

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТАМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Чернявский А.М.¹, Кливер Е.Н.¹, Покушалов Е.А.², Романов А.Б.², Терехов И.Н.³, Кливер Е.Э.⁴

¹ Центр кардиохирургии аорты и коронарных артерий (руководитель – д. м. н., проф. А.М. Чернявский) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² Центр хирургической аритмологии (руководитель – д. м. н. Е.А. Покушалов) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

³ Отдел лучевой и функциональной диагностики, отделение рентгеновской компьютерной томографии (зав. – к. м. н. В.П. Курбатов) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

⁴ Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии (зав. – д. м. н. А.М. Волков) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель. Оценка долгосрочных результатов медикаментозной терапии и интрамиокардиального введения моноклеарной фракции клеток костного мозга пациентам с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца. **Материалы и методы.** 109 пациентов были рандомизированы методом конвертов на две группы: первой группе (n = 55) выполнялось интрамиокардиальное введение моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга и проводилась терапия сердечной недостаточности, вторая группа (n = 54) получала только медикаментозную терапию. Пациенты проходили клиническое обследование при поступлении в стационар, через 6 и 12 месяцев после начала исследования. **Результаты.** В первой группе функциональный класс стенокардии достоверно снизился (с $3,3 \pm 0,2$ в начале исследования до $2,5 \pm 0,1$, через 12 месяцев). Расстояние, пройденное во время 6-минутного теста ходьбы, возросло с исходных 185 ± 39 до 359 ± 69 метров во время 12-месячного контроля. Класс стенокардии снизился с $3,1 \pm 0,4$ в начале исследования до $1,6 \pm 0,4$ во время 12-месячного контроля. Миннесотский индекс качества жизни снизился в первой группе с $65,3 \pm 21$ до $22,4 \pm 6$ пунктов, а в контрольной группе – до $59,9 \pm 16$. Напротив, сердечная недостаточность у пациентов второй группы неуклонно прогрессировала: с $3,5 \pm 0,1$ функционального класса по NYHA в начале исследования до $3,9 \pm 0,1$ во время 12-месячного контроля. Класс стенокардии не изменился ($3,5 \pm 0,5$ в начале исследования, и $3,5 \pm 0,4$ через 12 месяцев соответственно). **Заключение.** Интрамиокардиальная имплантация моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга является безопасным методом и приводит к улучшению функции левого желудочка, клинических данных и прогноза заболевания.

Ключевые слова: моноклеарная фракция аутологичных клеток костного мозга, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

RESULTS OF INTRAMYOCARDIAL ADMINISTRATION OF A MONONUCLEAR FRACTION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW CELLS IN CHD PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIANSUFFICIENCY

Cherniavsky A.M.¹, Kliever Ye.N.¹, Pokushalov Ye.A.², Romanov A.B.², Terekhov I.N.³,
Kliever Ye.E.⁴

¹ Center for Aorta & Coronary Arteries Cardiac Surgery (Head – doct. of med. sci., professor A.M. Cherniavsky), Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

² Center for Surgical Arrhythmology (Head – doct. of med. sci. Ye.A. Pokushalov), Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

³ Department of Radiology & Functional Diagnostics X-Ray CAT Division (Head – cand. of med. sci. V.P. Kurbatov) Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Electron Microscopy & Pathomorphology Laboratory (Head – doct. of med. sci. A.M. Volkov), Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

Aim. Evaluation of long-term results of drug therapy and intramyocardial administration of a mononuclear fraction of bone marrow cells in CHD patients with chronic cardiac insufficiency. **Materials and methods.** 109 patients were randomized into two groups by using an envelope method. Intramyocardial administration of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells and cardiac insufficiency therapy were performed for the 1st group (n = 55), while the 2nd group (n = 54) received drug therapy only. All patients underwent clinical examination at admission and at 6 and 12 months after the onset of the study. **Results.** In the 1st group the angina functional class was reliably lowered (from 3.3 ± 0.2 at the onset of the study down to 2.5 ± 0.1 after 12 months). The distance covered during a 6-minute walk test increased from the initial 185 ± 39 meters up to 359 ± 69 meters by the end of the 12th month. The angina class decreased from 3.1 ± 0.4 at the onset of the study down to 1.6 ± 0.4 by the end of the 12th month. Minnesota Life Quality Index reduced from 65.3 ± 21 points down to 22.4 ± 6 points in the first group, while in the control one it decreased down to 59.9 ± 16 points. On the contrary, cardiac insufficiency in patients of the second group tended to continually progress: from NYHA FC 3.5 ± 0.1 at the beginning of the study up to 3.9 ± 0.1 in the course of 12-month observation. The angina class remained the same (3.5 ± 0.5 at the beginning and 3.5 ± 0.4 after 12 months respectively). **Conclusion.** Intramyocardial implantation of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells is a safe method that contributes to the improvement of the left ventricular function, clinical data and prognosis.

Key words: mononuclear fraction of autologous bone marrow cells, cardiac insufficiency, coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация клеток костного мозга рассматривается как потенциально многообещающая терапия для пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Проведенные клинические исследования подтвердили безопасность метода интрамиокардиального введения мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) [1–6]. Кроме того, результаты данных исследований доказали уменьшение симптомов стенокардии, увеличение миокардиальной перфузии и улучшение сократительной функции миокарда после введения клеток костного мозга. Однако более масштабных исследований по оценке эффективности имплантации МФККМ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) до сих пор не проводилось [1].

Основной целью настоящего исследования была сравнительная оценка долгосрочных результатов современной медикаментозной терапии и интрамиокардиального введения МФККМ пациентам с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки влияния интрамиокардиального введения МФККМ было проведено полное рандомизированное исследование группы пациентов, которое включало 109 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью, которым невозможно выполнить прямую реваскуляризацию с целью улучшения функции сердца. Критериями включения были: инфаркт миокар-

да в анамнезе давностью 12 месяцев и более до момента включения в исследование; дефект перфузии миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии (Tc-99m); клинические симптомы сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Критерии исключения: возможность прямой реваскуляризации (ангиопластика со стентированием и/или аортокоронарное шунтирование); предшествующие клапанная хирургия и хирургическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) или ресинхронизирующая терапия, ранее имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС), онкология, тяжелая ренальная или печеночная дисфункция.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы: первой группе (n = 55) выполнялось интрамиокардиальное введение МФККМ и также эти пациенты получали современную терапию СН, вторая группа (n = 54) получала только современную медикаментозную терапию СН.

Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности интрамиокардиального введения МФККМ по данным двухэтапной сцинтиграфии миокарда через 6 и 12 месяцев. Вторичные конечные точки включали в себя: безопасность интрамиокардиального введения МФККМ, оценку качества жизни, функционального класса стенокардии, функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, функции ЛЖ (по результатам ЭхоКГ и уровню мозгового натриуретического пептида (BNP)), возникновение жизнеугрожающих аритмий, а также выживаемость между двумя группами и изменение вольтажной карты ЛЖ, оцениваемого при эндокардиальном картировании с помощью навигационной системы NOGA. Протокол исследования был утвержден локальным этическим

комитетом (протокол № 10 от 15.02.2007 г.), все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Первоначальная клинико-функциональная характеристика пациентов

	МФККМ (n = 55)	Контроль (n = 54)
Возраст, годы	61 ± 9	62 ± 5
Пол, %	48 (87%)	46 (85%)
Время от ИМ (годы)	9 ± 8	8 ± 5
К-во поражения коронарных артерий ≥ 50%		
1	2 (3%)	3 (5%)
2	1 (2%)	3 (5%)
3	52 (95%)	48 (90%)
Предыдущие ЧТКА	20 (36%)	16 (29%)
Предыдущие АКШ	39 (71%)	41 (76%)
Гипертензия	28 (51%)	32 (59%)
Сахарный диабет	5 (9%)	6 (11%)
Гиперлипидемия (общий холестерол > 5 ммоль/л)	53 (96%)	52 (96%)
Тест 6-минутной ходьбы, м	185 ± 39	197 ± 34
NYHA, ФК	3,3 ± 0,2	3,5 ± 0,1
Стенокардия, ФК	3,1 ± 0,4	3,5 ± 0,5
ФВ ЛЖ, %	27,8 ± 3,4	26,8 ± 3,8
КДО ЛЖ, мл	243 ± 32	239 ± 38
КСО ЛЖ, мл	146 ± 39	149 ± 43
Количество ИМ, n	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,7
Качество жизни (MLwHF), баллы	65,3 ± 21	63,2 ± 23

Примечания. ЧТКА – чрезкожная баллонная ангиопластика; АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; MLwHF – Миннесотский опросник.

Чернявский Александр Михайлович – д. м. н., профессор, руководитель Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (директор – академик РАМН, профессор А.М. Карасков), Новосибирск, Российская Федерация. *Кливер Елена Николаевна* – к. м. н., врач-кардиолог того же центра. *Покушалов Евгений Анатольевич* – д. м. н., руководитель Центра хирургической аритмологии того же института. *Романов Александр Борисович* – к. м. н., врач кардиолог Центра хирургической аритмологии того же института. *Терехов Игорь Николаевич* – к. м. н., заведующий отделением радионуклидной диагностики того же института. *Кливер Евгений Эдуардович* – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лабораторией – д. м. н. А.М. Волков) того же института.

Для корреспонденции: Кливер Елена Николаевна. Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. Телефон: 8 (913) 900-62-34. E-mail: ekliver@mail.ru.

Cherniavsky Alexander Mikhailovich – doct. of med. sci., professor, Director of Center for Aorta & Coronary Arteries Cardiac Surgery; Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology (Head – academician of RAMSci, professor A.M. Karaskov), Novosibirsk, Russian Federation. *Kliever Yelena Nikolayevna* – cand. of med. sci., cardiologist of Center for Aorta & Coronary Arteries Cardiac Surgery at the same institute. *Pokushalov Yevgeny Anatolievich* – doct. of med. sci., Director of Center for Surgical Arrhythmology at the same institute. *Romanov Aleksandr Borisovich* – cand. of med. sci., cardiologist of Center for Surgical Arrhythmology at the same institute. *Terekhov Igor Nikolayevich* – cand. of med. sci., Head of Radionuclide Diagnostics Division at the same institute. *Kliever Yevgeny Eduardovich* – doct. of med. sci., leading researcher of Electron Microscopy & Pathomorphology Laboratory (Head – academician of RAMSci A.M. Volkov) at the same institute.

Corresponding author: Kliever Yelena Nikolayevna. 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya Street, 15. Phone: 8 (913) 900-6234. E-mail: ekliver@mail.ru.

Первоначальное клиническое обследование включало в себя: определение класса стенокардии напряжения (согласно Канадской классификации) и качество жизни (Миннесотский опросник). Все пациенты прошли 6-минутный тест ходьбы, 24-часовое холтеровское мониторирование, ЭхоКГ и сцинтиграфию для оценки перфузии и ишемии миокарда, а также лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимия крови, С-реактивный белок, креатинкиназа, сывороточный тропонин Т, уровень BNP).

Указанные выше обследования проводились также через 6 и 12 месяцев после начала исследования и были дополнены электроанатомическим картированием ЛЖ с помощью навигационной системы NOGA у первой группы пациентов.

Аспирация костного мозга и изоляция клеток

У пациентов первой группы в день процедуры имплантации клеток костный мозг аспирировался из гребня подвздошной кости под местной анестезией по стандартной методике. Мононуклеарные клетки костного мозга изолировались путем центрифугирования на градиенте плотности Ficoll (1.077; Ficoll-Plaque Plus, Amersham Pharmacia Biotech). Затем были проведены 3 пошаговых отмывки, клетки ресуспензировались в гепаринизированном физиологическом растворе для дальнейшего использования. Жизнеспособность клеток тестировалась трепановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98% для каждого трансплантата. Среднее значение введенных каждому пациенту МФКМ клеток составляло $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составляла $2,5 \pm 1,6\%$.

Электроанатомическое картирование

Пациентам первой группы осуществлялось через бедренную артерию посредством 7-Fr NOGA Star-катетера (Biosense-Webster) с использованием нефлюороскопического картирования ЛЖ с помощью системы NOGA. Зоны с униполярным вольтажом ($UV < 6,9 \text{ mV}$) отражали области, где произошел инфаркт [2], и проводилась корреляция с зонами дефектов перфузии, выявленных по данным 2-этапной перфузионной сцинтиграфии миокарда. Эти зоны включали в себя ишемизированный, но жизнеспособный миокард (униполярный вольтаж $\geq 6,9 \text{ mV}$, биполярный вольтаж $\geq 1,5 \text{ mV}$) [3, 6–10]. Непосредственно перед введением катетера устанавливали перпендикулярно к эндокарду, в зоне интереса. При достижении оптимальных параметров контакта с эндокардом инъекционная игла выдвигалась из кончика катетера (до момента введения катетера длина иглы регулировалась для достижения

безопасного размера). Возникновение желудочковой экстрасистолы во время инъекции свидетельствовало о хорошем контакте с эндокардом ЛЖ. В периинфарктную зону выполнялось по десять интрамиокардиальных инъекций (приблизительно по 0,2 мл каждая). Повторное электроанатомическое картирование проводилось через 6 и 12 месяцев после имплантации МФКМ.

Общая длительность процедуры (картирование и введение клеток) в среднем составляла 59 ± 19 минут, продолжительность флюороскопии – 11 ± 6 минут. Среднее количество точек необходимое для построения 3D реконструкции эндокардиальной поверхности левого желудочка составило 90 ± 22 точек. В каждый ишемизированный сегмент у каждого пациента вводилось по десять инъекций клеток объемом 0,2 мл.

Среднее число аутологичных клеток, введенных каждому пациенту, насчитывало $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составила $2,5 \pm 1,6\%$.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (SPECT)

SPECT-визуализация (с использованием 500 MBq technetium-99m tetrofosmin) проводилась в соответствии с двухдневным протоколом (покой-нагрузка). Фармакологический стресс с внутривенным введением аденозина ($0,14 \text{ мг/кг/мин}$ в течение 6 минут) был использован для создания стресс-дефектов. Процедура проводилась до имплантации МФКМ, через 6 и 12 месяцев после введения. Интерпретация изображений выполнялась двумя независимыми докторами. Была использована полуколичественная 20-сегментарная балльная система со шкалой в баллах от 0 до 4 (0 – нормальная активность, 4 – нет активности). Эти баллы складывались, давая суммарные значения при покое и стрессе [11].

Статистический анализ

Результаты представлены как средние значения для продолжительных параметров или как числа/проценты для параметров категорий. Продолжительные переменные сопоставлялись с использованием метода ANOVA; Т-теста и Wilcoxon-Mann-Whitney теста. Переменные категории сравнивались по хи-критерию Пирсона и критерию Фишера. Для определения независимых соответствий применялся метод многофакторной логистической регрессии. Кривые выживания рассчитаны и представлены в виде графиков с использованием метода Каплан-Майера с тестом однофакторного анализа. Величина $P < 0,05$ считалась статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование включало 109 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Клинические характеристики пациентов обеих групп существенно не отличались друг от друга. Пациенты получали одинаковую медикаментозную терапию (ингибиторы АПФ, диуретики, антиагреганты, β -блокаторы). Типы и дозы медикаментозных препаратов оставались неизменными в течение последующих 12 месяцев.

Осложнения и выживаемость

Ни один из 55 пациентов первой группы не имел интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде, согласно результатам ЭхоКГ в динамике, данных за травматическое повреждение ЛЖ не было. Лабораторные показатели, такие как активность креатинкиназы, время накопления и пиковый уровень тропонина Т, оставались неизменными. По результатам 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторинга, проведенного через 6 и 12 месяцев после процедуры, нарушений ритма сердца зарегистрировано не было. Все пациенты были выписаны из стационара на 3-и сутки.

За время 12-месячного наблюдения смертность в группе пациентов, которым имплантировалась МФККМ, составила 10,6% (6 пациентов), в то время как в контрольной группе пациентов, которые получали только медикаментозную терапию, смертность составила 38,9% (21 пациент) (log-rank тест, $p = 0,0007$) (рис. 1).

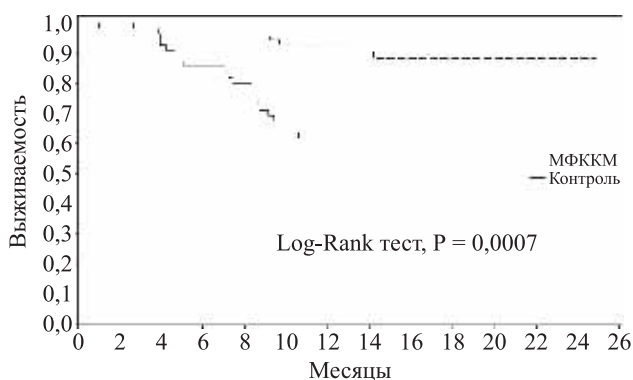


Рис. 1. Данные Лог-Ранк теста

Анализ клинических данных

В группе больных, которым выполнялась имплантация МФККМ, функциональный класс стенокардии достоверно снизился (с $3,3 \pm 0,2$ в начале исследования до $2,4 \pm 0,2$ через 3 месяца, до $2,3 \pm 0,2$ через 6 месяцев и $2,5 \pm 0,1$ через 12 месяцев; $p = 0,006$; табл. 2). В основной группе исследования расстояние, пройденное пациентами во время 6-минутного

теста ходьбы после имплантации МФККМ, значительно возросло – с 185 ± 39 метров – до процедуры и увеличилось до 359 ± 69 метров во время 12-месячного контроля ($p = 0,0085$; рис. 2, а). Частота дневных ангинозных эпизодов в течение 6-месячного периода снизилась с $2,8 \pm 4,1$ до $1,0 \pm 1,5$ и составила $0,6 \pm 1,2$ после 12 месяцев ($p = 0,022$). Соответственно частота принятия сублингвальных нитратов снизилась с $1,8 \pm 2,8$ таблетки до процедуры имплантации МФККМ до $0,5 \pm 1,2$ таблетки в день через 6 месяцев и до $0,5 \pm 1,3$ таблетки в день по прошествии 12 месяцев ($p = 0,043$). Класс стенокардии снизился с $3,1 \pm 0,4$ в начале исследования до $2,4 \pm 0,6$ через 3 месяца, до $1,6 \pm 0,6$ через 6 месяцев и до $1,6 \pm 0,4$ во время 12-месячного контроля ($p = 0,001$). Миннесотский индекс качества жизни (MLwHF) значительно снизился в первой группе пациентов в сравнении с первичными данными (с $65,3 \pm 21$ пункт до $22,4 \pm 6$ пунктов; $p = 0,0082$) и в контрольной группе ($59,9 \pm 16$; $p = 0,01$; рис. 2, б). Напротив, сердечная недостаточность у пациентов в контрольной группе неуклонно прогрессировала: с $3,5 \pm 0,1$ ФК по NYHA в начале исследования до $3,8 \pm 0,1$ через 6 месяцев и до $3,9 \pm 0,1$ во время 12-месячного контроля ($p = 0,064$). Класс стенокардии не изменился ($3,5 \pm 0,5$ в начале исследования, $3,4 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 0,4$ через 6 и 12 месяцев соответственно; $p = 0,82$). Также не отмечалось изменений в качестве жизни в течение 6 и 12 месяцев ($p = 0,34$).

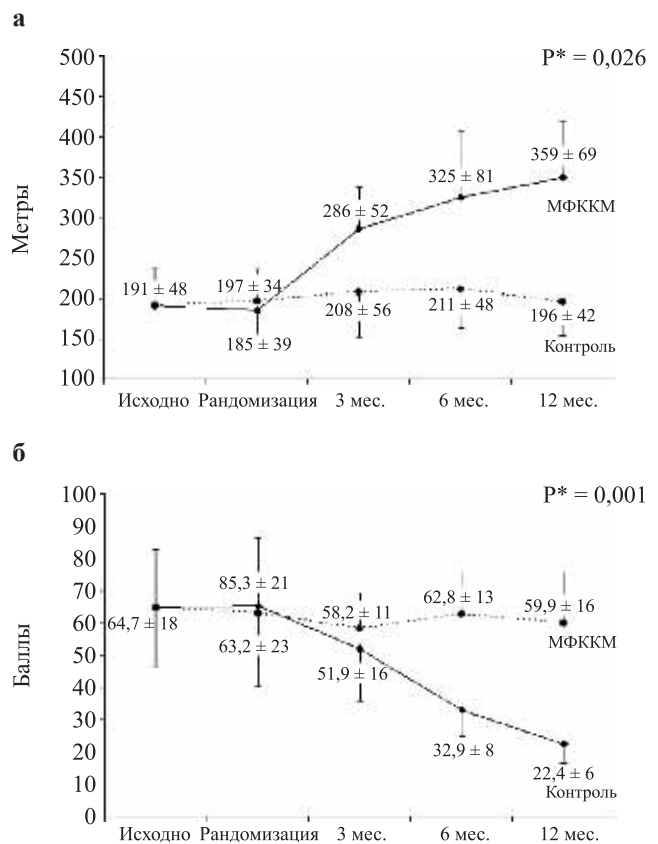


Рис. 2. Показатели 6-минутного теста (а) и Миннесотского индекса качества жизни (б)

Различия лабораторных показателей в двух группах наблюдались только в уровне BNP и сывороточного креатинина. Через 6 месяцев уровень BNP был значительно ниже в первой группе (418 ± 273 пг/мл) по сравнению с контрольной (972 ± 521 пг/мл; $p = 0,048$). В дальнейшем различие между двумя группами в уровне сывороточного креатинина увеличилось, при этом во второй группе уровень креатинина был выше ($p = 0,06$).

Функция левого желудочка

В группе пациентов, которым была выполнена имплантация МФККМ, фракция выброса ЛЖ увеличилась в среднем с $27,8 \pm 3,4\%$ до $32,3 \pm 4,1\%$ ($p = 0,04$; табл. 2). Конечный диастолический объем оставался неизменным. В контрольной группе ФВ ЛЖ имела тенденцию к снижению (с $26,8 \pm 3,8$ до $25,2 \pm 4,1\%$; $p = 0,61$).

Миокардиальная перфузия

Через 6 месяцев после операции у 39 (72,9%) из 55 пациентов первой группы наблюдалось улучшение миокардиальной перфузии в тех сегментах, куда вводились МФККМ. На рис. 3, б представлен пример улучшения миокардиальной перфузии после введения МФККМ. У 12 (21,8%) пациентов не отмечалось изменений миокардиальной перфузии, и у 3 других перфузия ухудшилась. Число сегментов, с улучшением перфузии, после введения

МФККМ составило $3,4 \pm 2,7$ при стрессе и $2,9 \pm 2,0$ – в покое.

Суммарный индекс перфузии в покое улучшился в течение 6 месяцев ($30,2 \pm 5,6$ до $27,2 \pm 5,8$) и оставался неизменным через 12 месяцев ($27,8 \pm 5,1$; $p = 0,032$). Это было более заметно при стрессе, чем в покое ($34,5 \pm 5,4$ по сравнению с $27,6 \pm 4,9$ через 6 месяцев и $8,1 \pm 5,2$ через 12 месяцев; $p = 0,016$). Напротив, в контрольной группе не наблюдалось существенных изменений ни индекса стресса, ни индекса покоя.

Электроанатомическое картирование: электрическая активность

У всех пациентов первой группы через 6 и 12 месяцев проводилось электроанатомическое картирование ЛЖ. Общее число точек и их распределение (число точек в сегменте) незначительно отличалось от первоначального картирования при 6-, 12-месячном контроле. Общий униполярный вольтаж (UV) значительно увеличился с $9,1 \pm 2,4$ до $12,4 \pm 2,1$ mV через 6 месяцев и продолжал возрастать до $14,2 \pm 3,2$ через 12 месяцев ($p = 0,026$; рис. 3, а), в основном, за счет увеличенного вольтажа в тех сегментах, в которые были имплантированы МФККМ ($5,6 \pm 1,2$ mV изначально, $9,8 \pm 1,8$ mV через 6 месяцев и $11,2 \pm 2,1$ mV через 12 месяцев; $p = 0,006$). В тех сегментах, в которые МФККМ не вводилась, униполярный вольтаж оставался практически неизменным ($14,3 \pm 3,2$ и $15,6 \pm 2,8$ mV; $p = 0,19$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей у пациентов двух групп в течение периода наблюдения

	Первоначально		3 месяца наблюдения		6 месяцев наблюдения		12 месяцев наблюдения		P*
	МФККМ (n = 55)	Контроль (n = 54)	МФККМ (n = 54)	Контроль (n = 53)	МФККМ (n = 53)	Контроль (n = 46)	МФККМ (n = 49)	Контроль (n = 33)	
Стенокардия ФК	$3,1 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,6\#\#$	$3,4 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,4\#\#$	$3,5 \pm 0,4$	0,0001
НУНА, ФК	$3,3 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,2\#\#$	$3,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1\#\#$	$3,9 \pm 0,1$	0,0001
ФВ ЛЖ, %	$27,8 \pm 3,4$	$26,8 \pm 3,8$	$28,1 \pm 5,6$	$26,5 \pm 5,8$	$32,8 \pm 6,2+$	$26,2 \pm 6,1$	$32,3 \pm 4,1+$	$25,2 \pm 4,1$	0,026
КСО ЛЖ, мл	146 ± 39	149 ± 43	137 ± 41	143 ± 37	$119 \pm 31+$	156 ± 46	$113 \pm 37+$	152 ± 31	0,038
КДО ЛЖ, мл	243 ± 32	239 ± 38	251 ± 38	243 ± 34	242 ± 27	241 ± 42	245 ± 34	252 ± 49	0,82
BNP, пг/мл	907 ± 391	859 ± 413	$515 \pm 286\#\#$	1045 ± 586	$418 \pm 273\#\#$	972 ± 521	–	–	0,001
Креатинин, мг/дл	$1,22 \pm 0,8$	$1,32 \pm 1,1$	$1,1 \pm 0,9$	$1,62 \pm 0,9$	$1,04 \pm 0,7$	$1,58 \pm 0,8$	–	–	0,022
Эпизоды стенокардии/день	$2,8 \pm 4,1$	$2,7 \pm 3,9$	$1,9 \pm 3,2$	$2,7 \pm 4,2$	$1,0 \pm 1,5\#\#$	$2,8 \pm 4,6$	$0,6 \pm 1,2\#\#$	$2,8 \pm 4,2$	0,001
Прием нитратов/день	$1,8 \pm 2,8$	$1,9 \pm 2,7$	$0,8 \pm 1,6$	$1,9 \pm 3,1$	$0,5 \pm 1,2\#\#$	$2,1 \pm 2,8$	$0,5 \pm 1,3\#\#$	$2,1 \pm 2,9$	0,029
Изменения в ФК по НУНА в сравнении с первоначальными данными:									
Нет изменений, n (%)			22 (40,7)	49 (92,5)	17 (32,1)	43 (93,5)	15 (30,6)	29 (87,9)	
Улучшение на один ФК, n (%)			25 (46,3)	4 (7,5)	29 (54,7)	3 (6,5)	28 (57,1)	4 (12,1)	
Улучшение на два ФК, n (%)			7 (13)	0	7 (13,2)	0	6 (12,3)	0	

Примечания. # – $p < 0,01$, значение p в сравнении с первоначальными данными; + – $p < 0,01$, значение p в сравнении с контрольной группой; P* – значение P отражает сравнение разницы значений между группой МФККМ и контрольной группой в течение периода наблюдения.

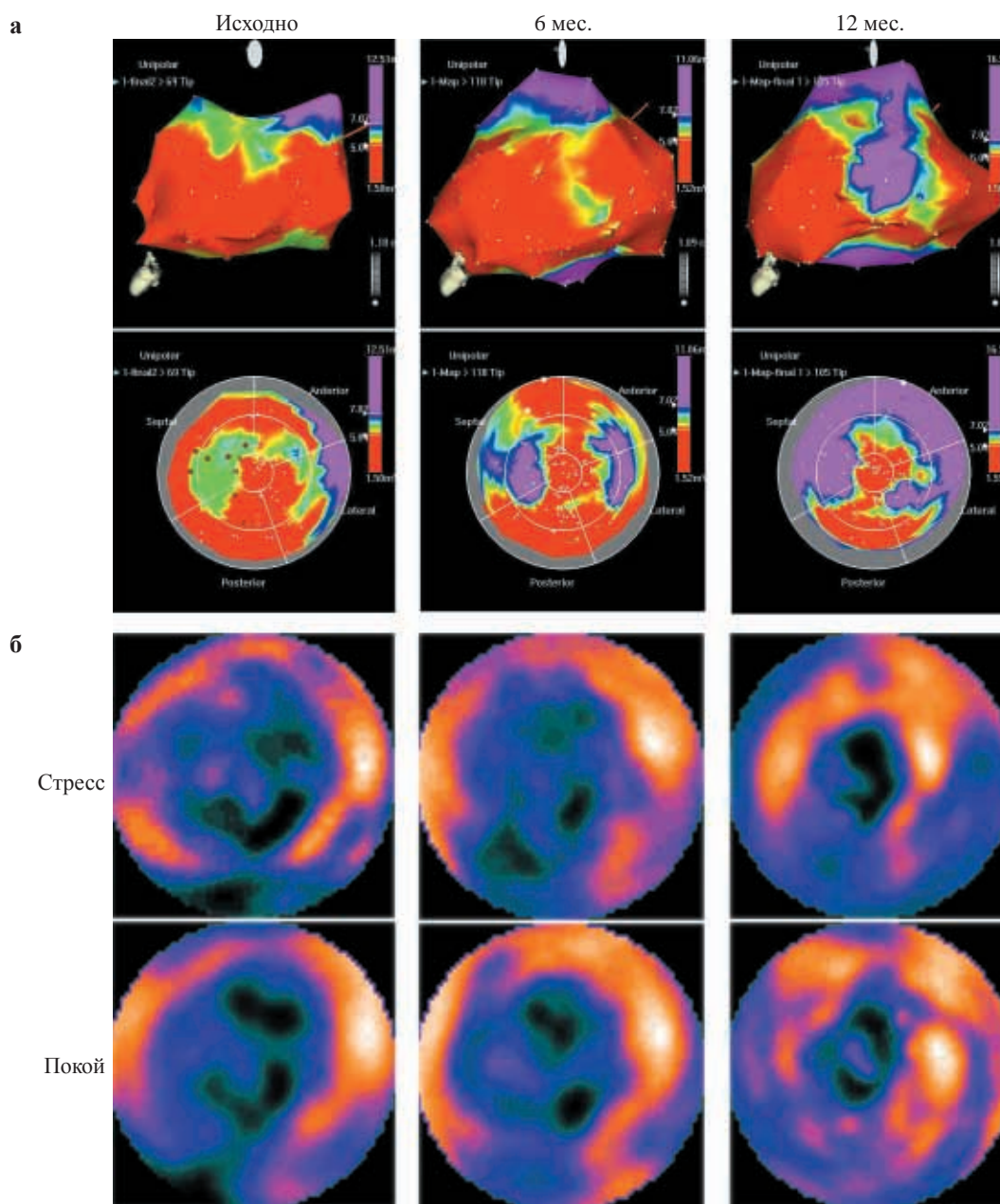


Рис. 3. Результаты электроанатомического картирования (а) и двухэтапной сцинтиграфии (б)

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования была оценка влияния интрамиокардиальной трансплантации МФКМ на клиническое состояние пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Были получены следующие результаты: интрамиокардиальное введение моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с хронической ишемической болезнью сердца и выраженной дисфункцией левого желудочка безопасно и выполнимо, хорошо переносится пациентами и не вызывает интраоперационных осложнений; имплантация МФКМ приводит к увеличению выживаемости, улучшению функции левого желудочка, а также к снижению ангиальных симптомов.

Значительно меньшее число пациентов, получивших инъекции клеток, нуждается в повторной госпитализации для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности, по сравнению с контрольной группой. Выживаемость среди пациентов после имплантации МФКМ также выше, при снижении необходимости в повторных госпитализациях. Кроме этого имплантация МФКМ способствует улучшению миокардиальной перфузии в ишемизированных сегментах и не способствует увеличению рубцовой зоны.

Однако не у всех пациентов наблюдался положительный эффект после имплантации МФКМ. Были случаи, когда функциональный класс стенокардии снижался, качество жизни улучшалось, но увеличение миокардиальной перфузии, оцененной

с помощью СПЕКТ, было недостоверно. Более того, лишь у половины пациентов было отмечено увеличение фракции выброса, несмотря на снижение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA. У некоторых пациентов улучшение качества жизни было основным проявлением эффекта лечения. В совокупности данные результаты указывают на необходимость более глубокого изучения механизма влияния клеточной трансплантации в миокарде. Данное исследование не ответило на вопрос о том, каким образом МФККМ положительно влияет на ишемизированный миокард. Возможная гипотеза связана с активацией ангиогенеза клетками костного мозга из-за продукции ангиогенных цитокинов и апрегуляции экспрессии эндогенных цитокинов, приводящих к увеличению миокардиальной перфузии и функции [12].

Клиническое состояние пациентов, включенных в данное исследование, оценивалось как тяжелое. Учитывая данные коронарографии, пациентам было отказано в прямой реваскуляризации по причине диффузного поражения коронарного русла и угрозы фатальных осложнений. Такие больные традиционно ведутся на медикаментозной терапии, которая, несмотря на все успехи современной фармакологии, не корректирует миокардиальную дисфункцию и значит, не увеличивает продолжительность жизни. Как следствие, возрастает частота повторных госпитализаций. Возможности трансплантации сердца значительно ограничены нехваткой доноров, высоким риском и стоимостью. Клеточная терапия открывает новые возможности. Некоторые экспериментальные исследования продемонстрировали улучшение кардиальной функции после введения клеток различных типов в сердечную мышцу [13]. Клинические исследования Regen с соавторами подтвердили, что трансэндокардиальная имплантация клеток уменьшает проявления сердечной недостаточности и симптомы стенокардии, а также улучшает функцию левого желудочка. Положительный эффект клеточной терапии может удерживаться в течение 12 месяцев. Следует отметить, что в рамках нашего исследования 5 из 14 пациентов из листа ожидания трансплантации сердца, в конечном счете, не нуждались в трансплантации сердца [14]. О подобном результате сообщают другие исследователи [5–7, 9, 15]. Тем не менее, эти исследования имеют ряд серьезных недостатков, таких как малое число пациентов, короткий период наблюдения, недостаток рандомизации; в то время как в нашем исследовании мы пытались это компенсировать и получили обнадеживающие результаты. И хотя большинство клинических данных: электроанатомическое картирование, функция левого желудочка и миокардиальная перфузия были проанализированы двумя независимыми исследователями, нельзя

полностью исключить позитивный эффект плацебо, что явилось серьезным ограничением нашего исследования. Таким образом, наши результаты требуют подтверждения в крупных многоцентровых рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включающих большую когорту пациентов с хроническим постинфарктным кардиосклерозом и значительно сниженной функцией левого желудочка. Тем не менее, уже сегодняшние результаты указывают на ценность клеточной терапии как промежуточного лечения.

Картирование NOGA может использоваться для оптимизации применения клеточной терапии в клинической практике. Точное электрическое и механическое картирование позволяет выбрать лучшее место для введения МФККМ, благодаря чему может достигаться максимальный положительный эффект клеточной терапии. Повторное NOGA картирование в рамках данного исследования выявило улучшение электрической функции и сократимости миокарда, причем не только в местах введения клеток, но так же и в смежных зонах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить, что интрамиокардиальная имплантация МФККМ пациентам с хронической ишемической болезнью сердца и выраженной дисфункцией левого желудочка является безопасным методом и улучшает клинические данные и прогноз. Введение МФККМ в ишемизированные сегменты улучшает перфузию без индукции дополнительных рубцовых зон. К сожалению, в настоящее время не существует другой альтернативы для адекватной терапии пациентов с проявлениями сердечной недостаточности, которая давала бы минимальное число негативных эффектов и в то же время предоставляла бы пациентам реальный шанс на положительный эффект терапии. Мы надеемся, что наши результаты дадут толчок для новых клинических исследований, направленных на выяснение роли интрамиокардиальной имплантации МФККМ пациентам с хронической ишемической болезнью сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beeres S., Bax J., Dibbets P., Stokkel M.* 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; 47: 574–580.
2. *Fuchs S., Satler LF., Kornowski R.* Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
3. *Izawa H., Kondo T., Usui A., Yamamoto K.* Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of

- autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease. *Circ. J.* 2006; 70: 1180–1183.
4. *Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R.* Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110 (suppl II): 213–218.
 5. *Perin E.C., Silva G.V., Sarmiento-Leite R.* Assessing myocardial viability and infarct transmuralty with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002; 106: 957–961.
 6. *Tse H., Kwong Y., Chan J., Lo G.* Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003; 361: 47–49.
 7. *Dohmann H., Silva S., Souza A.* Bonemarrow mononuclear cell therapy of severe ischemic heart failure. *C. R. Biologies.* 2007; 330: 543–549.
 8. *Fuchs S., Satler L., Kornowski R.* Catheterbased autologous bone marrow myocardial injection in nooption patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
 9. *Fuchs S., Kornowski R., Weisz G.* Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 823–829.
 10. *Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A.* A novel method for nonfluoroscopic catheterbased electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation.* 1997; 95: 1611–1622.
 11. *Berman D.S., Hachamovitch R., Kiat J.A.* Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am Coll. Cardiol.* 1995; 26: 639–647.
 12. *Liu Y., Guo J., Zhang P.* Bone marrow mononuclear cell transplantation into heart elevates the expression of angiogenic factors. *Microvasc. Res.* 2004; 68: 156–160.
 13. *Orlic D., Hill J., Arai A.* Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res.* 2002; 91: 1092–1102.
 14. *Silva G., Perin E., Dohmann H.* Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Texas Heart Inst.* 2004; 31: 214–219.
 15. *Beeres S., Bax J., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.* Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: Twelve-month follow-up results. *Am. Heart J.* 2006; 152: 11–16.
 - and Viability in Patients with Drug-Refractory Chronic Ischemia. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 574–580.
 2. *Fuchs S., Satler LF, Kornowski R.* Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
 3. *Izawa H., Kondo T., Usui A., Yamamoto K.* Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease. *Circ. J.* 2006; 70: 1180–1183.
 4. *Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R.* Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110 (suppl II): 213–218.
 5. *Perin E.C., Silva G.V., Sarmiento-Leite R.* Assessing myocardial viability and infarct transmuralty with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002; 106: 957–961.
 6. *Tse H., Kwong Y., Chan J., Lo G.* Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003; 361: 47–49.
 7. *Dohmann H., Silva S., Souza A.* Bonemarrow mononuclear cell therapy of severe ischemic heart failure. *C. R. Biologies.* 2007; 330: 543–549.
 8. *Fuchs S., Satler L., Kornowski R.* Catheterbased autologous bone marrow myocardial injection in nooption patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
 9. *Fuchs S., Kornowski R., Weisz G.* Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 823–829.
 10. *Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A.* A novel method for nonfluoroscopic catheterbased electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation.* 1997; 95: 1611–1622.
 11. *Berman D.S., Hachamovitch R., Kiat J.A.* Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am Coll. Cardiol.* 1995; 26: 639–647.
 12. *Liu Y., Guo J., Zhang P.* Bone marrow mononuclear cell transplantation into heart elevates the expression of angiogenic factors. *Microvasc. Res.* 2004; 68: 156–160.
 13. *Orlic D., Hill J., Arai A.* Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res.* 2002; 91: 1092–1102.
 14. *Silva G., Perin E., Dohmann H.* Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Texas Heart Inst.* 2004; 31: 214–219.
 15. *Beeres S., Bax J., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.* Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: Twelve-month follow-up results. *Am. Heart J.* 2006; 152: 11–16.

REFERENCES

1. *Beeres S., Bax J., Dibbets P., Stokkel M.* Effect of Intramyocardial Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on Perfusion, Function,