

Значение аутологичных стволовых клеток в комплексном лечении инфаркта миокарда

В.А. Слободской

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *стволовые клетки, эндотелий, патология сердечно-сосудистой системы, инфаркт миокарда*

Идея регенеративной терапии с использованием стволовых клеток (СК), а также факторов роста, стимулирующих их выход в периферический кровоток, является относительно новым направлением медицины. К настоящему времени лечение ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда (ИМ), прошло большой путь – от медикаментозной коррекции и хирургических вмешательств до регенеративной терапии СК, при трансплантации которых в поврежденном миокарде можно создать нормально функционирующую здоровую ткань. Пилотные исследования показали возможность улучшения функции левого желудочка (ЛЖ) у больных с ИМ под влиянием внутрикоронарной трансплантации аутологичных клеток-предшественников костного мозга или периферической крови.

Рабочей группой Европейского общества кардиологов были выделены основные проблемы в использовании СК для регенерации поврежденных участков сердца: определение типа клеток, применение которых наиболее целесообразно в каждом конкретном случае; организация исследований, включая финансирование; отбор методов адекватной оценки полученных результатов. Предпочтение отдают аутологичным СК костного мозга, или мезенхимальным СК (МСК). Возможно использование СК для лечения патологии артерий и вен, но в настоящее время это менее значимо, чем проблемы регенерации миокарда.

СК применяют в ведущих кардиологических клиниках Европы, Азии, США, Украины (Донецк), России (Москва, Владивосток, Иркутск, Томск, Новосибирск). Накоплены неопровержимые доказательства безопасности и эффективности данного метода.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти в мире,

причем в их структуре 62 % приходится на патологию, связанную с утратой части работоспособного миокарда (ишемия, ИМ). Скорость регенерации в различных органах и тканях не одинакова и определяется удельным весом в них СК. Сердечная мускулатура практически не способна к регенерации без дополнительного вмешательства.

Принятые в настоящее время в мире методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний можно разделить на четыре группы:

– профилактика атеросклероза и тромбоза: модификация образа жизни, медикаментозная терапия: статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

– ограничение зоны повреждения, сохранение ткани и восстановление функции миокарда (кардиопротекция): медикаментозная терапия (тромболитики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты, статины) и оперативное лечение (ангиопластика, аортокоронарное шунтирование);

– трансплантация сердца или механического искусственного ЛЖ (имеет существенные ограничения: необходимость иммуносупрессивной терапии, дефицит донорского материала, высокая стоимость);

– трансплантация СК (наибольшая эффективность при применении аутологичных СК [32]).

У пациентов, перенесших ИМ, развивается ремоделирование ЛЖ. При этом некротизированный миокард замещается тканью рубца, состоящей из фибробластов и коллагена. Нарушения функции ЛЖ, в конечном счете, приводят к развитию сердечной недостаточности (СН) – одной из главных причин утраты трудоспособности и возникновения смерти. В США ИМ развивается ежегодно примерно у 1 млн

пациентов, при этом смертность в течение 3 лет составляет 25 %, СН возникает у около 5 млн людей, 20 % которых умирают в течение 1 года [8]. Терапия СК – принципиально новый подход к лечению СН. Ранее ишемическая кардиомиопатия, появляющаяся вследствие повреждений миокарда, считалась необратимой, поскольку взрослые кардиомиоциты после рождения прекращают дифференцироваться, а компенсаторные механизмы реализуются за счет гипертрофии. Недавно в миокарде были открыты предшественники кардиомиоцитов, хорошо дифференцирующиеся во взрослые клетки под воздействием терапии СК [26].

СК – это популяция недифференцированных клеток, способных формировать практически все типы тканей. Также СК способны достаточно продолжительное время воспроизводить клетки, подобные себе.

Помимо способности дифференцироваться в различные типы клеток, включая клетки сердца, СК также обладают свойством стимулировать ангиогенез, что и обуславливает их клиническое применение в кардиологии.

На сегодняшний день детально изучены молекулярные механизмы, посредством которых эндотелиальные и гладкомышечные клетки взаимодействуют между собой. В ответ на стимуляцию эндотелиальные клетки инициируют формирование и рост эндотелиального канала (ангиогенез). Присоединение предшественников гладкомышечных клеток формирует среднюю оболочку стенки сосудов. Эта стадия называется ангиогенезом. Она играет ключевую роль в формировании коллатералей.

Различают следующие виды СК: эмбриональные, фетальные, СК пуповинной крови и СК взрослого человека.

Эмбриональные стволовые клетки. Источником является бластоциста, которая формируется к пятому дню оплодотворения. Эмбриональные СК способны дифференцироваться во все типы клеток взрослого организма. Тем не менее юридические и этические вопросы их использования недостаточно разработаны. Также эмбриональные СК после трансплантации способны спонтанно малигнизироваться. Все это существенно ограничивает их применение [16].

Фетальные стволовые клетки. Источник – абортивный материал на 9–12-й неделе беременности. Ограничением для использования фетальных СК являются этические и юриди-

ческие особенности, способность вызывать малигнизацию, а также вероятность отторжения трансплантата, заражения пациента вирусами герпеса, гепатита, СПИДа, цитомегаловирусом, микоплазмой. Диагностика материала на вирусы увеличивает стоимость лечения.

Стволовые клетки пуповинной крови. Идеальным источником является плацентарно-пуповинная кровь, собранная после рождения ребенка. Ее можно хранить в криобанке и использовать в дальнейшем для лечения любых заболеваний и восстановления практически всех тканей и органов у данного индивидуума.

Стволовые клетки взрослого человека. Раньше единственным источником считался костный мозг. Выделяют два вида СК костного мозга: гемопоэтические, из которых формируются клетки крови, и мезенхимальные, которые могут дифференцироваться практически во все ткани.

Также источником СК взрослого человека является периферическая кровь, в которой они появляются после предварительной стимуляции.

Целесообразность лечения ИМ с помощью СК обусловлена несколькими причинами. Во-первых, у клеток-предшественников кардиомиоцитов очень низкая скорость пролиферации во взрослые клетки без стимуляции извне. Во-вторых, в процессе взросления человека наблюдаются существенное снижение количества циркулирующих СК: при рождении – одна СК встречается на 10 000, в 20–25 лет – одна на 100 000, в 30 – одна на 300 000–350 000. В 50 лет в организме остается всего одна СК на 400 000–500 000, причем именно в этом возрасте, как правило, возникают атеросклероз, стенокардия, ИМ, инсульт и т. д.

Выделяют следующие способы введения клеток при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: внутримиокардиальное, внутрикоронарное и внутривенное.

К настоящему времени в мире насчитывается более 50 плацебо-контролируемых исследований (некоторые еще не закончены), посвященных применению СК в кардиологии, в основном при лечении ИМ [32]. Большинство из них были проведены в Германии, Бельгии, Дании, Норвегии, США и Китае. Практически во всех испытаниях был использован внутрикоронарный путь введения СК после восстановления проходимости инфарктзависимой артерии (табл. 1).

Таблица 1

Результаты основных клинических исследований с использованием стволовых клеток костного мозга [26]

Исследование	Тип клеток	Доза	Период после ИМ, сут	Результаты	Комментарии
S.-L. Chen, 2004, n=69 [4]	СК костного мозга	9×10^9	18	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	По данным эхокардиографии
BOOST, 2004, n=60 [33]	СК крови	2×10^9	6 ± 1	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	Эффект уменьшился после 18/61 мес
REPAIR-AMI, 2006, n=187 [27]	СК крови	2×10^8	3–6	↑ ФВ ЛЖ через 4 мес	По данным вентрикулографии
S. Janssens, 2006, n=66 [13]	СК крови	2×10^8	1	Нет изменений ФВ ЛЖ через 4 мес	Улучшение регионарной сократимости и уменьшение зоны ИМ
ASTAMI, 2006, n=97 [19]	СК крови	7×10^7	6 ± 1	Нет изменений ФВ ЛЖ через 6 мес	↑ ФВ ЛЖ на 18 % – по данным ОФЭКТ и на 11 % – по данным МРТ
TCT-STAMI, 2006, n=20 [7]	СК крови	4×10^7	1	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	По данным эхокардиографии
FINCELL, 2008, n=77 [11]	СК крови	4×10^8	3	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	По данным вентрикулографии
J. Meluzin, 2006, n=66 [22]	СК крови	1×10^7 (низкая доза) 1×10^8 (высокая доза)	7	↑ ФВ ЛЖ через 3 мес в группе большей дозы	По данным ОФЭКТ
M. Penicka, 2007, n=27 [24]	СК крови	3×10^9	9	Нет изменений ФВ ЛЖ через 4 мес	По данным эхокардиографии
HEBE, 2008, n=189 [31]	СК крови по сравнению с СК периферической крови	—	3–8	Нет изменений глобальной или регионарной сократимости	Окончательные результаты ожидаются
REGENT, 2009, n=117 [29]	СК крови (неопределенные, CD34+/CXCR4+)	2×10^8 (неопределенные), 2×10^6 (CD34+)	3–12	↑ ФВ ЛЖ при лечении обоими типами клеток	По данным МРТ (у 117/200 пациентов)

Примечание. ФВ – фракция выброса; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

В четырех проектах был получен положительный результат. В BOOST [34] доказано, что СК костного мозга улучшают сократимость ЛЖ в зоне ИМ и увеличивают ФВ ЛЖ на 6 %. Однако достигнутый успех сохранялся на протяжении 18 мес лишь у пациентов с обширным ИМ. В исследовании REPAIR [27] применение СК способствовало увеличению ФВ ЛЖ на 2,8 %. Эффект сохранялся на протяжении 12 мес. В исследовании FINCELL [11] увеличение ФВ ЛЖ составило 5 %. И, наконец, в испытании REGENT [29] было показано увеличение ФВ ЛЖ лишь на 3 %, чего не наблюдали в группе сравнения, но эти различия не были достоверными через 6 мес.

С другой стороны, в трех исследованиях были получены нейтральные результаты. S. Janssens и соавторы не обнаружили достоверных изменений ФВ ЛЖ после терапии СК костного мозга, но при этом у больных с обширным передним трансмуральным ИМ регистрировали уменьшение объема ИМ и улучшение

регионарной сократимости [13]. В проекте ASTAMI [19] также не наблюдали существенных изменений ФВ ЛЖ, объемов ЛЖ или размера ИМ. Эти результаты попытались объяснить меньшим количеством введенных клеток и различиями в протоколе их изоляции. В исследовании HEBE [31] при использовании СК, выделенных из периферической крови, не зарегистрировано изменений в глобальной или регионарной сократимости миокарда ЛЖ.

К настоящему времени не выявлено серьезных осложнений после внутрикоронарного введения СК. Риск более частых рестенозов не обнаружен в исследовании FINCELL [11]. Этот факт был подтвержден в двух недавно завершенных метаанализах [18, 21]. Кроме того, ни в одном из исследований СК не сообщалось об увеличении частоты возникновения опасных для жизни аритмий [33].

В двух испытаниях у больных с перенесенным острым ИМ были использованы МСК.

Таблица 2

Результаты основных клинических исследований с использованием колониестимулирующего фактора гранулоцитов [26]

Исследование	Доза G-CSF	Период после ИМ	Результаты	Инструментальный метод
Valgimigli, 2005, n=20 [30]	5 мг/кг × 4 раза	1 сут	Нет изменений ФВ ЛЖ через 6 мес	ОФЭКТ
FIRSTLINE-AMI, 2005, n=50 [12]	10 мг/кг × 6 раз	90 мин	↑ ФВ ЛЖ после 4 мес	Эхокардиография
REVIVAL-2, 2006, n=114 [36]	10 мг/кг × 5 раз	5 сут	Нет изменений ФВ ЛЖ через 5 мес	МРТ
STEMMI, 2006, n=78 [25]	10 мг/кг × 6 раз	28 ч	Нет изменений ФВ ЛЖ через 6 мес	Эхокардиография и МРТ
G-CSF-STEMI, 2006, n=44 [6]	10 мг/кг × 5 раз	35 ч	Нет изменений ФВ ЛЖ через 3 мес	МРТ
S. Ellis, 2006, n=18 [5]	5 мг/кг × 5 раз (низкая доза), 10 мг/кг × 5 раз (высокая доза)	<30 ч	↑ ФВ ЛЖ через 30 дней	Эхокардиография
RIGENERA, 2007, n=41 [17]	10 мг/кг × 5 раз	5 сут	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	Эхокардиография
Takano, 2007, n=40 [28]	2,5 мг/кг × 5 раз	1 сут	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	ОФЭКТ
MAGIC, 2004, n=27 [14]*	10 мг/кг × 4 раза	1 сут	Нет изменений ФВ ЛЖ через 6 мес	ОФЭКТ
MAGIC 3-DES, 2006, n=50 [13]*	10 мг/кг × 3 раза	1 сут	↑ ФВ ЛЖ через 6 мес	МРТ

Примечание. * Использовали комбинацию косвенной мобилизации G-CSF и прямую внутрикоронарную инъекцию клеток периферической крови в дозе 1×10^9 (MAGIC) и 2×10^9 (MAGIC 3-DES).

S.-L. Chen и соавторы [4] продемонстрировали увеличение ФВ и перфузии ЛЖ после внутрикоронарного введения этих клеток, но повторить эти результаты впоследствии не удалось.

Другой подход в терапии СК у пациентов с перенесенным ИМ – мобилизация клеток из костного мозга с назначением колониестимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF). Несколько исследований уже закончены (табл. 2), но положительные результаты получены только в FIRSTLINE-AMI [12], RIGENERA [17]. Также H. Takano и соавторы [28] наблюдали незначительное увеличение ФВ ЛЖ.

В проекте MAGIC использовали комбинацию G-CSF и внутрикоронарную инъекцию СК периферической крови. Различий в динамике ФВ ЛЖ не отмечено, но при этом наблюдали увеличение количества рестенозов, G-CSF назначали перед имплантацией непокрытого металлического стента [14]. Затем в проект были внесены изменения, и уже в MAGIC 3-DES использовали стенты с лекарственным покрытием, наблюдая увеличение ФВ ЛЖ после мобилизации и внутрикоронарной инъекции СК [15]. Количество рестенозов не увеличивалось.

По данным (на 2009 г.) баз MEDLINE, EMBASE и Cochrane, влияние терапии СК костного мозга на параметры функции сердца и прогноз у больных с острым ИМ оценивали в 8 исследованиях (n=725) [35]. Период наблюде-

ния для каждого больного составил не менее 12 мес. По сравнению с группой контроля трансплантация СК костного мозга значительно улучшила ФВ ЛЖ – на 4,37 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,66–6,08; $P < 0,00001$). Отмечено уменьшение конечнодиастолического объема ЛЖ на 5,71 мл (95 % ДИ 2,03–9,40; $P = 0,002$), конечносистолического объема ЛЖ на 8,94 мл (95 % ДИ 4,22–13,66; $P = 0,0002$) и размера ИМ на 2,42 % (95 % ДИ 1,33–3,51, $P < 0,00001$). Лечение СК костного мозга также снизило смертность (относительный риск 0,33; 95 % ДИ 0,13–0,89; $P = 0,03$). В то же время риск повторного ИМ был практически одинаковым в обеих группах (относительный риск 0,62, 95 % ДИ 0,09–4,12; $P = 0,62$). Анализ показателей в подгруппах больных показал, что увеличение ФВ было более существенным у пациентов в возрасте меньше 55 лет и при введении клеток спустя 6–7 сут после ИМ. Данные положительные эффекты сохранялись на протяжении 12 мес.

Изучению терапии СК костного мозга на прогноз было посвящено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 204 пациентов [2]. Спустя 3–7 сут после успешно проведенной реперфузии они были рандомизированы на группы внутрикоронарных инфузий СК костного мозга в инфаркт-зависимую артерию и плацебо. Через 2 года риск возникновения комбинированной конечной

точки, включавшей смерть, ИМ и необходимость в реваскуляризации, значительно уменьшился в группе инфузий СК костного мозга по сравнению с группой плацебо (относительный риск 0,58; $P=0,025$). Также в группе применения СК костного мозга значительно уменьшился риск возникновения комбинированной конечной точки, включавшей смерть, реинфаркт и повторную госпитализацию по поводу прогрессирования СН (относительный риск 0,26; 95 % 0,085–0,77; $P=0,015$). По результатам регрессионного анализа по Cox, откорректированных с учетом классических предикторов неблагоприятного прогноза, внутрикoronарное введение СК костного мозга у пациентов после ИМ было значимым фактором благоприятного прогноза.

По итогам этого исследования не получено доказательств развития рестенозов или прогрессирования атеросклеротических поражений после терапии СК костного мозга, также не зафиксировано увеличения количества желудочковых аритмий или новообразований. Кроме того, по данным двухлетнего наблюдения, регионарная сократимость инфаркт-зависимых сегментов ЛЖ в основной группе была значительно выше, чем в группе плацебо ($P<0,001$).

Жировая ткань представляет собой практически неиссякаемый и доступный источник взрослых СК, которые могут дифференцироваться во все ткани (рис. 1). В ранее проведенных исследованиях доказано, что СК жировой ткани состоят из совокупности взрослых мультипотентных МСК и клеток-предшественников эндотелиоцитов. Они могут дифференцироваться в

нескольких направлениях, включая клетки эндотелия, гладкие миоциты и кардиомиоциты [20].

Доказано, что МСК, полученные из костного мозга, жировой ткани и пуповинной крови, практически не различаются по морфологии, иммунному фенотипу, плотности колоний и способности к дифференцированию. СК, предназначенные для регенеративной терапии, должны соответствовать следующим требованиям:

1. Возможность получения в больших количествах (миллионы и миллиарды клеток).
2. Минимально инвазивная процедура получения.
3. Способность контролируемо дифференцироваться в различные ткани.
4. Безопасность и эффективность пересадки любому реципиенту.
5. Способность культивироваться в соответствии с требованиями GMP (Good manufacturing practice).

Можно предположить, что СК жировой ткани практически отвечают этим условиям. Говоря о методах получения СК, необходимо отметить, что процедура липосакции значительно менее травматична, чем аспирация костного мозга. Небольшое количество жировой ткани (100–200 мл) без особых усилий может быть изолировано под местной анестезией. Из 1 г жировой ткани можно получить приблизительно $5 \cdot 10^3$ клеток, что в 500 раз больше чем из 1 г костного мозга [23].

В одно из первых исследований СК жировой ткани [1] были включены 90 пациентов с острым ИМ, лечившихся в медицинском центре Университета Гронинген (Нидерланды). Больные

А



Б

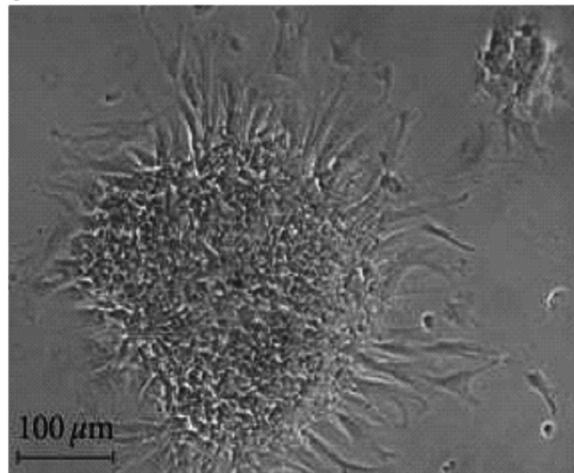


Рис. 1. Аутологичные стволовые клетки, полученные из жировой ткани во время митоза (А) и растущие в колониях после 6-дневного культивирования (Б). Ув. $\times 10$ [26].

были рандомизированы на три группы: основная ($n=31$), сравнения ($n=27$) и контроля ($n=32$). Рандомизацию проводили в течение первых 2 сут с момента госпитализации. Пациенты основной группы через 1 сут после рандомизации на протяжении 5 дней получали комбинированную терапию цитокинами, стимулирующими мобилизацию СК из костного мозга и других тканевых депо. У каждого пациента было взято $40\text{--}50 \cdot 10^6$ СК. Трансплантацию проводили на 6–9-е сутки после рандомизации. Больным группы сравнения вводили МСК жировой ткани с использованием системы Celution System (Cytore Therapeutics), что позволило в течение 1 ч без процедуры культивирования получить объем СК в количестве $0,5\text{--}2 \cdot 10^6/\text{кг}$ массы тела. Трансплантацию выполняли в течение 2–6 ч после рандомизации с использованием системы электроанатомического картирования и внутримиекардиальных инъекций NOGA и CARTO XP. В группе контроля пациенты получали только стандартную терапию.

В группе сравнения быстрее увеличивалась сократимость миокарда, однако при анализе отдаленных результатов (через 12 мес) не было обнаружено достоверных различий с пациентами основной группы.

Изменение функционального класса СН происходило в соответствии с динамикой ФВ ЛЖ. В основной группе через 12 мес после острого ИМ функциональный класс уменьшился в среднем с 2,8 до 1,1 ($P<0,05$), в группе сравнения – с 2,9 до 1,3 ($P<0,05$), в группе контроля – с 2,7 до 2,2. Статистические различия конечной точки между основной и группой сравнения недостоверны. Трансплантация СК снижала сердечно-сосудистую смертность. В основной группе через 12 мес случаев смертельных исходов не было, в группе сравнения – 1, в группе контроля – 10 ($P<0,05$). В основной группе объем некроза в острый период составлял в среднем 37,2 % массы миокарда ЛЖ, в группе сравнения – 35,9 % и в контрольной группе – 39,5 %. Через 12 мес объем рубца в основной группе составил 5,7 % массы миокарда ЛЖ, в группе сравнения – 7,5 %, размер некроза в группе контроля – 42,3 % (по данным ОФЭКТ, GE Medical Systems). При раздельном анализе с выделением подгрупп было показано, что терапия МСК жировой ткани оказалась более эффективной у больных с обширным передним ИМ с зубцом Q. При меньшем объеме ИМ эффективность обеих техник трансплантации была

одинаковой. По данным эхокардиографии отмечено увеличение сократимости гипокинетичных сегментов ЛЖ на 21,2 %, ($P<0,05$) и снижение конечнодиастолического давления (в среднем на 28,7 %, $P<0,05$). Статистические различия между основной и сравниваемой группами недостоверны ($P>0,05$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии обеих методик трансплантации СК на систолическую функцию ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда. Случаев развития эмболии, тромбоза или ишемии миокарда не зарегистрировано, в связи с чем сделан вывод, что трансплантация аутологичных СК из периферической крови и жировой ткани – высокоэффективный и безопасный метод лечения острого ИМ.

Недавно было закончено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором изучали безопасность и эффективность внутривенного применения аллогенных МСК у пациентов с острым ИМ [10].

Были использованы три дозы аллогенных МСК (0,5; 1,6 и 5 млн клеток/кг) (Prochymal, Osiris Therapeutics, Балтимор, Мэриленд) у 53 пациентов с ИМ после успешного тромболизиса (основная группа). Путь введения – внутривенный. Первичная конечная точка – частота побочных эффектов в течение 6 мес. Показатели ФВ и объемов ЛЖ, определенных с помощью эхокардиографии и МРТ, служили конечными точками эффективности. Побочные эффекты в равной степени встречались в группе лечения (5,3 на 1 пациента) и плацебо (7,0 на 1 пациента). По данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ в основной группе частота выявления аритмий была в 4 раза меньше, чем в группе контроля (соответственно 8,8 и 36,8 %; $P=0,025$). Также отмечено улучшение функции легких, оцененной по форсированному объему выдоха за 1 с ($P=0,003$).

Исходные показатели ФВ ЛЖ в группах достоверно не различались (50,4 % в группе лечения и 48,7 % в группе плацебо; $P=0,561$). Через 3 мес в группе лечения ФВ ЛЖ возросла на $(5,9 \pm 1,8)$ % ($P=0,003$), в группе плацебо – на $(4,4 \pm 1,8)$ % ($P=0,021$). В основной группе этот эффект сохранялся через 6 мес – увеличение по сравнению с исходным показателем на $(6,7 \pm 2,2)$ % ($P=0,004$). При анализе отдельных подгрупп, наибольший прирост ФВ ЛЖ был обнаружен у больных с обширным передним ИМ – в группе лечения МСК через 3 мес этот показатель

составил $(7,0 \pm 3,5)$ %. Эффект сохранялся через 6 мес – увеличение на $(7,3 \pm 3,4)$ %. В группе плацебо прирост ФВ составил $(2,9 \pm 3,5)$ %, через 3 мес – $(3,4 \pm 3,4)$ %. В группе лечения достоверно улучшилось качество жизни ($P=0,027$).

Недавно завершено первое исследование использования МСК у больных после ИМ. Путь введения – внутрикоронарный (APOLLO). В группе лечения ФВ возросла на 5,7 % по сравнению с группой плацебо. Также существенно уменьшился размер рубца – с 31,6 до 15,4 %. В группе плацебо он не изменился и составлял 24,7 %.

Возможные механизмы действия СК. В настоящее время предполагают, что терапия СК может приводить к успешной регенерации мышцы сердца посредством основных механизмов, представленных на рис. 2.

По итогам экспериментальных и, в меньшей степени, клинических исследований начала прошедшего десятилетия была сформулирована гипотеза, что главный механизм восстановления поврежденного миокарда после терапии СК костного мозга – это их дифференциация в кардиомиоциты, гладкие миоциты и клетки эндотелия. Но впоследствии эта гипотеза не нашла достаточного подтверждения. Теория слияния донорских клеток с клетками реципиента в настоящее время также не имеет существенных доказательств.

Паракринные механизмы. Хотя дебаты о возможности дифференцирования СК в кардиомиоциты и клетки кровеносных сосудов все еще продолжаются, количество образовавшихся кардиомиоцитов и гладких миоцитов после терапии СК не достаточно велико, чтобы адекватно объяснить существенное улучшение функции миокарда. В настоящее время наиболее вероятной считают паракринную гипотезу. Согласно этой идее, эффективность имплантации СК может быть связана с секрецией растворимых факторов, которые, действуя паракринным образом, защищают сердце и уменьшают патологическое ремоделирование ЛЖ. Таким образом, происходят неоваскуляризация и регенерация миокарда. Доказано, что и СК костного мозга, и МСК синтезируют широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста [9], что обеспечивает реализацию следующих функций:

– **защита миокарда:** МСК и СК костного мозга в ишемизированной среде продуцируют цитопротекторные молекулы, которые увеличивают выживаемость кардиомиоцитов (VEGF, FGF, HGF, IGF-1, TB4, SDF-1, PDG, и IL-1);

– **неоваскуляризация:** СК костного мозга, МСК и предшественники эндотелиоцитов могут стимулировать рост сосудов. Молекулярные процессы, лежащие в основе ангиогенеза и артериогенеза, преимущественно обусловлены



Рис. 2. Возможные механизмы репарации миокарда при лечении стволовыми клетками (по В. J. Gersh) [8].

действием оксида азота и вышеперечисленных факторов роста;

– **ремоделирование сердца:** паракринные факторы, продуцируемые пересаженными СК, меняют режим ремоделирования (ингибируют рост фибробластов и синтез коллагена), что приводит к уплотнению и стабилизации рубца. СК также выделяют молекулы, которые ограничивают местное воспаление, уменьшая таким образом интенсивность процесса ремоделирования;

– **сердечная сократимость и метаболизм:** продемонстрировано, что терапия СК ограничивает зону ИМ и предотвращает развитие дисфункции ЛЖ. С другой стороны, МСК и СК костного мозга выделяют факторы, имеющие позитивный инотропный эффект (например, IGF-1). Также они оптимизируют энергопродукцию и энерготрату в зоне ИМ;

– **регенерация сердца:** выше было отмечено, что дифференцирование и слияние СК с нативными кардиомиоцитами происходит в небольших объемах. Поэтому, в настоящее время основными механизмами действия СК считаются активация роста и пролиферация резидентных сердечных СК, а также увеличение выживаемости кардиомиоцитов зоны ишемии при помощи паракринных механизмов.

Таким образом, использование СК костного мозга и МСК показало обнадеживающие результаты, что предполагает дальнейшее изучение этого направления. Несмотря на успехи, достигнутые при лечении острого ИМ, остается ряд нерешенных проблем, на которых планируют сосредоточить внимание в будущих исследованиях:

1. Выделение оптимальных популяций аутологичных СК.

2. Определение оптимальной дозы и периода терапии клетками (в настоящее время оптимальная дозировка клеток еще не определена, в то время как лучший период для введения клеток – приблизительно первая неделя после ИМ).

3. Исследование и объяснение механизмов действия СК. Неясно, что вносит большой вклад в их лечебные эффекты – паракринные механизмы или регенерация миокарда.

4. Определение оптимальных путей введения клеток для лечения отдельных нозологий.

5. Оценка продолжительности действия трансплантированных клеток.

6. Разработка методов увеличения концентрации СК в месте рецепции.

Литература

1. Харламов А.Н., Габинский Я.Л., Бос Э.К. Сравнительный анализ интрамиокардиальной аутологичной трансплантации постнатальных стволовых клеток из периферической крови и жировой ткани у больных в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8. – С. 52–59.
2. Assmus B., Rolf A., Erbs S. et al. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3 (1). – P. 89–96.
3. Bartunek J., Dimmeler S., Drexler H. et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (11). – P. 1338–1340.
4. Chen S.-L., Fang W.-W., Ye F. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. – 2004. – Vol. 94 (1). – P. 92–95.
5. Ellis S.G., Penn M.S., Bolwell B. et al. Granulocyte colony stimulating factor in patients with large acute myocardial infarction: results of a pilot dose-escalation randomized trial // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 152 (6). – P. 1051.9–1051.14.
6. Engelmann M.G., Theiss H.D., Hennig-Theiss C. et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2006. – Vol. 48 (8). – P. 1712–1721.
7. Ge J., Li Y., Qian J. et al. Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI) // Heart. – 2006. – Vol. 92 (12). – P. 1764–1767.
8. Gersh B.J., Simari R.D., Behfar Atta et al. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective // Indian. Heart J. – 2006. – Vol. 58 (4). – P. 308–314.
9. Gneocchi M., Zhang Z., Ni A., Dzau V.J. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy // Circ. Research. – 2008. – Vol. 103 (11). – P. 1204–1219.
10. Hare J.M., Traverse J.H., Henry T.D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2009. – Vol. 54 (24). – P. 2277–2286.
11. Huikuri H.V., Kervinen K., Niemelä M. et al. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (22). – P. 2723–2732.
12. Ince H., Petzsch M., Kleine H.D. et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI) // Circulation. – 2005. – Vol. 112 (20). – P. 3097–3106.
13. Janssens S., Dubois C., Bogaert J. et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial // Lancet. – 2006. – Vol. 367 (9505). – P. 113–121.
14. Kang H.-J., Kim H.-S., Zhang S.-Y. et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial

- infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363 (9411). – P. 751–756.
15. Kang H.-J., Lee H.-Y., Na S.-H. et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC cell-3-DES randomized, controlled trial // Circulation. – 2006. – Vol. 114 (Suppl. 1). – P. 145–151.
16. Leeper N.J., Hunter A.L., Cooke J.P. Stem cell therapy for vascular regeneration: adult, embryonic, and induced pluripotent stem cells // Circulation. – 2010. – Vol. 122 (5). – P. 517–526.
17. Leone A.M., Galiuto L., Garramone B. et al. Usefulness of granulocyte colony-stimulating factor in patients with a large anterior wall acute myocardial infarction to prevent left ventricular remodeling (the rigenera study) // Amer. J. Cardiology. – 2007. – Vol. 100 (3). – P. 397–403.
18. Lipinski M.J., Biondi-Zoccai G.L., Abbate A. et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction. A collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2007. – Vol. 50 (18). – P. 1761–1767.
19. Lunde K., Solheim S., Aakhus S. et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355 (12). – P. 1199–1209.
20. Madonna R., Geng Y.-J., de Caterina R. Characterization and potential for cardiovascular repair // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology. – 2009. – Vol. 29. – P. 1723–1729.
21. Martin-Rendon E., Brunskill S.J., Hyde C.J. et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (15). – P. 1807–1818.
22. Meluzin J., Mayer J., Groch L. et al. Autologous transplantation of mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction: the effect of the dose of transplanted cells on myocardial function // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 152 (5). – P. 9–15.
23. Mizuno Hiroshi. Adipose-derived stem cells for tissue repair and regeneration: ten years of research and a literature review // J. Nippon. Med. Sch. – 2009. – Vol. 76. – P. 56–66.
24. Penicka M., Horak J., Kobylka P. et al. Intracoronary injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with large anterior acute myocardial infarction: a prematurely terminated randomized study // J. Amer. Coll. Cardiology. 2007. – Vol. 49 (24). – P. 2373–2374.
25. Ripa R.S., Jørgensen E., Wang Y. et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (16). – P. 1983–1992.
26. Sanz-Ruiz R., Gutierrez Ibaces E., Villa Arranz A. et al. Phases I-III Clinical Trials Using Adult Stem Cells // Stem. Cells. Int. – 2010. – Vol. 57. – P. 9142.
27. Schächinger V., Erbs S., Elsässer A. et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355 (12). – P. 1210–1221.
28. Takano H., Hasegawa H., Kuwabara Y. et al. Feasibility and safety of granulocyte colony-stimulating factor treatment in patients with acute myocardial infarction // Intern. J. Cardiology. – 2007. – Vol. 122 (1). – P. 41–47.
29. Tendra M., Wojakowski W., Ruzyllo W. et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30 (11). – P. 1313–1321.
30. Valgimigli M., Rigolin G.M., Cittanti C. et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (18). – P. 1838–1845.
31. Van Der Laan A.M., Hirsch A., Nijveldt R. et al. Bone marrow cell therapy after acute myocardial infarction: the HEBE trial in perspective, first results // Nether. Heart J. – 2008. – Vol. 16 (12). – P. 436–439.
32. Wei H.M., Wong P., Hsu L.F., Shim W. Human bone marrow-derived adult stem cells for post-myocardial infarction cardiac repair: current status and future directions // Singapore Med. J. – 2009. – Vol. 50 (10). – P. 935–942.
33. Wollert K.C., Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal // Nat. Rev. Cardiology. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 204–215.
34. Wollert K.C., Meyer G.P., Lotz J. et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364 (9429). – P. 141–148.
35. Zhang C., Sun A., Zhang S., Yao K. et al. Efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow-derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up // Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 3 (6). – P. 353–360.
36. Zohlnhöfer D., Ott I., Mehilli J. et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial // J. Amer. Med. Association. – 2006. – Vol. 295 (9). – P. 1003–1010.

Поступила 21.11.2011 г.

Value of autologous stem cells in the treatment of myocardial infarction

V.A. Slobodskoi

Experimental studies suggested that intravascular or intramyocardial administration of bone-marrow-derived progenitor cells or blood-derived progenitor cells may contribute to functional regeneration of the infarcted myocardium and enhance neovascularization of ischemic myocardium. Initial clinical studies demonstrated that intracoronary infusion of progenitor cells is feasible and may beneficially affect left ventricular contractile recovery or infarct size in patients with acute myocardial infarction. Nevertheless, some trials have shown that conflicting results and uncertainties remain regarding mechanisms of action and possible ways to improve clinical impact of stem cells in cardiac repair. This paper reviews pivotal phase I and II randomized clinical trials and their limitations, discusses key points in the design of future trials. Recently it has been shown that adipose tissue contains population of adult multipotent mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. In cell culture conditions they have extensive proliferative capacity and are able to differentiate into several lineages, including endothelial cells, smooth muscle cells and cardiomyocytes. The similarities between stem cells extracted from the bone marrow and the adipose tissue suggest the potential for the adipose tissue to act as an alternative, and perhaps preferable, cell source for repairing damaged tissues, such as the ischemic or infarcted heart.