

## **ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИИ**

В.К.Гринь, С.И.Эстрин, Т.В.Кравченко, Е.М.Денисова,  
Н.В. Сергиенко, А.В.Филюк, С.С.Вегуляр, Е.С. Акобиров.

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака»

АМН Украины, г. Донецк

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, г. Донецк

В статье представлены результаты применения клеточной терапии для лечения рефрактерной стенокардии. Обследовано 19 пациентов с рефрактерной стенокардией. Всем больным выполнено катетерное электромеханическое картирование левого желудочка при помощи системы Noga XR, при котором выявлены зоны гибернированного миокарда и рубцовые поля после перенесенных инфарктов. Представлены результаты наблюдений через 6-7 месяцев после введения. Изучали также показатели функции миокарда и изменение объемов зон гибернации. Показано преимущество интрамиокардиального введения стволовых клеток.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, рефрактерная стенокардия, клеточная терапия, навигационная система Noga XR.

В настоящее время рефрактерная стенокардия является актуальной проблемой современной кардиологии и кардиохирургии. Несмотря на оптимальное использование медикаментозной терапии и методов механической реваскуляризации, большое количество пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) остаются симптомными и инвалидизируются. По последним данным в США насчитывается до 1 миллиона таких пациентов, и их количество увеличивается на 100 000 – 200 000 в год.

Рефрактерная стенокардия – это форма ИБС, которая характеризуется наличием объективных показателей ишемии миокарда, тяжелыми клиническими проявлениями, в том числе ишемической кардиомиопатией и малоэффективностью медикаментозной терапии. При коронарографии у таких больных выявляется мультифокальный диффузный кардиосклероз с неоперабельным поражением субэпикардальных артерий, истончением либо отсутствием дистального русла, что не позволяет адекватно восстановить коронарный кровоток каким-либо способом. С другой стороны существует группа пациентов с рефрактерной стенокардией, которые ранее уже подвергались хирургическому лечению на артериях коронарного русла: коронарному шунтированию, пластическим операциям, эндоваскулярным вмешательствам (ангиопластика, стентирование). Однако в разные сроки после вмешательства у этих пациентов вновь по различным причинам появилась стенокардия [1].

Последствием длительной ишемии миокарда [1,2] является прогрессирование необратимой потери функции сердечной мышцы, что приводит к развитию, так называемой, ишемической кардиомиопатии с явлениями застойной сердечной недостаточности и жизнеугрожающими нарушениями ритма.

Все это демонстрирует необходимость разработки и применения новых методов лечения, многие из которых еще не достаточно исследованы.

Одним из перспективных направлений является клеточная терапия. Применение клеточных технологий позволяет заместить поврежденные участки миокарда живыми функционирующими клетками путем стимуляции неоангиогенеза в очаге ишемии [2,3,4]. Несмотря на большие успехи в области клеточных технологий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, многие вопросы остаются открытыми. Нет однозначного ответа также на вопрос об оптимальном способе введения клеток. Клеточный материал возможно ввести через периферическую вену, интракоронарно, через коронарный синус, в перикард и интрамиокардиально. В Украине на сегодняшний день нет опыта использования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при рефрактерной стенокардии и

других формах ИБС, а также не использовалась навигационная система Noga XR для определения зон гибернированного миокарда и интрамиокардиального введения клеточных препаратов.

**Цель работы:** изучить эффективность применения мезенхимальных аутологичных стволовых клеток костного мозга при интрамиокардиальном и интракоронарном введении пациентам с рефрактерной стенокардией.

**Материалы и методы.** В исследование включено 19 пациентов с рефрактерной стенокардией (16 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 46 до 64 лет (средний возраст  $52,5 \pm 1,45$ ). Функциональный класс стенокардии был II-IV. Диагноз верифицировался нагрузочными пробами (тредмил-тест), 12-ти канальным мониторингом ЭКГ по Холтеру. Всем больным была выполнена коронарорентрикулография, эхокардиографическое исследование с определением фракции выброса (ФВ) и конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ). Оценивалось количество приступов стенокардии в сутки, частота госпитализаций, развитие инфарктов миокарда, летальность, качество жизни с использованием Миннесотского опросника (MLHFQ). Был проведен тест с шестиминутной ходьбой для оценки функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН). Длительность заболевания от 12 до 24 лет (средняя длительность  $15 \pm 2,5$ ). В анамнезе у 18 – инфаркт миокарда левого желудочка различной локализации в сроке от 1 до 9 лет (в т.ч. у 4 сформировалась хроническая аневризма левого желудочка), 14 – перенесли реваскуляризацию миокарда (10 – аортокоронарное шунтирование, 4 – стентирование) в сроке от 3 до 5 лет, у 2 – ранее имплантирован кардиовертер-дефибриллятор в связи с пароксизмами желудочковой тахикардии. У 7 больных был II класс по NYHA, у 12 – III. У всех пациентов эффективность максимально переносимых доз медикаментов незначительная: имелась стенокардия высокого функционального класса, признаки ХСН.

При коронарографии у 5 пациентов выявлялись диффузные гемодинамически значимые поражения коронарного русла, реваскуляризация была технически не

возможна, у 11 – тромбоз шунтов или стентов, у 3 пациентов после реваскуляризации – эффективно функционирующие шунты или стенты, но имеется диффузное поражение дистального русла.

Всем пациентам выполнено катетерное электромеханическое картирование левого желудочка с помощью системы Noga XR, при котором выявлены обширные зоны гибернированного миокарда и рубцовые поля после перенесенных инфарктов.

После проведенных обследований пациенты разделены на 2 группы – 9 и 10 человек. 9 пациентам первой группы сразу после завершения процесса картирования левого желудочка были выполнены инъекции мезенхимальных аутологичных стволовых клеток костного мозга с применением системы навигации NOGA XR (8-10 инъекций). А 10 пациентам второй группы осуществлено интракоронарное введение мезенхимальных аутологичных стволовых клеток костного мозга. Количество вводимых пациенту клеток – 50 млн.

**Результаты.** Длительность наблюдения за пациентами составила 6-7 месяцев. За этот период не было госпитализаций с острым коронарным синдромом или нарастанием сердечной недостаточности.

Все пациенты были повторно обследованы: выполнен комплекс лабораторных исследований, включая уровень в плазме предсердного натрийуретического пептида (мозговой фракции), трансторакальная ЭхоКГ, мониторинг ЭКГ по Холтеру, тредмил-тест, проба с 6-минутной ходьбой. Выполнялось контрольное катетерное картирование левого желудочка.

У всех пациентов выявлена положительная динамика.

В группе интрамиокардиального введения отмечено улучшение качества жизни по MLHFQ на 13-36 баллов, а в группе интракоронарного – на 28-41 балл. Количество приступов стенокардии уменьшилось с 3-8 в сутки до 1-3 у пациентов обеих групп. Улучшилась переносимость физических нагрузок. По результатам тредмил-теста мощность выполненной нагрузки увеличилась на 1,2- 1,8 МЕТ у пациентов первой группы, и на 0,73-1,4 МЕТ – у пациентов 2 группы.

При ЭхоКГ увеличилась фракция выброса левого желудочка на 5 – 10% и

уменьшилось КДО ЛЖ на 30-50 мл (до 10-12% от исходного объема) при интрамиокардиальном введении, на 3-8% и 20-46 мл соответственно при интракоронарном введении.

При контрольном картировании левого желудочка получены следующие результаты. В первой группе у 8 из 9, а во второй группе – у 8 из 10 пациентов отмечена положительная динамика, у 3 пациентов – данные без изменений. При этом зона гибернированного миокарда значительно уменьшилась или исчезла. На вольтажной униполярной карте увеличилась амплитуда электрограммы, что является свидетельством увеличения массы живого миокарда, на механической карте увеличилась амплитуда движения сегмента. При интрамиокардиальном введении – более выраженная динамика – преимущественно исчезновение зон гибернации в зонах инъекций.

**Обсуждение.** Применение клеточных препаратов позволяет заместить поврежденные участки миокарда живыми функционирующими клетками [2,6,7]. Кроме того, клеточные препараты способны стимулировать восстановление кровотока путем неоангиогенеза в очаге ишемии, что улучшает перфузию[3,5,7]. По данным нашего исследования лучшие результаты получены при интрамиокардиальном введении стволовых клеток, однако эффективность интракоронарного введения тоже достаточно значима. К выбору пути введения клеточных препаратов необходимо подходить индивидуально, учитывая тяжесть состояния больного и риски проведения процедур.

Все это делает клеточную терапию перспективным методом лечения, с помощью которого можно предотвратить или уменьшить прогрессирование необратимой дисфункции сердечной мышцы и развитие сердечной недостаточности при ИБС.

### **Выводы**

1. Введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга является безопасным и применимо в практической медицине.
2. Введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга

путем интрамиокардиальных инъекций и непосредственно в коронарные сосуды дает значимый положительный эффект.

3. Введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга путем интрамиокардиальных инъекций несколько более эффективно, чем интракоронарное введение.
4. Учитывая малое количество наблюдений (9 и 10) необходимо продолжить дальнейшее исследование для уточнения оптимального пути введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

### **Литература**

1. Е.З.Голухова, Е.Е.Какучая. Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.//Креативная кардиология.-2007.-№1-2С.55-74.
2. Ю.Л.Шевченко. Медико-биологические и физиологические основы клеточных технологий сердечно-сосудистой хирургии. СПб.:Наука, 2006.-287с.
3. D. Losordo, R. Schatz, C. White, J. Udelson et al. Stem cells for intramyocardial transplantation of autologous CD 34+ intractable angina // Circulation.-2007.-Vol.115.-p.3165-3172.
4. Etzion S., Battler A., Barbash I. M. et al. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction // J. Mol. Cell.Cardiol. – 2001. –Vol.33 . – P. 1321-1330.
5. Li R .K., Welsel R. D., Mickle D. A., et al .Autologous porcine heart cell transplantation improved heart function after a myocardial infarction// J. Thorac . Cardiovasc.Surg .- 2000. – Vol. 119. – P. 62-68.
6. Taylor D.A., Atkins B.Z. et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation//Nat.Med.-1998.- Vol.4.- P/929-933. E.Perin, H.Dohmann, R.Borojevic, S.Silva et al. Transendocardial autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure // Circulation.- 2003.-Vol.107.-p.2294-2302.

### **ЗАСТОСУВАННЯ АУТОЛОГІЧНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТВОЛОВИХ**

## **КЛІТИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТОРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ**

**В.К.Грін, С.І.Естрін, Т.В.Кравченко, О.М.Денісова,  
М.В. Сергієнко, А.В.Філюк, С.С.Вегуляр, Е.С. Акобіров**

В статті представлені результати застосування клітинної терапії для лікування рефрактерної стенокардії. Обстежено 19 пацієнтів з рефрактерною стенокардією. Усім хворим виконано катетерне електромеханічне картування лівого шлуночка за допомогою системи Noga XP, при якому виявлено зони гібернаваного міокарду та рубцеві поля після перенесених інфарктів. Представлені результати спостереження через 6-7 місяців після введення. Вивчали також показники функції міокарда та зміни об'ємів зон гібернації. Показано переваги інтраміокардіального введення стовбурових клітин кісткового мозку.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, рефрактерна стенокардія, клітинна терапія, навігаційна система Noga XP.

## **THE USE OF AUTOLOGOUSE MESENCHIMAL STEM CELLS FOR THE TREATMENT OF A REFRACTORY STENOCARDIA**

**V.K.Grin, S.I.Estrin, T.V.Kravchenko, E.M.Denisova,  
N.V. Sergienko, A.V.Felyuk, S.S.Vegulyar, E.S. Akoberov**

At the article results of the application of cellular therapy for treatment patients with refractory angina were presented. 19 patients with refractory angina were examined. We used the system "NOGA XP" for catheter electromechanical mapping, which allowed to identify hibernated myocardium zones and scar areas after myocardial infarction for all patients. 6-7 months follow-up results after cell injections were presented. Also myocardium function indicators and change of hibernated myocardium zones volumes were studied. The advantages of intramyocardial cell injection were showed.

**Key words:** Ischaemic heart disease; Refractory angina; Stem cell therapy; Noga XP system.