

на правах рукописи

ВОЛКОВСКАЯ ИРИНА ВАСИЛЬЕВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

кардиология (14.00.06)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2006

**Диссертация выполнена в Научном Центре
Сердечно-Сосудистой Хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН**

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Академик РАМН, профессор

Л.А. Бокерия

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук,
профессор

В.Т. Селиваненко

Доктор медицинских наук,
профессор

Т.Г. Никитина

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГУ РКНПК Росздрава ИКК имени А.Л. Мясникова

Защита состоится «27» октября 2006 г. в «15» часов на заседании
Диссертационного совета Д 001.015.01 при Научном Центре
Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН по
адресу: 117931, Москва, Рублёвское шоссе, 135

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦССХ имени
А.Н. Бакулева РАМН

Автореферат диссертации разослан «26» сентября 2006 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета
Доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Газизова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Последние десятилетия XX века ознаменовались бурным развитием молекулярной медицины, обусловившим прогресс во многих областях медицинской науки. Развитие биотехнологии, молекулярной и клеточной биологии позволило использовать клеточный материал в качестве средства для лечения многих заболеваний. Так уже сейчас клеточная терапия успешно используется для лечения сахарного диабета, различных форм печёночной недостаточности, при болезни Паркинсона, для лечения миодистрофии Дюшена. Между тем возможности клеточных технологий в кардиологии и остаются малоизученными и нереализованными (Репин В.С., Сухих Г.Т., 1998).

Отсутствие регенераторной способности миокарда у взрослых млекопитающих давно стало общепризнанным фактом: кардиомиоциты не пролиферируют, замещение дефекта сердечной мышцы происходит без их участия, в основном за счёт пролиферации клеток стромы – фибробластов (Потапов И.В. и соавт., 2003). Однако опубликованные недавно данные показали наличие митотических веретён в кардиомиоцитах после повреждения миокарда. Остаётся непонятным, происходит ли в этих клетках только репликация ДНК и деление ядра (кариокинез) или же они действительно делятся (цитокинез). Редкость обнаружения делящихся кардиомиоцитов в сердце вызывает сомнение, что этот механизм играет большую роль в *in situ* пролиферации кардиомиоцитов и репарции сердечной мышцы. Действительно при хронической сердечной недостаточности и после ОИМ репарация миокарда происходит в основном за счёт гипертрофии кардиомиоцитов, чем за счёт их деления (Assmus B. et al., 2002; Anversa P. et al., 2004). При остром инфаркте миокарда происходит некроз ткани миокарда с замещением этого участка соединительной тканью, в конечном итоге приводящий к сердечной недостаточности.

По данным мировой литературы, главной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ИБС – 70%, клапанные пороки сердца – 15%, кардиомиопатии – 8%, другие причины – около 7% (Бова А.А., 2002; Гуревич М.И., 2002; Беленков Ю.Н. и

соавт., 2003). Крупноочаговый инфаркт миокарда, вызывающий нарушение локальной сократимости, с последующим снижением общей сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ является наиболее частой причиной ХСН (Мареев В.Ю., 2000; Gordon P.R. et al. 2003).

В настоящее время ХСН остается основной проблемой кардиологии, а в связи с прогрессивным увеличением количества больных с ХСН во всех странах мира, в том числе в России, – и важной общегосударственной проблемой. Несмотря на успехи консервативной терапии в лечении ХСН и оперативных методов лечения методов, таких как коронарное шунтирование, кардиомиопластика, трансплантация сердца, механическая поддержка (внутриаортальная баллонная контрпульсация, обход желудочков, искусственное сердце), трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация прогноз этой категории больных остаётся неблагоприятным (Бова А.А., 2002; Бокерия Л.А. и соавт., 2001; Беленков Ю.Н. 2003).

Все это послужило мощным стимулом к совершенствованию существующих и поиску принципиально новых, доступных и эффективных методов коррекции функциональной несостоятельности миокарда.

Трансплантация донорских клеток является новой терапевтической стратегией, позволяющей расширить возможности лечения сердечной недостаточности (Беленков Ю.Н. и соавт., 2003; Anversa P. et al., 2004; Chiu R.S., 2001). По данным литературы, трансплантация различных видов донорских клеток (скелетные миобласты, стволовые клетки костного мозга и др.) способствует улучшению сократительной функции пораженного миокарда, что само по себе или в сочетании с хирургической реваскуляризацией миокарда может явиться альтернативным методом лечения больных, страдающих тяжелой формой сердечной недостаточности (Репин В.С., 2001; Шумаков В.И. и соавт., 2002; Orlic D. et al., 2002; Zhang et al. 2003).

При этом полагают, что восстановление функции миокарда может быть достигнуто путём увеличения количества сократительных клеточных элементов в миокарде и/или путём повышения функционального резерва кардиомиоцитов реципиента за счет стимуляции в них процессов внутриклеточной регенерации (Потапов И.В. и соавт., 2003; Fuchs S. et al., 2003; Leor J. et al. 2000).

Предполагается, что клеточная терапия может решить следующие проблемы: 1 – предупреждение развития постинфарктной аневризмы; 2 – замедление процессов ремоделирования ЛЖ; 3 – ограничение очага некроза; 4 – улучшение диастолических свойств миокарда; 5 – улучшение сократительной функции сердца; 6 – улучшение перфузии миокарда (Chachques J.C. et al., 2001).

Таким образом, несмотря на то, что в области клеточной терапии остается немало спорных вопросов, большинством исследователей данная методика рассматривается как альтернатива трансплантации органов и представляется весьма перспективной в лечении сердечной недостаточности.

Цель научного исследования

Оценить результаты использования клеточных технологий (аутологичных клеток-предшественников CD133+) при лечении больных с тяжелой сердечной недостаточностью различной этиологии.

Задачи исследования:

1. Оценить безопасность использования клеточных технологий (аутологичных клеток-предшественников CD 133+) в комплексном лечении больных со сниженной сократительной способностью миокарда по данным клинико-инструментальных методов исследований.
2. Определить наиболее эффективные пути введения клеточного материала (интракоронарно, интрамиокардиально) у больных с сердечной недостаточностью по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда.
3. Разработать критерии отбора больных для применения клеточной терапии (аутологичных клеток-предшественников CD 133+).

Научная новизна

Показана безопасность клеточной терапии с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Определены критерии отбора

пациентов для максимально эффективного применения метода. Впервые изучены непосредственные результаты и продемонстрирована клиническая эффективность различных способов введения аутологичных клеток-предшественников CD 133+ (интракоронарно, интрамиокардиально) у больных с СН различного генеза.

Практическая значимость

Продemonстрирована безопасность и клиническая эффективность клеточной «кардиомиопластики» с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+. Оценена эффективность различных способов введения CD133+ (интракоронарно, интрамиокардиально). Сформулированы показания для применения клеточной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клеточная терапия с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ является безопасным и эффективным методом лечения больных ХСН III – IV ФК по NYHA (ишемического и идиопатического генеза); при невозможности выполнить адекватную операцию прямой реваскуляризации миокарда и/или транскатетерную баллонную ангиопластику у пациентов с ИБС при наличии жизнеспособного миокарда по данным ОФЭКТ, ПЭТ.
2. Клеточная «кардиомиопластика» с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ осуществима как изолированно, так и в сочетании с другими видами хирургических операций (АКШ, транскатетерной баллонной ангиопластики, коррекцией клапанной патологии)
3. Интрамиокардиальный способ введения стволовых клеток-предшественников CD 133+ является наиболее эффективным.

Реализация результатов работы

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Волковской И.В., внедрены в клиническую практику и нашли применение в работе отдела неинвазивной аритмологии, отдела приобретенных пороков сердца НЦ ССХ РАМН.

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования можно рекомендовать в клиническую практику кардиохирургических и кардиологических центров, занимающихся лечением больных с тяжелой сердечной недостаточностью, осложненными формами ИБС, кардиомиопатиями.

Апробация диссертационного материала:

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых г. Москва, июнь 2003г.; на VIII ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, г. Москва, май 2004г.; на IX-м ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, ноябрь 2003г.; на X ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, ноябрь 2004г.

Работа апробирована на совместном заседании отделов неинвазивной аритмологии, отдела ядерной диагностики, отдела приобретенных пороков сердца, отделения рентгенохирургических исследований и лечения сердца и сосудов НЦССХ им. А.Н. Бакулева (29.12.2005 г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 статьи, достаточно полно отражающих содержание диссертации.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста; содержит 22 таблицы и 36 рисунков. Состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 164 источника, в том числе 129 зарубежных и 35 – отечественных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Работа выполнена на базе отделения неинвазивной аритмологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева. В исследование включено 22 пациента: 10 – с ишемической болезнью сердца и 12 с

идиопатической дилатационной кардиомиопатией, которым была выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток-предшественников эндотелиоцитов (CD 133+). Среди них было 18 мужчин и 4 женщины. Возраст пациентов колебался от 20 до 72 лет и составил в среднем $49,3 \pm 14,5$ года.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов до операции

Показатели		ИБС (N =10)	ДКМП (N =12)
Средний возраст (годы)		$56,7 \pm 10,5$	$43,1 \pm 14,8$
Стенокардия по CCS	III ф.к.	4 (40%)	-
	IV ф.к.	6 (60%)	-
ХСН по NYHA	III ф.к.	6 (60%)	3(25%)
	IV ф.к.	4 (40%)	9(75%)
Средняя ФВ ЛЖ (%)		$37,7 \pm 13,7$	$28,4 \pm 7,2$

Критериями **включения** в исследование считали:

1. Стенокардия напряжения III-IV ФК (по CCS);
2. ХСН III-IV ФК по NYHA;
3. Наличие ишемизированной зоны с жизнеспособным миокардом по данным ЭХО-КГ, скintiграфии миокарда, ПЭТ, признанной нешунтабельной и/или непригодной для транскатетерной баллонной ангиопластики.
4. Невозможность реваскуляризации зоны инфаркта;
5. Наличие идиопатической ДКМП;
6. Информированное согласие пациента

В исследование **не включались** пациенты при наличии:

1. Острого инфаркта миокарда;
2. Хронической почечной недостаточности (креатинином плазмы $> 2,5$ мг/дл),
3. Печеночной недостаточности (с уровнем трансаминаз в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы);
4. Онкологических заболеваний в анамнезе.

Область введения определялась на основании скintiграфии, позитронно-эмиссионной томографии, как зона жизнеспособного миокарда с нарушенной перфузией.

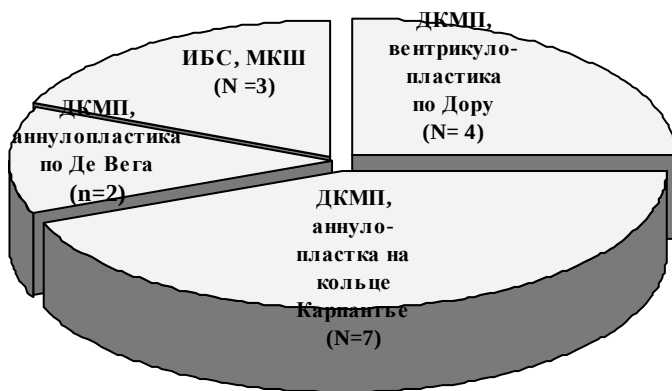
В зависимости от методики введения клеточного материала пациенты были разделены на 2 группы.

В *группу 1* вошли 6 больных (ДКМП-2, ИБС-4), которым во время проведения коронарографии было выполнено изолированное интракоронарное введение аутологичных стволовых клеток – предшественников (CD 133+) в «заинтересованную» область путем создания окклюзии в коронарном синусе (30 секунд) для замедления кровотока с целью улучшения проникновения введенных клеток.

Группу 2 составили 16 больных, которым осуществлялось интрамиокардиальное введение аутологичных стволовых клеток – предшественников CD 133+, причем в 12 случаях (ДКМП-8, ИБС-4) введение клеток в миокард проводили во время различных хирургических вмешательств, а в 4 наблюдениях (ДКМП-2, ИБС-2) трансэндокардиально, по следующей методике.

Первоначально выполнялась селективная коронарография, затем ретроградная катетеризация ЛЖ. Производилась смена катетера и под флюроскопическим контролем в полость ЛЖ проводили катетер, кончик которого был установлен в область введения, которая определялась заранее на основании АКГ, сцинтиграфии миокарда. Через катетер проводилась специальная гибкая игла для интрамиокардиальной пункции и выполнялись последовательные инъекции аутологичных клеток-предшественников CD 133+ под флюроскопическим контролем положения кончика иглы.

Рисунок 1. Распределение пациентов с интрамиокардиальным введением CD 133+ в зависимости от сочетания с другими видами хирургических вмешательств.



Клиническое обследование пациентов проводилось на госпитальном этапе, далее через 1, 3, 6, 12 месяцев после введения аутологичных клеток-предшественников CD133+, и включало в себя сбор анамнеза, общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Качество жизни пациентов определялось с помощью общего опросника SF-36.

Всем пациентам выполнялось ЭКГ в покое, производилась запись в 12 отведениях, оценивали: ритм сердечной деятельности, положение электрической оси сердца, максимальная продолжительность сегмента Р, интервала PQ, оценивали наличие патологических Q зубцов на ЭКГ, морфологию QRS-комплекса и интервала ST-T, гипертрофию левого желудочка (признаки гипертрофии левых отделов сердца оценивались по критериям Соколова-Лайона). Кроме того, производилась оценка АВ- и внутрижелудочковой проводимости. Проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Проба с физической нагрузкой (тредмил тест): производилась оценка толерантности к физическим нагрузкам, оценивалась длительность нагрузки и наличие ЭКГ критериев ишемии.

При анализе эхокардиограммы учитывали локализацию нарушений локальной сократимости, фракцию выброса, конечный систолический размер, конечный диастолический размер, конечный систолический объем, конечный диастолический объем, наличие аневризмы и тромба в полости левого желудочка, индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка. Состояние клапанного аппарата, гемодинамики оценивалось визуально.

С целью оценки перфузии миокарда, диагностики ишемии миокарда и зон жизнеспособного миокарда проводились сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -тетрофосмином в покое и в сочетании с нагрузочными пробами. Кроме того, жизнеспособность миокарда оценивалась с помощью ПЭТ.

Селективная коронароангиография для диагностики характера и степени поражения коронарного русла выполнялась всем больным перед операцией.

Для получения аутологичных клеток-предшественников CD 133+ использовалась стандартная методика взятия пунктата костного мозга под местной анестезией из крыла подвздошной кости. Методом магнитной сепарации производили очистку клеток, выделение изолированной фракции CD 133+ клеток.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM с использованием пакета статистических программ STATISTICA фирмы StatSoft, Inc., (США) BIOSTAT версии 3,03 фирмы Mc Graw-Hill, Inc (США).

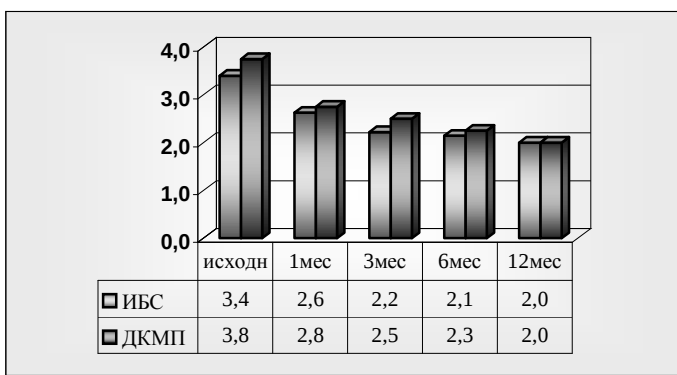
Результаты исследования

Все 22 пациента находились под динамическим наблюдением и им было проведено комплексное обследование в различные сроки после операции. Через 1 месяц после вмешательства были обследованы все больные, в 3 месяца – 21, в 6 месяцев – 18, и в 12 месяцев – 16 человек.

Из 22 пациентов исходно 9 (41%) находились в III ФК и 13 (59%) в IV ФК сердечной недостаточности по NYHA. В послеоперационном периоде у большинства пациентов (68%) отмечается переход в более благоприятный ФК СН (по NYHA).

После операции улучшение в функциональном классе наблюдается как у пациентов с ИБС, так и у больных с ДКМП. Так средний ФК исходно составил: в группе ИБС – $3,4 \pm 0,5$, в группе ДКМП – $3,75 \pm 0,45$; после операции достоверно уменьшился и составил при обследовании в отдаленном периоде (к 1 году): в группе ИБС – $2,0 \pm 0,6$, в группе ДКМП – $2,0 \pm 0,4$ (рисунок 2).

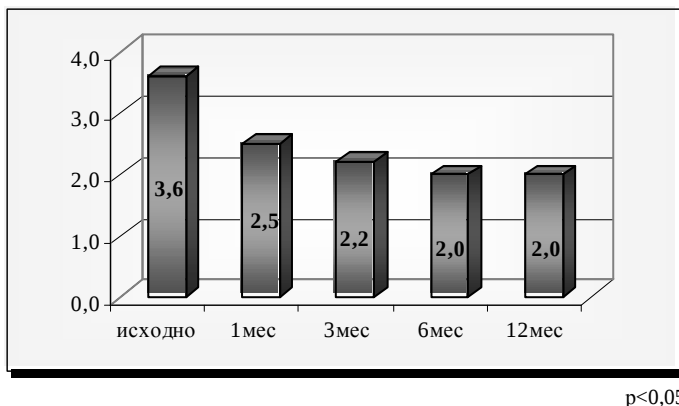
Рисунок 2. Динамика среднего функционального класса СН (по NYHA) у больных ИБС и ДКМП



$p < 0,05$

У больных ИБС значительно снизился функциональный класс стенокардии (CCS), динамика представлена на рисунке 3.

Рисунок 3. *Динамика среднего функционального класса стенокардии у больных ИБС*

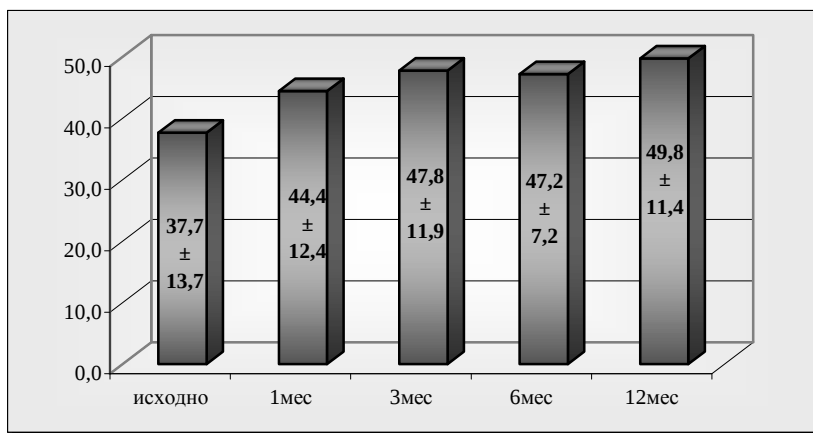


Динамика сократительной функции ЛЖ после операции

У всех больных отмечался достоверный прирост ФВ в отдаленные сроки после операции (более 2 месяцев). Средняя ФВ ЛЖ в группе ИБС исходно составила $37,7 \pm 13,7\%$ (17-52), после операции – $49,8 \pm 11,4\%$ (35-66); в группе ДКМП до операции – $28,4 \pm 7,2$ (20-46) и после операции – $38,1 \pm 8,5$ (27-51) (рисунок 4,5).

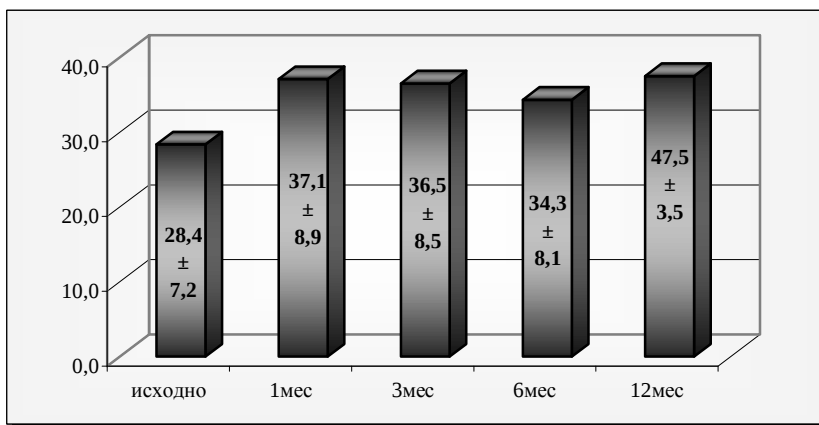
При сравнении до и послеоперационных объемных показателей ЛЖ выявлено достоверное уменьшение КДО и КСО ЛЖ в обеих группах. В группе пациентов с ИБС до операции КДО составил $262,0 \pm 53,2$ (122-335) мл/м², КСО – $173 \pm 69,5$ (55-279) мл/м², а к 1 году после операции $207,4 \pm 40,5$ (97-253) мл/м² и $114,2 \pm 43,5$ (47-222) мл/м² соответственно. У больных ДКМП КДО и КСО в различные сроки после вмешательства так же достоверно уменьшались по сравнению с исходными значениями: КДО $296,3 \pm 56,2$ (186-394) мл/м² против $222,7 \pm 49,1$ (187-257) мл/м²; КСО $214,8 \pm 51,4$ (116-289) мл/м² против $143,7 \pm 38,2$ (99-170) мл/м².

Рисунок 4. Динамика общей фракции выброса ЛЖ у больных ИБС



$p < 0,05$

Рисунок 5. Динамика общей фракции выброса ЛЖ у больных ДКМП

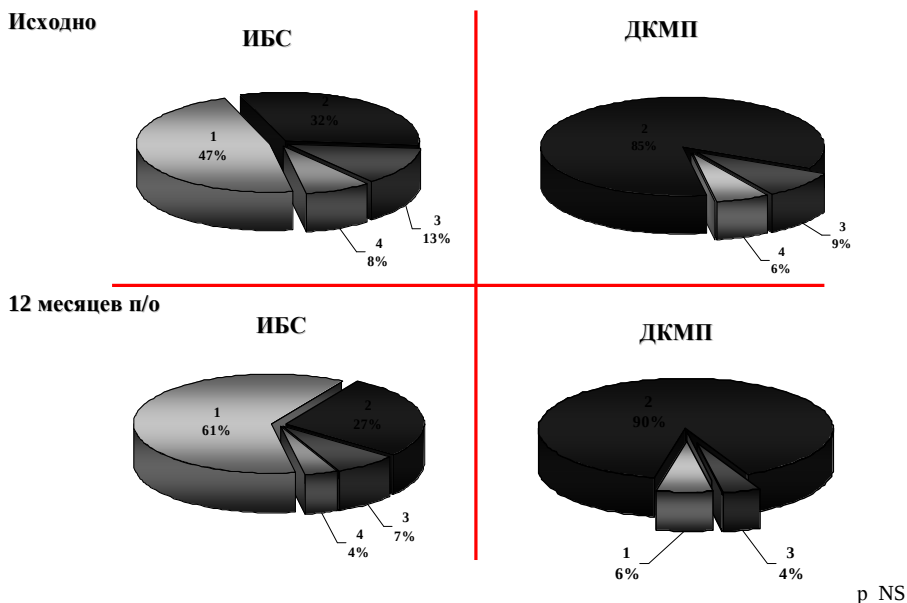


$p < 0,05$

Анализ посегментарной сократимости по данным Эхо-КГ показал, что и у больных ИБС и ДКМП отмечается положительная динамика к 1 году после клеточной кардиомиопластики (ККМП). У больных ИБС количество нормокинетических сегментов увеличилось

на 14%. У пациентов с ДКМП через 1 год после процедуры ККМП отмечали уменьшение количества сегментов со значительным гипокинезом, акинетичных сегментов не наблюдали, нормокинетичные сегменты составили 6% – улучшение сократимости исходно умеренно гипокинетичных сегментов (рисунок 6).

Рисунок 6. Динамика посегментарной сократимости по данным Эхо-КГ (1 – нормокинез, 2 – умеренный гипокинез, 3 – выраженный гипокинез, 4 – акинез)



Таким образом, у обследованных нами пациентов наблюдается положительная динамика в плане улучшения сократимости миокарда левого желудочка (в сроки от 2 месяцев и более). Менее выражена данная тенденция у пациентов ДКМП в связи с более тяжелым исходным состоянием сократимости миокарда у этих больных.

Результаты оценки перфузии миокарда ЛЖ

Для изучения изменения перфузии миокарда оперированных больных, нами был проведен анализ изменения перфузии миокарда у наших пациентов по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -тетрофосмином. Все сегменты в обеих группах пациентов были подразделены на 2 подгруппы: *леченные* (согласно зонам миокарда, в которые были введены аутологичные клетки-предшественники CD 133+), *нелеченные*. Сначала мы проанализировали средние показатели накопления РФП (%) в каждой группе без разделения их по степени исходного нарушения перфузии.

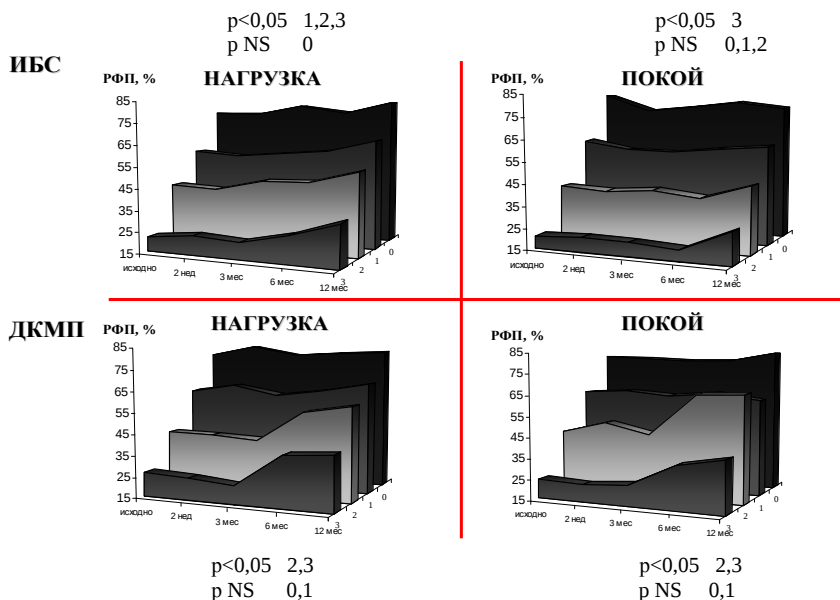
Так в леченных сегментах у пациентов ИБС отмечается достоверное увеличение накопления РФП (прирост от 10% и более) на нагрузке в поздние сроки после операции (к 1 году). В покое мы не наблюдали достоверных изменений перфузии миокарда в этих зонах. У пациентов ДКМП на нагрузке также наблюдался достоверный прирост перфузии в отдаленном постоперационном периоде (прирост накопления РФП в сроки к 1 году). Изменений перфузии в покое не отмечали. Результаты исследования нелеченных сегментов показали, что для них характерно отсутствие каких-либо существенных изменений в динамике.

Для того, чтобы понять в каких именно сегментах происходили изменения, и с чем это было связано, следующим этапом мы решили проанализировать сегментарную оценку накопления РФП в зависимости от исходного состояния миокарда по степени дооперационного нарушения перфузии (0->75%, 1-51-74%, 2-30-50%, 3-<30%).

В группах больных и ИБС, и ДКМП при нагрузке наибольший достоверный прирост накопления РФП наблюдался после операции в сегментах с исходно сниженной перфузией и отсутствовал в сегментах с исходно нормальным накоплением РФП.

Исследования в покое в группах пациентов с ИБС и ДКМП не выявили достоверных изменений перфузии в течение года по сравнению с исходным уровнем. Однако, в подгруппах с исходно выраженным снижением накопления РФП получено достоверное улучшение постоперационных показателей в сравнении с дооперационными в отдалённом сроке.

Рисунок 7. Показатели накопления РФП (%) исходно и в различные сроки после операции у больных ИБС и ДКМП в леченных сегментах(0 - >75%, 1 – 51-74%, 2 – 30-50%, 3 - <30%)



При нагрузке в нелеченных сегментах не отмечалось достоверного увеличения накопления РФП ни в группе больных ИБС, ни в группе пациентов с ДКМП. В покое изменения перфузии в обеих группах были также не существенны.

Таким образом, в результате сегментарной оценки перфузии были выявлены следующие тенденции в динамике накопления РФП:

1. Достоверное улучшение перфузии (увеличение накопления РФП) после операции определяется у больных ИБС и ДКМП в леченных сегментах с исходно сниженным накоплением (от 74 до 10%) при нагрузке и в покое.
2. В основном прирост накопления РФП после операции в леченных сегментах с исходно сниженным накоплением отмечается в сроки от 6 месяцев до 1 года. Мы склонны объяснять эту тенденцию к улучшению перфузии миокарда в течение года выраженным влиянием неоангиогенеза.

3. Отсутствие существенных изменений у пациентов обеих групп в подгруппе с исходно нормальным накоплением РФП.
4. В нелеченных сегментах у наших пациентов не отмечается никаких достоверных изменений. Цифры накопления РФП в них, в течение года, незначительно колеблются вокруг исходных дооперационных, прироста числа нормокинетических сегментов не выявляется.

Оценка перфузии в зависимости от способа введения аутологичных клеток-предшественников CD 133+

Для оценки клинической эффективности клеточной кардиомиопластики в зависимости от способа введения аутологичных клеток-предшественников CD 133+ (интракоронарно или интрамиокардиально) мы провели оценку перфузии миокарда в динамике после операции у 6 больных с изолированным интракоронарным способом введения CD 133+ (*группа 1*) и у 4 пациентов при изолированном интрамиокардиальном транскатеторном способе доставки клеточного материала (*группа 2*).

Всего у данной группы пациентов было проанализировано 200 миокардиальных сегментов, из которых леченных – 104, нелеченных – 96 .

Для анализа эффективности того или иного способа введения клеток использовали интегральный показатель прироста накопления РФП к году после операции относительно исходного уровня.

В леченных сегментах, при интрамиокардиальном способе введения накопление РФП достоверно увеличивалось на нагрузке в сегментах с умеренным, значительным и выраженным снижением перфузии в среднем на 20% относительно исходного уровня. В сегментах с исходно нормальной перфузией достоверных изменений выявлено не было.

При интракоронарном способе введения накопление РФП также увеличивалось, но ни в одном сегменте не было выявлено достоверной разницы изменения перфузии ни на нагрузке, ни в покое. Прирост накопления РФП не превышал в среднем 10% (таблица 2).

В нелеченных сегментах достоверной и выраженной разницы в показателях накопления РФП, в исходно нормально перфузируемых сегментах и в сегментах с различными типами нарушения перфузии

до операции и в зависимости от способа введения CD 133+ выявлено не было ни на нагрузке, ни в покое.

Таблица 2.

**Прирост накопления РФП (%) к году после операции
в зависимости от метода введения аутологичных
клеток- предшественников CD 133+
в леченных сегментах (0 - >75%, 1 – 51-74%, 2 – 30-50%, 3 - <30%)**

	Прирост накопления РФП, % к 1 году п/о			
	<i>0</i> <i>Более 74 %</i>	<i>1</i> <i>50 - 74%</i>	<i>2</i> <i>30 - 49%</i>	<i>3</i> <i>Менее 30%</i>
ИЗОЛИРОВАННО ИНТРАКОРОНАРНО				
N	9	26	16	13
нагрузка	6,3 ± 1,8	4,5±1,3	12,6±4,3	6,9±3,7
N	12	26	14	12
покой	0,8 ± 1,4	0,9±1,2	0,5±2,1	1,0±0,8
ИЗОЛИРОВАННО ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНО				
N	3	18	12	7
нагрузка	8,4±3,2	22,8±7,8*	19,4±2,1*	18,4±2,8*
N	7	21	7	5
покой	4,3±2,1	13,5±5,8*	10,2±2,3*	8,5±2,1*

N – количество «леченных» сегментов

*p<0,05

Таким образом, как свидетельствуют наши данные, после изолированного использования метода клеточной кардиомиопластики:

1. В большинстве случаев перфузия миокарда улучшается при интрамиокардиальном введении аутологичных клеток-предшественников CD 133+ .
2. Достоверное улучшение перфузии отмечается в леченных сегментах с исходно умеренным и значительным снижением перфузии к 1 году после интрамиокардиального введения. Перфузия миокарда увеличивается, но достоверно не

изменяется при интракоронарном способе введения CD 133+. В нелеченных сегментах перфузия после клеточной кардиомиопластики не улучшается.

3. Поскольку достоверное улучшение перфузии отмечается в большей степени при нагрузке, очевидно, клеточная кардиомиопластика способствует повышению коронарного резерва за счет ангиогенеза.

Оценка качества жизни пациентов

Изучение качества жизни больных с тяжелой СН до и после операции служит дополнительным критерием эффективности процедуры трансплантации аутологичных клеток-предшественников CD 133+. Наиболее простым, удобным и информативным для оценки качества жизни пациентов является опросник по качеству жизни SF – 36.

Всем пациентам было предложено ответить на вопросы опросника качества жизни SF 36 до операции и при обследовании в различные сроки после нее. На основе проведенных исследований было выявлено, что качество жизни пациентов ИБС и ДКМП после лечения с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ достоверно улучшилось по всем шкалам опросника SF – 36. При анализе результатов было установлено, что достоверное улучшение качества жизни наблюдается уже спустя 3 месяца после вмешательства и постепенно возрастает к 1 году в сравнении с исходными значениями. По нашему мнению проведение мониторинга физического, психического и социального состояния больных с сердечной недостаточностью с использованием опросников для оценки качества жизни и получение соответствующих количественных показателей дают возможность врачу более тщательно организовать наблюдение за пациентами после клеточной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Результаты использования костно-мозговых аутологичных клеток-предшественников CD 133+ у больных с ишемической болезнью сердца и идиопатической ДКМП продемонстрировали безопасность процедуры клеточной «кардиомиопластики»

2. После клеточной «кардиомиопластики» с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ достоверно улучшается перфузия миокарда на нагрузке начиная с 6 месяцев после вмешательства в «леченных» сегментах с исходно умеренным, значительным и выраженным снижением перфузии. В «нелеченных» сегментах перфузия после клеточной «кардиомиопластики» не меняется
3. После изолированного интрамиокардиального введения аутологичных клеток-предшественников CD 133+ отмечается достоверное улучшение перфузии в «леченных» сегментах с исходно умеренным и значительным снижением перфузии, по сравнению с интракоронарным способом введения
4. Улучшение локальной и глобальной сократимости миокарда, клинических и гемодинамических показателей после введения аутологичных клеток-предшественников CD 133+ возможно свидетельствует о стимуляции регенераторных процессов в кардиомиоцитах как при ишемической, так и при дилатационной кардиомиопатии
5. Введение аутологичных стволовых клеток – предшественников (CD 133+) достоверно улучшает качество жизни больных с сердечной недостаточностью

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Продемонстрированная безопасность и клиническая эффективность клеточной «кардиомиопластики» с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ позволяет рекомендовать её использование в качестве выбора метода лечения у пациентов по следующим показаниям:
 - наличие ХСН III – IV ФК по NYHA (ишемического и идиопатического генеза);
 - невозможность выполнить адекватную операцию прямой реваскуляризации миокарда и/или транскатетерную баллонную ангиопластику у пациентов с ИБС
 - наличие жизнеспособного миокарда по данным ОФЭКТ, ПЭТ.

2. Наиболее предпочтительным следует рассматривать интрамиокардиальный способ введения стволовых клеток-предшественников CD 133+ в соответствующую зону миокарда как во время операции на открытом сердце, так и при транскатетерном методе
3. Клеточная «кардиомиопластика» с помощью аутологичных клеток-предшественников CD 133+ осуществима как изолированно, так и в сочетании с другими видами хирургических операций (АКШ, транслюминальной баллонной ангиопластики, коррекцией клапанной патологии)

Список опубликованных работ по теме диссертации

- 1) Возможности использования генных и клеточных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Л.А. Бокерия, Г.П. Георгиев, Е.З. Голухова и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, «Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца» Том 5, № 3, март 2004 г., с. 19-38.
- 2) Генные и клеточные технологии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (опыт Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН). Л.А. Бокерия, Г.П. Георгиев, Е.З. Голухова и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, «Сердечно-сосудистые заболевания. Проблемы трансплантологии» Том 5, № 7, июль 2004 г., с.70-91.
- 3) Gene and cell therapy of cardiovascular diseases: Clinical experience. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Aslanidi I.P. et al. // Theses of presentations Scientific and practical conference “Scientific and Technological Complex of Moscow and Investment Priorities” 20-22 October 2004 pp. 17-19.
- 4) Возможности клеточных технологий при лечении сердечной недостаточности у больных с ИБС. Бокерия Л.А., Еремеева М.В., Волковская И.В., Голухова Е.З.. // В сборнике: «VII-й ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых». – Тезисы. – Москва, июнь 2003 г. – стр. 181.
- 5) Новые перспективы в лечении больных с ишемической кардиомиопатией. Бокерия Л. А., Еремеева М.В., Голухова Е.З., Какучая Т.Т., Волковская И.В. // Тезисы доклада на 9-м ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» Том 4, № 11, Москва, ноябрь 2003 г.С.236.
- 6) Опыт использования аутологичных клеток-предшественников (CD133+) при лечении ишемической болезни сердца и дилатационной кардиомиопатии. Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, М.В. Еремеева, И.П. Асланиди, М.Н. Вахромеева, А.Ф. Клюева, И.В. Шурупова, И.В.Волковская. // Тезисы доклада на VIII-й ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» Том 5, № 5, май 2004 г.С.310.

- 7) Опыт использования аутологичных клеток-предшественников (CD133+) у больных с ИБС и ДКМП. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Еремеева М.В. и др. // Тезисы доклада на 10-м ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» Том 5, № 11, Москва, ноябрь 2004 г. С.327.
- 8) Cell therapy by mesenchymal stem cells (CD133+) in advanced coronary artery disease and dilative cardiomyopathy: clinical experience M.V. Eremeeva, E.Z. Golukhova, L.A. Bockeria, I.V. Volkovskaya et al. // Abstracts. 15 World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. Vilnius, Lithuania – June 19-23, 2005 . The journal of Cardiovascular surgery. Volume 46, suppl. 1 to No 3, p. 120.
- 9) Stem cells (CD 133+) therapy in advanced coronary artery disease and dilative cardiomyopathy: Clinical experience. Eremeeva M.V, Golukhova E.Z., Volkovskaya I.V. et al. // Abstracts. 12th International LDD&R Local Drug Delivery meeting and cardiovascular courses on revascularization & molecular strategies. Geneva, Switzerland. February 2-4, 2006. Page 102.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КА	– коронарная артерия
КВГ	– коронаровентрикулография
КДО	– конечный диастолический объем
КСО	– конечный систолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛКА	– левая коронарная артерия
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	– позитронная эмиссионная томография
РФП	– радиофармпрепарат
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиография
Эхо-КГ	– эхокардиография

