

ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ CD133⁺ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫМ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Киргизова М. А.¹, Рябов В. В.^{1,2,3}, Суслова Т. Е.^{1,3}, Штатолкина М. А.¹, Марков В. А.^{1,2}, Карпов Р. С.^{1,2}

Цель. Изучить отдаленную эффективность и безопасность трансплантации CD133⁺ клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. В открытое, рандомизированное исследование было включено 26 пациентов, поступивших с первичным ОИМ в 2006-2007 гг в НИИ кардиологии. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа — проведено стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) и трансплантация CD133⁺ клеток костного мозга (n=10), 2-я группа — только стентирование ИСКА (n=16). Исходно группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам. Через 7,70±0,42 лет после ОИМ проведено контрольное обследование, включающее физикальный осмотр, проведение теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), выполнение эхокардиографического исследования.

Результаты. Установлено, что в 1-й группе отдаленная как общая, так и сердечно-сосудистая летальность, была ниже по сравнению с 2-й группой (20% (2) против 44% (7), p=0,11; 22% (2) против 25% (4), p=0,58, соответственно). Во 2-й группе было зарегистрировано 7 случаев повторных ИМ (у 44% пациентов), 4 из которых были со смертельным исходом, в то время как у пациентов 1-й группы повторных ИМ не было (p=0,01). В течение всего периода наблюдения нестабильная стенокардия чаще диагностировалась во 2-й группе (11 (69%) против 2 (20%) в 1-й группе, p=0,04). ХСН II и более функционального класса чаще наблюдалась у пациентов 2-й группы 8 (50%) против 2 (20%) в 1-й группе, (p=0,07). Кроме того, выявлены значимые различия при анализе объемных параметров левого желудочка (КДО — 100,7±50,2 мл против 144,4±42,7 мл, p=0,049; КСО — 56,3±37,8 мл против 89,7±38,7 мл, p=0,049, соответственно). Данные показатели были меньше в 1-й группе.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что трансплантация аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга оказывает позитивное влияние на долгосрочную выживаемость пациентов, течение ИБС и объемные показатели ЛЖ.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 80–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-80-86

Ключевые слова: CD133⁺ клетки костного мозга, инфаркт миокарда.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Киргизова М. А.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Рябов В. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Суслова Т. Е. — к.м.н., в.н.с. клинико-диагностической лаборатории, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Штатолкина М. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Марков В. А. — руководитель отделения неотложной кардиологии, д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФПК и ППС кардиологии, Карпов Р. С. — руководитель отделения ишемической болезни сердца, научный руководитель, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kirsay@yandex.ru

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ИМ — инфаркт миокарда, ККМ — клетки костного мозга, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, НРС — нарушения ритма сердца, ЛЖ — левый желудочек, ТШХ — тест 6-ти минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, М — средняя величина, SD — стандартное отклонение, CI — 95% доверительного интервала, Me — медиана, Q25-Q75 — 25-й и 75-й проценты, НС — нестабильная стенокардия, ЭКС — электрокардиостимулятор, АКШ — аортокоронарное шунтирование, МФР — модифицируемые факторы риска, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — бета-адреноблокаторы, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину 1, ТФН — толерантность к физической нагрузке, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДИ — конечный диастолический индекс, КСИ — конечный систолический индекс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости.

Рукопись получена 17.11.2015
Рецензия получена 12.01.2016
Принята к публикации 19.01.2016

LONG TERM CLINICAL RESULTS OF AUTOLOGOUS CD133⁺ BONE MARROW CELLS TRANSPLANTATION IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Kirgizova M. A.¹, Ryabov V. V.^{1,2,3}, Suslova T. E.^{1,3}, Shtatolkina M. A.¹, Markov V. A.^{1,2}, Karpov R. S.^{1,2}

Aim. To study the long-term effectiveness and safety of CD133⁺ bone marrow cells transplantation in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

Material and methods. To the open-label, randomized study we included 26 patients, admitted with primary MI during years 2006-2007 to SRI of Cardiology. Patients were randomized to two groups: 1st — stenting of infarction-related coronary artery (IRA) and transplantation of CD133⁺ bone marrow cells (n=10), 2nd — only stenting of IRA (n=16). Baseline clinical and anamnestic parameters were similar. In 7,70±0,42 years after MI we performed control investigation, that included physical examination, 6-minute walking test (6WT), echocardiography.

Results. It is found, that in the 1st group comparing to the 2nd, total and cardiovascular mortality was lower (20% (2) vs 44% (7), p=0,11; 22% (2) vs 25% (4), p=0,58, resp.). In the 2nd there were 7 cases of recurrent MI (44% of patients), 4 of those were fatal, but in the 1st group there were no any recurrent MI (p=0,01). During the whole follow-up, unstable angina was more common in the 2nd group (11 (69%) vs 2 (20%) in 1st, p=0,04). CHF of II FC and higher was more common in 2nd group: 8 (50%) vs 2 (20%)

in 1st, p=0,07. Also, there were significant differences in analysis of volumetrics of the left ventricle (EDV — 100,7±50,2 mL vs 144,4±42,7 mL, p=0,049; ESV — 56,3±37,8 mL vs 89,7±38,7 mL, p=0,049, resp.). These values were lower in the 1st group.

Conclusion. The results demonstrated that transplantation of autologous CD133⁺ bone marrow cells positively influences long-term survival of patients, CHD course and volumetric LV parameters.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 80–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-80-86

Key words: CD133⁺ bone marrow cells, myocardial infarction.

¹Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk; ²Siberian State Medical University of the Ministry of Health, Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Как известно, за последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении острого инфаркта миокарда из-за широкого внедрения своевременной тромболитической терапии и проведения раннего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Тем не менее, современные стратегии реперфузии уже исчерпали свои возможности по ограничению зоны некроза миокарда. Ранее по всему миру проведена серия экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению возможностей клеточных технологий в регенерации миокарда после ишемического повреждения сердца.

На экспериментальных моделях были получены обнадеживающие результаты — трансплантация клеток костного мозга (ККМ) различных фенотипов способствовала восстановлению миокарда в зоне инфаркта путем запуска кардиомиогенеза и неоангиогенеза. В дальнейшем предпринимались многочисленные попытки переноса опыта экспериментальных исследований в клинику, однако результаты клинических исследований были весьма скромные [1-8].

В единичных работах для трансплантации при ОИМ использовалась популяция CD133⁺ ККМ [2, 5, 9, 10]. Как известно, антиген CD133⁺ экспрессируется на незрелых гемопоэтических и прогениторных клетках. Доказано, что CD133⁺ ККМ обладают плюрипотентной колониеобразующей способностью, то есть они могут мигрировать в органы различного происхождения, в том числе и в сердце, и реализовывать там свой дифференцировочный потенциал. Согласно результатам экспериментальных исследований, им присущи паракринные, ангиогенные свойства, они способны дифференцироваться во зрелые эндотелиоциты [11]. Однако эффективность трансплантации CD133⁺ ККМ при ОИМ до сих пор остается еще малоизученной.

Наш институт также проводил исследования в данном направлении, мы использовали для трансплантации взвесь аутологичных мононуклеарных ККМ и выделенные CD133⁺ ККМ, первые результаты были представлены ранее [8, 9, 12]. Настоящая статья посвящена оценке долгосрочных клинико-инструментальных результатов трансплантации аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга при ОИМ.

Цель работы — изучить отдаленную эффективность и безопасность трансплантации CD133⁺ клеток костного мозга больным ОИМ с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование, зарегистрированное на сайте Clinicaltrials.gov под названием “ESTABOMA” (№ NCT01748383), включено 26 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии в 2006-2007 гг с диагнозом первичный ОИМ с подъемом сегмента ST. Исследование

было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: возраст от 18 до 75 лет, первичный ОИМ с подъемом сегмента ST, срок поступления в блок интенсивной терапии — в первые 24 ч от начала заболевания, время достижения реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) — не ранее 4 ч от начала ОИМ. Критерии исключения: наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца, тяжелой сопутствующей патологии.

Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа (основная) — проводилось стентирование ИСКА и трансплантация аутологичных CD133⁺ ККМ на 16±6-й день ОИМ, 2-я группа (контрольная) — стентирование ИСКА на 11±10-й день ОИМ. Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям. По основным клинико-анамнестическим характеристикам, определяющим ближайший и отдаленный прогноз заболевания, а также по принципам лечения ОИМ, группы были сопоставимы (табл. 1).

Процедуры выделения клеток и их трансплантации

За 4-5 ч до процедуры трансплантации проводилась пункция передне-верхней ости крыла подвздошной кости под местной анестезией для получения аспирата костного мозга в объеме 100 мл. Затем методом градиентного центрифугирования (градиент плотности Histopaque-1077) выделялись мононуклеарные клетки. Для получения CD133⁺ ККМ проводилось магнитное мечение с помощью магнитных микрогранул CD133⁺ MicroBead (MiltenyiBiotec GmbH, Germany). CD133⁺ прогениторные клетки метились с помощью гаптен-конъюгированных первичных моноклональных антител и анти-гаптен антител, связанных MACSMicroBead микрогранулами. Позитивная магнитная сепарация проведена на сепарационных колонках в магнитном поле на приборе MidiMACS. Выделено $5,7 \times 10^6$ ($0,45 \times 10^6$; $9,00 \times 10^6$) CD133⁺ ККМ. Чистота популяции клеток и их жизнеспособность оценена с помощью проточной цитофлуориметрии после иммунофлуоресцентного окрашивания специфическим красителем CD133/2 (AC141)-PE и витальным красителем 7-AAD на приборе BDFACSCalibur (USA). Таким образом, была получена чистая популяция клеток CD133⁺ с высокой выживаемостью (98%).

Затем готовилась суспензия CD133⁺ ККМ $2,5 \times 10^6$ в 1 мл гепаринизированного раствора, которую вводили интракоронарно методом пассивного пассажа со скоростью 4 мл/мин в течение 5 мин в ИСКА после ее эффективного стентирования.

Таблица 1

Клинико-anamnestические показатели больных, M±SD, n (%)

Показатели	1-я группа (n=10), M±SD, n%	2-я группа (n=16), M±SD, n%	p
Количество больных	10	16	
Средний возраст	60,31±12,24	58,42±10,41	0,96
Мужчины/женщины	6 (60)/4 (40)	13 (81)/3 (19)	0,37
Передний инфаркт миокарда	10 (100)	16 (100)	-
Время реканализации ИСКА, ч	5,25±0,70	4,90±0,61	0,20
Факторы риска ССЗ			
Артериальная гипертензия	8 (80)	11 (69)	0,66
Курение	5 (50)	4 (25)	0,35
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	3 (30)	10 (62)	0,65
Ожирение	3 (30)	10 (62)	0,51
Сахарный диабет	2 (20)	2 (12)	0,68
Предшествующие заболевания			
Стаж стенокардии напряжения			
Нет	6 (60)	10 (62)	0,41
1 год	2 (20)	3 (19)	
3 года	0 (20)	3 (19)	
Более 3 лет	2 (20)	-	
Предынфарктная стенокардия	4 (40)	5 (31)	0,11
Чрескожное коронарное вмешательство			
Первичное ЧКВ	3 (33)	7 (44)	0,10
Отсроченное ЧКВ	6 (60)	9 (56)	0,45
ИСКА-ПНА	10 (100)	16 (100)	-
1-/2-/3-сосудистое поражение коронарного русла	3 (30)/5 (50)/1 (10)	-/6 (37)/4 (25)	0,09
Осложнения ОИМ			
Признаки острой сердечной недостаточности по Killip I /II /III /IV	9 (90)/1 (10)/-/-	7 (44)/9 (56)/-/-	0,06
Постинфарктная стенокардия	1 (10)	1 (6)	0,63
Рецидив ИМ	-	1 (6)	0,62
Синдром Дресслера	-	2 (12)	0,50
Вновь выявленные НРС	6 (60)	7 (44)	0,53
Фибрилляция желудочков	-	1 (6)	0,60
Тромбоз ЛЖ	3 (30)	3 (19)	0,45
Аневризма ЛЖ	6 (60)	10 (62)	0,61
Перикардит	-	4 (25)	0,14

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушение ритма сердца, ПНА — передняя нисходящая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Контрольное обследование и конечные точки

Через 7,70±0,42 лет после ОИМ оценено клиническое состояние пациентов, течение болезни, определена толерантность к физической нагрузке (ТФН) с помощью теста 6-ти минутной ходьбы (ТШХ), выполнена эхокардиография на ультразвуковой системе “VIVID 7, GE Vingmed Ultrasound, Norway”. Приверженность пациентов к стандартной медикаментозной терапии оценена с помощью теста Мориски-Грина.

Конечными точками определены следующие события: смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения II и более функционального класса (ФК), ХСН II и более ФК, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Показатели безопасности были сле-

дующие: развитие клинически значимых аритмий, включая жизнеугрожающие, диагностика новых онкологических заболеваний.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ “STATISTICA for Windows ver 10.0”. При анализе количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений при оценке значения p применяли поправку Бонферрони. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности, использовали критерий Хи-квадрат Пирсона, критерий Фишера и критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. Данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), средней величины (M) и 95% доверительного интервала [CI], медианы (Me) и межквар-

Таблица 2

Конечные точки и показатели безопасности, М [CI], n (%)

Конечные точки и показатели безопасности	1-я группа (n=10), М [CI], n%	2-я группа (n=16), М [CI], n%	p
Смерть по поводу ССЗ	2 (20)	4 (25)	0,58
Смерть, не связанная с ССЗ	-	2 (12)	-
Причина смерти неизвестна	-	1 (6)	-
Общая летальность	2 (20)	7 (44)	0,11
Количество госпитализаций по поводу ССЗ	1,42 [1,38-4,73]	2,80 [1,68-4,45]	0,14
Количество госпитализаций по поводу НС	0,33 [0,32-1,27]	1,10 [0,60-1,59]	0,12
Количество госпитализаций по поводу повторных ИМ	-	0,45 [0,48-1,20]	-
Повторные ИМ	-	7 (44)	0,01
Нестабильная стенокардия	2 (20)	11 (69)	0,04
ОНМК	-	-	-
ХСН II и более ФК	2 (20)	8 (50)	0,07*
ХСН II А и более ст.	2 (20)	7 (44)	0,06*
Стенокардия напряжения II и более ФК	1 (10)	2 (12)	0,67
Плановое ЧКВ	2 (20)	3 (19)	0,65
Аневризмэктомия	-	-	-
Имплантация ЭКС	1 (10)	-	-
Коррекция патологии клапанов сердца	-	1 (6)	0,38
АКШ	-	1 (6)	-
Показатели безопасности			
НРС	2 (20)	1 (6)	0,32
Онкопатология	-	1 (6)	0,38

Примечание: * — установлена тенденция к статистически значимым различиям.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, НРС — нарушение ритма сердца, НС — нестабильная стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор.

тильного размаха (Q25-Q75 — 25-й и 75-й процентиля). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно протоколу исследования, все пациенты прошли 7-летний период наблюдения. Получена информация о жизненном статусе 23 пациентов (88%) — 8 больных из 1-й группы (80%), 15 больных из 2-й группы (94%). В течение $7,70 \pm 0,42$ лет наблюдения 9 больных (22%) умерло.

Оценена клиническая эффективность проведенного лечения по частоте развития конечных точек, по количеству повторных кардиохирургических вмешательств и госпитализаций вследствие ССЗ, результаты представлены в таблице 2.

Оценена выживаемость пациентов с помощью построения кривых Каплана-Мейера (рис. 1).

Оказалось, что в группе трансплантации отдаленная как общая, так и сердечно-сосудистая летальность, была ниже, чем в контрольной группе — 2 (22%) против 7 (44%), $p=0,11$; 2 (22%) против 4 (25%), $p=0,58$, соответственно), однако по данным показателям значимых различий между группами не выявлено.

В контрольной группе было зарегистрировано 7 случаев повторных ИМ (у 44% пациентов), 4 из них

были фатальными. В то время как у пациентов 1-й группы повторных ИМ не было ($p=0,01$). Нестабильная стенокардия также чаще диагностировалась во 2-й группе — 11 (69%) против 2 (20%) в 1-й группе, $p=0,04$.

По частоте развития ОНМК, диагностики стабильной стенокардии II и более ФК, по количеству повторных операций на сердце существенных различий между группами не было.

Через $7,70 \pm 0,42$ лет после ОИМ обследовано 14 пациентов (54%), средний возраст в 1-й группе составил $64,8 \pm 13,3$ лет, во 2-й группе — $69,0 \pm 7,2$ лет ($p=0,86$). Проведен анализ динамики модифицируемых факторов риска (МФР) после ОИМ. Установлено, что в отдаленный период после ОИМ в обеих группах стало больше пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена, с медикаментозно неконтролируемой артериальной гипертензией, дислипидемией и продолжающих курить. Однако межгрупповой анализ динамики МФР статистически достоверных отличий не выявил (табл. 3).

Изучена приверженность пациентов к назначенной в стационаре лекарственной терапии в течение всего периода наблюдения. При этом терапия в сравниваемых группах значимо не отличалась. Выявлена невысокая приверженность пациентов к назначенному лечению (рис. 2).

Таблица 3

Анализ модифицируемых факторов риска ИБС, n (%)

Модифицируемые факторы риска ИБС	1-я группа, M±SD, n%	2-я группа, M±SD, n%	p
Артериальная гипертензия			
Исходно*	8 (80)	11 (69)	0,66
Через 7,7 лет [†]	3 (50)	5 (62)	0,52
Курение			
Исходно*	5 (50)	9 (56)	0,35
Через 7,7 лет [†]	4 (67)	2 (25) [§]	0,15
Дислипидемия			
Исходно*	6 (60)	9 (56)	0,59
Через 7,7 лет [†]	3 (50)	3 (37)	0,19
Нарушение углеводного обмена			
Исходно*	2 (20)	3 (37)	0,65
Через 7,7 лет [†]	4 (67)	4 (50)	0,35
Избыточная масса тела			
Исходно*	3 (30)	5 (31)	0,64
Через 7,7 лет [†]	4 (67)	7 (87) [§]	0,35

Примечание: * — 1-я группа (n=10), 2-я группа (n=16), [†] — 1-я группа (n=6), 2-я группа (n=8), [§] — при внутригрупповом анализе динамики исследуемого признака p составил ≤0,05.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

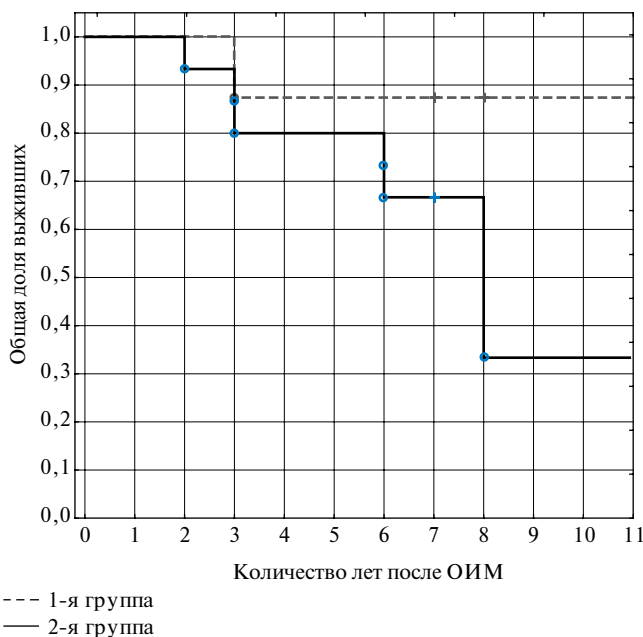


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера общей летальности (Cox's F-Test, p=0,11).

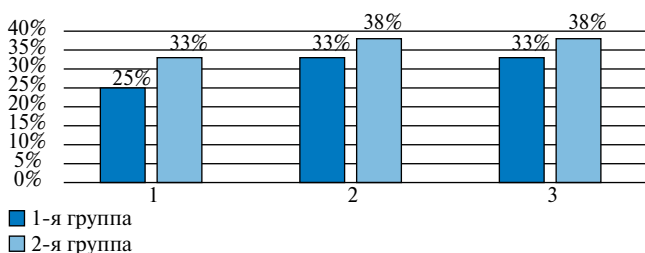


Рис. 2. Приверженность к стандартной медикаментозной терапии.

Примечание: 1 — комплаентные больные, 2 — недостаточно комплаентные, 3 — некомплаентные.

Среди пациентов преобладали недостаточно и полностью некомплаентные пациенты (66% в 1-й группе против 76% во 2-й, p=0,7). По приверженности к терапии группы статистически не различались. Наиболее часто принимаемыми препаратами были дезагреганты (аспирин и его аналоги), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), в значительно меньшей степени — статины и антагонисты рецепторов ангиотензина 1 (АРА). Результаты анализа медикаментозной терапии представлены на рисунке 3.

ХСН II и более ФК чаще диагностировалась во 2-й группе: 8 случаев (50%) по сравнению с 2 (20%) в основной группе, (p=0,07). Среди обследованных пациентов преобладала стенокардия напряжения и ХСН I ФК. В основном, пациенты показывали хорошую ТНФ (ТШХ: 468,3±83,3 м в 1-й группе против 437,5±113,9 м во 2-й группе, p=0,24).

Мы оценили динамику некоторых эхокардиографических показателей ЛЖ: конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического индекса (КДИ), конечного систолического индекса (КСИ), фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) (табл. 4). Из анализа динамики эхокардиографических показателей ЛЖ были исключены пациенты, перенесшие повторный ИМ. Статистически значимо различались следующие параметры: КДИ — 51,4±21,2 мл/м² против 75,4±18,1 мл/м², p=0,03; КДО — 100,7±50,2 мл против 144,4±42,7 мл, p=0,049; КСО — 56,3±37,8 мл против 89,7±38,7 мл, p=0,049. Данные показатели были меньше в 1-й группе. По остальным изучаемым

Таблица 4

Динамика эхокардиографических параметров, $M \pm SD$

Эхокардиографические параметры	1-я группа (n=10), $M \pm SD$	2-я группа (n=16), $M \pm SD$	p
КДО ЛЖ, мл			
Исходно	111,0 $\pm$ 25,5	125,9 $\pm$ 48,9	0,67
Через 7,7 лет [†]	100,7 $\pm$ 50,2	144,4 $\pm$ 42,7	0,049
КСО ЛЖ, мл			
Исходно	54,2 $\pm$ 23,9	68,3 $\pm$ 32,1	0,24
Через 7,7 лет [†]	56,3 $\pm$ 37,8	89,7 $\pm$ 38,7	0,049
КДИ ЛЖ, мл/м ²			
Исходно	51,9 $\pm$ 15,2	58,5 $\pm$ 11,6	0,37
Через 7,7 лет [†]	51,4 $\pm$ 21,2	75,4 $\pm$ 18,1*	0,03
КСИ ЛЖ, мл/м ²			
Исходно	31,7 $\pm$ 5,5	35,0 $\pm$ 11,2	0,63
Через 7,7 лет [†]	31,1 $\pm$ 16,7	46,3 $\pm$ 16,8*	0,19
ФВ(В) ЛЖ, %			
Исходно*	52,5 $\pm$ 13,1	47,5 $\pm$ 9,4	0,29
Через 7,7 лет [†]	46,8 $\pm$ 9,0	39,1 $\pm$ 9,8	0,17
ИНЛС			
Исходно	1,6 $\pm$ 0,4	1,84 $\pm$ 0,3	0,21
Через 7,7 лет [†]	1,4 $\pm$ 0,4	1,72 $\pm$ 0,4	0,40

Примечание: * — при внутригрупповом анализе динамики исследуемого признака p составил $\leq 0,05$, [†] — 1-я группа (n=6), 2-я группа (n=8).

Сокращения: ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДИ — конечный диастолический индекс, КДО — конечный диастолический объем, КСИ — конечный систолический индекс, КСО — конечный систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

параметрам существенных различий между группами не получено. Следует отметить, что средние значения КСИ, ИНЛС были ниже в основной группе. В то время как ФВ ЛЖ, напротив, была несколько выше в группе трансплантации.

За истекший период наблюдения частота развития НРС в обеих группах достоверно не различалась (20% (2) против 6% (1), $p=0,32$). В основной группе не было выявлено жизнеугрожающих аритмий и новых онкологических заболеваний.

Обсуждение

В нашей работе установлено, что в основной группе были достоверно меньшие размеры ЛЖ (КСО и КДО) через 7 лет наблюдения, что может свидетельствовать о возможности трансплантации CD133⁺ ККМ предупреждать неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца. Однако мы не установили влияния трансплантации CD133⁺ ККМ при ОИМ на показатели локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ. Согласно данным последних мета-анализов исследований по данной тематике при трансплантации аутологичных мононуклеарных ККМ в сроки до 7 суток и в количестве более 10^8 и у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ также наблюдалось весьма скромное влияние на фракцию выброса ЛЖ, достигалось ее повышение в среднем лишь на 3% [6, 7, 13].

Следует также отметить, что основной конечной точкой во многих исследованиях являлась динамика

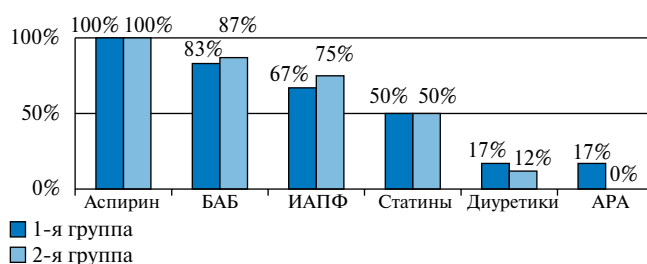


Рис. 3. Прием препаратов различных классов, предшествующий контрольному визиту.

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину 1, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

фракции выброса ЛЖ. Однако влияние на клиническое течение заболевания и отдаленный прогноз пациентов, несомненно, является не менее значимым показателем. В нашем исследовании мы отмечали более стабильное течение ИБС среди пациентов группы трансплантации. У них реже развивалась нестабильная стенокардия и клинически значимая ХСН, а также повторные ИМ.

Безусловно, много факторов повлияло на течение заболевания в отдаленный период: это и распространенность и выраженность коронарного атеросклероза, тяжесть перенесенного ОИМ и то лечение, которое пациент получал в течение всего периода наблюдения. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы по тяжести ОИМ, степени коронарной недостаточно-

сти. Проведен анализ базисного лечения ИБС. Установлена сопоставимость групп по медикаментозной терапии и по комплаентности пациентов к ней, а также по количеству проведенных кардиохирургических и интервенционных вмешательств в течение всего периода наблюдения. Таким образом, исключено влияние данных факторов на выявленные межгрупповые различия в течении заболевания.

Немаловажным аспектом исследования для нас являлась оценка отдаленной безопасности процедуры. В некоторых, ранее проведенных, экспериментальных работах было показано, что трансплантация прогенераторных клеток становилась субстратом для электрической нестабильности, приводящей к развитию жизнеугрожающих аритмий [3, 14].

В настоящем исследовании мы не обнаружили развития жизнеугрожающих аритмий, новых онколо-

гических заболеваний у пациентов, подвергшихся трансплантации.

Заключение

Представленные результаты показывают, что трансплантация аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга является безопасной процедурой по данным долгосрочного наблюдения. Установлено позитивное влияние трансплантации аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга на отдаленную выживаемость пациентов, течение ИБС и объемные показатели ЛЖ. Несомненно, вопрос о возможности широкого клинического применения клеточных технологий в кардиологии по-прежнему остается спорным. Однако, на наш взгляд, исследования в этом направлении с большим количеством пациентов являются перспективными.

Литература

1. Sürder D, Manka R, Lo Cicero V, et al. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function. *Circulation* 2013; 127: 1968-79.
2. Bokeria LA, Goluhova EZ, Kakuchaya TT, et al. New horizons application of stem cell technologies to treat patients with chronic heart failure. *Creative Cardiology* 2009; 2: 33-47. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Какучая Т.Т. и др. Новые горизонты применения клеточных технологий для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология* 2009; 2: 33-47).
3. Puymirat E, Geha R, Tomescot A, et al. Can mesenchymal stem cells induce tolerance to cotransplanted human embryonic stem cells? *Mol. Ther.* 2009; 17: 176-82.
4. Surder D, Manka R, Lo Cicero V, et al. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function four months results of the SWISS-AMI trial. *Circulation* 2013; 127: 1968-79.
5. Turan RG, Bozdogan T, Turan CH, et al. Enhanced mobilization of the bone marrow-derived circulating progenitor cells by intracoronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2012; 16: 852-64.
6. Clifford MD, Fisher SA, Brunskill SJ, et al. Long-term effects of autologous bone marrow stem cell treatment in acute myocardial infarction: factors that may influence outcomes. *PLoS ONE*. — URL: www.plosone.org. 2012; 7, 5: 1-9.
7. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al. Meta-analysis of cell-based cardiac studies (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res.* 2015; 116: 1346-60. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304346.
8. Karpov RS, Ryabov VV, Suslova TE, et al. The results of the six-month follow-up after transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells to patients with acute primary transmural myocardial infarction. *Creative cardiology* 2007; 1-2: 200-8. Russian (Карпов Р.С., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Результаты шестимесячного наблюдения после трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным с острым первичным трансмуральным инфарктом миокарда. *Креативная кардиология* 2007; 1-2: 200-8).
9. Shtatolkina MA, Ryabov VV, Suslova TE, et al. Circulating bone marrow stem cells: dynamic and values in acute myocardial infarction. *Sib. Med. J.* 2010; 25: 45-52. Russian (Штатолкина М.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Циркулирующие в крови стволовые клетки: динамика и значение при остром инфаркте миокарда. *Сибирский медицинский журнал* 2010; 25: 45-52).
10. Mansour S, Roy D-C, Bouchard V, et al. One-Year Safety Analysis of the COMPARE-AMI Trial: Comparison of Intracoronary Injection of CD133⁺ Bone Marrow Stem Cells to Placebo in Patients after Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction. *Bone Marrow Research* 2011; Article ID 385124.
11. Pavon LF, Gamarra LF, Marti LC, et al. Ultrastructural characterization of CD133⁺ stem cells bound to superparamagnetic nanoparticles: possible biotechnological applications. *Journal of Microscopy* 2008, 231, 3: 374-383.
12. Ryabov VV, Kirgizova MA, Suslova TE, et al. Long-term clinical results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *Sib. Med. J.* 2014; 29: 30-37. Russian (Рябов В.В., Киргизова М.А., Суслова Т.Е. и др. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным острым инфарктом миокардом. *Сибирский медицинский журнал* 2014; 29: 30-37).
13. Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, et al. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; 35: 989-98. doi: 10.1093/eurheartj/eh372.
14. Chachques JC, Herreros J, Trainini J, et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-debrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int. J. Cardiol* 2005; 95: 29-33.