

ГРИГОРЯН МАРИЯ РАФАЕЛОВНА

***Возможность применения
моноклеарных клеток костного мозга
в комплексной терапии сердечной
недостаточности у больных ИБС***

14.00.06 – Кардиология

14.00.44 – Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2007

Диссертационная работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Академик РАМН, профессор

Л.А. Бокерия

Доктор медицинских наук

С.Т. Мацкеплишвили

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор,

Член-корр. РАМН

Юрий Владимирович Белов

Доктор медицинских наук,

профессор

Генрих Иосифович Кассирский

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава

Защита диссертации состоится «____»_____ 2007 года в «____» часов на заседании Диссертационного Совета Д.001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублевское шоссе 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «____»_____ 2007 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Д. Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. С медицинской точки зрения, всю историю человечества можно разделить на эпохи, отличительными чертами которых являлись «главные» заболевания, часто определявшие направления развития, а порой и судьбы целых народов и государств. Какой же «основной диагноз» будет поставлен первой половине XXI века? Безусловно, ведущими претендентами на этот «титул» являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Наиболее частой причиной развития ХСН является потеря критического количества кардиомиоцитов вследствие ишемического повреждения миокарда ИБС, что, в свою очередь, приводит к необратимому нарушению функции сердца (Бокерия Л.А. и соавт., 2001; Cleland J. et al., 1999). До 70% мужчин и 63% женщин с диагнозом ХСН умирают в течение 6 лет после появления первых клинических признаков заболевания, причем до половины всех смертельных исходов приходится уже на первый год болезни (Kannel W. et al. 1991).

Достигнутый предел в эксплуатации современных методов лечения болезней сердца и сосудов вновь вернул к жизни давнюю мечту кардиологов – создание регенеративной терапии. Ключевую роль в этом направлении должны играть так называемые стволовые клетки (Беленков Ю.Н. и соавт., 2003; Бокерия Л.А., 2003). Использование стволовых клеток – это новое направление медицины, которое потенциально способно перевернуть традиционное представление о возможностях лечения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Наиболее изученным источником стволовых клеток человека является костный мозг. Стволовые клетки костного мозга (СККМ) обладают важными преимуществами: возможностью аутологичного использования, мультипотентностью, дифференцируясь в условиях *in vitro* и *in vivo* в

различные клетки мезенхимального происхождения (фибробласты, хондроциты, а также кардиомиоциты). Полагают, что регенерация органов, содержащих клетки и ткани мезенхимального происхождения, имеет общий биологический механизм (Шумаков В.И., 2003).

На сегодняшний день получены значимые результаты фундаментальных и прикладных исследований, адаптированных для восстановительной и заместительной терапии. Однако большая часть из них касается применения стволовых клеток в терапии ИБС, включая пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда) и ишемией нижних конечностей. В то же время, практически отсутствуют данные о возможности трансплантации аутологичных клеток для лечения сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца. При этом, как стимуляция ангиогенеза и неомиогенеза, так и плеiotропные эффекты клеточной терапии позволяют предполагать благоприятный эффект от их трансплантации в данной тяжелой категории больных.

В связи с этим, **целью исследования** явилось изучение возможностей использования аутологичных стволовых клеток костного мозга в комплексной терапии сердечной недостаточности у больных с ИБС.

Задачи исследования:

1. Определить показания к применению моноклеарных клеток костного мозга в комплексной терапии сердечной недостаточности у больных с ИБС.
2. Изучить динамику перфузии и сократительной способности миокарда под влиянием терапии моноклеарными клетками костного мозга.
3. Оценить ближайшие и отдаленные результаты использования стволовых клеток в комплексной терапии сердечной недостаточности у больных с ИБС.

Работа выполнена в клинко-диагностическом отделении (руководитель – д.м.н., проф., член-корр. РАМН Ю.И. Бузиашвили), отделении

рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов (руководитель – д.м.н., проф. член-корр. РАМН Б.Г.Алесян), отделении рентгенохирургических и физиологических методов исследования и лечения с апробацией новейших технологий (руководитель – к.м.н. Н.А.Чигогидзе).

Научная новизна исследования: В диссертации подведены первые итоги по оценке возможности, безопасности, эффективности и дальнейшей целесообразности лечения аутологичными стволовыми клетками костного мозга (моноклеарная фракция) в одной из наиболее тяжелых категорий больных с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью.

Подобных исследований в отечественной литературе не представлено. Зарубежный опыт ограничивается небольшим количеством публикаций, посвященных этому вопросу.

Практическая значимость: На основании полученных результатов показано, что забор клеточного материала и сама процедура трансплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга (интракоронарный доступ) являются безопасными и хорошо переносимыми методами.

Несомненным практическим достижением данной работы можно считать научно доказанный положительный клинический эффект интракоронарного введения стволовых клеток костного мозга в тяжелой категории больных, заключающийся как в уменьшении проявлений стенокардии, так и в регрессе признаков сердечной недостаточности через год после клеточной терапии. Позитивная динамика в субъективных ощущениях пациентов подтверждается целым спектром параметров неинвазивного обследования: улучшение общей сократительной способности миокарда (при ЭхоКГ в покое), повышение толерантности к физической нагрузке (при стресс-ЭхоКГ с тредмил-тестом), изменение качественного соотношения зон асинергии миокарда за счет появления новых жизнеспособных участков (при стресс-ЭхоКГ с добутамином), улучшение сегментарной систолической

функции ЛЖ (при тканевом доплер-ЭхоКГ исследовании), а так же повышение перфузии миокарда (при контрастной ЭхоКГ).

Положения, выносимые на защиту: Показаниями к применению моноклеарных клеток костного мозга являются: сердечная недостаточность высоко функционального класса на фоне оптимальной медикаментозной терапии при отсутствии возможности хирургического лечения, наличие больших зон постинфарктного кардиосклероза.

Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга является безопасной и хорошо переносимой процедурой в группе больных ИБС и сердечной недостаточностью в виду отсутствия осложнений при заборе костного мозга и введения клеточного материала

Клеточная терапия аутологичными стволовыми клетками костного мозга является высокоэффективным методом лечения в неоперабельной группе пациентов с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью. Положительный клинический результат заключается в переходе в более благоприятный функциональный класс стенокардии и в уменьшении симптомов сердечной недостаточности через год после клеточной терапии. При этом в группе пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства, эффект клеточной терапии выражен меньше.

Терапия моноклеарными клетками костного мозга приводит к улучшению перфузии миокарда в регионе клеточной терапии по данным контрастной ЭхоКГ, при этом увеличение перфузии происходит независимо от проведения эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Также отмечается улучшение сегментарной сократительной функции миокарда по данным тканевой доплер-ЭхоКГ в зонах клеточной терапии, выражающееся в повышении максимальной систолической скорости.

Реализация результатов работы. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Их можно рекомендовать к

использованию в других кардиохирургических и кардиологических центрах, специализированных отделениях многопрофильных больниц РФ.

Апробация диссертационного материала. Материалы диссертации доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2005), на XI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2005), на X ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН со Всероссийской конференцией молодых учёных (Москва, 2006); на объединенной научной конференции НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 15 июня 2006).

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 статья в центральной печати.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 30 отечественных и 110 иностранных источников. Работа содержит 18 таблиц, 21 диаграмму и рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

В исследование включены результаты диагностики и лечения 32 пациентов (все мужчины), госпитализированных в клинико-диагностическое отделение НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в период с января 2003 года по февраль 2006 года в возрасте $55,8 \pm 1,9$ лет (от 43 до 70 лет).

Пациенты, направленные на клеточную терапию, были разделены на 2 группы: 1 группу составили 16 (50%) больных с сердечной недостаточностью на фоне ИБС, которым стволовые клетки вводились в коронарную артерию, кровоснабжающую зону перенесенного ИМ после ее ангиопластики и стентирования; 2 группу – 16 (50%) больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью, которым стволовые клетки вводились в коронарную

артерию, кровоснабжающую область миокарда с достоверным наличием жизнеспособности по данным неинвазивной диагностики (стресс-ЭхоКГ с малыми дозами добутамина).

ИБС и СН диагностировали на основании клинической картины, данных анамнеза и клинико-инструментальных методов обследования. В первой группе стенокардия напряжения III-IV ФК имела у 13 (81,2%) больных, стенокардия напряжения II ФК – в 1 (6,25%) случае, безболевая форма ишемии была зафиксирована у 2 (12,5%) пациентов (средний ФК стенокардии составил $2,9 \pm 0,22$), табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	1 группа (n=16)	2 группа (n=16)	p
Факторы риска			
Возраст	$55,87 \pm 2,21$	$55,81 \pm 1,91$	0,93
Наследственность	11 (68,7%)	10 (62,5%)	0,71
Артериальная гипертензия	12 (75%)	15 (93,7%)	0,15
Холестерин	10 (62,5%)	14 (87,5%)	0,11
Сахарный диабет	5 (31,2%)	7 (43,7%)	0,4
Курение	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0,16
Стенокардия			
I ФК	0 (0%)	0 (0%)	
II ФК	1 (6,25%)	5 (31,25%)	0,08
III ФК	7 (43,7%)	4 (25%)	0,13
IV ФК	6 (37,5%)	7 (43,75%)	0,7
Сердечная недостаточность			
I ФК	1 (6,25%)	4 (25%)	0,04
II ФК	7 (43,7%)	5 (31,2%)	0,4
III ФК	7 (43,7%)	7 (43,7%)	1
IV ФК	1 (6,25%)	0 (0%)	

Во второй группе стенокардия напряжения III-IV ФК отмечалась у 11 (68,75%), I-II ФК – у 5 (31,25%) пациентов (средний ФК стенокардии составил $3,1 \pm 0,22$).

Сердечная недостаточность III-IV ФК в первой группе диагностирована у 8 (50%), I-II ФК – также у 8 (50%) больных (средний ФК СН составил $3,2 \pm 0,41$). Во второй группе СН III-IV ФК имела место у 7 (43,7%) пациентов, I-II ФК – у 9 (56,2%), средний ФК СН составил $3,1 \pm 0,38$.

В анамнезе инфаркт миокарда перенесли по 15 (93,7%) пациентов в каждой из групп. Инфаркт миокарда осложнился развитием аневризмы ЛЖ у 4 (25%) и у 10 (62,5%) больных в 1 и во 2 группах соответственно.

Мультифокальный атеросклероз отмечался у 6 (37,5%) пациентов 1 группы, из них поражение брахиоцефальных артерий у 2 (12,5%) больных, артерий нижних конечностей у 4 (25%). Во второй группе признаки мультифокального атеросклероза имелись у 11 (68,7%) больных, с вовлечением в процесс брахиоцефальных артерий в 8 (50%) случаях, артерий нижних конечностей – в 3 (18,7%).

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, электрокардиография в 12 стандартных отведениях, эхокардиография в покое, стресс-эхокардиография (с тредмил-тестом, проба с добутамином), контрастная эхокардиография, тканевая доплер-эхокардиография, селективная коронарография исходно и через год после введения стволовых клеток.

После исходно проведенного комплекса диагностических мероприятий все пациенты подверглись процедуре трансплантации моноклеарной фракции аутологичного костного мозга.

Забор клеточного материала производился посредством пункции крыла подвздошной кости с аспирацией ≈ 40 мл костного мозга в гепаринизированном фосфатном буфере. После сепарации моноклеарной фракции с последующим выделением стволовых клеток на 4%

желатинполисукцинате и двукратной промывке в растворе Хенкса, полученные клетки хранились в гепаринизированном фосфатном буфере с добавлением аутологичной плазмы. Среднее время от получения аспирата костного мозга до введения клеточного материала составляло $117,3 \pm 12,5$ мин (от 102 до 124 мин). Применялся интракоронарный путь введения клеточного материала, позволяющий пересадить клетки в миокард более безопасно и равномерно. Для этого катетер, использующийся при коронарной ангиографии подводился к устью правой и/или левой коронарной артерии и затем проводилась инфузия препарата.

Забор и выделение моноклеарной фракции протекал без осложнений у всех пациентов. В 2-х случаях потребовалась повторная пункция подвздошной кости в связи с недостаточным количеством аспирата. Введение клеточного материала не сопровождалось нежелательными проявлениями: повышением температуры, кровотечениями в области пункции, несмотря на получение большинством (93%) пациентов антиагрегантной терапии. За весь период наблюдения не отмечалось нарушений ритма и проводимости сердца.

Результаты исследования

Из 16 больных 1 группы стентирование ствола ЛКА было проведено у 1 (6,25%) пациента, стентирование ПМЖВ – у 12 (75%), ДВ – у 2 (12,5%), ОВ – у 6 (37,5%), ВТК – у 2 (12,5%), ПКА – у 7 (43,7%), ЗМЖВ и ЗБВ – у 2 (12,5%) больных. Стволовые клетки костного мозга были введены в систему ЛКА в 11 (68,7%) случаях, в ПКА – в 8 (50%). Из них 3 (18,7%) в систему и ЛКА и ПКА.

Во 2-й группе моноклеарная фракция костного мозга была введена в систему ЛКА и ПКА 6 (37,5%) пациентам, в систему ЛКА – 9 (56,2%) больным, 1 (6,25%) пациенту в систему ПКА.

Через 12 месяцев после интракоронарного введения стволовых клеток костного мозга были повторно обследованы 15 (46,8%) пациентов: 7 (43,7%)

больных из 1 группы и 8 (53,3%) – из 2 группы. Все повторно обследованные пациенты отмечают улучшение клинического состояния.

Исходно в 1 группе стенокардия напряжения III ФК наблюдалось у 5 (71,4%) больных, IV ФК – у 2 (28,5%) пациентов (средний ФК стенокардии составил $2,9 \pm 0,22$). После проведения стентирования и введения стволовых клеток функциональный класс стенокардии снизился до I ФК у 4 (57,1%) больных, II ФК был диагностирован у 3 (42,8%) пациентов (средний ФК стенокардии составил $2,1 \pm 0,26$, $p < 0,05$).

Схожая тенденция наблюдалась и в отношении функционального класса (NYHA) сердечной недостаточности, хотя достоверных изменений мы не выявили. Исходно сердечная недостаточность II функционального класса наблюдалось у 3 (42,8%) больных, III ФК – у 2 (28,6%), IV ФК – у 2 (28,6%) пациентов (средний ФК СН составил $3,2 \pm 0,41$). После стентирования и введения стволовых клеток к I ФК относилось 2 (28,6%) больных, ко II ФК – 4 (57,1%); у 1 (14,3%) пациента осталась сердечная недостаточность III ФК (средний ФК СН составил $2,8 \pm 0,3$, $p = \text{НД}$), табл. 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов 1 группы до и после клеточной терапии

Показатели	исходно	Стентирование + Стволовые клетки
Стенокардия		
I ФК	0 (0%)	4 (57,14%)
II ФК	0 (0%)	3 (42,8%)
III ФК	5 (71,4%)	0 (0%)
IV ФК	2 (28,57%)	0 (0%)
Сердечная недостаточность		
I ФК	0 (0%)	2 (28,57%)
II ФК	3 (42,85%)	4 (57,1%)
III ФК	2 (28,6%)	1 (14,3%)
IV ФК	2 (28,6%)	0 (0%)

Для удобства оценки эхокардиографических данных сегменты ЛЖ были условно объединены в переднюю, заднюю и боковую области. Передняя область включала переднюю стенку и передне-перегородочные сегменты МЖП; задняя – заднюю стенку и задне-перегородочные сегменты МЖП; отдельно выделялась боковая стенка ЛЖ.

Динамика объемных показателей и фракции выброса ЛЖ при эхокардиографическом исследовании представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты эхокардиографического исследования до и после терапии

	КДО	КСО	ОФВ
Исходно	201 ± 38,0	131,8 ± 31,8	34,8 ± 4,49
После лечения	196 ± 25,2	114 ± 17,5	41,8 ± 4,17

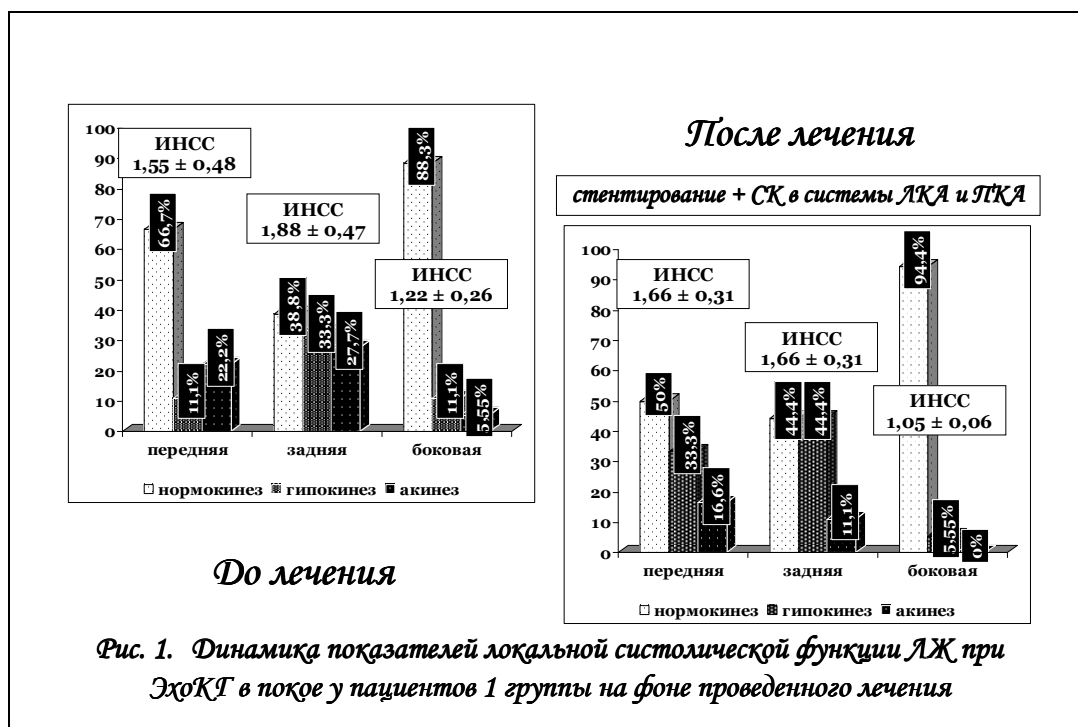
Из 7 пациентов 1 группы 3 (42,8%) стволовые клетки вводились как в систему правой, так и в систему левой коронарных артерий, а 4 (57,1%) больным – только в систему левой коронарной артерии.

Среди троих больных, которым проводилось одновременное введение стволовых клеток костного мозга в системы ЛКА и ПКА, стентирование ПМЖВ было выполнено у всех, ПКА – 2 больным, ОВ – 1 пациенту.

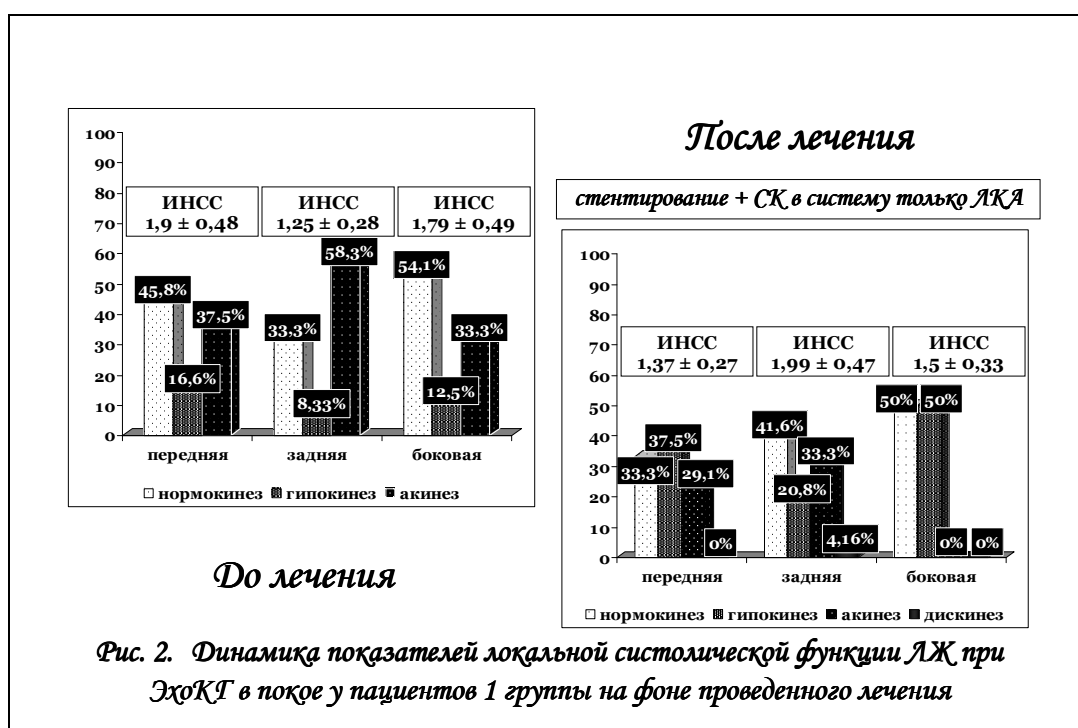
В отдаленном периоде у этих больных наблюдалось недостоверное увеличение ИНСС с $1,55 \pm 0,48$ до $1,66 \pm 0,31$ ($p = 0,4$) по передней стенке ЛЖ за счет уменьшения сегментов нормокинеза ЛЖ с 66,7% до 50%, увеличения сегментов гипокинеза ЛЖ с 11,2% до 33,3%.

По задней стенке ЛЖ отмечалось достоверное снижение ИНСС с $1,88 \pm 0,47$ до $1,66 \pm 0,31$ ($p = 0,01$) за счет уменьшения акинетичных зон ЛЖ с 27,7% до 11,1%, увеличения нормально сокращающихся сегментов ЛЖ с 38,8% до 44,4%. Аналогичная тенденция отмечалась и по боковой стенке ЛЖ: ИНСС достоверно снизился с $1,22 \pm 0,26$ до $1,05 \pm 0,01$ ($p = 0,01$) за счет увеличения

числа нормокинетичных сегментов с 88,3% до 94,4% и снижения akinетичных с 5,55% до 0% (рис. 1).



Среди 4 пациентов 1 группы, которым введение стволовых клеток проводилось в систему только ЛКА стентирование ПМЖВ выполнено у 3, ПКА – у 1, ОВ – у 2 больных.



В данной группе по передней стенке ЛЖ отмечается достоверное снижение ИНСС с $1,9 \pm 0,48$ до $1,3 \pm 0,27$ ($p = 0,0001$) за счет уменьшения количества зон акинеза с 37,5% до 29,1%. По боковой стенке ЛЖ ИНСС также достоверно снижается с $1,79 \pm 0,49$ до $1,51 \pm 0,33$ ($p = 0,0001$) за счет уменьшения акинетичных зон с 33,3% до 0%; по задней стенке ЛЖ наблюдается достоверное увеличение ИНСС с $1,25 \pm 0,28$ до $1,99 \pm 0,47$ ($p = 0,0001$) за счет появления новых зон дискинеза (4,16%), (рис. 2).

Таким образом, полученные данные убедительно доказывают улучшение сегментарной сократимости ЛЖ по передней и боковой зонам на фоне проведенной клеточной терапии в отличие от задней стенки ЛЖ, в бассейн кровоснабжения которой стволовые клетки не вводились.

Так же как и в 1 группе, у пациентов 2 группы отмечается переход в более благоприятные функциональные классы стенокардии и сердечной недостаточности, табл. 4.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов 2 группы до и после клеточной терапии

Показатели	исходно	Стволовые клетки
Стенокардия		
I ФК	0 (0%)	3 (37,5%)
II ФК	3 (37,5%)	5 (62,5%)
III ФК	2 (25%)	0 (0%)
IV ФК	3 (37,5%)	0 (0%)
Сердечная недостаточность		
I ФК	2 (25%)	4 (50%)
II ФК	3 (37,5%)	4 (50%)
III ФК	3 (37,5%)	0 (0%)
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)

Исходно из 8 больных стенокардия напряжения II ФК наблюдалась у 3 (37,5%), III ФК – у 2 (25%), IV ФК – у 3 (37,5%) пациентов (средний ФК

стенокардии составил $3,1 \pm 0,22$). Через год после проведенного лечения 3 (25%) больных относились к I ФК стенокардии, 5 (62,5%) – ко II ФК (средний ФК стенокардии составил $2,3 \pm 0,31$, $p < 0,05$).

При анализе клинических проявлений сердечной недостаточности наблюдалась схожая тенденция. Исходно СН I ФК имела место у 2 (25%) пациентов, II-III ФК – у 3 (37,5%); средний ФК СН составил $3,1 \pm 0,38$. Через год наблюдения к I и II ФК СН относилось по 4 (50%) пациента (средний ФК СН составил $1,8 \pm 0,22$, $p < 0,04$).

Улучшение общего самочувствия сопровождалось положительной динамикой показателей сократительной функции миокарда ЛЖ (ОФВ) при ультразвуковом исследовании сердца: $43,1 \pm 3,37$ и $47,0 \pm 2,90$ ($p = 0,02$) до и после лечения соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Результаты эхокардиографического исследования до и после терапии

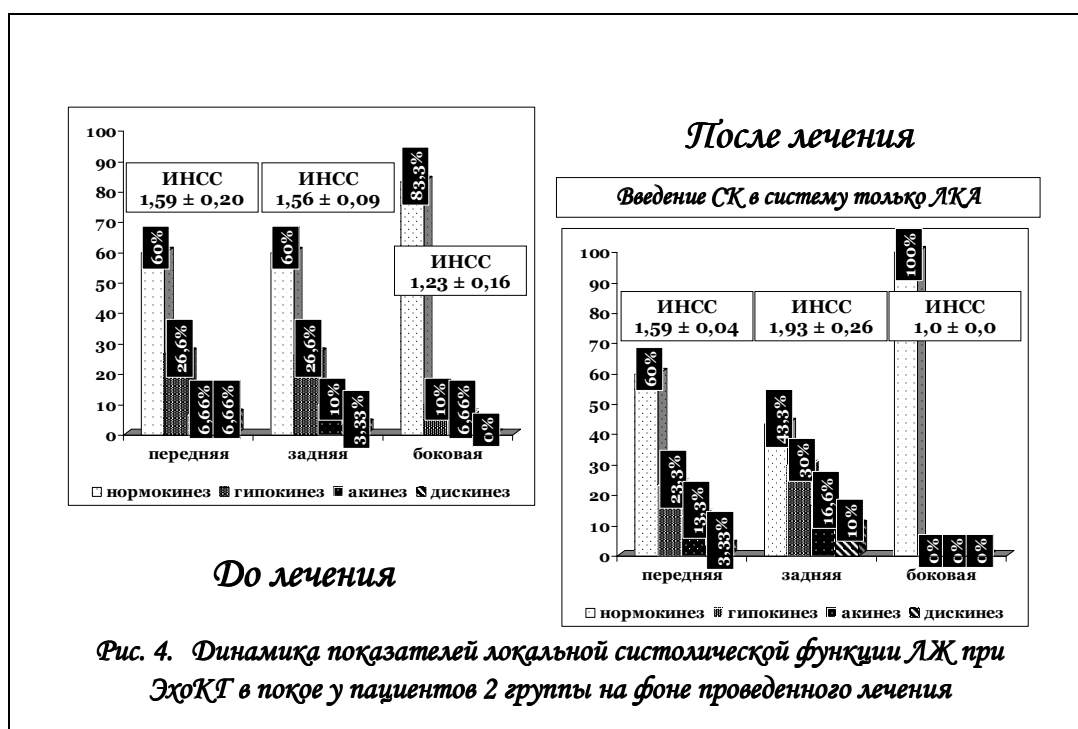
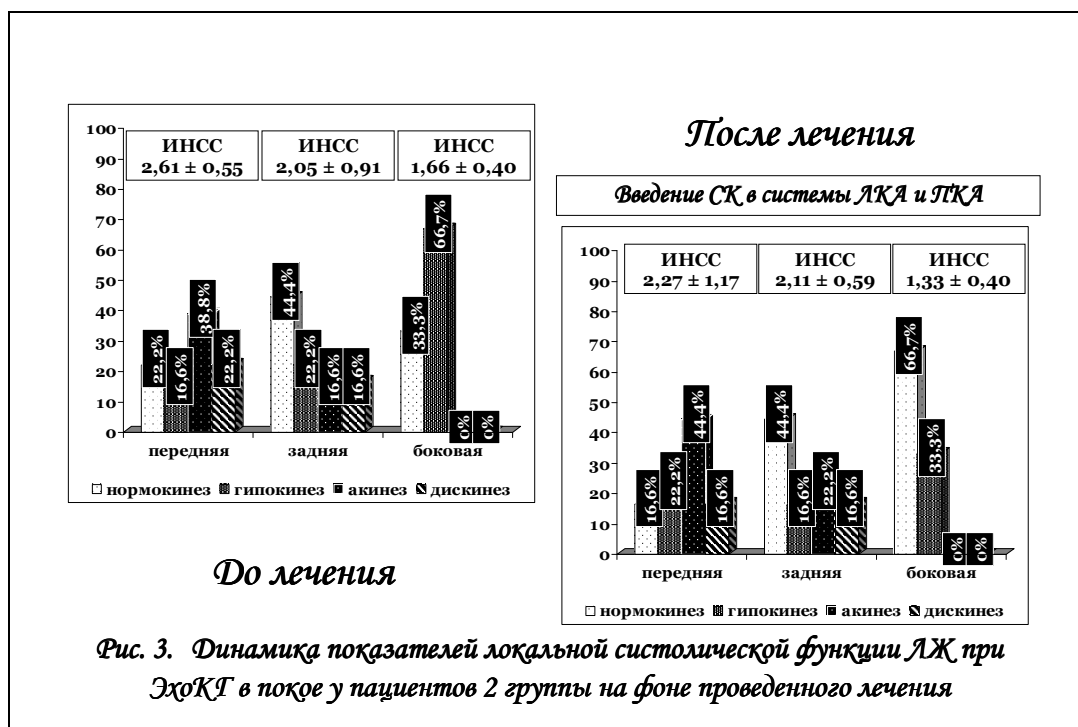
	КДО	КСО	ОФВ
Исходно	$215,8 \pm 39,5$	$124,7 \pm 27,6$	$43,1 \pm 3,37$
После лечения	$204 \pm 32,4$	$109,5 \pm 21,5$	$47,0 \pm 2,90$

Из анализируемых результатов обследования 8 пациентов 2 группы, 3 (37,5%) стволые клетки вводились в систему как левой, так и правой коронарных артерий; 5 (62,5%) – только в систему левой коронарной артерии.

Среди пациентов, которым стволые клетки вводились в системы и левой, и правой коронарных артерий отмечалось недостоверное снижение ИНСС с $2,61 \pm 0,55$ до $2,27 \pm 1,17$ ($p = 0,2$) по передней стенке ЛЖ за счет уменьшения числа дискинетичных сегментов с 22,2% до 16,6%.

По задней стенке ЛЖ ИНСС несколько увеличился с $2,05 \pm 0,91$ до $2,11 \pm 0,59$ ($p = 0,1$) за счет появления дополнительных участков акинеза (16,6% и 22,2% до и при контрольном обследовании соответственно. По боковой стенке ЛЖ наблюдалось достоверное снижение ИНСС с $1,66 \pm 0,40$ до $1,33 \pm$

0,40 ($p = 0,01$) за счет резкого увеличения зон с нормальной амплитудой колебаний (33,3% и 66,6%, до и через год наблюдения соответственно), рис. 3.



У 5 пациентов 2 группы, которым введение моноклеарной фракции костного мозга проводилось в систему только ЛКА, не наблюдалось

достоверного изменения ИНСС ($1,59 \pm 0,20$ и $1,59 \pm 0,04$ до и после лечения соответственно, $p = 0,9$). По боковой стенке ЛЖ отмечалось некоторое его снижение с $1,23 \pm 0,16$ до $1,0$ ($p = 0,2$) за счет перехода 3% гипокинетичных и 6,67% akinетичных сегментов в нормокинез. В то же время по задней стенке ЛЖ ИНСС значимо увеличился с $1,56 \pm 0,09$ до $1,93 \pm 0,26$ ($p = 0,0001$) за счет появления 10% зон дискинеза и 16,6% – зон akinеа (рис. 4).

Впервые для оценки результатов трансплантации стволовых клеток костного мозга в миокард при сердечной недостаточности у больных с ИБС применялась контрастная ЭхоКГ (контрастный препарат «SonoVue» фирмы «Bracco», Италия), позволяющая проводить одновременную оценку сократительной функции и перфузии миокарда в реальном масштабе времени.

У пациентов 1 группы, которым стволовые клетки вводились в систему ЛКА и ПКА, отмечается улучшение перфузии миокарда по задней стенке ЛЖ со снижением ИНП с $1,33 \pm 0,4$ до $1,18 \pm 0,06$ ($p = 0,12$) за счет увеличения сегментов ЛЖ (от 83,3% до 88,8%) с нормализовавшейся перфузией миокарда, появления сегментов с гипоперфузией (5,55%) в результате уменьшения числа участков с выраженной гипоперфузией (16,6% и 5,55% до и после лечения соответственно). Аналогичная динамика наблюдалась и по боковой стенке ЛЖ с достоверным снижением ИНП (с $1,78 \pm 0,95$ до $1,21 \pm 0,07$, $p = 0,01$) за счет перехода 22,2% сегментов миокарда ЛЖ с выраженной гипоперфузией и 11,1% сегментов с дефектом перфузии в зоны гипоперфузии (22,2% сегментов) и нормальной перфузии (77,8%). Однако по передней стенке ЛЖ отмечается некоторое ухудшение перфузии миокарда с увеличением ИНП (от $1,77 \pm 0,13$ до $2,1 \pm 0,08$, $p = 0,0001$) в результате уменьшения количества сегментов ЛЖ с нормальной перфузией миокарда с 61,1% до 44,4% и появления новых сегментов выраженной гипоперфузии (38,8% и 55,6% до и после лечения соответственно).

У пациентов 1 группы, которым стволовые клетки вводились в систему ЛКА перфузия достоверно улучшается по передней стенке ЛЖ со снижением

индекса перфузии с $2,29 \pm 0,37$ до $1,53 \pm 0,12$ ($p = 0,000$) за счет увеличения числа сегментов с нормо- и гипоперфузией (29,1% и 50% для нормоперфузии; 37,5% и 45,8% для гипоперфузии до и после лечения соответственно), уменьшения сегментов с выраженной гипоперфузией с 8,33% до 4,16%, а также исчезновения зон с дефектом перфузии. По задней стенке ЛЖ наблюдалось увеличение ИНП с $1,87 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,22$ ($p = 0,09$) за счет увеличения зон с выраженной гипоперфузией миокарда с 12,5% до 33,3%, хотя число сегментов с нормальной перфузией и дефектом перфузии осталось практически неизменным. По боковой стенке ЛЖ выявлены только сегменты с нормо- и гипоперфузией в результате исчезновения исходно имевшихся участков с дефектом перфузии с некоторым уменьшением ИНП до $1,5 \pm 0,33$ ($p = 0,1$).

У пациентов 2 группы, которым стволовые клетки костного мозга вводились в систему ЛКА и ПКА имелось достоверное улучшение перфузии миокарда по передней стенке ЛЖ со снижением ИНП с $1,41 \pm 0,12$ до $1,08 \pm 0,07$ ($p = 0,000$). При этом увеличилось количество сегментов с нормальной перфузией с 58,3% до 91,6% за счет уменьшения зон гипоперфузии с 41,6% до 8,3%. Похожая картина отмечена и по боковой стенке ЛЖ: ИНП снизился с 2,0 до $1,23 \pm 0,05$ ($p = 0,01$) за счет появления 75% зон с нормальной перфузией и уменьшения участков гипоперфузии миокарда (с 100% до 25%). По задней стенке ЛЖ улучшения перфузии миокарда мы не наблюдали. При этом ИНП увеличивается с $1,83 \pm 0,23$ до $2,0 \pm 0,16$ ($p = 0,04$) за счет перехода 16,6% зон с гипоперфузией в зоны с выраженной гипоперфузией, хотя и без уменьшения числа участков с нормальной перфузией (16,6%).

У пациентов 2 группы, которым стволовые клетки вводились только в систему ЛКА, отмечается улучшение перфузии миокарда ЛЖ по передней стенке за счет прироста числа сегментов с нормальной перфузией (от 37,5% до 45,8%) и уменьшением – с гипоперфузией (от 25% до 20,8%). Кроме того, увеличивается количество зон с выраженной гипоперфузией с 16,6% до 20,8% в результате уменьшения сегментов с дефектами перфузии с 20,8% до 8,3%.

При этом ИНП существенно снижается до $1,9 \pm 0,29$ ($p = 0,000$). По боковой стенке ЛЖ также наблюдается уменьшение ИНП с $1,54 \pm 0,18$ до $1,0 \pm 0,0$ ($p = 0,01$) за счет восстановления нормальной перфузии миокарда во всех сегментах. По задней стенке ЛЖ ИНП увеличивается с $1,75 \pm 0,29$ до $1,9 \pm 0,22$ ($p = 0,04$) за счет уменьшения участков с нормальной перфузией миокарда (с 50% до 37,5%) и гипоперфузии (с 37,5% до 33,3%) до и после лечения соответственно. Появление сегментов с выраженной гипоперфузией (16,6%) связано с уменьшением числа зон с дефектами перфузии с 29,1% до 12,5%.

Следовательно, по результатам контрастной ЭхоКГ определяется четкая взаимосвязь улучшения перфузии миокарда с воздействием клеточной терапии, что непосредственно согласуется как с положительной динамикой клинических проявлений заболевания, так и с данными ультразвуковой визуализации сердца, в связи с этим, на сегодняшний день данная методика может рассматриваться в качестве альтернативного метода оценки результатов регенеративной терапии.

Таким образом, проведенное исследование убедительно демонстрирует, что терапия стволовыми клетками костного мозга является революционной технологией и открывает новые перспективы для целого ряда ранее неоперабельных пациентов в связи с возможностью расширения показаний к проведению прямой реваскуляризации миокарда (АКШ и/или эндоваскулярного вмешательства).

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга является безопасной и хорошо переносимой процедурой. При этом не наблюдается осложнений при заборе костного мозга и введения клеточного материала.
2. Показаниями к применению моноклеарных клеток костного мозга являются: сердечная недостаточность высоко функционального класса на фоне оптимальной медикаментозной терапии при отсутствии возможности

хирургического лечения, наличие больших зон постинфарктного кардиосклероза.

3. Терапия моноклеарными клетками костного мозга приводит к улучшению перфузии миокарда в регионе клеточной терапии по данным контрастной ЭхоКГ, при этом увеличение перфузии происходит независимо от проведения эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Также отмечается улучшение сегментарной сократительной функции миокарда по данным тканевой доплер-ЭхоКГ в зонах клеточной терапии, выражающееся в повышении максимальной систолической скорости ($4,2 \pm 0,5$ см/сек до и $8,1 \pm 0,75$ после клеточной терапии).
4. Терапия моноклеарными клетками костного мозга приводит к выраженному снижению ФК стенокардии (в 1 группе с $2,9 \pm 0,22$ до $2,1 \pm 0,26$, $p < 0,05$; во 2 группе – с $3,1 \pm 0,22$ до $2,3 \pm 0,31$, $p < 0,05$) и СН (1 группа – с $3,2 \pm 0,41$ до $2,8 \pm 0,3$, $p = \text{НД}$; 2 группа – с $3,1 \pm 0,38$ до $1,8 \pm 0,22$, $p < 0,04$), при этом в группе пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства, эффект клеточной терапии выражен меньше. В отдаленном периоде отмечается положительный эффект проведенного лечения у большинства пациентов, в сроки наблюдения около 12 месяцев, сохраняется увеличение ФВ, сегментарной систолической скорости и перфузии миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение моноклеарных клеток костного мозга в комплексной терапии сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца должно рассматриваться в группе больных с выраженной сердечной недостаточностью, особенно при отсутствии возможности реваскуляризации миокарда. В качестве источника клеточного материала целесообразно использование пункции гребня крыла подвздошной кости.

2. Введение клеточного материала целесообразно выполнять путем интракоронарной инфузии в коронарную артерию, кровоснабжающую область миокарда с достоверным наличием жизнеспособности по данным неинвазивной диагностики (стресс-ЭхоКГ с малыми дозами добутамина).
3. При оценке эффективности клеточной терапии необходима оценка изменения перфузии миокарда и сегментарной систолической скорости миокарда скорости миокарда, при этом приоритетная роль принадлежит ЭхоКГ в силу своей неинвазивности, доступности, безопасности и возможности неоднократного использования.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.

1. Возможности использования аутологичных клеток костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью / в соавт. с Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х., Ушерзон М.Б., Бокерия Л.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2005. –№5. –С. 79-82.
2. Первый опыт применения моноклеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности у больных с ИБС / в соавт. с Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х., Ушерзон М.Б., Бурдули Т.В., Голубевым Е.П., Чередниченко М.К. // Девятая ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. –Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (приложение). –2005. –№ 3. –С. 183.
3. Трансплантация клеток костного мозга с целью регенерационной терапии ишемической болезни сердца / в соавт. с Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х., Ушерзон М.Б. // Российский национальный конгресс кардиологов «Перспективы российской кардиологии». –Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). –2005. –№ 4. –С. 44.

4. Возможность применения моноклеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца / в соавт. с Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х., Ушерзон М.Б., Бурдули Т.В., Голубевым Е.П., Чередниченко М.К. // Российский национальный конгресс кардиологов «Перспективы российской кардиологии». –Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). –2005. –№ 4. –С. 45-46.
5. Применение моноклеарных клеток костного мозга в терапии сердечной недостаточности у больных ИБС / в соавт. с Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х., Ушерзон М.Б., Бурдули Т.В., Голубевым Е.П., Чередниченко М.К. // Одиннадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. –Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (приложение). –2005. –№ 11. –С. 298.
6. Результаты лечения сердечной недостаточности аутологичными стволовыми клетками костного мозга у больных с ИБС / в соавт. с Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х. // Десятая ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. –Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (приложение). –2006. –№ 3. –С. 205.
7. Стволовые клетки в регенерации миокарда при СН / в соавт. с Мацкеплишвили С.Т., Камардиновым Д.Х. // Десятая ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. –Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (приложение). – 2006. –№ 3. –С. 258.