

Сравнительный анализ интрамиокардиальной аутологичной трансплантации стволовых клеток из периферической крови и жировой ткани у больных в остром периоде инфаркта миокарда после эффективной тромболитической реперфузии и стентирования коронарных артерий

А. Н. Харламов, О. Г. Смоленская¹, Я. Л. Габинский, Э. К. Бос²

ГУЗ СО Клинико-диагностический центр «Кардиология», Екатеринбург;

¹ ООО Городская больница №41, Екатеринбург;

² Медицинский центр Университета Гронинген, Гронинген, Нидерланды.

Резюме

Немногочисленные пилотные исследования показали, что интракоронарная аутологичная трансплантация клеток-предшественников костного мозга или периферической крови может улучшить функцию левого желудочка в острую фазу и после острого инфаркта миокарда.

Целью исследования было провести сравнительный анализ различных техник трансплантации СК из периферической крови и жировой ткани для выявления наиболее оптимальной методики в остром периоде инфаркта миокарда.

Материалы и методы. В исследование включено 390 пациентов с острым инфарктом миокарда. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: основная (131 больной), группа сравнения (127 человек) и группа контроля (132 пациента). Пациентам основной группы трансплантировались стволовые клетки, полученные специальным методом. В группе контроля пациенты получали только стандартную терапию. Контроль исследуемых показателей проводился до трансплантации, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации.

Результаты. Тактика лечения, использованная в группе сравнения привела к более быстрому увеличению сократительной способности миокарда, однако, при анализе отдаленных результатов (через 12 месяцев) не было обнаружено преимуществ указанной методики перед основной группой. Следует также указать на наличие выраженного эффекта влияния обеих методик в основной и сравниваемой группах на глобальную сократимость миокарда (увеличение в среднем на 25,2%, $p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (уменьшение в среднем на 29,4%, $p < 0,05$). За 12 месяцев после острого инфаркта миокарда функциональный класс ХСН изменился в среднем с 2,8 до 1,1 в основной группе ($p < 0,05$) и с 2,9 до 1,3 в группе сравнения ($p < 0,05$), при этом в группе контроля — с 2,7 до 2,2 ($p < 0,05$). Через 12 месяцев в основной группе случаев смертельного исхода не было, в группе сравнения — 1 случай смерти, и в группе контроля — 10 ($p < 0,05$). Результаты ОФЭКТ миокарда: в основной группе объем некроза в остром

периоде составлял в среднем 37,2% массы левого желудочка, в группе сравнения — около 35,9% и в группе контроля — 39,5%. Через 12 месяцев объем рубца в основной группе составлял 5,7% массы левого желудочка, в группе сравнения — 7,5%, в группе контроля — 42,3%. По данным Эхо-КГ отмечено увеличение сократимости акинетичных сегментов левого желудочка (на 21,2%, $p < 0,05$) и снижение конечного диастолического давления (в среднем на 28,7%, $p < 0,05$).

Заключение. Аутологичная трансплантация СК из периферической крови и жировой ткани является высокоэффективным и

- А. Н. Харламов — врач-кардиолог, Master of Science (UMCG, Groningen, the Netherlands);
- О. Г. Смоленская — проф., д. м. н., декан фармацевтического факультета, зав. кафедрой внутренних болезней №1 Уральской государственной медицинской академии;
- Я. Л. Габинский — проф., д. м. н., гл. кардиолог УрФО, действительный член РАЕН, директор ГУЗ СО КДЦ «Кардиология», зав. кафедрой внутренних болезней №3 Уральской государственной медицинской академии;
- Э. К. Бос — PhD, chief-investigator, Department of surgery, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, the Netherlands (старший исследователь, Департамент хирургии).

безопасным методом лечения острого инфаркта миокарда. Оба вида стволовых клеток равноценны в своей эффективности.

Ключевые слова: стволовые клетки, инфаркт миокарда, антитромботическая терапия.

Несмотря на эффективность современных методов лечения, по-прежнему имеется необходимость в разработке принципиально новых подходов к лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) как одной из наиболее грозных форм ишемической болезни сердца. Отсутствие репродуктивной способности кардиомиоцитов (КМЦ) взрослых млекопитающих давно стало общепризнанным фактом: КМЦ не пролиферируют, замещение дефекта сердечной мышцы происходит без их участия, в основном за счет пролиферации клеток стромы (фибробластов) [19, 36]. Считалось, что если возникло повреждение сердечной мышцы, то оно необратимо и проявляется ремоделированием миокарда, часто закономерно заканчиваясь развитием сердечной недостаточности (СН) в течение нескольких месяцев или лет [9]. Однако еще в 60-х годах прошлого века было показано, что можно стимулировать образование бластоподобных клеток в поврежденном миокарде [19]. Недавние исследования показали наличие в миокарде млекопитающих популяции незрелых регионарных клеток со свойствами стволовых [13, 15, 20, 21]. В 2003 году были найдены C-kit⁺ клетки в биоптатах сердец пожилых людей с гипертрофией миокарда и у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией [23, 26], а в 2004 году были выделены и описаны регионарные стволовые клетки (СК) из миокарда человека [24]. По всей видимости, эти клетки активно принимают участие в регенерации миокарда, однако ее объем в ткани сердца настолько мал, что не имеет большого клинического значения. В то же время в реальной практике может оказаться полезной аутологичная донация СК миокарду и цитокиновая стимуляция регенерации и миграции регионарных СК сердца, а также СК сторонней популяции костного мозга к очагу поражения [30, 38].

Немногочисленные пилотные исследования показали, что интракоронарная аутологичная трансплантация клеток-предшественников костного мозга или периферической крови может улучшить функцию левого желудочка в острую фазу и после ОИМ [15, 20, 21, 23, 24, 31]. Эффект СК связывают с поставкой миокарду сократительных и проводниковых элементов (за счет трансдифференциации и слияния клеток), в том числе донацией митохондрий, стимуляцией регионарных репаративных процессов, секрецией цитокинов, а также стимуляцией неоангигенеза и развития коллатерального кровотока [3, 4, 8, 12, 19]. В настоя-

щее время требуются дополнительные исследования, направленные на поиск оптимального метода трансплантации СК при ОИМ.

Целью исследования было провести сравнительный анализ различных техник трансплантации СК из периферической крови и жировой ткани для выявления наиболее оптимальной методики в остром периоде инфаркта миокарда после эффективного тромболитического лечения и стентирования коронарных артерий на фоне комбинированной антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Материал и методы

В исследование включено 390 пациентов с ОИМ, проходящих лечение в Медицинском центре Университета Гронинген (Нидерланды) и нескольких лечебно-профилактических учреждениях Екатеринбурга (Россия). Пациенты были рандомизированы на 3 группы: основная (131 больной), группа сравнения (127 человек) и группа контроля (132 пациента).

Критериями включения были: возраст 45-70 лет, лица обоего пола, масса тела — 65-90 кг, первичный острый инфаркт миокарда с зубцом Q и подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка, 3 или более сегментов гипокинеза по данным Эхо-КГ, диагностически достоверный подъем уровня МВ-фракции КФК и Т-тропонинов, УЗИ признаками диастолической дисфункции левого желудочка, дислипидемия любого типа, уровень интерлейкина-2 сыворотки менее 2,5 МЕ/мл.

Критерии исключения: поздняя госпитализация, полная АВ-блокада, кардиогенный шок, а также тяжелые состояния, препятствующие включению пациентов в протокол; лица с заболеваниями печени/с высоким уровнем печеночных ферментов; пациенты, перенесшие острые состояния (инфекции, травмы, операции) в период менее 2 месяцев до начала исследования; лица, злоупотребляющие алкоголем; беременные и кормящие женщины; лица, принимающие препараты, плохо сочетающиеся с использованной медикаментозной терапией; пациенты, решившие выйти из исследования; неоправданное несоблюдение плана исследования.

Рандомизация проводилась при поступлении среди пациентов с ЭКГ-изменениями, характерными для ОИМ, а также с продолжительностью болевого приступа не более 6 часов и показаниями для тромболитического лечения и последующего стентирования коронарных артерий

Таблица 1. Медикаментозная терапия в обеих группах (n=390)

Лекарственные средства	Основная группа (n=131)	Группа сравнения (n=127)	Группа контроля (n=132)
Аспирин 125 мг вечером*, 325 мг при поступлении	100%	97%	100%
Клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки после инфузии эптифибатида в течение 6–12 месяцев	100%	100%	100%
Гепарин по схеме 5000ЕД болюсно, далее инфузия со скоростью 1000ЕД/час	97%	97%	100%
Тенектеплаза 1000МЕ/ 10 кг в/в болюсно при поступлении	100%	100%	100%
Эптифибатид 250 мкг/кг болюсно через 3 часа после введения тенектеплазы/ за 10–60 минут до стентирования; далее 3 мкг/кг/мин в течение 24 часов [34, 37]	100%	100%	100%
Изосорбид–5–мононитрат МВ 40 мг утром	62%	51%	78%
Розувастатин 40–80 мг вечером*	100%	100%	100%
Телмисартан 40 мг 2 раза в сутки	100%	100%	100%
Беназеприл 10–20 мг утром	94%	100%	97%
Гидрохлортиазид 25 мг утром*	100%	100%	100%
Торасемид 10–20 мг утром	56%	67%	43%
Спиронолактон 25 мг 3 раза в сутки	58%	74%	58%
Метопролола сукцинат 25–50 мг 2 раза в сутки*	100%	100%	100%
Метформин 500 мг 1 раз в сутки*	97%	100%	97%
Концентрат омега–3–кислот этиловых эфиров 1,0 г 2 раза в сутки*	100%	100%	100%
Сибутрамин 10 мг 1 раз в сутки	68%	85%	49%
Винпоцетин форте 10 мг 3 раза в сутки*	100%	100%	87%
Фенотропил 100 мг 3 раза в сутки*	100%	100%	97%
Флувоксамин 50–100 мг вечером	100%	100%	100%
Другие	24%	10%	9%

Примечание. * — $p > 0,05$. Различия между группами не достоверны.

(СКА) с установкой «покрытых» стентов CYPHER (Cordis, J&J) [7, 14, 37]. Пациенты основной группы через 1–3 дня после рандомизации в течение 5–ти дней получали комбинированную терапию цитокинами, стимулирующими мобилизацию СК из костного мозга и других тканевых депо. Использовались: леногастим из расчета 5 мкг/кг/сут утром и вечером подкожно по полдозы, алдеслейкин 18 млн МЕ/сут подкожно и молграмостим из расчета 10 мкг/кг/сут подкожно [15, 30]. Далее проводилось получение СК путем цитафереза периферической крови методикой большого объема с обработкой до 4–6 ОЦК = 10–15 л, 2–6 часов. Использовалась аферезная система cobeSpectra фирмы Gambro BCT. Далее для более чистого отбора проводилась флуорисцентно-активированная сортировка SP⁺ стволовых клеток (FACS), с витальным красителем Hoechst (аппарат Dako Cytomation: MoFlo) [23, 24]. Таким образом, получали гетерогенный микст СК сторонней популяции (side population) костного мозга, периферической крови и других тканевых депо, в том числе гематопозитические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые

клетки, мультипотентные взрослые стволовые клетки и эндотелиальные клетки-предшественники [30, 31, 38]. Далее — очистка, терапевтическое клонирование [6, 11, 19], обработка, культивирование, криохранение, генетический и онкоконтроль. От каждого пациента было получено 40–50×10⁶ стволовых клеток. Трансплантация проводилась в Нидерландах путем зондирования артерий (рентгенохирургически) на 6–9 сутки после рандомизации с инфузией 2–3 раза по 2–3 мл через каждые 2–3 минуты. Использовалась система электро-анатомического картирования и интрамиокардиального инъецирования NOGA и CARTO XP (Biosense Webster).

Большим из группы сравнения проводилась трансплантация мезенхимальных СК, полученных из жировой ткани с использованием системы Celution System (Cytori Therapeutics) [5, 17, 27]. Система позволила в течение одного часа, без процедуры цитокиновой стимуляции и культивирования, получить объем СК из расчета 0,5–2×10⁶/кг массы тела. Трансплантация проводилась во время процедуры СКА с использованием систем NOGA и CARTO XP (Biosense Webster) в Нидерландах. В группе

контроля пациенты получали только стандартную терапию; трансплантация СК и цитокиновая стимуляция не проводились.

Первичная конечная точка: фракция выброса левого желудочка.

Вторичные конечные точки: функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) (по NYHA), функциональный класс стенокардии, смерть от сердечно-сосудистых катастроф, частота повторного инфаркта миокарда, размер некроза (по данным ОФЭКТ, GE Medical Systems), конечное диастолическое давление (по данным Эхо-КГ), рестеноз внутри стента, «большие» кровотечения, уровень систолического артериального давления (САД), холестерин (Хс) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ).

Контроль исследуемых показателей проводился до трансплантации, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации.

Все пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями Американского общества кардиологов [7, 14, 22, 25, 28, 29, 34, 35, 37], включая стандартные программы реабилитации, основанные на изменении диеты, образа жизни и отказа от курения, а также медикаментозную терапию, представленную в табл. 1.

Ожидаемые побочные эффекты: головная боль, головокружение, снижение концентрации внимания, тошнота, симптомы желудочной диспепсии, боли в животе, общая слабость, диарея, боли в грудной клетке, сердцебиения, полиурия; изменения печеночных ферментов, в том числе КФК, АсАТ, АлАТ и другие.

Статистический анализ

Результаты исследования представлены с учетом среднего отклонения ($M \pm m$). Для анализа двух групп использовались t-критерий Стьюдента и u-критерий Манна-Уитни.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов (n=390)*

Показатели	Основная группа (n=131)	Группа сравнения (n=127)	Группа контроля (n=132)
Клинические данные			
Возраст – лет	58,32±9,12	59,44±10,26	57,25±7,68
Мужской пол – по. (%)	123 (93,9%)	119 (93,7%)	107 (81,1%)
Степень гипертензии (по рекомендациям Joint National Committee – JNC7, США):			
I степень – по. (%)	20 (15,3%)	24 (18,9%)	27 (20,5%)
II степень – по. (%)	111 (84,7%)	103 (81,1%)	105 (79,5%)
Артериальное давление – мм Hg:			
Систолическое	165,22±12,68	169,35±10,25	162,74±7,84
Диастолическое	101,25±11,25	102,27±12,96	100,94±9,47
Наследственная предрасположенность по ИБС	77 (58,8%)	84 (66,1%)	94 (71,2%)
Коронарный анамнез – по. (%)	49 (37,4%)	43 (33,8%)	58 (43,9%)
Сердечная недостаточность – по. (%)	55 (41,9%)	65 (51,2%)	64 (48,5%)
Инсульт – по. (%) в анамнезе	16 (12,2%)	19 (14,9%)	9 (6,8%)
Сахарный диабет – по. (%)	45 (34,4%)	48 (37,8%)	55 (41,7%)
Индекс массы тела, kg/m ²	29,35±3,96	27,59±3,95	29,95±7,89
Ожирение – по. (%)	56 (42,7%)	44 (34,6%)	51 (38,6%)
Нарушения липидного спектра – по. (%)	97 (74,1%)	91 (71,7%)	94 (71,2%)
Метаболический синдром – по. (%)	68 (51,9%)	76 (59,8%)	84 (63,6%)
Курение – по. (%)	95 (72,5%)	91 (71,7%)	99 (75%)
Хронические сопутствующие заболевания – по. (%)	81 (61,8%)	87 (68,5%)	96 (72,7%)
Тревожно-депрессивные расстройства – по. (%)	115 (87,8%)	125 (98,4%)	119 (90,2%)
Лабораторные и ангиографические данные			
Общий холестерин, mM/L	6,25±2,11	6,11±3,28	7,22±3,68
ХС ЛПВП, mM/L	1,04±0,34	1,03±0,17	1,01±0,62
ХС ЛПНП, mM/L	3,74±1,07	3,78±1,08	3,11±1,86
Триглицериды, mM/L	1,91±0,94	2,12±0,92	3,04±1,48

Примечание. * – Статистические различия в обеих группах недостоверны ($p > 0,05$).

Результаты

С целью оценки динамики исследуемых показателей ниже приводится исходная характеристика обеих групп (табл. 2).

Тромблизис мутантным тканевым активатором плазминогена проводился всем пациентам, участвовавшим в исследовании на фоне терапии гепарином (табл. 1). С целью улучшения свертываемости крови при процедуре СКА использовался антагонист рецепторов IIb/IIIa эптифибатид. На протяжении 6-12 месяцев после стентирования все больные получали клопидогрел. За время лечения антитромботическими средствами не было зарегистрировано ни одного случая «большого» кровотечения, в частности внутричерепных кровоизлияний и системных кровотечений. Кроме того, отсутствовали иммунологические нарушения, артериальная гипотония и случаи разрыва миокарда, как побочные эффекты тромболитической терапии. В 46% случаев наблюдались подкожные гематомы, в том числе в месте пункции. Эффективность тромблизиса подтверждена динамикой ЭКГ и последующей коронароангиографией с восстановлением кровотока до степени TIMI 3. Частота рестеноза внутри стента в течение 12 месяцев во всех группах составила 2,3% (9 пациентов). Повторное инвазивное вмешательство было необходимо в 3,8% случаев (15 больных). Случаев стент-тромбоза в течение 12 месяцев исследования не зафиксировано.

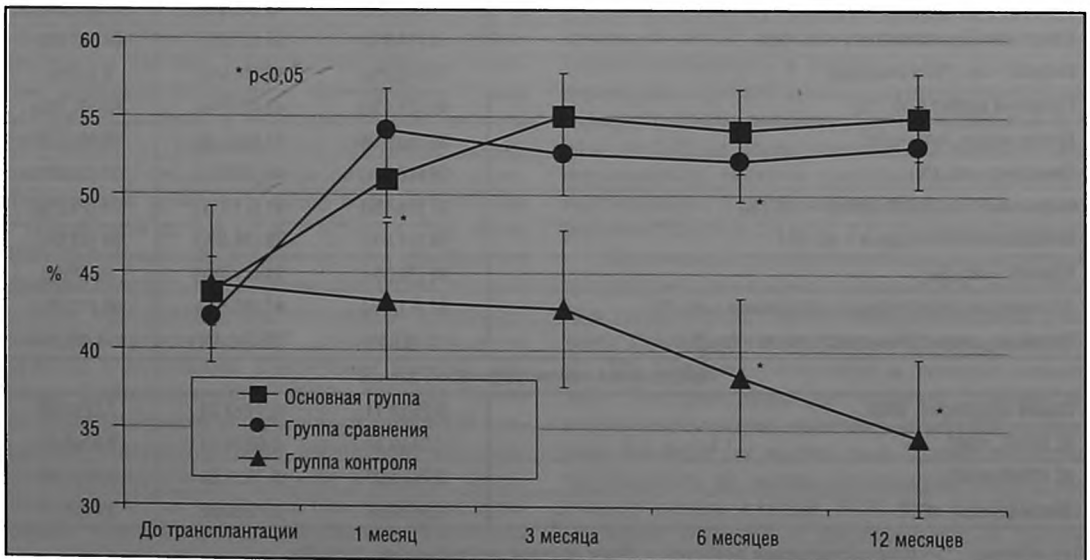
Мы не наблюдали тяжелых осложнений цитокиновой терапии, в частности отсутствовали клинические и лабораторные проявления

наиболее опасного синдрома повышенной сосудистой проницаемости. У 12 больных основной группы (в 9,2% случаев) были отмечены тошнота, головная боль, боль в грудной клетке, общая слабость, полиурия, симптомы желудочной и кишечной диспепсии, по всей видимости, непосредственно связанные с приемом комбинированной цитокиновой терапии.

Анализ изменения фракции выброса левого желудочка представлен на рис. 1. Как можно видеть, тактика лечения, использованная в группе сравнения приводит к более быстрому увеличению сократительной способности миокарда, однако, при анализе отдаленных результатов (через 12 месяцев) не было обнаружено преимуществ указанной методики перед основной группой. Следует также указать на наличие выраженного эффекта влияния обеих методик в основной и сравниваемой группах на глобальную сократимость миокарда (увеличение в среднем на 25,2%, $p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (уменьшение в среднем на 29,4%, $p < 0,05$).

Изменение функционального класса ХСН также происходило в соответствие с изменениями фракции выброса левого желудочка. За 12 месяцев после острого инфаркта миокарда функциональный класс изменился в среднем с 2,8 до 1,1 в основной группе ($p < 0,0001$) и с 2,9 до 1,3 в группе сравнения ($p < 0,0001$), при этом в группе контроля — с 2,7 до 2,2 ($p < 0,05$). К сожалению, статистическая разница конечной точки между основной и сравниваемой группами недостоверна, однако имеется тенденция к

Рисунок 1. Изменение фракции выброса левого желудочка через 6 месяцев после рандомизации



более высокой эффективности техники, используемой в основной группе. При анализе динамики функционального класса стенокардии, следует указать, что через 12 месяцев этот показатель в основной группе изменился с 2,4 до 1,4 ($p < 0,001$), в группе сравнения с 2,5 до 1,6 ($p < 0,01$), и в группе контроля — с 2,3 до 2,1 ($p < 0,05$). Данные указанных изменений полностью соответствуют имеющимся тенденциям в динамике функционального класса ХСН. Число случаев повторного ОИМ в течение 12 месяцев после рандомизации в основной группе составило 3,1% (4 пациента), в группе сравнения — 5,5% (7 человек), а в группе контроля — 21,2% (28 больных).

Очень важным результатом трансплантации стволовых клеток является положительное влияние такой терапии на уровень сердечно-сосудистой смертности. В частности, через 12 месяцев в основной группе случаев смертельного исхода не было, в группе сравнения — 1 случай смерти, и в группе контроля — 17 ($p < 0,05$). Основные причины смерти: внезапная сердечная смерть (36,4%), осложненный повторный инфаркт миокарда (54,6%), геморрагический инсульт (9,0%).

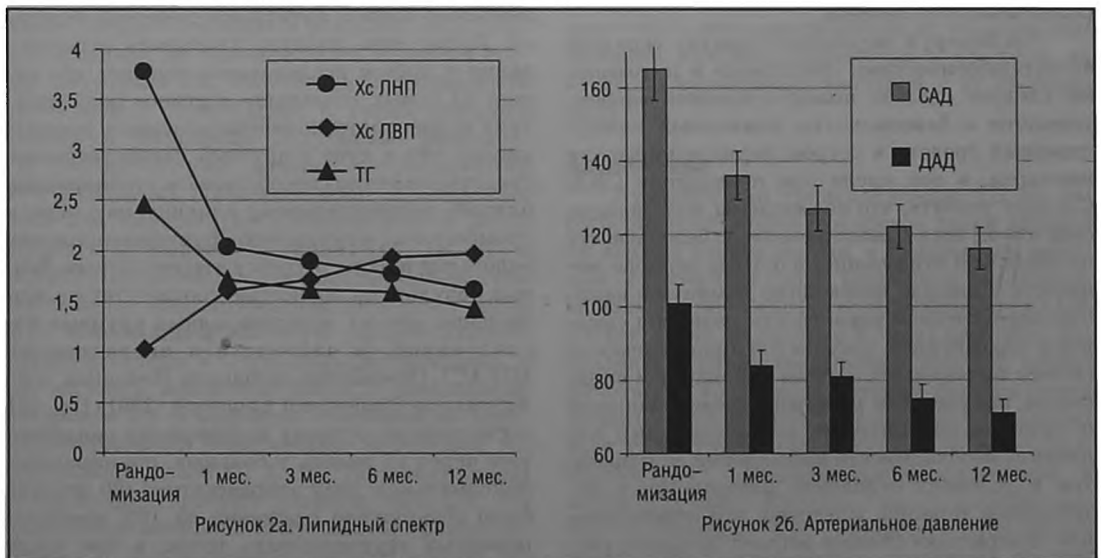
Результаты ОФЭКТ миокарда позволяют говорить о положительном и более быстром влиянии методики, используемой в группе сравнения на объем некроза в ближайшем периоде, однако статистической разницы влияния на размеры рубца в отдаленном периоде не было выявлено. Например, в основной группе объем некроза в остром периоде составлял в среднем 37,2% массы левого желудочка,

в группе сравнения — около 35,9% и в группе контроля — 39,5%. Через 12 месяцев объем рубца в основной группе составлял 5,7% массы левого желудочка, в группе сравнения — 7,5%, в группе контроля — 42,3%. Фактически можно сделать вывод о том, что при более крупном инфаркте миокарде более эффективной с целью ограничения зоны некроза, увеличения сократимости миокарда и профилактики осложнений является методика, использованная в группе сравнения. При меньших объемах инфаркта обе техники трансплантации имеют одинаковую эффективность.

По данным Эхо-КГ отмечено увеличение сократимости акинетичных сегментов левого желудочка (на 21,2%, $p < 0,05$) и снижение конечного диастолического давления (в среднем на 28,7%, $p < 0,05$). Статистическая разница между основной и сравниваемой группами недостоверна ($p > 0,05$). Учитывая последние данные можно говорить о положительном влиянии обеих методик трансплантации СК на систолическую дисфункцию левого желудочка и процессы ремоделирования миокарда.

Результаты анализа безопасности трансплантации СК показывают, что случаев «закупоривания» клетками сосудов с развитием эмболии, тромбоза или ишемии миокарда не зарегистрировано. Не выявлено никаких типичных осложнений (тошнота и рвота, аллергические реакции, тромбоэмболические осложнения, резкие перепады артериального давления, гемолиз, геморрагические осложнения, инфекции, острая почечная недостаточность и т.п.). Побочных реакций цитокиновой

Рисунок 2. Динамика изменения систолического артериального давления и показателей липидного спектра в течение исследования



терапии, в том числе синдрома повышенной сосудистой проницаемости, дестабилизации гемодинамики, признаков токсичности для печени, почек и кровотечения не обнаружено.

Результаты эффективности антигипертензивной и гипополипидемической терапии представлены на рис. 2. Говоря о безопасности фармакотерапии обращает на себя внимание, что статистически достоверных изменений средних значений ($p > 0,05$) основных ферментов (КФК, АСТ, АЛТ, ЩФ) и креатинина не выявлено. Это свидетельствует о минимальном влиянии сочетанной терапии на работу печени и почек, то есть высокой безопасности препаратов. Кроме того, нами не обнаружено признаков инфилтративного гепатоза при УЗИ печени, а также нами не был зарегистрирован ни один случай рабдомиолиза. Нежелательные явления, не потребовавшие отмены терапии, но, по нашему мнению, весьма вероятно связанные с приемом препаратов, имели место в 2,8% случаев, возможно связанные — 6,2%, не связанные — у 7,9% больных. Во время исследования в обеих группах наблюдались следующие нежелательные явления: диспепсия, бессонница, тошнота, боли в животе, головная боль и головокружение.

Обсуждение

При анализе табл. 2 можно сформулировать следующий среднестатистический портрет больного. Это — интенсивно курящий, многолетний гипертоник-мужчина с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца и с метаболическим синдромом. Обращает на себя внимание также высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств в исследуемых группах, что требует специфического медикаментозного и психотерапевтического лечения.

Анализируя медикаментозную терапию антитромботическими средствами и цитокинами следует сделать вывод о высокой эффективности и безопасности указанных лекарственных средств в остром периоде инфаркта миокарда, в том числе при проведении СКА. Следует указать, что несмотря на показавшую себя в этом исследовании высокую безопасность цитокиновой стимуляции в остром периоде инфаркта миокарда необходимо помнить о наличии определенной вероятности развития синдрома повышенной сосудистой проницаемости (может проявляться острым коронарным синдромом, нарушением мозгового кровообращения и другими сосудистыми катастрофами), что диктует необходимость наблюдения за пациентом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Известно, что использование «покрытых» стентов решает проблему рес-

теноза внутри стента (в нашем исследовании всего 2%), однако увеличивает тромбогенность в месте имплантации. Использованная в нашем исследовании терапия современным тромболитиком теноктеплазой и ингибитором рецепторов IIb/IIIa эптифибатином на фоне инфузии гепарина и последующего приема клопидогреля с аспирином показала высокую эффективность тромболитика и профилактики стент-тромбоза. Данные по эффективности теноктеплазы совпадают с результатами исследования ASSENT-2 (1999) [37], где была показана более высокая эффективность по сравнению с алтеплазой, меньшая смертность и риск кровотечений. Результаты использования эптифибатиды также соотносятся с данными таких исследований как IMPACT-II (1997), PRIDE (1997), PURSUIT (1998) [14, 34], которые показали хороший эффект при применении этого дезинтегрин при СКА, снижение летальности и частоты развития ОИМ. Влияние использованной методики тромболитика (эффекта станирующего миокарда) и медикаментозной терапии на эффективность лечения СК установить в рамках этого исследования невозможно, однако ключевым выводом является минимальность негативного воздействия указанных лекарственных средств на терапевтическую активность СК. При этом следует помнить о наличии возможного цитолитического и дисметаболического эффекта тромболитика по отношению к СК, связанным больше с морфологическими изменениями самого станирующего миокарда.

Снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых катастроф и случаев повторного инфаркта миокарда может быть связано как с эффективной реваскуляризацией и регенерацией миокарда, так и с адекватной комбинированной антитромботической терапией. Кроме того, следует учитывать использование в данном исследовании высоких доз одного из самых «сильных» статинов розувастатина и препарата полиненасыщенных жирных кислот, что в купе с другими лекарственными средствами могло способствовать стабилизации бляшек, положительному влиянию на атеро- и тромбогенез, улучшению функционирования эндотелия и даже регрессу атеросклероза. Данные результаты полностью соответствуют заключению многих международных крупных исследований, в частности в исследовании MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering, 2001) [14, 37], посвященного острому коронарному синдрому, уже через 16 недель у больных, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут), было обнаружено снижение на 16% комбинированных «суррогатных» точек, в том числе

смерти, нефатального ОИМ, фатального и нефатального инсульта. Исследование PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation Infarction Therapy, 2006) [14] также показало большую эффективность при остром коронарном синдроме «агрессивной» тактики снижения Хс ЛНП, в частности отмечено снижение всех сердечно-сосудистых событий на 35%.

В нашем исследовании мы анализировали два типа постнатальных СК и две новые техники трансплантации. В основной группе использовалась относительно технически трудоемкая и продолжительная по времени методика получения СК из периферической крови, а в группе сравнения — экспресс-техника получения СК из жировой ткани с последующей интрамиокардиальной инфузией (подробнее технику см. выше). Первая методика обеспечивает получение СК из разных тканевых зачатков со свойствами плюрипотентных, при этом достичь этого удается только путем цитокиновой стимуляции с последующей высокоспецифичной очисткой и методом терапевтического клонирования. Вторая методика полностью автоматизирована и технически проста, однако обеспечивает получение мезенхимальных СК с более низкой степенью потенции, чем в первой методике. Обе методики показали свою равноценность по всем исследуемым показателям, в частности трансплантация СК способствовала достоверному повышению фракции выброса левого желудочка, снижению функционального класса ХСН и стенокардии, уменьшению размера некроза, очагов гипокинезии, конечного диастолического давления (по данным Эхо-КГ). Однако имелась тенденция к определенному преимуществу трансплантации мезенхимальных СК жировой ткани. Кроме того, указанная методика является более предпочтительной в реальной клинической практике по причине более коротких сроков получения СК, отсутствия необходимости цитокиновой стимуляции, а также меньшей стоимости технологии. Полученные результаты соответствуют данным исследований TOPCARE-AMI (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) (2004) [16, 18, 32] и BOOST (Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction) (2004) [39], показавшим высокую эффективность трансплантации клеток-предшественников и СК костного мозга при ОИМ. К сожалению, внедрение СК в широкую клиническую практику тормозится относительно небольшой доказательной базой [1, 2, 10]. Дополнительных исследований требуют вопросы типа СК, используемая методика получения и трансплантации СК, необходимость дополнительной ци-

токиновой стимуляции и использования факторов роста. Отдельного решения требует проблема эмбриональных СК и терапевтического клонирования. Значительную помощь может оказать проводимое в настоящее время исследование REPAIR-AMI (the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction) (2006) [33], целью которого является выяснить клиническое значение и возможности клеток-прогениторов костного мозга при ОИМ.

Большое значение имеет использованная техника интрамиокардиальной трансплантации с предшествующим электро-анатомическим картированием миокарда. Картирование позволяет точно определить локализацию инфаркта, зон ишемического повреждения, гибернации, то есть наилучшее место трансплантации. Известно, что при внутрисосудистой инфузии СК может вымываться более 50% биологической массы, а использование инжектора в нашем случае дает возможность доставить весь объем СК прямо к очагу путем трансэндокардиальной инъекции, что увеличивает эффективность трансплантации.

Необходимо напомнить также о том, что важным и обязательным условием высокой эффективности трансплантации СК в нашем исследовании следует считать адекватную реперфузию и малоинвазивную реваскуляризацию миокарда, которые устраняют непосредственный морфологический субстрат ишемии и обеспечивают благоприятные метаболические условия для жизнедеятельности СК и процессов физиологической регенерации. Обращает на себя внимание также высокая эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной (нормализация АД до оптимальных цифр — менее 115/75 мм рт ст — у 96,9% пациентов) и гиполипидемической терапии (изменение каждого параметра в среднем на 31,2% до нормальных значений у 97,2% больных).

Заключение

Аутологичная трансплантация СК из периферической крови и жировой ткани является высокоэффективным и безопасным методом лечения острого инфаркта миокарда. Использование Celution System позволяет в короткие сроки (в течение 1 часа) получить необходимый объем мезенхимальных СК, трансплантация которых в течение первых суток острого периода инфаркта миокарда увеличивает сократительную способность миокарда, способствует предупреждению осложнений, а также улучшает прогноз. Трансплантация мобилизованных СК периферической крови имеет свои преимущества, связанные со сти-

муляцией естественных процессов регенерации, в том числе на организменном уровне и получении микста СК с высокой степенью потенции. Использование систем NOGA и CARTO XP позволяет избежать проблемы «вымывания» СК при интракоронарном введении и доставить СК в наиболее нуждающиеся участ-

ки миокарда. Использованные методики трансплантации СК периферической крови и жировой ткани являются равноценными по своей эффективности. Проведенная комбинированная антитромботическая, антигипертензивная и гиполлипидемическая терапия является высокоэффективной и безопасной.

Литература

- Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. и др. Мобилизация стволовых клеток костного мозга в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2003; 3: 12-16.
- Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. и соавт. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда. *Журнал сердечная недостаточность* 2003; 4: 168-173.
- Владимирская Е. Б., Майорова О. А., Румянцев С. А. и соавт. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. М.: Медпрактика-М, 2005: 392.
- Вермель А. Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. *Клиническая медицина* 2004; 1: 5-11.
- Габбасов З. А., Соболева Э. Л. Стромальные стволовые клетки взрослого организма — резерв восстановительной хирургии. *Клиническая геронтология* 2003; 5: 20-24.
- Дыбан А. П. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. *Медицинский академический журнал* 2002; 3: 3-24.
- Козлов К. Л. Интервенционная пластика венечных артерий. СПб.: ЭЛБИ, 2000; 230.
- Мушкхамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Молекулярная биология. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2003; 544.
- Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003; 598.
- Румянцев А. Г., Масчан А. А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003; 912.
- Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение. М.: Медицина, 1979; 284.
- Шахов В. П., Байков А. Н. Стволовые клетки. Реальность и перспективы. Современные аспекты биологии и медицины. Томск: СГУ, 2002; 110-112.
- Шахов В. П., Попов С. В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск: STT, 2004; 170.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
- Assmus B., Honold J., Schachinger V., et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *NEJM* 2006; 355: 1222-32.
- Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
- Bianco P., Robey P. Mesenchymal Stem Cell: clinical applications. *J. Clin. Invest* 2000; 105: 1663-68.
- Britten MB, Abolmaali N, Assmus B, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction TOPCARE AMI: mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 108: 2212-8.
- Essentials of stem cell biology (2006)/ Edited by Robert Lanza. Elsevier Academic Press, US, 312 p.
- Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004; 95: 742-8.
- Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stemcell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-21.
- Halme D.G., Kessler D.A. FDA regulation of stem-cell-based therapies. *NEJM* 2006; 355: 1730-35.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.
- Lange RA, Hillis LD. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 954-5.
- Lewis R. A. Stem cell legacy: Leroy Stevens; The Scientist, A Stem Cell Legacy. *The Scientist* 2000; 14: 19-24.
- Lunde K., Solheim S., Aakhus S., et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *NEJM* 2006; 355: 1199-209.
- Mangi AA, Noiseux N, Kong D, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of inf. hearts. *Nat Med* 2003; 9: 1195-201.
- Okie S. Stem-cell politics. *NEJM* 2006; 355: 1636-37.
- Okie S. Single-cell storm. *NEJM* 2006; 355: 1634-35.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
- Schachinger V, Erbs S, Elsasser A., et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *NEJM* 2006; 355: 1210-21.
- Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-9.
- Schachinger V, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Bone-marrow-derived progenitor cell therapy in need of proof of concept: design of the REPAIR-AMI trial. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: Suppl 1: S23-S28.
- Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
- Schwartz R. S. The politics and promise of stem-cell research. *NEJM* 2006; 12: 1189-1191.
- Stem cells and the future of regenerative medicine. National Research Council. Institute of medicine. National Academy Press, Washington, DC, US. 2002, 47 p.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial inf. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
- Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.