

Сравнительный анализ интрамиокардиальной аутологичной трансплантации постнатальных стволовых клеток из периферической крови и жировой ткани у больных в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 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; Россия; ¹ООО Городская больница №41. Екатеринбург, Россия; ²Медицинский центр Университета Гронинген. Гронинген, Нидерланды

Comparative analysis of intramyocardial autotransplantation of postnatal stem cells from peripheral blood and adipose tissue in patients with acute phase of myocardial infarction, ST segment elevation, after effective thrombolytic reperfusion and coronary artery stenting

A.N. Kharlamov, O.G. Smolenskaya¹, Ya.L. Gabinsky, E.K. Bos²

Clinical and Diagnostic Center "Cardiology". Yekaterinburg; Russia; ¹City Clinical Hospital No. 41. Yekaterinburg, Russia; ²Medical Center, Groningen University. Groningen, the Netherlands.

Цель. Сравнительный анализ различных техник трансплантации стволовых клеток (СК) из периферической крови и жировой ткани для определения наиболее оптимального метода в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включены 90 больных с острым ИМ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: основная (n=31), группа сравнения (n=27) и группа контроля (n=32). Пациенты основной группы через 1 сутки после рандомизации в течение 5 дней получали комбинированную терапию цитокинами, трансплантацию СК путем зондирования артерий на 6-9 сутки после рандомизации. Больным из группы сравнения трансплантировали мезенхимальные СК, полученные из жировой ткани. В группе контроля пациенты получали только стандартную терапию. Контроль исследуемых показателей осуществляли до трансплантации, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации.

Результаты. В группе сравнения более быстро увеличилась сократительная способность миокарда, однако в отдаленном периоде это преимущество отсутствовало. Глобальная сократимость миокарда увеличилась в среднем на 25,2% (p<0,05) в основной группе и группе сравнения; в группе контроля она уменьшилась в среднем на 29,4% (p<0,05). За 12 месяцев после острого ИМ изменился ФК ХСН в среднем с 2,8 до 1,1 в основной группе (p<0,05); с 2,9 до 1,3 в группе сравнения (p<0,05); в группе контроля — с 2,7 до 2,2 (p<0,05). Через 12 месяцев в основной группе случаи смертельного исхода отсутствовали, в группе сравнения — 1 случай; в группе контроля — 10 (p<0,05). Через 12 месяцев объем рубца в основной группе составлял 5,7% массы левого желудочка, в группе сравнения — 7,5%, в группе контроля — 42,3%.

Заключение. Аутологичная трансплантация СК из периферической крови и жировой ткани является высоко эффективным и безопасным методом лечения острого ИМ.

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

© Коллектив авторов, 2007

Тел./факс: (343) 257-70-79, 976-15-74

E-mail: dr_kharlamov@bk.ru

Aim. To compare various techniques of peripheral blood and adipose tissue stem cell (SC) transplantation and identify its optimal method for acute phase of myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 90 patients with acute MI. The participants were randomized into three groups: main group (n=31), comparison group (n=27), and control group (n=32). Main group received five-day combined cytokine therapy, starting 24 hours after randomization; at Day 6-9 after randomization, SC transplantation was performed by artery catheterization. Comparison group received adipose tissue mesenchymal SC. Control group was administered standard therapy only. All assessed parameters were measured before transplantation, and 1, 3, 6, and 12 months after randomization.

Results. In comparison group, myocardial contractility increased more rapidly in the short term, but not in the long-term follow-up. Global myocardial contractility increased by 25,2% ($p<0,05$) in main and comparison groups; in control group, it decreased by 29,4% ($p<0,05$). During 12 months after acute MI, KC of CHF had increased from 2,8 to 1,1 in main group ($p<0,05$), from 2,9 to 1,3 in comparison group ($p<0,05$), and from 2,7 to 2,2 in control group ($p<0,05$). At 12 months, no deaths were registered in main group, with one death in comparison group and 10 deaths in control group ($p<0,05$). At 12 months, scar volume was 5,7% of left ventricular myocardial mass in main group, 7,5% in comparison group, and 42,3% in control group.

Conclusion. Peripheral blood and adipose tissue SC autotransplantation was a highly effective and safe method for acute MI treatment.

Key words: Stem cells, antithrombotic therapy, acute myocardial infarction.

Несмотря на эффективность современных методов лечения, по-прежнему существует необходимость в разработке принципиально новых подходов к лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) как одной из наиболее грозных форм ишемической болезни сердца (ИБС). 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]. Существовало мнение, 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]. Сравнительно недавние исследования показали наличие в миокарде млекопитающих популяции незрелых регионарных клеток со свойствами стволовых [13,15,20,21]. В 2003г были обнаружены C-kit⁺ клетки в биоптатах сердец пожилых людей с гипертрофией миокарда и у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией [23,26]. В 2004г были выделены и описаны регионарные стволовые клетки (СК) из миокарда человека [24]. По всей видимости, эти клетки активно принимают участие в регенерации миокарда, однако их объем в ткани сердца настолько мал, что не имеет большого клинического значения. В то же время в реальной практике могут оказаться полезными аутологичная донация СК миокарду и цито-

киновая 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 (ЛЖ) 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 т.ч. донацией митохондрий, стимуляцией регионарных репаративных процессов, секрецией цитокинов, а также стимуляцией неоангогенеза и развития коллатерального кровотока [3,4,8,12,19]. В настоящее 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 оптимального метода в остром периоде ИМ после эффективного тромболиза тенекеплазой и стентирования коронарных артерий (СКА) на фоне комбинированной антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Материал и методы

В исследование включены 390 пациентов с ОИМ, проходящих лечение в Медицинском центре Университета Гронинген (Нидерланды) и нескольких лечебно-профилактических учреждениях г. Екатеринбурга (Россия). Пациенты были рандомизированы в 3 группы: основная

Таблица 1

Медикаментозная терапия в группах больных (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 эптифибатид 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-монострат 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%
Спиринолактон 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 ω-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 недостоверны.

(n=131), группа сравнения (n=127) и группа контроля (n=132).

Критериями включения служили: возраст 45-70 лет, лица обоего пола, масса тела (МТ) — 65-90 кг; первичный ОИМ передней стенки ЛЖ с зубцом Q и подъемом сегмента ST; 3 или более сегментов гипокинеза по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); диагностически достоверный подъем уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) и Т-тропонинов; ультразвуковое исследование (УЗИ) с обнаружением признаков диастолической дисфункции ЛЖ; дислипидемия (ДЛП) любого типа; уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) сыворотки < 2,5 МЕ/мл.

Критерии исключения: поздняя госпитализация, полная атриовентрикулярная (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 < 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 электрокардиографическими (ЭКГ)-изменениями, характерными для ОИМ, а также с продолжительностью болевого приступа не более 6 часов и показаниями для тромболизиса, а также последующего СКА с установкой «покрытых» стентов CYPHER [7,14,37]. Пациенты основной группы через 1-3 дня после рандомизации в

течение 5 дней получали комбинированную терапию цитокинами, стимулирующими мобилизацию СК из костного мозга и других тканевых депо. Использовались: ленограстим из расчета 5 мкг/кг/сут. утром и вечером подкожно (п/к) по полдозы; алдеслейкин 18 млн МЕ/сут. п/к и молграмостим из расчета 10 мкг/кг/сут. п/к [15,30]. Далее получали СК путем цитафереза периферической крови методом 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+ СК (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 т.ч. гематопозитские СК, мезенхимальные СК, мультипотентные взрослые СК и эндотелиальные клетки-предшественники [30,31,38]. Далее выполнялись очистка, терапевтическое клонирование [6,11,19], обработка, культивирование, криохранение, генетический и онкоконтроль. От каждого пациента было получено 40-50 • 10⁶ СК. 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).

Больным из группы сравнения трансплантировали мезенхимальные СК, полученных из жировой ткани с использованием системы Celution System (Cytori

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, n (%)	123 (93,9%)	119 (93,7%)	107 (81,1%)
Степень АГ (по рекомендациям Joint National Committee - JNC7, США):			
I ст., n (%)	20 (15,3%)	24 (18,9%)	27 (20,5%)
II ст., n (%)	111 (84,7%)	103 (81,1%)	105 (79,5%)
САД, мм рт.ст.	165,22±12,68	169,35±10,25	162,74±7,84
ДАД, мм рт.ст.	101,25±11,25	102,27±12,96	100,94±9,47
Наследственная предрасположенность по ИБС, n (%)	77 (58,8%)	84 (66,1%)	94 (71,2%)
Коронарный анамнез, n (%)	49 (37,4%)	43 (33,8%)	58 (43,9%)
СН, n (%)	55 (41,9%)	65 (51,2%)	64 (48,5%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	16 (12,2%)	19 (14,9%)	9 (6,8%)
СД, n (%)	45 (34,4%)	48 (37,8%)	55 (41,7%)
ИМТ, кг/м ²	29,35±3,96	27,59±3,95	29,95±7,89
Ожирение, n (%)	56 (42,7%)	44 (34,6%)	51 (38,6%)
Нарушения ЛС, n (%)	97 (74,1%)	91 (71,7%)	94 (71,2%)
МС, n (%)	68 (51,9%)	76 (59,8%)	84 (63,6%)
Курение, n (%)	95 (72,5%)	91 (71,7%)	99 (75%)
Хронические сопутствующие заболевания, n (%)	81 (61,8%)	87 (68,5%)	96 (72,7%)
ТДР, n (%)	115 (87,8%)	125 (98,4%)	119 (90,2%)
Лабораторные и ангиографические данные			
Общий ХС (ОХС), ммоль/л	6,25±2,11	6,11±3,28	7,22±3,68
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04±0,34	1,03±0,17	1,01±0,62
ХС ЛНП, ммоль/л	3,74±1,07	3,78±1,08	3,11±1,86
ТГ, ммоль/л	1,91±0,94	2,12±0,92	3,04±1,48

Примечание: * статистические различия в обеих группах недостоверны (p>0,05); ДАД – диастолическое АД; ИМТ – индекс МТ; ЛС – липидный спектр.

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 МТ. Трансплантацию проводили 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 ЛЖ (ФВ ЛЖ). Вторичные конечные точки: функциональный класс (ФК) хронической СН (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов; смерть от сердечно-сосудистых катастроф; частота повторного ИМ; размер некроза (по данным ОФЭКТ, GE Medical Systems), конечное диастолическое давление (КДД) по данным ЭхоКГ; рестеноз внутри стента; «большие» кровотечения; уровень систолического артериального давления (САД); холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ).

Исследуемые показатели контролировали 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 таблице 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 в содержании печеночных ферментов, в т.ч. КФК, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и др.

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.

Результаты

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

Тромболизис мутантным тканевым активатором плазминогена проводился всем пациентам, участвовавшим в исследовании, на фоне терапии гепарином (таблица 1). С целью улучшения свертываемости крови при процедуре СКА использовали антагонист рецепторов Пб/Ша эптифибатид. На протяжении 6–12 месяцев после СКА все больные получали клопидогрел. За время лечения антитромботическими средствами не было зарегистрировано ни одного случая «большого» кровотечения, в частности внутримозговых кровоизлияний и системных кровотечений. Отсутствовали иммунологические нарушения, артериальная гипотония и случаи разрыва миокарда как побочные эффекты тромболитической терапии (ТЛТ). В 46% случаев наблюдались подкожные гематомы, в т.ч. в месте пункции. Эф-

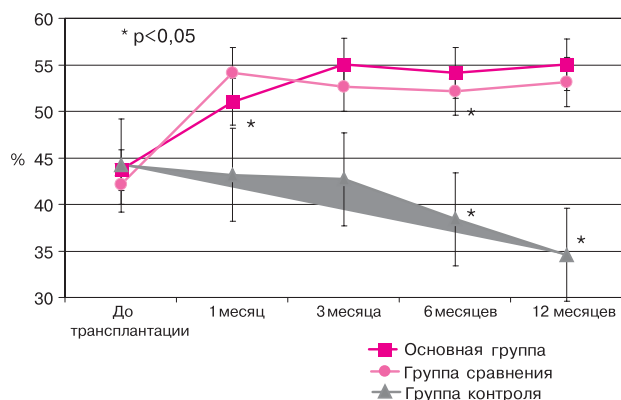


Рис. 1 Изменение ФВ ЛЖ через 6 месяцев после рандомизации.

фективность ТЛТ подтверждена динамикой ЭКГ и последующей коронароангиографией с восстановлением кровотока до степени TIMI III (Thrombolysis in Myocardial Ischemia, Phase III). Частота рестеноза внутри стента в течение 12 месяцев во всех группах составила 2,3% (n=9). Повторное инвазивное вмешательство было необходимо в 3,8% случаев (n=15). Случаев стент-тромбоза в течение 12 месяцев исследования не зафиксировано.

Не было отмечено тяжелых осложнений цитокиновой терапии, в частности отсутствовали клинические и лабораторные проявления наиболее опасного синдрома повышенной сосудистой проницаемости. 12 больных основной группы (9,2%) жаловались на тошноту, головную боль, боль в грудной клетке, общую слабость, полиурию, желудочную и кишечную диспепсию, по всей видимости, непосредственно связанные с приемом комбинированной цитокиновой терапии.

Анализ изменения ФВ ЛЖ представлен на рисунке 1. 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 метода перед основной группой. Следует также указать на наличие выраженного эффекта влияния обеих методик в основной группе и группе сравнения 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 ФК ХСН также происходило в соответствии с изменениями ФВ ЛЖ. За 12 месяцев после ОИМ ФК изменился в среднем с 2,8 до 1,1 в основной группе (p<0,0001); с 2,9 до 1,3 в группе сравнения (p<0,0001); 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 более высокой эффективности техники, используемой в основной группе. При анализе динамики ФК стенокардии, следует указать, что через 12 меся-

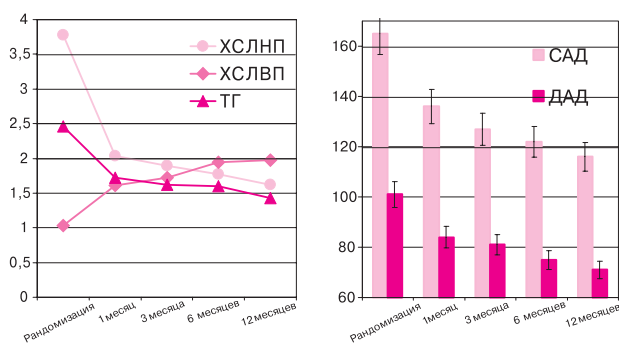


Рис 2 а. ЛС.

Рис 2 б. АД.

Рис. 2 Динамика изменения САД и показателей ЛС в течение исследования.

цев 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); в группе контроля — с 2,3 до 2,1 (p<0,05). Указанные изменения полностью соответствуют имеющимся тенденциям в динамике ФК ХСН. Число случаев повторного ОИМ в течение 12 месяцев после рандомизации в основной группе составило 3,1% (n=4), в группе сравнения — 5,5% (n=7), в группе контроля — 21,2% (n=28).

Очень важным результатом трансплантации СК 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 ИМ (54,6%), геморрагический инсульт (9,0%).

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии 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 выявлено. Например, в основной группе объем некроза в остром периоде составлял в среднем 37,2% массы ЛЖ, в группе сравнения ~ 35,9% и в группе контроля — 39,5%. Через 12 месяцев объем рубца в основной группе составлял 5,7% массы ЛЖ, в группе сравнения — 7,5%, в группе контроля — 42,3%. Фактически можно сделать вывод о том, что при более обширном ИМ более эффективной с целью ограничения зоны некроза, увеличения сократимости миокарда и профилактики осложнений является метод, использованный в группе сравнения. При меньших размерах ИМ обе техники трансплантации имеют одинаковую эффективность.

По данным ЭхоКГ отмечено увеличение сократимости акинетичных сегментов ЛЖ на 21,2% (p<0,05) и снижение КДД 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 обоих методов трансплантации СК на систолическую дисфункцию ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда.

Результаты анализа безопасности трансплантации СК показывают, что случаи «закупоривания» клетками сосудов с развитием эмболии, тромбоза или ишемии миокарда не зарегистрированы. Не выявлено никаких типичных осложнений: тошнота и рвота, аллергические реакции, тромбоэмболические осложнения, резкие перепады АД, гемолиз, геморрагические осложнения, инфекции, острая почечная недостаточность и др. Побочных реакций цитокиновой терапии, в т.ч. синдрома повышенной сосудистой проницаемости, дестабилизации гемодинамики, признаков токсичности для печени, почек и кровотечения не обнаружено.

Результаты эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии представлены на рисунке 2. Говоря о безопасности фармакотерапии, обращает на себя внимание, что статистически достоверные изменения средних значений ($p > 0,05$) основных ферментов КФК, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и креатинина отсутствовали. Это свидетельствует о минимальном влиянии сочетанной терапии на работу печени и почек, т.е. высокой безопасности препаратов. Не было обнаружено признаков инфильтративного гепатоза при УЗИ печени, а также не было зарегистрировано ни одного случая рабдомиолиза. Нежелательные явления, не потребовавшие отмены терапии, но, 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 таблицы 2 можно сформулировать следующий среднестатистический портрет больного. Это — интенсивно курящий мужчина, многолетний гипертоник с отягощенной наследственностью по ИБС и с метаболическим синдромом (МС). Обращает на себя внимание также высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) в исследуемых группах, что требует специфического медикаментозного и психотерапевтического лечения.

Анализируя медикаментозную терапию антиромботическими средствами и цитокинами следует сделать вывод о высокой эффективности и безопасности указанных лекарственных средств в остром периоде ИМ, в т.ч. при СКА. Следует указать, что, несмотря на показавшую себя в этом исследовании высокую безопасность цитокиновой стимуляции в остром периоде ИМ, необходимо помнить о наличии оп-

ределенной вероятности развития синдрома повышенной сосудистой проницаемости, что может проявиться острым коронарным синдромом (ОКС), нарушением мозгового кровообращения и другими сосудистыми катастрофами; это диктует необходимость наблюдения за пациентом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Известно, что использование «покрытых» стентов решает проблему рестеноза внутри стента (в настоящем исследовании всего 2%), однако увеличивает тромбогенность в месте имплантации. Используемая в исследовании терапия современным тромболитиком тенектеплазой и ингибитором рецепторов $\text{P}_{\text{IIb}}/\text{P}_{\text{IIIa}}$ эптифибатидом на фоне инфузии гепарина и последующего приема клопидогрела с аспирином показала высокую эффективность ТЛТ и профилактики стент-тромбоза. Данные по эффективности тенектеплазы совпадают с результатами исследования ASSENT-2 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic — 2) [37], где была показана более высокая эффективность по сравнению с алтеплазой, меньшие смертность и риск кровотечений. Результаты использования эптифибатиды также соотносятся с данными таких исследований как IMPACT-II (Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis — II), PRIDE (Platelet Receptor Inhibition with eptifibatide — a pharmacodynamic Evaluation), PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [14,34], которые показали хороший эффект при применении этого дезинтегрин при СКА, снижение летальности и частоты развития ОИМ. Влияние использованной методики ТЛТ (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 возможных цитолитического и дисметаболического эффектов ТЛТ по отношению к СК, связанных больше с морфологическими изменениями самого станирующего миокарда.

Снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых катастроф и случаев повторного ИМ может быть связано как с эффективной реваскуляризацией и регенерацией миокарда, так и с адекватной комбинированной антиромботической терапией. 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) [14,37], посвященном ОКС, уже через 16 недель у больных, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут.), было обнаружено снижение на 16% комбинированных «суррогатных» точек, в т.ч. смерти, нефатального ОИМ, фатального и нефатального инсульта. Исследование PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation Infarction Therapy) [14] также продемонстрировало большую эффективность при ОКС «агрессивной» тактики снижения ХС ЛНП, в частности отмечено снижение всех сердечно-сосудистых событий на 35%.

В настоящем исследовании были проанализированы два типа постнатальных СК и две новые техники трансплантации. В основной группе использовался относительно технически трудоемкий и продолжительный по времени метод получения СК из периферической крови, а в группе сравнения — экспресс-техника получения СК из жировой ткани с последующей интрамиокардиальной инфузией. Первый метод обеспечивает получение СК из разных тканевых зачатков со свойствами плюрипотенциальных, при этом достичь этого удастся только путем цитокиновой стимуляции с последующей высокоспецифичной очисткой и методом терапевтического клонирования. Второй метод полностью автоматизирован и технически прост, однако обеспечивает получение мезенхимальных СК с более низкой степенью потенции. Оба метода показали свою равноценность по всем исследуемым показателям, в частности трансплантация СК способствовала достоверному повышению ФВ ЛЖ, снижению ФК ХСН и стенокардии, уменьшению размера некроза, очагов гипо- и акинезии, КДД. Однако наметилась тенденция к определенному преимуществу трансплантации мезенхимальных СК жировой ткани. Указанный метод является более предпочтительным в реальной клинической практике по причине более коротких сроков получения СК, отсутствия необходимости цитокиновой стимуляции, а также меньших затрат. Полученные данные соответствуют результатам исследований TOPCARE-AMI (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) [16,18,32] и BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration trial) [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 цитокиновой стимуляции и применения 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) [33], целью которого является выяснить клиническое значение и возможности клеток-прогниторов костного мозга при ОИМ.

Большое значение имеет использованная техника интрамиокардиальной трансплантации с предшествующим электро-анатомическим картированием миокарда. Картирование позволяет точно определить локализацию ИМ, зон ишемического повреждения, гибернации, т.е. наилучшее место трансплантации. Известно, что при внутрисосудистой инфузии СК может вымываться > 50% биологической массы, а использование инжектора 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 настоящем 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 высокая эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной нормализации АД до оптимальных цифр < 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 ОИМ. Использование Celution System позволяет в короткие сроки (в течение 1 часа) получить необходимый объем мезенхимальных СК, трансплантация которых в течение первых суток острого периода ИМ увеличивает сократительную способность миокарда, способствует предупреждению осложнений, а также улучшает прогноз. Трансплантация мобилизованных СК периферической крови имеет свои преимущества, связанные со стимуляцией естественных процессов регенерации, в т.ч. на уровне организма и получении микста СК с высокой степенью потенциала. Использование систем NOGA и CARTO XP позволяет избежать проблемы «вымывания» СК при интракоронарном введении и доставить СК в наиболее нуждающиеся участки миокарда. Использованные методы трансплантации СК периферической крови и жировой ткани являются равноценными по своей эффективности. Проведенная комбинированная антитромботическая, антигипертензивная и гиполипидемическая терапия высокоэффективна и безопасна.

Литература

1. 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: 12-6.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда. Ж серд недостат 2003; 4: 168-73.
3. Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев С.А. и др. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. Москва «Медпрактика-М» 2005; 392 с.
4. Вермель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. Клин мед 2004; 1: 5-11.
5. Габбасов З.А., Соболева Э.Л. Стромальные стволовые клетки взрослого организма — резерв восстановительной хирургии. Клин геронт 2003; 5: 20-4.
6. Дыбан А.П. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. МАЖ 2002; 3: 3-24.
7. Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. Санкт-Петербург «ЭЛБИ» 2000; 230 с.
8. Мушкхамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. Москва «ООО Мед информ агентство» 2003; 544 с.
9. Патология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. Москва «БИНОМ. Лаборатория знаний» 2003; 598 с.
10. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва «МИА» 2003; 912 с.
11. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. Москва «Медицина» 1979; 284 с.
12. Шахов В.П., Байков А.Н. Стволовые клетки. Реальность и перспективы. Современные аспекты биологии и медицины. Томск «СГУ» 2002; 110-2.
13. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск «СТТ» 2004; 170 с.
14. 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: e82-292.
15. Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. NEJM 2006; 355: 1222-32.
16. 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.
17. Bianco P, Robey P. Mesenchymal Stem Cell: clinical applications J Clin Invest 2000; 105: 1663-8.
18. 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.
19. Essentials of stem cell biology/ Edited by Robert Lanza. Elsevier Academic Press US 2006; 312 p.
20. 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.
21. 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.
22. Halme DG, Kessler DA. FDA regulation of stem-cell-based therapies. NEJM 2006; 355: 1730-5.
23. 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.
24. Lange RA, Hillis LD. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 954-5.
25. Lewis RA. Stem cell legacy: Leroy Stevens; The Scientists, A Stem Cell Legacy. The Scientist 2000; 14: 19-24.
26. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. NEJM 2006; 355: 1199-209.
27. Mangi AA, Noiseux N, Kong D, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. Nat Med 2003; 9: 1195-201.
28. Okie S. Stem-cell politics. NEJM 2006; 355: 1636-7.
29. Okie S. Single-cell storm. NEJM 2006; 355: 1634-5.
30. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410: 701-5.
31. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. NEJM 2006; 355: 1210-21.
32. 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. JACC 2004; 44: 1690-9.
33. 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): S23-8.
34. 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.
35. Schwartz RS. The politics and promise of stem-cell research. NEJM 2006; 12: 1189-91.
36. Stem cells and the future of regenerative medicine. National Research Council. Institute of medicine. National Academy Press, Washington, DC, US 2002; 47 p.
37. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957-66.
38. 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.
39. 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.

Поступила 21/02-2007