

ВАРИАНТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ КАРДИОМИОПЛАСТИКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.Ю. Михайличенко¹, Ю.Д. Костямин², С.А. Самарин¹

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

² Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

Обоснование. Несмотря на значительный арсенал медикаментозных средств и методов хирургической коррекции кровоснабжения миокарда, лечение некоторых форм ишемической болезни сердца остается актуальным. **Цель:** проанализировать эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга при аутологичной трансэндокардиальной трансплантации при некоторых формах ишемической болезни сердца. **Методы.** Для получения ближайших и отдаленных результатов нами проанализированы истории болезни и проведено анкетирование 68 больных, из которых большую часть составили мужчины — 53 (77,9%). Было сформировано 4 группы по 17 пациентов в каждой: в группе 1 (контроль) пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, во 2-й пациентам, получавшим стандартную терапию, с помощью катетера и навигационной системы NOGA XP выполняли пустые инъекции в миокард, в 3-й пациентам внутривенно вводили аутологичные МСК (аутоМСК), в 4-й на фоне терапии трансэндокардиально вводили аутоМСК. **Результаты.** В 1-й группе при анализе субъективных ощущений пациента в срок через 3 мес улучшение отмечали 4 (32%), без изменений было у 11 (64,7%), ухудшение у 2 (11,8%) и значительное ухудшение у 1 (5,9%). Во 2-й группе улучшение было у 1 (5,9%) пациента, без изменения — у 13 (76,5%), ухудшение — у 2 (11,8%), значительное ухудшение — у 2 (11,8%). В 3-й группе улучшение наблюдалось у 5 (29,4%) пациентов, значительное улучшение — у 1 (5,9%), ухудшение и значительное ухудшение — по 1 (по 5,9%) пациенту. В 4-й группе изменений не отмечалось у 6 (35,3%) пациентов, улучшение было у 7 (41,2%), значительное улучшение — у 4 (32%), ухудшение — у 1 (5,9%). Клеточная трансплантация независимо от способа введения снижала конечно-диастолический объем левого желудочка; увеличивала толерантность к физической нагрузке, значительно улучшая самочувствие пациентов. Наиболее выраженное повышение фракции выброса наблюдалось через 6 мес после трансэндокардиального введения клеточного препарата. **Заключение.** Таким образом, показана безопасность и эффективность клеточной трансплантации в лечении ишемической болезни сердца, особенно при трансэндокардиальном способе введения клеток.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, клеточная кардиомиопластика, реваскуляризация миокарда, мезенхимальные стволовые клетки.

(Для цитирования: Михайличенко В.Ю., Костямин Ю.Д., Самарин С.А. Варианты использования клеточной кардиомиопластики при ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2020;11(3):13–22. doi: 10.17816/clinpract26247)

ОБОСНОВАНИЕ

Ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место среди причин инвалидизации и смертности населения России и других развитых стран, являясь медико-социальной проблемой современной жизни человека [1]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ишемической болезни сердца, остается ряд спорных и нерешенных вопросов, касающихся реваскуляризации сердца у пациентов с резко сниженной фракцией выброса сердца (< 25%) после уже

выполненных стентирований и шунтирований коронарных сосудов. Когда варианты терапевтических и хирургических методов реваскуляризации миокарда уже исчерпали свой ресурс и возникает вопрос о дальнейших возможных вариантах лечения, в ряде случаев из-за низкой фракции выброса сердца невозможно выполнить решунтирующие оперативные вмешательства. Еще одним из патофизиологических факторов ишемической болезни сердца является поражение не только магистральных сосудов сердца, но и сосудов микро-

OPTIONS FOR USING CELLULAR CARDIOMYOPLASTY FOR CORONARY HEART DISEASE

V.Yu. Mykhaylichenko¹, Yu.D. Kostyamin², S.A. Samarin¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

² Donetsk State Medical University named after Gorky, Donetsk, DNR

Background. Despite a significant arsenal of medications and methods of surgical correction of myocardial blood supply, treatment of some forms of coronary heart disease remains relevant. **Aim** of the work is to analyze the effectiveness of the use of mesenchymal stem cells (MSC) of bone marrow in autologous transendocardial transplantation in some forms of IHD. **Methods.** In the near and long-term results, we analyzed the histories and diseases and conducted a survey of 68 patients. Of the 68 patients, the largest group was men — 53 (77.9%), women were much fewer — 15 (22.1%). Then we formed 4 groups (17 patients each): 1 group — control — patients received standard drug therapy; Group 2 — to patients who received standard therapy, empty myocardial injections were performed using a catheter and the NOGA XP navigation system; Group 3 — auto-CCK was administered intravenously to patients; 4 group — against the background of therapy, transendocardial auto-MSC was administered. **Results.** When analyzing the patient's subjective sensations in group 1, after 3 months in group 1, 4 patients (32%) noted improvement, unchanged — 11 (64.7%), worsening — 2 (11.8%) and significant worsening 1 (5.9%). In group 2, improvement was in 1 patient, which was 5.9%, unchanged — 13 (76.5%), worsening — 2 (11.8%) and significant deterioration — 2 (11.8%). In group 3, improvement was observed in 5 patients — 29.4%, significant improvement in 1 (5.9%), deterioration and significant deterioration in 1 patient (5.9% each, respectively). In group 4 unchanged — 6 (35.3%) patients, improvement — 7 (41.2%), significant improvement — 4 (32%), worsening — 1 (5.9%). Cell transplantation, regardless of the method of administration, increases the EF and reduces the EDV of the left ventricle, more significantly in the group with a transendocardial route of administration. **Conclusion.** In accordance with published data, we obtained similar data — transplantation of human bone marrow SSC with autologous administration causes a positive effect in the form of increased EF LV, decreased EDV of the LV, increased exercise tolerance and a significant improvement in patients' well-being. It should be noted that intravenous and intracoronary administration of auto-MSC is less effective in the studied parameters than transendocardial introduction of cells into the myocardium.

Keywords: coronary heart disease, cell cardiomyoplasty, myocardial revascularization, mesenchymal stem cells.

(For citation: Mykhaylichenko VYu, Kostyamin YuD, Samarin SA. Options for Using Cellular Cardiomyoplasty for Coronary Heart Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):13–22. doi: 10.17816/clinpract26247)

циркуляторного русла, сосудов эпикарда и др. [2], и только комплексное воздействие на все звенья позволит эффективно восстановить кровоснабжение миокарда.

Одним из вариантов альтернативной терапии пациентов с сердечной недостаточностью является трансплантация мезенхимальных стромальных клеток (МСК) [3–9]. В литературе описаны различные способы доставки клеточного трансплантата: внутривенный или внутриартериальный (системное введение), непосредственно в коронарные сосуды, эпикардальные инъекции и трансэндокардиальное введение трансплантата [3–7]. В научной литературе встречаются противоречивые сведения

об эффективности МСК при различных способах введения. Так, по данным исследований 19 центров Северной Америки [7], в которых во II фазе клинического исследования сравнивались эффективность интрамиокардиального введения МСК и криопротективного раствора у пациентов с сердечной недостаточностью, через 6 мес не обнаружено каких-либо различий. Другие исследования [8] демонстрируют эффективность применения трансплантации МСК у пациентов с сердечной недостаточностью и рекомендуют ее в комплексном лечении у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, хотя авторы отмечают, что различные схемы лечения и способы комбинированной

терапии не позволяют провести многоцентровой окончательный анализ.

Существуют исследования, в которых трансплантацию стволовых клеток при сердечной недостаточности комбинировали с установкой аппаратов, протезирующих функцию левого желудочка (LVAD, left ventricular assist devices) [9–12]. Данное сочетание представляется весьма перспективным, поскольку МСК, обладая паракринным противифибротическим эффектом, могут уменьшать фибротические изменения миокарда после установки LVAD [10, 11]. С другой стороны, механическая разгрузка поврежденного миокарда увеличивает выживаемость имплантированных стволовых клеток после внутримиокардиальной доставки за счет уменьшения напряжения стенки левого желудочка, улучшения перфузии мышечной ткани и создания более благоприятного микроокружения в поврежденном миокарде благодаря снижению в нем воспалительной реакции [12].

В ряде работ доказаны эффективность и безопасность применения интракоронарного введения МСК при остром инфаркте миокарда [13–16]. Уменьшение акинетических зон и увеличение фракции выброса были доказаны с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и эхокардиографии через 4 и 12 мес после введения [17]. Наибольшие преимущества отмечены при трансэндокардиальном введении клеточного трансплантата с помощью системы навигации NOGA XP и по данным предварительного электромеханического картирования сердца CARTO XP [4, 18–20]. Симбиоз этих двух методов позволяет выявить зоны ишемии и локально ввести трансплантат с целью оптимизации в них ангиогенеза. Обсуждается, какие клетки эффективнее вводить: МСК, гемопоэтические стволовые клетки, кардиомиоциты, миоциты и др. [4, 21]. В работе Н. Burkhart и соавт. [22] сообщается об успешном применении аутологичных стволовых клеток при интрамиокардиальном введении пациентам с синдромом гипоплазии левого желудочка.

На сегодняшний день МСК является наиболее востребованным типом стволовых клеток для клинического применения. Кроме хороших терапевтических качеств, МСК относительно легко получать и культивировать. Чаще всего МСК применяют в рамках аутологичной терапии, но по ряду показателей аллогенный материал может быть более предпочтителен (у пожилого пациента или при генетическом заболевании) [23, 24].

Самое первое направление клинического применения МСК, как и гемопоэтических стволовых клеток, было связано с лечением последствий радиоактивного поражения [23]. На современном этапе не только разрабатываются, но уже успешно применяются методы клинической терапии с использованием МСК по ряду направлений. Среди наиболее успешных подходов следует отметить следующие: коррекция заболеваний костной ткани (снижение клинических симптомов остеопороза, лечение крупных дефектов кости), лечение сахарного диабета 2-го типа и сердечной недостаточности, иммуномодулирующая терапия аутоиммунных заболеваний (болезнь Крона, рассеянный склероз, ревматоидный артрит) и реакции «трансплантат против хозяина». Положительные результаты применения МСК при восстановлении ишемизированной ткани, как после инфаркта миокарда, ишемического инсульта, острой ишемии нижних конечностей и др., наиболее вероятно, связаны с паракринной функцией васкуляризирующих факторов, секретируемых МСК, наиболее важным из которых является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [24, 25]. Основное преимущество аутологичной трансплантации МСК — это иммунологическая совместимость; недостатками являются следующие: аутологичные МСК (аутоМСК) пригодны только для одного пациента; чаще всего МСК-терапия проводится пожилым людям, а МСК лиц пожилого возраста обладают меньшей способностью к пролиферации и дифференцировке, чем МСК молодых людей; если причина болезни генетической природы, то МСК будут нести тот же дефект; при определенных заболеваниях и терапевтических процедурах собственные МСК могут иметь меньший терапевтический потенциал [23]. С возрастом количество МСК в костном мозге уменьшается, что требует их экспансии *in vitro*. Продолжительное культивирование МСК приводит к старению клеток, ухудшению механизмов дифференцировки и другим нарушениям [26], что обуславливает снижение качества полученного клеточного трансплантата.

Имеются данные о тканеинженерных конструкциях из стволовых клеток сердца и мезенхимальных клеток жировой ткани, применяемых для стимуляции регенерации миокарда [17].

Цель работы — проанализировать безопасность и эффективность применения МСК костного мозга при аутологичной трансэндокардиальной трансплантации при некоторых формах ишемической болезни сердца.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое, рандомизированное проспективное клиническое исследование. Методом случайного распределения пациенты были разделены на 4 группы (по 17 пациентов в каждой): 1-я группа (контроль): пациенты получали стандартную медикаментозную терапию; 2-я группа: пациентам, получавшим стандартную терапию, выполняли с помощью катетера и навигационной системы NOGA XP пустые инъекции миокарда; 3-я группа: пациентам внутривенно вводили аутоМСК на фоне проводимой медикаментозной терапии; 4-я группа: на фоне терапии трансэндокардиально вводили аутологичные МСК.

Идеология «пустых» инъекций состояла в исследовании факта, что механическое повреждение миокарда стимулирует неоангиогенез, и помогло нам, таким образом, подчеркнуть именно роль клеточного трансплантата в 4-й группе. Внутривенное введение аутоМСК было направлено на изучение хоуминг-эффекта клеточного трансплантата, который заключается в направленной миграции МСК в зоны ишемии и воспаления миокарда.

Условия проведения

С целью получения ближайших и отдаленных результатов нами проанализированы истории болезни и проведено анкетирование 68 пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделении кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (Донецк).

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам после подписания информированного согласия выполнено катетерное электро-механическое картирование левого желудочка с помощью системы Noga XP (Cordis, США). Все процедуры проведены с помощью электрофизиологической лаборатории Prucka Engineering (CardioLab 6,5) (GE, США) и навигационной системы Noga XP.

Под местной анестезией по методу Сельдингера пунктировали бедренную артерию. Через интродьюсер диаметром 8 Fr трансаортально в полость левого желудочка вводили картирующий катетер Nogastar (Biosense Webster, США) и выполняли реконструкцию камеры левого желудочка.

Метод построения карты и ее цветовая заливка основаны на принципе триангуляции, когда изна-

чайно строится так называемая решетка из треугольников. Расстояние между узловыми точками играет важную роль. Достоверность реконструируемой поверхности и ее цвет снижаются, если расстояние между узловыми точками увеличивается. Электрофизиолог сам выбирает масштаб или порог заполнения карты цветом — чем выше порог, тем меньше «пустот», т.е. карта получается наиболее точной и максимально подробной. Точки отмечаются на синусовом ритме при условиях стабильности положения катетера, стабильности времени локальной активации (LAT), стабильности длины цикла (LS не более 3 мм) и при отсутствии элевации сегмента ST на униполярном референтном канале. Таким образом, строится электроанатомическая карта левого желудочка. Этот вид карты отображает геометрию левого желудочка и последовательность его электрической активации. Обозначают такие анатомические ориентиры, как фиброзные кольца аортального и митрального клапанов. Верхушку левого желудочка система определяет автоматически как самую отдаленную точку от аортального клапана. При необходимости локализация верхушки изменяется вручную. Затем электроанатомическую карту переводят в режим униполярной вольтажной и механической (LLS). На униполярной вольтажной карте сегменты миокарда с амплитудой спайка ниже 7 мВ считают рубцом. На механической карте (LLS) зоны с амплитудой движения стенки менее 12% от максимальной считают рубцом или недостаточно васкуляризированным миокардом. При сопоставлении вольтажной униполярной и механической карты определяют сегменты миокарда, которые являются жизнеспособными, но пребывают в состоянии ишемии, и амплитуда сокращения которых значительно снижена. Это зоны так называемого гибернированного миокарда — именно они и являются мишенью для клеточной терапии. Униполярная вольтажная карта (А) позволяет определить зоны с низкоамплитудными потенциалами (рубец) — на карте красного цвета. Фиолетовые зоны — это жизнеспособный миокард, здесь регистрируется высокоамплитудная электрическая активность. Механическая карта (Б) отражает амплитуду движения стенки: красные зоны — плохо сокращающиеся или несокращающиеся сегменты, фиолетовые зоны — хорошо сокращающийся миокард. Красные зоны на обеих типах карт могут не совпадать, т.к. в участках гибернированного миокарда регистрируется высокоамплитудная электриче-

ская активность, но сокращаются они плохо. В эти зоны и осуществлялась инъекция суспензии МСК.

Навигационная система Noga XR предназначена для более точной доставки клеток к ишемизированному миокарду. Принцип работы системы — магнитная навигация. Система позволяет выполнить объемную реконструкцию левого желудочка, определить при этом жизнеспособность миокарда и с помощью специального инжектора ввести в нужный сегмент суспензионный клеточный препарат.

По завершении процесса картирования левого желудочка проводили замену картирующего катетера на катетер Myostar (Biosense Webster, США), предназначенный для интрамиокардиального введения активных агентов. Предварительно регулировали длину выдвигающейся иглы при помощи имитатора дуги аорты (длина выдвижения иглы составляет 1/2 толщины миокарда). Выполняли инъекции мезенхимальных аутологичных стволовых клеток костного мозга в зоны гибернированного миокарда, при этом избегали инъекций в область верхушки митрального клапана из-за высокого риска перфорации и в области регистрации потенциалов пучка Гиса из-за риска развития блокады.

С целью максимальной эффективности инъекций кончик катетера располагали перпендикулярно стенке миокарда левого желудочка под контролем навигационной системы и флюороскопии. При стабильности положения катетера выдвигали иглу и проводили введение клеток (инъекция). Скорость инъекций не превышала 0,1 мл за 15 сек. Обычно выполняли 8–10 инъекций по 0,2 мл. Общее количество вводимых клеток — 5×10^7 .

Эксплантацию костного мозга проводили в асептических условиях из гребня подвздошной кости в количестве 20–40 мл с добавлением 625 ед./мл гепарина (Дарница, Украина). Аспират костного мозга наслаивали на градиент Histopaque-1077 плотностью 1,077 г/мл (Sigma, США) и центрифугировали в течение 30 мин при 1500 об./мин. Полученные мононуклеары собирали и последовательно отмывали 3–4 раза в растворе Хенкса (Биолот, Россия) путем центрифугирования при 1000 об./мин в течение 14 мин. Полученную таким образом суспензию мононуклеарных клеток костного мозга засеивали на покрытые коллагеном культуральные флаконы площадью 75 см² (Corning-Costar, США) в концентрации $2-5 \times 10^6$ клеток на флакон.

Культивирование МСК проводили в смеси питательной среды DMEM/F12 (Sigma, США) 1:1

с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Биолот, Россия), 0,75 мг/мл глутамин (Институт полиомиелитов и вирусных энцефалитов, Россия), 2 нг/мл основного фактора роста фибробластов (Sigma, США) и по 100 ед./мл пенициллина и стрептомицина (Дарница, Украина), в CO₂-инкубаторе (Joan, Франция) при 37°C и 5% атмосфере CO₂. Смену среды проводили каждые 3–4 сут культивирования. Культуры достигали первичного монослоя на 8–11-е сут культивирования в зависимости от плотности засева первично выделенной клеточной суспензии, индивидуальных особенностей доноров и уровня пролиферативной активности клеток. При пассировании клетки суспендировали с помощью смеси растворов трипсин/EDTA (Биолот, Россия) в соотношении 0,05:0,02% в фосфатно-солевом буфере pH 7,4 (Sigma, США). Коэффициент пассирования составлял 1:2 или 1:3.

Этическая экспертиза

Клинические исследования проводились с разрешения Этического комитета Донецкого государственного медицинского университета и Министерства здравоохранения (протокол №4 от 04.02.2013).

Статистический анализ

Проверка распределения данных на нормальность проводилась при помощи теста Шапиро–Уилка (W). Для выявления существенных различий между средними значениями различных параметров сопоставимых групп применяли методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений при вероятности ошибки I рода $p = 0,05$. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проанализированы истории болезни и проведено анкетирование 68 больных. В группе превалировали мужчины — 53 (77,9%); пациенты были в возрасте от 46 до 74 лет, средний возраст $62,4 \pm 5,3$ года. Давность заболевания составила от 7 до 18 лет, в среднем $8,41 \pm 3,67$ года.

Пациенты, включенные в исследование, получали препараты, корригирующие дислипидемию, а также бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и другие в комплексе по подо-

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов

Основные показатели		Группы			
		1	2	3	4
Пол	муж/жен	13/4	13/4	14/3	13/4
Возраст, лет	46–50	2	2	2	3
	50–60	7	8	7	6
	60–74	8	7	8	8
Количество ИМ в анамнезе (число пациентов):		13 (76,5%)	15 (88,2%)	15 (88,2%)	13 (76,5%)
• 1		7	6	6	5
• 2		6	9	9	8
Развитие постинфарктных аневризм ЛЖ (число пациентов)		4 (23,5%)	2 (11,8%)	5 (29,4%)	7 (41,2%)
Время от последнего ИМ, годы		2,9 ± 1,5	3,6 ± 2,2	3,2 ± 3,4	2,3 ± 1,8

Примечание. Различий в клинических характеристиках исследуемых групп и групп контроля не выявлено ($p > 0,05$). ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек.

бранным схемам и дозам. В большинстве случаев пациенты ранее перенесли инфаркт миокарда (табл. 1). Сахарным диабетом 2-го типа страдали 39 (57,4%), ожирением 27 (39,7%), атеросклерозом брахиоцефальных сосудов 52 (76,5%), атеросклерозом сосудов нижних конечностей 14 (20,6%), артериальной гипертензией II–III стадии 41 (60,3%), тромбофлебитом вен нижних конечностей 12 (17,6%) пациентов. Закрытие шунтов и стентов наблюдалось у 52 (76,5%), дистальное поражение сосудистого русла — у 39 (57,4%) пациентов.

Согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), больные хронической сердечной недостаточностью распределились следующим образом: ФК I — 0, ФК II — 9 (13%), ФК III — 41 (60%), ФК IV — 18 (26,5%). По классификации стенокардии Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко пациенты распределились следующим образом: 2 ФК — 14 (20,6%), 3 ФК — 44 (64,7%), 4 ФК — 10 (14,7%). Основное количество пациентов со стенокардией предъявляли жалобы на дискомфорт и/или боль в области груди — 65 (95,6%), боль иррадиировала в левое плечо, внутреннюю поверхность левой руки или левую половину шеи у 59 (86,8%). Иррадиация боли в эпигастральную область наблюдалась в 3 (4,4%) случаях, астенический синдром — в 63 (92,6%), нарушение сердцебиения в виде тахикардии и/или нарушения ритма — в 63 (92,6%), одышка — в 62 (91,2%), спленогепатомегалия — в 39 (57,4%), периферические отеки — в 44 (64,7%).

Основные результаты исследования

Для субъективной оценки общего состояния пациентов мы использовали опросник САН (самочувствие, активность, настроение). Согласно набранному баллам по опроснику, мы оценивали результат следующим образом: повышение на 2 балла — значительное улучшение, повышение на 1 балл — улучшение, без изменений — нет эффекта, уменьшение на 1 балл — ухудшение, уменьшение на 2 балла — значительное ухудшение. При анализе в срок через 3 мес в 1-й группе улучшение отмечали 4 пациента (32%), не было изменений у 11 (64,7%), ухудшение зафиксировано в 2 (11,8%) случаях, значительное ухудшение — в 1 (5,9%). Во 2-й группе соответствующие результаты отмечены в 1 (5,9%), 13 (76,5%), 2 (11,8%) и 2 (11,8%) случаях. В 3-й группе улучшение наблюдалось у 5 (29,4%) пациентов, значительное улучшение — у 1 (5,9%), ухудшение и значительное ухудшение имели по 1 (по 5,9%) пациенту. В 4-й группе 6 (35,3%) пациентов не имели изменений, у 7 (41,2%) отмечалось улучшение, у 4 (32%) — значительное улучшение у 1 (5,9%) — ухудшение. Показатели опросника САН через 6 мес после клеточной терапии представлены в табл. 2.

При изучении динамики конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ), который является прогностическим признаком сердечной недостаточности, в группах 1 и 2 каких-либо изменений не обнаружено. У пациентов группы 3 КДО ЛЖ через 3 мес снизился с $244,1 \pm 24,3$

Таблица 2

**Результаты субъективной оценки самочувствия пациентов через 6 мес
после применения аутоМСК**

Группа	Эффективность лечения						Всего
	Улучшение		Без изменений		Ухудшение		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1 (контроль)	5	29,4	10	58,8	2	11,8	17
2 (ложные инъекции)	1	5,9	14	82,4	2	11,8	17
3 (внутривенное введение МСК)	6	35,3	10	58,8	1	5,9	17
4 (трансэндокардиальное введение МСК)	11	64,7	5	29,4	1	5,9	17
Всего	24	35,3	38	55,9	6	8,8	68

Примечание. Результаты лечения пациентов между группами достоверны. МСК/аутоМСК — мезенхимальные/аутологичные мезенхимальные стволовые клетки.

до $193,4 \pm 18,9$ мл, но через 6 мес не отличался от первоначальных данных. В группе 4 через 3 мес отмечалось также уменьшение КДО ЛЖ до $194,3 \pm 26,4$ мл, и данная тенденция наблюдалась до конца 6 мес — $200,8 \pm 22,8$ мл (табл. 3); к сожалению, в отдаленные сроки мы наблюдали постепенное увеличение КДО, что связано с ослаблением эффекта клеточного трансплантата и прогрессированием заболевания (данные не представлены).

При изучении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) мы видим, что, по аналогии с КДО, в группах 1 и 2 нет каких-либо изменений, в 3-й группе ФВ ЛЖ через 3 мес повысилась с $33,8 \pm 3,6$

до $42,8 \pm 4,8\%$, но к 6-му мес наблюдения снизилась и не отличалась от первоначального показателя. В 4-й группе ФВ ЛЖ повысилась с $41,3 \pm 3,2$ до $49,3 \pm 4,6\%$ и оставалась на этом уровне в течение 6 мес наблюдения — $48,9 \pm 3,4\%$ (табл. 4). В более отдаленные сроки происходило снижение ФВ ЛЖ — эффект почти отсутствовал в срок 12–14 мес (данные не представлены). За весь период наблюдения никаких значимых нежелательных явлений, связанных с внутривенным или трансэндокардиальным введением МСК, зарегистрировано не было.

В качестве иллюстрации эффективности клеточной терапии можно привести уменьшение зоны

Таблица 3

Динамика конечно-диастолического объема левого желудочка, мл

Группа	Перед введением	Через 3 мес	Через 6 мес
1 (контроль)	$251,4 \pm 28,1$	$248,6 \pm 42,1$	$268,3 \pm 25,6$
2 (ложные инъекции)	$246,6 \pm 22,8$	$210,1 \pm 33,4$	$212,3 \pm 34,7$
3 (внутривенное введение МСК)	$244,1 \pm 24,3$	$193,4 \pm 18,9^*$	$204,3 \pm 45,6$
4 (трансэндокардиальное введение МСК)	$248,5 \pm 22,3$	$194,3 \pm 26,4^{**}$	$200,8 \pm 22,8^{***}$

Примечание. * — достоверность различий между начальными показателями и через 3 мес; ** — достоверность между начальными показателями и через 6 мес; *** — достоверная разница между группами 2 и 4. МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

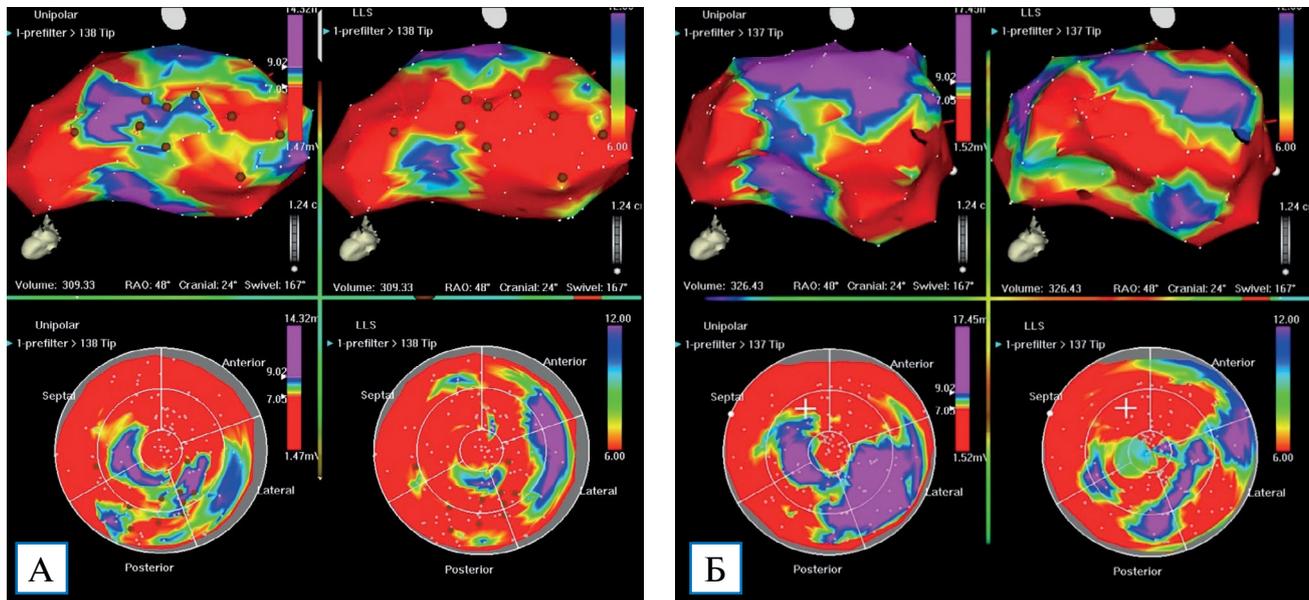
Таблица 4

Динамика фракции выброса левого желудочка (%)

Группа	Перед введением	Через 3 мес	Через 6 мес
1 (контроль)	$42,4 \pm 4,2$	$40,3 \pm 3,8$	$36,5 \pm 3,8$
2 (ложные инъекции)	$36,5 \pm 6,1$	$42,2 \pm 5,2$	$38,8 \pm 4,2$
3 (внутривенное введение МСК)	$33,8 \pm 3,6$	$42,8 \pm 4,8^*$	$40,3 \pm 5,1$
4 (трансэндокардиальное введение МСК)	$41,3 \pm 3,2$	$49,3 \pm 4,6^{**}$	$48,9 \pm 3,4^{***}$

Примечание. * — достоверность различий между начальными показателями и через 3 мес; ** — достоверность между начальными показателями и через 6 мес; *** — достоверная разница между группами 2 и 4. МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

Рис. 1. Электромеханическая карта пациента X., 68 лет, с диагнозом ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения ФК 4, постинфарктного (Q-ИМ нижней стенки левого желудочка в 2001 г., без Q-ИМ передней стенки левого желудочка в 2005 г.) и атеросклеротического кардиосклероза; АКШ-2 и МКШ-1 в 2006 г. Окклюзия шунта к ветви тупого края. Стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии в 2012 г.



Примечание. Левая часть рисунка демонстрирует электрическую активность миокарда, правая — механическую активность. А — до трансплантации, Б — после трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. Обширные зоны нарушения перфузии выделены красным цветом. ФК — функциональный класс, Q-ИМ — инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, АКШ — аортокоронарное шунтирование, МКШ — маммарокоронарное шунтирование.

ишемии и электромеханической диссоциации при сравнении результатов картирования миокарда левого желудочка до и после лечения (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Более выраженные признаки эффективности аутоМСК при трансэндокардиальном введении наблюдаются в течение 6 мес нивелируются спустя 12 мес, позволяя нам предположить, что в данном случае присутствует более выраженный паракринный эффект трансплантируемых клеток, т.е. при попадании в зону ишемии они продуцируют биологически активные вещества, стимулирующие неоангиогенез и улучшающие метаболизм миокарда. Согласно другой гипотезе, часть МСК может дифференцироваться в эндотелиальные клетки, перicyты, кардиомиоциты и др. [15, 24–26], но для проверки этой гипотезы необходимо применение меченых клеток, что не входило в задачи нашего исследования.

Следует отметить, что хоуминг-эффект стволовых клеток при различных вариантах введения при инфаркте миокарда был продемонстрирован нами в ранее опубликованных экспериментальных рабо-

тах [3–5]. Клеточная кардиомиопластика аутоМСК может проводиться всем пациентам с рефрактерной стенокардией. При невозможности интракоронарного либо трансэндокардиального введения клеточного трансплантата вследствие выраженной хронической сердечной недостаточности альтернативой может служить внутривенный способ доставки МСК.

Клеточная кардиомиопластика может быть использована на подготовительном этапе перед шунтирующими операциями на коронарных артериях у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, что позволит увеличить фракцию выброса, повысить адаптационные возможности организма, улучшить переносимость оперативного вмешательства. При невозможности выполнения реваскуляризирующих вмешательств (коронарного шунтирования и/или стентирования) клеточная кардиомиопластика может применяться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству как дополнение к базовой медикаментозной терапии. Способ введения клеточного трансплантата должен определяться индивидуально в зависимости от тяжести состоя-

ния пациента, изменений в коронарных артериях, степени дисфункции левого желудочка, предстоящего реваскуляризирующего вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация аутологичных МСК костного мозга человека приводит к повышению фракции выброса левого желудочка, уменьшению конечно-диастолического объема левого желудочка, увеличению толерантности к физической нагрузке и значительному улучшению самочувствия пациентов в течение шести месяцев после процедуры. Внутривенное ведение аутоМСК в меньшей степени влияло на изучаемые параметры, чем трансэндокардиальное введение клеток в миокард. Одним из факторов оценки эффективности клеточной трансплантации является уменьшение зоны ишемии и электромеханической диссоциации. К сожалению, эффект клеточной терапии оказался непродолжительным — через 12 мес наблюдения он постепенно нивелировался. С целью пролонгирования эффекта МСК возможна повторная трансплантация для возобновления положительного гемодинамического влияния.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов получено письменное добровольное информационное согласие на обработку персональных данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое исследование проведено без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

В.Ю. Михайличенко — обработка материала и написание текста; Ю.Д. Костямин — сбор и обработка материала, разработка концепции и дизайна исследования; С.А. Самарин — редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы приняли активное участие в выполнении работы, прочли, внесли правки и одобрили окончательную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нагибина Ю.В., Захарова Л.А. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни //

Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т.22. — №3. — С. 155–159. [Nagibina YuV, Zakharova LA. Life quality, medical and social characteristics of coronary heart disease patients. *Russian journal of cardiology*. 2017;22(3):155–159. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-155-159.

2. Андриевских С.И., Хубулава Г.Г. Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2019. — Т.18. — №3. — С. 5–8. [Andrievskikh SI, Khubulava GG. Microvascular dysfunction of myocardium in patients with ischemic heart disease and ways of its correction. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(3):5–8. (In Russ).] doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8.

3. Mykhaylichenko VY, Kubyskhin AV, Fomochkina II, et al. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016;23(2):95–104. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.04.002.

4. Михайличенко В.Ю., Самарин С.А. Ангиогенез при инфаркте миокарда и его коррекция трансплантацией мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2015. — №2. — С. 98–105. [Mikhailichenko VYu, Samarin SA. Regulation of angiogenesis in experimental myocardial infarction zone by application of multipotent mesenchymal stem cells. *Kuban scientific medical bulletin*. 2015;(2):98–105. (In Russ).]

5. Михайличенко В.Ю., Самарин С.А. Обоснование эффективности различных видов кардиомиопластики при инфаркте миокарда в эксперименте // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2014. — Т.17. — №4. — С. 73–80. [Mikhailichenko VYu, Samarin SA. Obosnovaniye effektivnosti razlichnykh vidov kardiomioplastiki pri infarkte miokarda v eksperimente. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2014;17(4):73–80. (In Russ).]

6. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А., и др. Результаты трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. — 2011. — Т.9. — №2. — С. 169–175. [Kliver EN, Chernyavskiy AM, Pokushalov EA, et al. Results of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure. *Vestnik Novosibirsk state university. Series: Biology, clinical medicine*. 2011;9(2):169–175. (In Russ).]

7. Yau TM, Pagani MD, Mancini DM, et al. Intramyocardial injection of mesenchymal precursor cells and successful temporary weaning from left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(12):1176–1186. doi: 10.1001/jama.2019.2341.

8. Reich HJ, Czer LS, Ramzy D, et al. Combining stem cell therapy for advanced heart failure and ventricular assist devices: a review. *ASAIO J*. 2018;64(5):80–87. doi: 10.1097/MAT.0000000000000782.

9. Poglajen G, Vrtovec B. Can stem cell therapy increase the rate of myocardial recovery in left ventricular assist device-supported advanced heart failure patients?—current data and future perspectives. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):613. doi: 10.21037/atm.2019.10.60.

10. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, et al. Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):382–391. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.019.

11. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CArdiosphere-Derived Autologous stem Cells to reverse ventricular dysfunction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):110–122. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.724.

12. Hall JL, Fermin DR, Birks EJ, et al. Clinical, molecular, and genomic changes in response to a left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):641–652. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.010.

13. Киргизова М.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е., Марков В.А. Долгосрочная клиническая эффективность трансплантации

аутологических мононуклеарных клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — №1. — С. 28–34. [Kirgizova MA, Ryabov VV, Suslova TE, Markov VA. Long-term clinical efficacy of transplantation of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2017;(1):28–34. (In Russ).]

14. Su HK, Jang HC, Yoon HL, et al. Improvement in left ventricular function with intracoronary mesenchymal stem cell therapy in a patient with anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(4):329–338. doi: 10.1007/s10557-018-6804-z.

15. Lu G, Haider HK, Jiang S, Ashraf M. Sca-1+ stem cell survival and engraftment in the infarcted heart: dual role for preconditioning-induced connexin-43. *Circulation*. 2009;119(19):2587–2596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827691.

16. Kamota T, Li TS, Morikage N, et al. Ischemic preconditioning enhances the mobilization and recruitment of bone marrow stem cells to protect against ischemia/reperfusion injury in the late phase. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1814–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.015.

17. Шевченко Е.К., Дергилев К.В., Цоколаева З.И., и др. Комбинация мезенхимальных стромальных клеток и стволовых клеток сердца в составе многослойной клеточной конструкции способствует активации сигнального пути Notch и инициации эндотелиальной дифференцировки // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. — 2018. — №4. — С. 233–238. [Shevchenko EK, Dergilev KV, Tsokolayeva ZI, et al. Kombinatsiya mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok i stvolovykh kletok serdtsa v sostave mnogoslnoy kletochnoy konstruksii sposobstvuyet aktivatsii signal'nogo puti Not-sh i initsiatsii endotelial'noy differentsirovki. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2018;(4):233–238. (In Russ).]

18. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А., и др. Клинический анализ отдаленных результатов трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. — 2013. — Т.11. — №4. — С. 91–97. [Kliver EN, Chernyavskij AM, Pokushalov EA, et al. Clinical analysis of distant intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure. *Vestnik Novosibirsk state university. Series: Biology, clinical medicine*. 2013;11(4):91–97. (In Russ).]

19. Кливер Е.Н., Кливер Е.Э. Сравнительный анализ клинико-функциональных показателей, качества жизни и выживаемости

пациентов с ИБС с выраженной ишемической дисфункцией до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики // *Медицина и образование в Сибири*. — 2015. — №3. — С. 41. [Kliver EN, Kliver EE. Omparative analysis of clinical and functional indicators, survival and life qualities of patients with ischemic heart disease with expressed ischemic dysfunction before and after endomyocardial cellular cardiomyoplasty. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(3):41. (In Russ).]

20. Zheng Y, Sampaio LC, Li K, et al. Safety and feasibility of mapping and stem cell delivery in the presence of an implanted left ventricular assist device: a preclinical investigation in sheep. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(3):229–234.

21. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А., и др. Трансэндокардиальная клеточная кардиомиопластика у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. — 2011. — Т.9. — №3. — С. 77–83. [Kliver EN, Chernyavskij AM, Pokushalov EA, et al. Results of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure. *Vestnik Novosibirsk state university. Series: Biology, clinical medicine*. 2011;9(3):77–83. (In Russ).]

22. Burkhart HM, Qureshi MY, Rossano JW, et al. Autologous stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: safety and feasibility of intraoperative intramyocardial injections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(6):1614–1623. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.001.

23. Howe RJ, Howe MA, Tankovich NI, et al. The miracle of stem cells. How adult stem cells are transforming medicine. *Changewell Inc*; 2011. 282 p.

24. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Биологические резервы костного мозга и коррекция органических дисфункций. — М., 2009. — 308 с. [Shumakov VI, Onishchenko NA. *Biologicheskiye rezervy kostnogo mozga i korrektsiya organnykh disfunktsiy*. Moscow; 2009. 308 p. (In Russ).]

25. Kang SK, Shin IS, Ko MS, et al. Journey of mesenchymal stem cells for homing: strategies to enhance efficacy and safety of stem cell therapy. *Stem Cells Int*. 2012;12:342968. doi: 10.1155/2012/342968.

26. Калмыкова Н.В., Александрова С.А. Терапевтическое действие мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток после радиационного воздействия // *Радиационная биология. Радиэкология*. — 2016. — Т.56. — №2. — С. 117. [Kalmykova NV, Aleksandrova SA. Terapevticheskoye deystviye mul'tipotentnykh mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok posle radiatsionnogo vozdeystviya. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2016;56(2):117. (In Russ).] doi: 10.7868/S0869803116020077.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Михайличенко Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор [Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

[address: 5/7 Lenin's boulevard, Simferopol 295051, Republic of Crimea, Russia]; **тел.:** +7 (3652) 554-911, **e-mail:** pancreas1978@mail.ru, **SPIN-код:** 4006-8664, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Костямин Юрий Дмитриевич, к.м.н. [Yuri D. Kostyamin, MD, PhD]; **e-mail:** kostiamin@mail.ru

Самарин Сергей Александрович, к.м.н. [Sergey A. Samarina, MD, PhD]; **e-mail:** samarinmd@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7046-624X>