

КЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ В ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Гринь В.К., Естрин С.І., Денисова О.М., Сергієнко Н.В., Кравченко Т.В., Ковальчук А.О.

*ДУ «Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН» (Донецьк)
Національний медичний університет імені М. Горького (Донецьк)*

Регенеративна терапія з використанням клітинних технологій відкриває нові можливості у боротьбі з післяінфарктними функціональними та структурними змінами серця. У статті представлено клінічний досвід використання аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу. На основі піврічного спостереження відзначено позитивний вплив цього виду лікування на перебіг серцевої недостатності порівняно з групою контролю.

Ключові слова: *стовбурові клітини, хронічна серцева недостатність, скорочувальна функція.*

Однією з найважливіших проблем сучасної кардіології залишається ішемічна хвороба серця (ІХС). У нашій країні показники захворюваності та смертності від ІХС лишаються одними з найвищих у світі [1, 2]. Більше 60% смертей від серцево-судинних захворювань пов'язано саме з втратою частини працездатного міокарда та порушенням головної функції серця – насосної [1, 2]. Інфаркт міокарда призводить до некротизування кардіоміоцитів (КМЦ) певної зони міокарда, відмиранню в ній КМЦ. Загально визнаним є факт відсутності репродуктивної здатності КМЦ у дорослих ссавців. Заміщення дефектів міокарда у них відбувається здебільшого за рахунок клітин строми. Це надалі сприяє незворотному ремоделюванню серцевого м'яза, виключенню функцій ураженої зони, що закономірно закінчується розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН) впродовж кількох місяців або років. Дія більшості з лікарських засобів спрямована лише на збереження неушкодженої інфарктом частини міокарда. Попри великі успіхи, досягнуті в хірургічній реваскуляризації міокарда, для пацієнтів із значною втратою життєздатного міокарда існує потреба у впровадженні методів регенераційної клітинної терапії як альтернативних і допоміжних в арсеналі сучасного кардіолога [9]. Ці методи спрямовані на створення нових стійких паростків нормально функціонуючої здорової тканини та на неоангіогенез, що дозволить відновити функціональні можливості міокарда через збільшення кількості скорочувальних елементів. Найчастіше в регенераційній терапії використовують стовбурові клітини (СК) через їх унікальну здатність до самооновлення та поліпотентність. Виділяють такі види СК: ембріональні, фетальні, СК пуповинної крові та стовбурові клітини дорослої людини. Гостро стоїть питання про вибір клітинного матеріалу для регенерації міокарда. У більшості досліджень використовували різні типи клітин дорослої людини, у тому числі кістковомозкові гемопоетичні клітини, ендотеліальні клітини-попередники, кістковомозкові мезенхімальні клітини, резидентні кардіальні клітини-попередники [2, 4, 6, 9]. Найбільш прийнятним є використання аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку з огляду на відсутність імунологічного конфлікту та етичних проблем, відносну легкість отримання і культивування [6, 8]. Результати клітинної кардіоміопластики залежать не тільки від виду клітинного трансплантату, але й від способу введення матеріалу. Існує декілька способів введення клітинних препаратів. Наразі використовують внутрішньовенний, інтракоронарний, трансендокардіальний, трансепікардіальний та введення

через коронарний синус, кожен із них має певні переваги і недоліки [2, 4, 5, 6]. Інтракоронарний спосіб введення виконується частіше при невідкладних втручаннях при гострому інфаркті міокарда, коли є потреба в ангіопластиці або стентуванні. Внутрішньовенний спосіб введення стовбурових клітин – найбільш простий та найменш інвазивний метод, однак він не дозволяє створити велику концентрацію клітин у коронарних судинах. Найбільш перспективним, за даними досліджень, є трансендокардіальний спосіб введення клітин. Цей спосіб дозволяє ввести клітинний субстрат безпосередньо в зони гібернації міокарда [4, 6]. Доставка клітинної культури до ішемізованої зони здійснюється за допомогою високотехнологічної навігаційної системи NOGA XR, яка дозволяє виконати об'ємну електромеханічну реконструкцію лівого шлуночка, визначити зони ішемії та гібернації міокарда та з використанням спеціального катетера в ці зони здійснити введення СК. Багато досліджень показують покращення життєздатності та перфузії міокарда не тільки в зоні ін'єкції, але й в навколишніх тканинах за рахунок стимуляції процесів ангіогенезу, покращення перфузії та скорочувальної здатності міокарда [10].

Таким чином, сучасний стан проблеми із серцево-судинною патологією вимагає подальшого вивчення клітинних технологій та пошуку найбільш оптимальних методик проведення клітинної кардіоміопластики. Це може дати надію тисячам тяжко хворих пацієнтів на врятування життя. Наразі більшість досліджень свідчить про позитивний вплив клітинної терапії на скорочувальну здатність міокарда і ступінь його васкуляризації [3, 6]. Подальші роботи мають уточнювати окремі аспекти цього методу та розробляти більш уніфікований підхід.

Мета роботи – дослідити вплив аутологічних МСК кісткового мозку на перебіг ХСН при їх трансплантації пацієнтам з ускладненими формами ІХС.

Матеріали і методи. Досліджували 30 пацієнтів з постінфарктною дисфункцією ЛШ, в яких пряма реваскуляризація зони інфаркту не була технічно можливою. Вік пацієнтів становив від 46 до 70 років. Тривалість захворювання склала від 7 до 14 років (середня $7,36 \pm 3,32$). В усіх пацієнтів ефективність максимальних доз медикаментів була незначною: зберігалися ознаки ХСН. Пацієнтів було віднесено до II–IV ФК ХСН за NYHA. На початку дослідження та через 3 і 6 міс. проводилося вивчення клінічного статусу, повторна оцінка ФК ХСН, а також скорочувальної функції серця за допомогою ЕхоКГ. Було сформовано 2 групи хворих: в першу групу ввійшли 15 пацієнтів, яким проводилась внутрішньовенна клітинна терапія аутологічними МСК в поєднанні з традиційним медикаментозним лікуванням ХСН, другу (контрольну) групу склали 15 хворих, які приймали тільки медикаментозну терапію згідно із сучасними стандартами. Пацієнти обох груп були в цілому схожі між собою за клінічними характеристиками.

Результати та обговорення. При контрольному обстеженні в усіх пацієнтів основної групи відзначалося клінічне покращення, що виявлялося в поліпшенні якості життя і зниженні ступеня серцевої недостатності за класифікацією NYHA, при цьому максимальний ефект спостерігався протягом 3–4 місяців. У пацієнтів контрольної групи розподіл за функціональним класом (ФК) ХСН залишався початковим, а через 6 міс. співвідношення змінилось на користь III–IV ФК. Аналіз глобальної скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) за ЕхоКГ виявив достовірне зменшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ в основній групі порівняно з групою контролю (табл. 1) з помірним збільшенням фракції викиду (ФВ) ЛШ (табл. 2) у власне досліджуваній групі порівняно з початковими значеннями. Відмінність середньої ФВ ЛШ в основній групі була достовірно значущою через 3 міс. після введення.

Таким чином, у нашому дослідженні було показано позитивний вплив аутологічних МСК кісткового мозку на насосну функцію міокарда при їх внутрішньовенному введенні

Динаміка КДО ЛШ (мл)

Вид терапії	Перед введенням	Через 3 місяці	<i>p</i>	Через 6 місяців	<i>p</i>
внутрішньовенно	244,1±24,3	193,4±18,9	<0,05	204,3±45,6	>0,05
медикаментозна терапія	251,4±28,1	248,6±42,1	>0,05	268,3±25,6	>0,05

Таблиця 2

Динаміка ФВ ЛШ (%)

Вид терапії	Перед введенням	Через 3 місяці	<i>p</i>	Через 6 місяців	<i>p</i>
внутрішньовенно	33,8±3,6	42,8±4,8	<0,05	40,3±5,1	>0,05
медикаментозна терапія	42,4±4,2	40,3±3,8	>0,05	36,5±3,8	>0,05

пацієнтам із важкою ІХС. Це виявлялося в достовірному збільшенні ФВ ЛШ, зменшенні розмірів ЛШ і, як наслідок, у клінічному поліпшенні перебігу ХСН в усіх пацієнтів основної групи, в той час як у групі медикаментозної терапії ХСН неухильно прогресувала. Позитивна динаміка показників КДО ЛШ свідчить про доброякісний вплив даної методики на процеси ремоделювання серцевого м'яза.

Описані вище ефекти клітинної терапії реалізуються завдяки «homing»-процесу, існування якого доведено в багатьох експериментальних роботах [4, 5]. Суть механізму полягає в направленій міграції клітин до уражених ділянок міокарда і зон ішемії. Крім того, на думку деяких авторів, ХСН ще до розвитку застійних змін є генералізованим захворюванням з ураженням багатьох органів [2, 3]. Виходячи з цього положення, системне введення МСК може бути найбільш оптимальним у даній категорії пацієнтів. Надзвичайно важливим є те, що методика внутрішньовенної трансплантації є безпечною та неінвазивною процедурою. Це робить її можливою до застосування в пацієнтів із важкою серцевою недостатністю на фоні інкурабельного стану відносно проведення реваскуляризуючих оперативних втручань. Однак залишається відкритим питання про більш віддалені ефекти даного виду терапії, зокрема, про вплив на виживання пацієнтів, що потребує подальшого вивчення.

Висновки. Одноразове внутрішньовенне введення аутологічних МСК ефективно для зменшення проявів ХСН ішемічної етіології, що виражається в достовірному зростанні ФВ ЛШ, зниженні КДО ЛШ і покращенні якості життя пацієнтів. Максимальний ефект даного виду кардіоміопластики спостерігається протягом 3–4 міс. Можливе застосування аутологічних МСК у комплексній терапії перед прямою реваскуляризацією (АКШ, ЧША) у пацієнтів із ФВ нижче 30% для досягнення операбельності, а також після прямої реваскуляризації у пацієнтів зі стійкою низькою ФВ для підвищення якості життя. Внутрішньовенний спосіб введення аутологічних МСК заслуговує на увагу з огляду на його добру переносність та неінвазивність.

Література

1. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда / Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Сычев А.В., Саидова М.О. // Сердечная недостаточность. – 2000. – Том 4. – № 4. – С. 7–12.
2. Беленков Ю.Н. Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических ис-

- следований / Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнев И.С. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 5. – С. 4–18.
3. Голухова Е.З., Какучая Е.Е. Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 55–74.
 4. Гринь В.К. Сократительная функция сердца после различных вариантов введения клеточного трансплантата при инфаркте миокарда в эксперименте / Гринь В.К., Михайличенко В.Ю., Коноплянко В.А. // Университетская клиника. – 2010. – № 1–2. – Т. 6. – С. 20–23.
 5. Михайличенко В.Ю. Эффект «хоуминга» при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте // Збірник наукових праць «Проблеми військової охорони здоров'я»: тези доповід. – К., 2008. – Вип. 23. – С. 216–222.
 6. Использование системной трансплантации кардиомиоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью / Цыб А.Ф., Коноплянков А.Г., Каплан М.А. и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – № 1. – С. 78–84.
 7. Чернявский А.М. Первые результаты эндокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца / Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Н. [и др.] // Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: тезисы докладов. – М., 2007. – С. 245.
 8. Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда / Шумаков В.И., Казаков Э. Н., Онищенко Н.А., Гуреев С. В., Остроумов Е.Н. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 28–34.
 9. Abbott J.D. Stem cells and cardiovascular disease / J.D. Abbott, F.J. Giordano // J. Nucl. Cardiol. – 2003. – Vol. 10. – P. 403–412.
 10. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure / Emerson C. Perin, Hans E.R. Dohmann, Radovan Borojevic // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2294.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Гринь В.К., Эстрин С.И., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В., Кравченко Т.В., Ковальчук А.О.

Регенеративная терапия с использованием клеточных технологий открывает в настоящее время 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 полугодового наблюдения отмечено положительное влияние проведенного лечения на течение сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой пациентов.

Ключевые слова: *стволовые клетки, хроническая сердечная недостаточность, сократительная функция.*

CELLULAR TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Grin V.K., Estrin S.I., Denisova E.M., Sergienko N.V., Kravchenko T.V., Kovalchuk A.O.

Regenerative therapy using cellular technology now 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. On the basis of six months observation safety and good tolerability of this technique by patients have been determined. The positive impact of this type of treatment on the course of heart failure compared with control group have been revealed.

Key words: *stem cells, chronic heart failure, contractile function.*