

УДК 616.127-08-089.843:611.832-018

А.В. Габрієлян, В.Й. Сморжевський, Т.М. Доманський, В.Ф. Оніщенко
Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова
НАМН України, м. Київ

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОРУШЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ СКОРОЧЕННЯ МІОКАРДА

Проаналізовано стан експериментальних та клінічних досліджень ефективності застосування та механізму дії стовбурових клітин на уражений міокард, а також шляхи доставки стовбурових клітин до ураженого міокарда при лікуванні ішемічної хвороби серця та хронічній серцевій недостатності. Продемонстровано, що накопичений досвід довів перспективність використання стовбурових клітин у лікуванні порушеної скорочувальної функції міокарда.

Ключові слова: скорочувальна функція міокарда, стовбурові клітини, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність.

У наш час серцево-судинні захворювання викликають майже 40 % усіх випадків смерті населення більшості розвинутих країн Європи. За статистичними даними різних країн, клінічні форми ішемічної хвороби серця рееструються у 15–20 % дорослого населення. В Україні саме вона на 66,8 % визначає рівень смертності від хвороб системи кровообігу всього населення і на 53,8 % — його працездатної частини [1]. Ішемічна хвороба серця та серцева недостатність продовжують бути значним тягарем для системи охорони здоров'я [2]. Тому будь-який новий метод лікування серцевої недостатності, який приводить до покращання стану здоров'я пацієнта, має велике значення.

Перші доповіді про застосування стовбурових клітин (СК) в експерименті, опубліковані понад 10 років тому [3, 4], продемонстрували перспективи клінічного застосування СК як нового методу лікування. Було визначено, що застосування СК для хворих, що страждають на гострий інфаркт міокарда та/або хронічну серцеву недостатність, — перспективний напрямок у лікуванні даної групи пацієнтів. Незважаючи на це, ще недостатньо вивчені механізми їх впливу на ушкоджений міокард [5, 6].

Мета роботи — визначення сучасного стану СК у лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю.

Ефективність застосування СК при ураженні міокарда. Доцільність та ефективність використання СК при різних ураженнях серцевого м'язу — головне питання всіх клінічних досліджень, що проводяться [7–14]. Низка клінічних досліджень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда у терміні від 5 до 14 днів показали покращання регіонарної скоротливості стінки лівого шлуночка (ЛШ), збільшення фракції викиду (ФВ) ЛШ та покращання вінцевого кровотоку, зменшення розміру зони інфаркту міокарда та покращання перфузії.

Ефективність застосування СК у терапії ішемічної кардіоміопатії було продемонстровано в численних дослідженнях [15–22]. Було доведено, що введення СК після перенесеного інфаркту міокарда у терміні 3–144 місяці відбувається покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ, збільшення його ФВ та зменшення його кінцево-діастичного об'єму (КДО).

Механізм дії СК. На думку багатьох науковців, введення СК у пошкоджений міокард приводить до активної регенерації міокарда через трансдиференціювання введених СК [23–26].

Ряд досліджень показали існування ще й альтернативного механізму впливу екзогенних СК, які можуть також стимулювати проліферацію ендогенних клітин попередників кардіоміоцитів або СК через неоангіогенез [27–29].

© А.В. Габрієлян, В.Й. Сморжевський, Т.М. Доманський, В.Ф. Оніщенко, 2011

Отримані факти в доклінічних і клінічних дослідженнях дозволили сформулювати нову концепцію клітинної терапії, яка ґрунтується на можливості відновлення ніші СК, тим самим полегшуючи здатність самостійної регенерації серця [30]. Низка досліджень продемонструвала наявність інших механізмів: екзогенні СК можуть привести до припинення регенерації через злиття донорських клітин з приймаючими кардіоміоцитами [31]. Крім того, припускають, що застосування СК опосередковано, змінюючи механічні властивості, зміцнюють післяінфарктний рубець, що приводить до поліпшення серцевої функції [29].

Шляхи введення СК. Одним з актуальних питань застосування СК є способи їх доставки та мобілізація СК в ураженій ділянці. Циркулюючі прогеніторні клітини і СК можуть мобілізуватися у місці пошкодження при гострому інфаркті міокарда, [27, 32–34]. Це явище зумовлено мобілізацією СК під впливом цитокінінів, що накопичуються в ураженій ділянці.

Здатність СК до самонаведення до ураженої ділянки міокарда стала підґрунтям для дослідження трансваскулярного способу їх введення в експериментальних дослідженнях. Дослідження трансваскулярного введення СК при інфаркті міокарда показали, що завдяки хемотаксису виражена клітинна адгезія та розвивається реперфузія в ураженій ділянці [35–37].

У дослідженні в постінфарктних хворих значна тропність до міокарда невідібраних клітин кісткового мозку спостерігалась тільки після інтракоронарного введення клітин, а не після їх внутрішньовенного введення [38]. Незважаючи на отримані результати експериментальних досліджень, внутрішньовенний метод не отримав широкого практичного розповсюдження, оскільки тропність клітин до інших органів обмежує клінічне застосування цього методу [39, 40]. Селективне внутрішньокоронарне застосування забезпечує максимальну концентрацію клітин у певному місці протягом найближчого часу. Strauer зі співавт. [7] показали поліпшення регіонарного скорочення стінки ЛШ, зменшення розміру інфаркту та покращання перфузії при інтракоронарному введенні мононуклеарів кісткового мозку у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

Дослідження TOPCARE-AMI продемонструвало значне покращання регіонарної скоротливості стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та покращання вінцевого кровотоку

після інтракоронарного введення мононуклеарів кісткового мозку та клітин-попередників, отриманих з циркулюючої крові, у пацієнтів з гострим інфарктом міокардом. [12–14]. Fernandez-Aviles зі співавт. [8], а також у дослідженні BOOST [41] після інтракоронарного введення мононуклеарів кісткового мозку зареєстрували покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ. Kuethe зі співавт. [9], на відміну від попередників, показали відсутність змін регіонарної скоротливості стінки ЛШ та ФВ ЛШ.

Chen зі співавт. у клінічному дослідженні інтракоронарно вводили мезенхімальні СК. В результаті було отримано покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ, зменшення КДО ЛШ та розміру інфаркту міокарда [10]. Vanderheyden зі співавт. продемонстрували результати клінічного дослідження СК CD133⁺, які вводили інтракоронарно пацієнтам з гострим інфарктом міокарда. Вони показали покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та покращання перфузії [11]. У пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією Assmus зі співавт. [22] показали збільшення ФВ ЛШ при інтракоронарному застосуванні мононуклеарів кісткового мозку.

Пряме введення СК є кращим методом для доставки у пацієнтів з хронічною оклюзією коронарних артерій, яка виключає трансваскулярний спосіб доставки клітин. Пряме впорскування клітин в ішемічний або склерозований міокард, де є острівцеві клітин з обмеженим кровопостачанням, може в низці випадків супроводжуватись погіршенням виживання клітин в осередку [42]. Метод прямого введення особливо підходить для застосування великих клітин (МСК, міобласти), які можуть призвести до мікроемболізації після інтракоронарного введення. Слід зазначити, що з'ясувати і оцінити ефективність клітинної трансплантації може бути складно, якщо ін'єкція клітин проводиться одночасно з АКШ.

Методи прямого, трансепікардіального введення були використані у пацієнтів з ішемічною хворобою. Menasche зі співавт. [15] та Siminiak [17] у дослідженнях продемонстрували ефективність клінічного застосування міобластів у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. Вони свідчать про покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ. Herreros зі співавт. [16] та Chachques [18] вводили міоблас-

ти пацієнтам з ішемічною кардіоміопатією трансепікардіально (під час АКШ). В результаті спостерігались покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та збільшення життєздатності міокарда.

Stamm зі співавторами [19–21] показали у дослідженні, що результатом трансепікардіального застосування CD133⁺ та міобластів у хворих з ішемічною кардіоміопатією (під час АКШ) є покращання регіонарного скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ, зменшення КДО ЛШ та покращання перфузії.

Клітини можуть бути безпосередньо введені в стінку ЛШ через ендокард за допомогою катетера з ін'єкційною голкою [19, 43–46]. Використання катетера з ін'єкційною голкою дозволяє позиціонувати проти необхідної ділянки ендокарда під рентгеноваскулярним контролем. При цій методиці електромеханічні характеристики можуть бути використані для розмежування життєздатного, ішемічного чи склеротизованого осередку міокарда [43–46]. В експериментальному дослідженні ін'єкційний спосіб введення через коронарний синус під контролем УЗД був використаний для доставки СК через коронарні вени в міокард [47, 48]. При цьому позиціонування ін'єкційного катетера у конкретній коронарній вені є складною процедурою.

Список літератури

1. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» АМН України // Здоров'я України. — 2009. — № 3/1.
2. American Heart Association. Heart and Stroke Statistics: 2005 Update. — Available at : <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1105390918119HDSStats2005Update.pdf>. Accessed December 3, 2005.
3. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach / D. Marelli, C. Desrosiers, M. el-Alfy [et al.] // Cell Transplant. — 1992. — V. 1. — P. 383–390.
4. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast graft in heart / G. Y. Koh, M. G. Klug, M. H. Soonpaa, L. J. Field // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 92. — P. 1548–1554.
5. Chien K. R. Stem cells: lost in translation / K. R. Chien // Nature. — 2004. — V. 428. — P. 607–608.
6. No consensus on stem cells // Nature. — 2004. — V. 428. — P. 587.
7. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans / B. E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus [et al.] // Circulation. — 2002. — V. 106. — P. 1913–1918.
8. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction / F. Fernandez-Aviles, J. A. San Roman, J. Garcia-Frade [et al.] // Circ. Res. — 2004. — V. 95. — P. 742–748.
9. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions / F. Kuethe, B. M. Richartz, H. G. Sayer [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2004. — V. 97. — P. 123–127.
10. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction / S. L. Chen, W. W. Fang, F. Ye [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2004. — V. 94. — P. 92–95.
11. Selected intracoronary CD133⁺ bone marrow cells promote cardiac regeneration after acute myocardial infarction / M. Vanderheyden, S. Mansour, B. Vandekerckhove [et al.] // Circulation. — 2004. — V. 110 (suppl. III). — P. 324–325.

Узагальнивши накопичений матеріал експериментальних та клінічних досліджень, ми можемо вважати, що використання СК є перспективним напрямком лікування інфаркту міокарда та хронічної серцевої недостатності. У даній галузі здобуті суттєві досягнення, однак продовжує залишатись низка питань, що потребує вирішення: вибір методики введення СК, їх дози та кратності введення.

Різноманітність запропонованих способів доставки СК до ділянки ураженого міокарда свідчить про відсутність остаточного рішення щодо вибору способу введення СК.

Результати, отримані у клінічних дослідженнях, дають підстави вважати доцільним продовжувати дослідження для розробки методики клінічного застосування при гострому інфаркті міокарда та хронічній серцевій недостатності. Слід констатувати, що ще не розроблено диференційований підхід до вибору тактики лікування СК. Потребують додаткового вивчення питання термінів введення СК після перенесеного інфаркту міокарда та при хронічній серцевій недостатності, способів введення СК, ефективності використання СК, різних за походженням.

Таким чином, використання СК — сучасний перспективний метод, що потребує додаткових досліджень.

12. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus, V. Schachinger, C. Teupe [et al.] // *Circulation*. — 2002. — V. 106. — P. 3009–3017.
13. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging / M. B. Britten, N. D. Abolmaali, B. Assmus [et al.] // *Circulation*. — 2003. — V. 108. — P. 2212–2218.
14. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial / V. Schachinger, B. Assmus, M. B. Britten [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — V. 44. — P. 1690–1699.
15. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction / P. Menasche, A. A. Hagege, J. T. Vilquin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 41. — P. 1078–1083.
16. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction / J. Herreros, F. Prosper, A. Perez [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2003. — V. 24. — P. 2012–2020.
17. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up / T. Siminiak, R. Kalawski, D. Fiszer [et al.] // *Am. Heart J.* — 2004. — V. 148. — P. 531–537.
18. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty / J. C. Chachques, J. Herreros, J. Trainini [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — V. 95 (suppl. D). — P. 29–33.
19. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up / P. C. Smits, R. J. van Geuns, D. Poldermans [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 42. — P. 2063–2069.
20. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction / C. Stamm, H. D. Kleine, B. Westphal [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004. — V. 52. — P. 152–158.
21. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration / C. Stamm, B. Westphal, H. D. Kleine [et al.] // *Lancet*. — 2003. — V. 361. — P. 45–46.
22. Transcoronary transplantation of progenitor cells and recovery of left ventricular function in patients with chronic ischemic heart disease: results of a randomized, controlled trial / B. Assmus, J. Honold, R. Lehmann [et al.] // *Circulation*. — 2004. — V. 110 (suppl. III). — P. 238.
23. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *Nature*. — 2001. — V. 410. — P. 701–705.
24. Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration / G. Condorelli, U. Borello, L. De Angelis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — V. 98. — P. 10733–10738.
25. Implantation of bone marrow stem cells reduces the infarction and fibrosis in ischemic mouse heart / M. Kudo, Y. Wang, M. A. Wani [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2003. — V. 35. — P. 1113–1119.
26. Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts / E. L. Olivares, V. P. Ribeiro, J. P. S. Werneck de Castro [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — V. 287. — P. H464–H470.
27. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function / A. A. Kocher, M. D. Schuster, M. J. Szabolcs [et al.] // *Nat. Med.* — 2001. — V. 7. — P. 430–436.
28. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration / M. D. Schuster, A. A. Kocher, T. Seki [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — V. 287. — P. H525–H532.
29. Cell transplantation to prevent heart failure: a comparison of cell types / T. Fujii, T. M. Yau, R. D. Weisel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — V. 76. — P. 2062–2070.
30. Moore K. A. Stem cells and their niches / K. A. Moore, I. R. Lemischka // *Science*. — 2006. — V. 311. — P. 1880–1885.
31. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation / J. M. Nygren, S. Jovinge, M. Breitbach [et al.] // *Nat. Med.* — 2004. — V. 10. — P. 494–501.
32. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia / A. Kawamoto, H. C. Gwon, H. Iwaguro [et al.] // *Circulation*. — 2001. — V. 103. — P. 634–637.
33. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction / S. Shintani, T. Murohara, H. Ikeda [et al.] // *Circulation*. — 2001. — V. 103. — P. 2776–2779.
34. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34⁺-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells *in vivo* / E. T. Yeh, S. Zhang, H. D. Wu [et al.] // *Circulation*. — 2003. — V. 108. — P. 2070–2073.

35. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction / S. H. Lee, P. L. Wolf, R. Escudero [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 626–633.
36. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy / A. T. Askari, S. Unzek, Z. B. Popovic [et al.] // *Lancet.* — 2003. — V. 362. — P. 697–703.
37. *Frangogiannis N. G.* The inflammatory response in myocardial infarction / N. G. Frangogiannis, C. W. Smith, M. L. Entman // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — V. 53. — P. 31–47.
38. Monitoring of bone marrow cell homing to the infarcted human myocardium / K. C. Wollert, M. Hofmann, G. P. Meyer [et al.] // *Circulation.* — 2004. — V. 110 (suppl. III). — P. 436.
39. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution / I. M. Barbash, P. Chouraqui, J. Baron [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 108. — P. 863–868.
40. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling / A. Aicher, W. Brenner, M. Zuhayra [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 107. — P. 2134–2139.
41. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial / K. C. Wollert, G. P. Meyer, J. Lotz [et al.] // *Lancet.* — 2004. — V. 364. — P. 141–148.
42. Transplantation of autologous fresh bone marrow into infarcted myocardium: a word of caution / A. Bel, E. Messas, O. Agbulut [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 108 (suppl. II). — P. 247–252.
43. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation / H. F. Tse, Y. L. Kwong, J. K. Chan [et al.] // *Lancet.* — 2003. — V. 361. — P. 47–49.
44. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study / S. Fuchs, L. F. Satler, R. Kornowski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 41. — P. 1721–1724.
45. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure / E. C. Perin, H. F. Dohmann, R. Borojevic [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 107. — P. 2294–2302.
46. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy / E. C. Perin, H. F. Dohmann, R. Borojevic [et al.] // *Circulation.* — 2004. — V. 110 (suppl. II). — P. 213–218.
47. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty: a novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation / C. A. Thompson, B. A. Nasser, J. Makower [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — V. 41. — P. 1964–1971.
48. Percutaneous transvenous transplantation of autologous myoblasts in the treatment of postinfarction heart failure: the POZNAN trial / T. Siminiak, D. Fiszer, O. Jerzykowska [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2004. — V. 25. — P. 264.

А.В. Габриелян, В.И. Смержевский, Т.Н. Доманский, В.Ф. Онищенко

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ СОКРАЩЕНИЯ МИОКАРДА

Проанализировано состояние экспериментальных и клинических исследований эффективности применения и механизма действия стволовых клеток на поврежденный миокард, а также пути доставки стволовых клеток к пораженному миокарду при лечении ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Продемонстрировано, что накопленный опыт доказал перспективность использования стволовых клеток в лечении нарушенной сократительной функции миокарда.

Ключевые слова: сократительная функция миокарда, стволовые клетки, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

A.V. Gabrielyan, V.I. Smorjevskiy, T.M. Domanskiy, V.F. Onischenko

STEM CELLS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH IMPAIRED MYOCARDIAL CONTRACTIVE FUNCTION

The state of experimental and clinical studies and the effectiveness of the mechanism of action of stem cells in the affected myocardium, and ways of delivery of stem cells into diseased myocardium in the treatment of coronary heart disease and chronic heart failure. It was demonstrated, that accumulated experience has shown promising use of stem cells in the treatment of myocardial contractile function.

Key words: contractile function of the myocardium, stem cells, coronary heart disease, chronic heart failure.