

УДК 616.12-008.46.2-005.4-02-089.843

**В.К. Гринь, А.Г. Попандопуло, С.И. Эстрин, Е.М. Денисова,  
Н.В. Сергиенко, А.А. Рябко**

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им. В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк*

## **ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Регенеративная терапия с использованием клеточных технологий открывает новые возможности в борьбе с постинфарктными функциональными и структурными изменениями сердца. В статье представлен клинический опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. На основании годичного наблюдения установлены безопасность и хорошая переносимость данной методики пациентами. Отмечено положительное влияние данного лечения на течение сердечной недостаточности по сравнению с медикаментозной терапией пациентов контрольной группы.

**Ключевые слова:** клеточная терапия, постинфарктное ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность.

Заболевания сердца и сосудов по-прежнему занимают ведущее место среди причин смерти больных в развитых странах [1]. При этом в основе этой высокой летальности лежит сердечная недостаточность (СН). Так, 70 % мужчин и 63 % женщин с диагнозом ХСН умирают в течение 6 лет после появления первых клинических признаков заболевания, причем на первый год заболевания приходится до 50 % смертельных исходов. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26–29 % [2]. Больные с СН ишемической этиологии имеют наихудший прогноз в сравнении с группами пациентов, страдающими СН другой этиологии.

Богатый арсенал современных фармакологических средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона (АА), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), диуретики, сердечные гликозиды и другие препараты — позволяют кардиологам на современном этапе воздействовать на различные звенья патогенеза СН. Контроль над артериальной гипертензией, эффективная коррекция гипергликемии и дислипидемии как факторов риска позволяют снизить темпы развития гипер-

трофии и дисфункции миокарда, отсрочить возникновение ишемической болезни сердца (ИБС) и, как следствие, инфаркта миокарда (ИМ). Применение ингибиторов АПФ и БАБ для блокады нейрогуморальных систем позволяет предотвратить ремоделирование сердца. А внедрение в широкую медицинскую практику хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации миокарда позволяет думать о скорой победе над грозными осложнениями атеросклероза.

Однако существует большая группа пациентов, у которых перечисленные методы оказываются неэффективными или неприменимыми. Речь идет о больных с обширными осложненными ИМ в анамнезе, дистальным типом атеросклеротического поражения коронарных сосудов, а также о больных, у которых ранее выполнялись хирургические вмешательства (стентирование, аортокоронарное шунтирование) и повторные операции невозможны.

Клеточная терапия рассматривается в настоящее время как новый метод лечения широкого спектра сложных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Перспективным представляется этот метод лечения и для данной категории больных. Проводятся

© В.К. Гринь, А.Г. Попандопуло, С.И. Эстрин и др., 2011

экспериментальные и клинические исследования по внедрению в поврежденный миокард различных типов клеток — кардиомиоцитов, клеток костного мозга, скелетных миобластов и др. [3]. Применение указанных методик призвано изменить процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ сердца, повлиять на восстановление поврежденных кардиомиоцитов, стимулировать ангиогенез и, как следствие, улучшить функцию сердечной мышцы [4]. Многие исследователи рассматривают клеточную терапию в качестве дополнения, а в ряде случаев и альтернативы применяемым традиционным хирургическим методам лечения трудно курабельных сердечнососудистых заболеваний, в том числе и дорогостоящим операциям по пересадке сердца [5]. Первый опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга у пациентов с ХСН ишемической этиологии показал, что их применение относительно безопасно и способно в разной степени улучшить перфузию и/или сократимость миокарда [6, 7].

**Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов, страдающих ИБС, с постинфарктной дисфункцией ЛЖ. Критериями включения в исследование пациентов с ИБС являлись: наличие у пациентов атеросклеротического поражения коронарных сосудов по данным коронароангиографии (КАГ), невозможность реваскуляризации зоны инфаркта (нешунтабельная и/или непригодная для транслюминальной баллонной ангиопластики коронарная артерия), возраст пациента не более 70 лет, подписание пациентом информированного согласия на участие в клиническом испытании. Критериями невключения в исследование являлись: заболевания костного мозга, которые препятствуют забору материала и трансплантации (лимфома, миелодиспластический синдром и др.), острый ИМ, недавний (менее 6 недель до начала исследования) инсульт, наличие указаний на диагностированные злокачественные новооб-

разования, выраженная дисфункция почек, выраженная дисфункция печени, иммунокомпрометирующий статус, наличие активной инфекции любого типа.

Возраст пациентов составил от 46 до 70 лет. Диагноз ИБС был верифицирован на основании клинической картины заболевания, анамнеза, данных неинвазивных и инвазивных методов исследования. Наличие атеросклероза коронарных артерий было документировано данными селективной коронарографии. Продолжительность заболевания составила от 7 до 14 лет, средняя —  $(7,36 \pm 3,32)$  года.

Все пациенты в начале исследования, а также через 3, 6 и 12 месяцев проходили обследование, включавшее общеклинические анализы, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, тест с 6-минутной ходьбой, проходили анкетирование по Миннесотскому опроснику.

Все пациенты получали необходимую медикаментозную терапию. При поступлении в стационар они в среднем получали 4,6 препарата, а во время госпитализации — в среднем 6,9 препарата ( $p=0,03$ ). Все пациенты получали ингибиторы АПФ, 58 % — сердечные гликозиды (дигоксин), 53,5 % — амиодарон (кордарон), 98 % — БАБ, 62 % — петлевые диуретики и антагонисты альдостерона (спиронолактон или эплеренон), 87,9 % — нитропрепараты, 48,4 % — варфарин, 100 % — кардиомагнил, 44,5 % — плавикс, 100 % — статины.

У всех пациентов эффективность максимальных доз медикаментов была незначительной: сохранялась стенокардия высокого ФК, признаки ХСН. Все пациенты, включенные в исследование, были отнесены к II–IV ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA).

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, 2.

Было сформировано две группы больных: в первую группу вошли 15 пациентов, которым проводилась клеточная терапия с использованием аутологичных МСК в соче-

Таблица 1. Распределение больных ИБС разного пола по ФК согласно NYHA

| Пол больных | Всего | ФК по NYHA |    |      |      |      |    |
|-------------|-------|------------|----|------|------|------|----|
|             |       | II         |    | III  |      | IV   |    |
|             |       | абс.       | %  | абс. | %    | абс. | %  |
| Мужчины     | 23    | 3          | 10 | 14   | 46,7 | 6    | 20 |
| Женщины     | 7     | 0          | 0  | 4    | 13,3 | 3    | 10 |
| Всего       | 30    | 3          | 10 | 18   | 60,0 | 9    | 30 |

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика пациентов (n=30)

| Основной показатель                 | Основная группа<br>(внутривенное введение) | Группа контроля<br>(медикаментозная терапия) |
|-------------------------------------|--|--|
| Средний возраст, лет                | 56,7±10,5                                  | 57,0±10,2                                    |
| Средняя длительность болезни, лет   | 6,1±3,0                                    | 7,6±2,3                                      |
| ИМ в анамнезе                       |  |  |
| 1                                   | 6  | 7  |
| 2                                   | 9  | 6  |
| Развитие постинфарктных аневризм ЛЖ | 5  | 4  |
| Время от последнего ИМ, лет         | 3,2±3,4                                    | 2,9±1,5                                      |

тании с традиционным медикаментозным лечением ХСН, во вторую (контрольную) — 15 больных, принимавших медикаментозную терапию согласно современным стандартам лечения данной патологии. Пациенты двух групп были сопоставимы между собой по клинико-ангиологическим показателям.

Различий в клинических характеристиках исследуемых групп и групп контроля выявлено не было ( $p>0,05$ ).

После обследования пациентов, подписания информированного согласия для получения аутологических МСК в условиях операционной под местной анестезией из задне-верхнего гребня подвздошной кости проводили забор костного мозга в количестве 100–110 мл. В условиях клеточной лаборатории из полученной взвеси клеток методом градиентного центрифугирования выделяли МСК. В течение 14–21 дня культивировали данную популяцию клеток до достижения клеточности  $5 \cdot 10^7$ . Исходную суспензию МСК разводили в изотоническом растворе хлорида натрия непосредственно перед введением. Трансплантацию полученной культуры проводили путем внутривенной инфузии в течение 20–25 минут.

Полученные результаты обрабатывали статистически.

**Результаты и их обсуждение.** При контрольном обследовании у всех пациентов основной группы отмечалось клиническое улучшение, что выражалось в снижении степени СН по классификации NYHA. Уменьшение проявлений СН и снижение ФК по NYHA выявлено у пациентов основной группы, при этом эффект удерживался на протяжении 3–4 месяцев ( $p<0,05$ ), рис. 1, 2.

В группе пациентов, получавших клеточную терапию, выявлено статистически достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ) — на 33 и 17 баллов соответственно че-

рез 3 и 6 месяцев, в то время как в группе пациентов, получавших медикаментозную терапию, за 3 месяца качество жизни практически не изменилось, а через 6 месяцев — ухудшилось на 6 баллов (рис. 3).

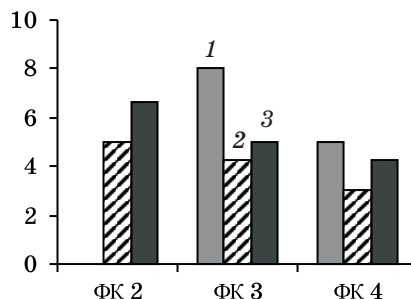


Рис. 1. Динамика ФК по NYHA при внутривенном введении ауто ССК: 1 — до введения; 2 — через 3 мес; 3 — через 6 мес. Здесь и на рис. 2, 3

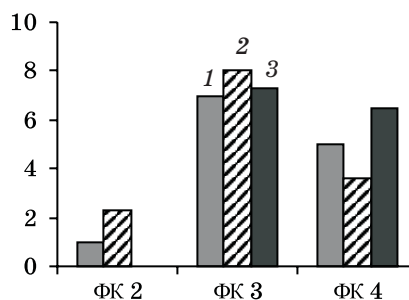


Рис. 2. Динамика ФК по NYHA при медикаментозной терапии

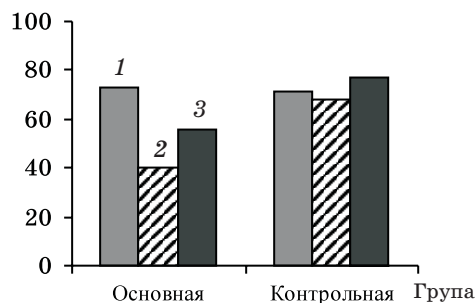


Рис. 3. Динамика качества жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ)

При анализе глобальной сократимости ЛЖ по ЭхоКГ наблюдалось достоверное уменьшение объемов ЛЖ в основной группе относительно таковых в группе контроля с умеренным увеличением ФВ ЛЖ в собственно исследуемой группе по сравнению с исходными значениями. Отличие средней ФВ ЛЖ в основной группе было достоверно значимым через 3 месяца после введения (табл. 3).

трансплантации пациентам с ИБС. Клиническое улучшение было отмечено у всех пациентов основной группы, выразившееся в уменьшении проявлений СН. Положительная динамика показателей КДО ЛЖ позволяет говорить о позитивном влиянии данной методики на процессы ремоделирования сердечной мышцы.

Не прекращаются дискуссии вокруг вопроса об оптимальном пути введения кле-

Таблица 3. Динамика КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациентов обследованных групп

| Показатель | Срок исследования | Группа                      |                             |
|------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            |                   | основная                    | контрольная                 |
| КДО ЛЖ, мл | До введения       | 244,1±24,3                  | 251,4±28,1                  |
|            | Через 3 мес       | 193,4±18,9; $p < 0,05$      | 248,6±42,1; $p > 0,05$      |
|            | Через 6 мес       | 204,3±45,6; $p, p_1 > 0,05$ | 268,3±25,6; $p, p_1 > 0,05$ |
| ФВ ЛЖ, %   | До введения       | 33,8±3,6                    | 42,4±4,2                    |
|            | Через 3 мес       | 42,8±4,8; $p < 0,05$        | 40,3±3,8; $p > 0,05$        |
|            | Через 6 мес       | 40,3±5,1; $p, p_1 > 0,05$   | 36,5±3,8; $p, p_1 > 0,05$   |

*Примечание.* Разница достоверна при сравнении с показателем:  $p$  — до лечения;  $p_1$  — через 3 месяца лечения.

До недавнего времени считалось, что ИМ приводит к необратимому ремоделированию сердечной мышцы, что закономерно заканчивается развитием ХСН в течение нескольких месяцев или лет. В настоящее время накоплен материал о влиянии пересадки различных видов клеток на функцию сердечной мышцы. В качестве материалов для кардиомиопластики в исследованиях использовались гладкомышечные клетки, собственные миобласты из скелетных мышц, кардиомиоциты, стволовые клетки костного мозга. МСК соответствуют большинству критериев, которыми должны обладать клетки, используемые в заместительной терапии сердечнососудистой системы. По данным ряда исследований, наиболее важными критериями являются: способность клеток дифференцироваться в кардиомиоциты, содержать сократительные структуры, отсутствие реакции отторжения, минимальные ишемические повреждения, шок, некроз и апоптоз пересаженных клеток, способность пересаженных клеток к репарации поврежденного участка (замещение соединительной ткани и формирование полноценной биомеханической архитектоники сердечной ткани).

В нашем исследовании было показано положительное влияние аутологических МСК костного мозга на течение ХСН при их

точного материала. Благодаря «homing»-процессу, существование которого доказано во многих экспериментальных работах, происходит миграция клеток к поврежденным участкам миокарда и зонам ишемии. Это обеспечивает реализацию перечисленных эффектов клеточной терапии на уровне миокарда. Чрезвычайно важным является то, что методика внутривенной трансплантации — безопасная и неинвазивная процедура. Это делает её применимой у пациентов с тяжелой СН на фоне рефрактерной к медикаментозному лечению стенокардии, а также инкурабельного состояния пациента относительно проведения реваскуляризирующих оперативных вмешательств.

По мнению многих авторов, ХСН еще до развития застойных изменений является генерализованным заболеванием с поражением сердца, периферических сосудов, скелетной мускулатуры и других органов [2, 3]. Исходя из этого положения, системное введение МСК может явиться наиболее оптимальным у данной категории пациентов.

Большинство проводимых в настоящее время исследований показало положительное влияние клеточной терапии на сократительную способность миокарда и степень его васкуляризации [3, 6, 7]. Однако остается открытым вопрос о более отдаленных эффектах данного вида терапии, в частности,

влияние на выживаемость пациентов. Несомненно, это станет объектом будущих научных исследований.

### Выводы

Клинические результаты, полученные в нашем исследовании, показывают, что внутривенное введение аутологичных МСК эффективно для уменьшения проявлений ХСН ишемической этиологии, что выражается в достоверном увеличении ФВ ЛЖ, снижении КДО ЛЖ и повышении качества жизни пациентов. Эффект однократного внутривенного введения аутологичных МСК применительно к увеличению насосной функции сердца и повышению качества жизни удерживается на протяжении 3–4 месяцев. Возможно, применение аутоло-

гичных МСК в комплексной терапии на этапе, предшествующем прямой реваскуляризации (АКШ, ЧКА) у пациентов с низкой ФВ (ниже 30 %) для достижения операбельности, а также после прямой реваскуляризации у пациентов с сохраняющейся низкой ФВ для повышения качества жизни.

Таким образом, регенеративная клеточная терапия является активно развивающимся направлением медицинских биотехнологий, безусловно, применимых в лечении пациентов с тяжелой сердечной дисфункцией ишемической этиологии. Внутривенный способ введения аутологичных МСК заслуживает внимания в связи с хорошей переносимостью и развитием достоверного положительного эффекта после его применения.

### Список литературы

1. Плотников Е. Ю. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий / Е. Ю. Плотников, Д. Б. Зоров, Г. Т. Сухих // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 43–49.
2. Воронков Л. Г. Препарати якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA / Л. Г. Воронков, Л. П. Парашенюк, Г. В. Яновський // Серце і судини. — 2009. — № 1. — С. 1–8.
3. Беленков Ю. Н. Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических исследований / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, И. С. Чекнев // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. — 2008. — № 5. — С. 4–18.
4. Использование системной трансплантации кардиомиоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью / А. Ф. Цыб, А. Г. Коноплянков, М. А. Каплан [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2008. — № 1. — С. 78–84.
5. Strauer B. E. The therapeutic potential of stem cells in heart disease / B. E. Strauer, M. Brehm, C. M. Schannwell // Cell Prolif. — 2008. — V. 41. — P. 126–145.
6. Role of adult bone marrow stem cells in the repair of ischemic myocardium / S. Charwat, M. Gyongyo, I. Lang [et al.] // Experimental Hematology. — 2008. — V. 36. — P. 672–680.
7. Menasche P. Cell-based therapy for heart disease: a clinically oriented perspective / P. Menasche // Molecular Therapy. — 2009. — V. 17, № 7. — P. 758–766.

### **В.К. Гринь, А.Г. Попандопуло, С.І. Естрин, О.М. Денисова, Н.В. Сергієнко, О.О. Рябко** ВПЛИВ КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Регенеративна терапія з використанням клітинних технологій відкриває нові можливості у боротьбі з післяінфарктними функціональними та структурними змінами серця. У статті представлений клінічний досвід використання аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу. На основі річного спостереження встановлено безпечність та добру переносимість даної методики пацієнтами. Відмічено позитивний вплив цього виду лікування на перебіг серцевої недостатності у порівнянні з медикаментозною терапією пацієнтів групи контролю.

**Ключові слова:** клітинна терапія, післяінфарктне ремоделювання міокарда, серцева недостатність.

### **V.K. Grin, A.G. Popandopulo, S.I. Estrin, E.M. Denisova, N.V. Sergienko, A.A. Ryabko** THE IMPACT OF CELL TRANSPLANTATION ON THE COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Regenerative therapy using cellular technology opens up new opportunities in combating postinfarction functional and structural changes of the heart. The article presents the clinical experience



---

of using autologous mesenchymal stem cells of bone marrow in patients with chronic heart failure of ischemic origin. Based on years of observation established safety and good tolerability of this technique patients. Noted the positive impact this type of treatment on the course of heart failure compared with controls. According to the ultrasound examination revealed improvements internally cardiac hemodynamics in patients 3 months after intravenous injection of cell suspensions. The effect is somewhat diminished 6 and 12 months. However, this result has provided a number of patients after revascularization surgery cell therapy.

**Key words:** *cell therapy, postinfarction myocardial remodeling, heart failure.*