garcia-Verdugo J.M. et al. Fusion of bone marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes // *Nature.* — 2003. — Vol. 425. — P. 968-73.

14. Terada N., Hamazaki T., Oka M. et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion // *Nature.* — 2002. — Vol. 416. — P. 542-5.

15. Hamano K., Nishida M., Hirata K. et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results // *Jpn Circ J.* — 2001 Sep. — Vol. 65 (9). — P. 845-7.

16. 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. — P. 1913-8.

17. Assmus B., Schachinger V., Teupe C. et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 3009-17.

18. Wollert K.C., Meyer G.P., Lotz J. et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 64. — P. 141-8.

19. Dubois C., Liu X., Claus P. et al. Differential effects of progenitor cell populations on left ventricular remodeling and myocardial neovascularization after myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2232-43.

20. Kaminski A., Steinhoff G. Current status of intramyocardial bone marrow stem cell transplantation // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* — 2008. — Vol. 20. — P. 119-25.

21. Zhao Q., Sun Y., Xia L., Chen A., Wang Z. Randomized study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery // *Ann Thorac Surg.* — 2008. — Vol. 86. — P. 1833-40.

22. Patel A.N., Geffner L., Vina R.F. et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous stem cell transplantation: a prospective randomized study // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2005. — Vol. 130. — P. 1631-9.

23. Немков А.С., Белый С.А., Нестерук Ю.А., Бурнос С.Н., Лукашенко В.И., Крейль В.А., Кобак А.Е., Рыжкова Д.В., Юдина О.В. Качество жизни у больных ишемической болезнью сердца после применения клеточной терапии // *Вестник хирургии.* — 2012. — № 171 (1). — С. 16-20.

24. Gowdak L.H., Schetter I.T., Rochitte C.E. et al. Early increase in myocardial perfusion after stem cell therapy in patients undergoing incomplete coronary artery bypass surgery // *J Cardiovasc Transl Res.* — 2011. — Vol. 4. — P. 106-13.

25. Nasser B.A., Krukucka M., Dandel M. et al. Two-dimensional speckle tracking strain analysis for efficacy assessment of myocardial cell therapy // *Cell Transplant.* — 2009. — Vol. 18. — P. 361-70.

26. Hendrixx M., Hensen K., Clijsters C. et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial

autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 1101-7.

27. Ang K.L., Chin D., Leyva F. et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. — 2008. — Vol. 5. — P. 663-70.

28. Yoo K-J., Kim H-O., Kwak Y-L. et al. Autologous bone marrow cell transplantation combined with off-pump coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy // *Can J Surg*. — 2008. — Vol. 51 (4). — P. 269-75.

29. Stamm C., Kleine H.D., Choi Y.H. et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies // *J Thorac Cardiovasc Surg*. — 2007. — Vol. 133. — P. 717-25.

30. Patel A.N., Geffner L., Vina R.F. et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study // *J Thorac Cardiovasc Surg*. — 2005. — Vol. 130. — P. 1631-8.

31. Donndorf P., Kundt G., Kaminski A. et al. Intramyocardial bone marrow stem cell transplantation during coronary artery bypass surgery: A meta-analysis // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — Vol. 142, № 4.

32. Van Ramshorst J., Bax J.J., Beeres S.L. et al. Intramyocardial bone marrow cell for chronic myocardial ischemia. A randomized controlled trial // *JAMA*. — 2009. — Vol. 301 (19). — P. 1997-2004.

33. Saskia L.M.A. Beeres, Jeroen J. Bax, Dibbets P. et al. Atsma Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia // *J. Nucl. Med*. — 2006. — Vol. 47, № 4. — P. 574-580.

34. Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г. и соавт. Клеточная кардиомиопластика в хирургическом лечении больных ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом: результаты 3-летнего наблюдения // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 26, № 4. — Выпуск 1.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НИЗКИЙ РОСТ ОПАСЕН ДЛЯ СЕРДЦА

У невысоких людей выше риск сердечных заболеваний, выяснила команда ученых из Университета Лестера (Англия). В результате исследования, в котором приняло участие около 200 тысяч человек, были выявлены участки ДНК, которые одновременно отвечают за рост и здоровье сердца.

Ишемическая болезнь сердца и вызванные ею сердечные приступы и остановки сердца — одна из главных причин смертей в Британии. Более 73 тысяч человек умирают от ишемической болезни каждый год. Гипотеза о том, что здоровье сердца может зависеть от роста, была впервые выдвинута более 50 лет назад. Однако тогда ученые не могли понять причины этого явления.

Некоторые считали, что всему виной другие факторы: например, плохое питание в детстве приводит к невысокому росту и одновременно плохо влияет на сердце. Но согласно исследованию Университета Лестера, ответ лежит глубже — внутри ДНК. Ученые проанализировали 180 генов, связанных с ростом. Результаты показывают, что каждые 2,5 дюйма (6,35 см) роста сокращают риск сердечных болезней на 13,5%, поэтому риски для людей ростом 1,5 метра и 1,8 метра будут различаться приблизительно на 64%. Профессор Нилеш Самани рассказал Би-би-си: «Учитывая основные факторы риска, это немного (курение увеличивает риски на 200–300%), но все же не пустяк».

«Я бы не сказал, что невысоким людям нужно принимать больше мер предосторожности, потому что, если ваш рост 1,85 метра, вам все равно нужно бросить курить, — считает ученый из Университета Лестера. — Это лишь один из многих факторов, влияющих на риск сердечных заболеваний, осторожными должны быть все».

Исследование также показало, что гены, ограничивающие рост, увеличивают объем холестерина и жиров в крови. По мнению ученых, некоторые гены роста также могут контролировать рост и развитие кровеносных сосудов. Нужно также помнить, что быть высоким тоже не очень безопасно, ведь высокий рост повышает риск развития рака.

«Это исследование не утверждает, что невысокие люди должны постоянно беспокоиться о своем здоровье или что докторам нужно сосредоточиться на здоровье невысоких пациентов, — комментирует профессор Питер Вейсберг, медицинский директор фонда British Heart. — Все, независимо от их роста, должны делать все возможное, чтобы сократить риск развития сердечных заболеваний, не забывая о здоровом питании, регулярных физических упражнениях и вреде курения. Доступные системы по проверке здоровья были созданы, чтобы помочь вам понять, какие меры нужно предпринять, чтобы уменьшить свои личные риски».

Источник: Bbc.co.uk