

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**А.Б.Романов, И.Г.Стенин, Д.С.Прохорова, Я.В.Сырцева, В.В.Шабанов,
А.Н.Туров, Д.А.Елесин, С.Н.Артеменко, Д.В.Лосик, Е.А.Покушалов**

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

С целью оценки эффективности кардиоресинхронизирующей терапии в сочетании с интрамиокардиальной имплантацией аутологичных моноклеарных стволовых клеток костного мозга обследовано и прооперировано 50 пациентов с ишемической сердечной недостаточностью диссинхронией левого желудочка.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, ишемическая сердечная недостаточность, аутологичные моноклеарные стволовые клетки костного мозга, кардиоресинхронизирующая терапия.

To assess effectiveness of cardiac resynchronization therapy in combination with intra-myocardial transplantation of autologous bone marrow mononuclear stem cells, 50 patients with ischemic heart failure, left bundle branch block, and electromechanical dyssynchrony of the left ventricle were examined and surgically treated.

Key words: post-infarction cardiosclerosis, ischemic heart failure, autologous bone marrow mononuclear stem cells, intra-myocardial implantation, cardiac resynchronization therapy.

Имплантация аутологичных моноклеарных стволовых клеток костного мозга (АМККМ) была недавно предложена как новый терапевтический метод лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Полученные предварительные результаты вызвали огромный интерес к этой теме. Практически все проводящиеся исследования с использованием стволовых клеток у данной категории пациентов подтвердили положительный эффект, который проявлялся в уменьшении симптомов стенокардии, улучшении миокардиальной перфузии и увеличении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1-6]. Ряд работ продемонстрировал, что имплантация АМККМ может позитивно влиять на сократительные свойства миокарда, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [7-8].

Отсутствуют данные относительно влияния имплантации АМККМ на устранение механической диссинхронии ЛЖ; в особенности когда она вторична по отношению к электрической диссинхронии, что часто проявляется у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью (СН), широким комплексом QRS и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

На протяжении последних лет, кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) применялась как эффективный метод лечения пациентов с СН и электромеханической диссинхронией (ЭМД) ЛЖ [9-10]. Несмотря на это, от 20 до 40% пациентов не отвечают на данный вид терапии, особенно пациенты с ишемической СН. Таким образом, КРТ в сочетании с имплантацией АМККМ может улучшить функциональный и клинический статус пациентов с ишемической СН.

Целью данного рандомизированного, слепого, перекрестного исследования явилась оценка эффективности кардиоресинхронизирующей терапии в сочетании с интрамиокардиальной имплантацией ауто-

логичных моноклеарных стволовых клеток костного мозга у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью, блокадой левой ножки пучка Гиса и электромеханической диссинхронией левого желудочка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, ишемической СН, отсутствием показаний к прямой реваскуляризации и признаками ЭМД ЛЖ. Критерии включения: инфаркт миокарда давностью более 12 месяцев до включения в исследование с постоянным дефектом перфузии по данным сцинтиграфии; наличие клинических симптомов СН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA; фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 35%, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); неэффективность медикаментозной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы и диуретики) в течение 3 месяцев до включения в исследование; признаки электрической диссинхронии: QRS>120 мс и БЛНПГ; признаки механической диссинхронии такие как задержка выброса в аорту >140 мс или межжелудочковая механическая задержка >40 мс или замедленная активация заднелатеральной стенки ЛЖ [11] или признаки диссинхронии, основанные на методах Tissue Tracking (TT) или Tissue Synchronization Image (TSI).

Критерии исключения: показания к коронарной ангиопластике или аортокоронарному шунтированию; предшествующие кардиохирургические вмешательства; персистирующая, длительно-персистирующая формы ФП или устойчивая желудочковая тахикардия; аневризма ЛЖ; наличие тромбоза ЛЖ; выраженный стеноз аортального клапана.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом в соответствии со стандартами



Рис. 1. Дизайн исследования - сочетание ресинхронизирующей терапии и непрямой реваскуляризации миокарда, где АМККМ - аутологичные моноклеарные стволовые клетки костного мозга, КРТ - кардиоресинхронизирующая терапия.

оперативного вмешательства и Хельсинской декларацией. Всем пациентам была выполнена интрамиокардиальная имплантация АМККМ и одномоментная эндокардиальная имплантация КРТ систем с функцией кардиоверсии. Во время имплантации КРТ системы были «неактивными» (пассивный режим КРТ; режим VVI=40 в минуту). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа 1 - имплантация АМККМ + КРТ в пассивном режиме (n=25) и группа 2 - имплантация АМККМ + КРТ в активном режиме (n=25). В группе активной КРТ проводилась бивентрикулярная кардиостимуляция с оптимизацией AV и VV задержек на основании доплерографии. Через 6 месяцев после рандомизации программирование КРТ устройств было изменено: пациенты с пассивным режимом КРТ были переведены в активный режим КРТ и наоборот.

Первичная конечная точка исследования: сравнение эффективности сочетанной терапии с изолированной имплантацией АМККМ для оценки дополнительных преимуществ КРТ и эффективности имплантации АМККМ по сравнению с первоначальными данными. Клиническим параметром, определяющим первичную конечную точку, явилась дистанция, проходимая во время теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Вторичные конечные точки исследования: сравнение ФК стенокардии напряжения и СН по CCS и NYHA соответственно, ЭхоКГ данные и результаты доплерографии, значение мозгового натрийуретического пептида (BNP), качество жизни, перфузия миокарда по сцинтиграфии. Каждый пациент проходил контрольные обследования через 6 и 12 месяцев после включения в исследование.

Пятьдесят пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, тяжелой СН и сис-

толической диссинхронией ЛЖ были включены в данное исследование. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы (по 25 пациентов в каждой группе). По основным предоперационным характеристикам пациенты двух групп не отличались между собой. Пациенты получали следующую медикаментозную терапию: нитраты в 100%, ингибиторы АПФ в 96%, диуретики в 100%, β-блокаторы в 92%). Тип и доза медикаментов не изменялась в течение всего периода наблюдения за исключением дозы нитратов (табл. 1). Все пациенты после рандомизации прошли обе фазы перекрестного исследования.

Таблица 1.

Дооперационные характеристики пациентов, включенных в исследование

	Всего (n=50)	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)
Возраст, лет	65,5±7	67±6	64±7
Мужчины, %	94	92	96
Время от последнего ИМ, лет	8,7±4	9,2±9	8,1±7
Количество пораженных коронарных артерий ≥50%:			
2	5 (10%)	2 (8%)	3 (12%)
3	45 (90%)	23 (92%)	22 (88%)
ЧТКА в анамнезе, n	15 (30%)	8 (32%)	7 (28%)
АКШ в анамнезе, n	39 (78%)	19 (76%)	20 (80%)
Артериальная гипертензия, n	29 (58%)	14 (56%)	15 (60%)
Сахарный диабет, n	1 (2%)	0 (0%)	1 (4%)
Гиперлипидемия, n	50 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
Принимаемые медикаменты:			
Ингибиторы АПФ/ангиотензина II	48 (96%)	23 (92%)	25 (100%)
Аспирин или варфарин	42 (84%)	21 (84%)	21 (84%)
Бета-блокаторы	46 (92%)	23 (92%)	23 (92%)
Диуретики	50 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
Нитраты	50 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	206±51	219±36	194±42
NYHA ФК	3,5±0,5	3,4±0,6	3,6±0,4
CCS ФК	2,6±0,4	2,6±0,5	2,6±0,3
ФВ ЛЖ, %	27,4±2,8	27,1±3,2	27,8±3,7
КДО ЛЖ, мл	239±38	228±45	249±32
КСО ЛЖ, мл	173±42	165±47	180±38
Ширина комплекса QRS, мс	139±27	142±25	137±28
MLwHF, баллы	65,7±19	65,9±21	65,5±23
МН, степень	1,7±0,6	1,7±0,5	1,8±0,6

Здесь и далее, группа 1 и группа 2 - имплантация АМККМ + КРТ в пассивном и активном режиме, АМККМ - аутологичные моноклеарные стволовые клетки костного мозга, КРТ - кардиоресинхронизирующая терапия, ИМ - инфаркт миокарда, ЧТКА - чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АКШ - аортокоронарное шунтирование, NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по Ньюйоркской классификации, CCS - функциональный класс стенокардии напряжения по канадской классификации, КДО - конечнодиастолический объем левого желудочка (ЛЖ), КСО - конечносистолический объем ЛЖ, ФВ - фракция выброса ЛЖ, MLwHF - баллы по миннесотскому опроснику качества жизни, МН - митральная недостаточность

В день оперативного вмешательства костный мозг забирался из гребня подвздошной кости под местной анестезией по стандартной методике. Мононуклеарные клетки костного мозга были изолированы путем центрифугирования на градиенте плотности (Ficoll density gradient centrifugation 1,077; Ficoll-Plaque Plus, Amersham Pharmacia Biotech) с последующей трехкратной пошаговой отмывкой и ресуспензированием в гепаринизированном растворе для последующего использования.

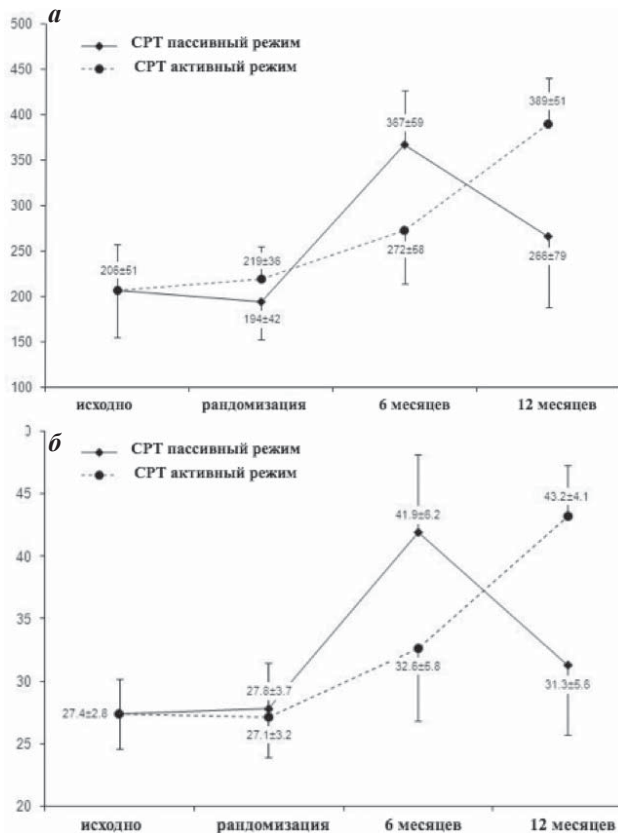


Рис. 2. Динамика теста 6-ти минутной ходьбы (а) и фракции выброса (б) через 6 и 12 месяцев после операции у пациентов обеих групп.

Электроанатомическое картирование было выполнено стандартным методом, как было описано ранее [3-6]. Интрамиокардиальная имплантация АМККМ была выполнена сразу после диагностического картирования ЛЖ с помощью катетера 7-Fr NOGA-Star (Biosense-Webster), введенного в ЛЖ ретроградно через аорту, используя доступ через бедренную артерию.

Участки с биполярным вольтажем <1,5 мВ считались зонами инфаркта, если они соответствовали областям, выявленным по данным скintiграфии [12]. Область интереса соответствовала пораженной области по данным скintiграфии, которая была четко выявлена с помощью системы NOGA и включала поврежденный (гибернированный), но жизнеспособный миокард (биполярный вольтаж более 1,5 мВ) [5, 12-14]. В данные области было выполнено десять интрамиокардиальных инъекций АМККМ, приблизительно по 0,2 мл каждая [15-16].

ЭхоКГ исследования проводились с помощью аппарата VIVID 7D, GE Vingmed Ultrasound [17]. Межжелудочковая диссинхрония определялась импульсно-волновой доплерографией по разнице во времени между задержкой выброса в аорту и легочную артерию. Задержка в 40 мс и более была маркером межжелудочковой диссинхронии [18-19].

Перфузионная скintiграфия миокарда с использованием 500 MBq Tc^{-99m} tetrofosmin проводилась в соответствии с двухдневным протоколом (покой-нагрузка) [20]. Создание стресс-дефекта достигалось внутривенным введением аденозина (0,14 мг/кг/мин за 6 минут) или добутамина (в максимальной дозе 40 мг/кг/мин за 15 минут) для получения изображений. Данная процедура проводилась через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. Интерпретация изображений выполнялась двумя независимыми специалистами, которые не знали результатов рандомизации и клинические данные пациентов. Для оценки использовалась полуколичественная, 20-ти сегментная балльная система со шкалой от 0 до 4 баллов (0 = нормальная активность, 4 - отсутствие активности) [21].

Таблица 2.

Сравнение первоначальных данных и данных контрольного обследования у пациентов двух групп

	Первично (П)	Группа 1	Группа 2	P _{П-1}	P ₁₋₂	Δ ₁₋₂	95% ДИ ₁₋₂
CCS, ФК	2,6±0,4	1,5±0,4	1,6±0,6	<0,001	0,82	+0,13	-0,28, +0,54
NYHA, ФК	3,5±0,5	3,2±0,7	2,1±0,6	0,09	<0,001	-1,16	-1,55, -0,77
ТШХ, м	206±51	266±79	389±51	0,006	<0,001	+109,8	+70,4, +149,2
MLwHF, баллы	65,7±18	43,2±12	27,2±14	<0,001	0,004	-17,7	-23,9, -11,5
МНП, пг/мл	652±421	514±263	293±229	0,08	0,04	-221,6	-334,8, -108,4
Стенокардия эпизоды/день	2,9±2,7	1,4±1,3	0,8±1,1	<0,001	0,72	-0,21	-0,86, +0,44
Прием нитратов п/день	1,9±2,7	0,5±1,3	0,4±1,2	0,004	0,68	-0,14	-0,72, +0,44
Суммарное количество баллов по скintiграфии							
Нагрузка	35,4±2,1	27,6±1,8	27,9±1,6	0,001	0,79	+0,36	-0,45, +1,17
Покой	30,7±2,4	27,8±1,3	27,2±1,4	0,03	0,84	-0,61	-1,37, +0,15

здесь и далее, КРТ - кардиоресинхронизирующая терапия, ДИ - доверительный интервал, NYHA - функциональный класс сердечной недостаточности по Ньюйорской классификации, CCS - функциональный класс стенокардии напряжения по канадской классификации, ТШХ - тест 6-ти минутной ходьбы, МНП - мозговой натрийуретический пептид, MLwHF - баллы по миннесотскому опроснику качества жизни

Объем выборки для перекрестного дизайна составил 50 пациентов (25 пациентов в каждой группе) при мощности исследования 80% и значения $p < 0,05$ для выявления разницы в 50 метров по данным ТШХ между исходными данными и данными контрольного наблюдения. Значения устанавливались на основе монограмм Альтмана. Результаты представлены в виде средних значений ($\pm$ стандартное отклонение) для количественных величин или как значения и проценты для качественных. Количественные величины были сопоставлены с помощью Т-теста и Wilcoxon-Mann-Whitney теста. Качественные величины были сравнены с помощью квадратного критерия Пирсона или критерия Фишера. Статистически достоверным считалось значение p менее 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая продолжительность процедуры имплантации АМККМ (картирование ЛЖ и имплантация АМККМ) составила в среднем 69 ± 22 мин. с продолжительностью рентгеноскопии 15 ± 9 минут. Для построения электромеханической карты ЛЖ требовалось в среднем 92 ± 14 точек. Всем пациентам в зону гибернированного миокарда было введено десять инъекций АМККМ по 0,2 мл. Среднее количество моноклеарных клеток костного мозга для каждого пациента составило $43 \pm 19 \times 10^6$. Жизнеспособность клеток составляла $98 \pm 1\%$ и количество CD34+ клеток - $2,7 \pm 1,8\%$.

Общее среднее время имплантации КРТ систем составило 92 ± 29 мин. У всех пациентов левожелудочковый электрод был имплантирован в «неверхушечную» позицию, а именно в следующие ветви коронарного синуса: заднелатеральную ($n=41$; 82%), латеральную ($n=7$; 14%) и переднелатеральную ($n=2$; 4%). Не наблюдалось ни одного случая блока выхода. Параметры стимуляции и чувствительности оставались стабильными в течение всего периода наблюдения у всех пациентов.

Ни у одного из 50 пациентов не наблюдалось интраоперационных осложнений. По данным ЭхоКГ не было выявлено признаков гемоперикарда. Лабораторные показатели, такие как КФКМВ и тропонин Т оставались в норме. Все пациенты были выписаны из клиники на 5-8 день после операции. Во время оперативного вмешательства и контрольного обследования через 6 и 12 месяцев после операции не было выявлено каких-либо новых аритмий или увеличения количества желудочковой экстрасистолии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Пять пациентов (10%) были госпитализированы для

электрической кардиоверсии по поводу пароксизмов ФП: два пациента (4%) при активном режиме КРТ и три пациента (6%) при пассивном режиме КРТ.

Расстояние, проходимое пациентами во время ТШХ, значительно возросло при пассивном режиме КРТ по сравнению с исходными данными ($266,4 \pm 79,2$ метров и $206,5 \pm 51,7$ метров, соответственно; $p=0,006$) и при активном режиме КРТ в сравнении с пассивным ($389,4 \pm 51,6$ метров и $266,4 \pm 79,2$ метров, соответственно; $p < 0,001$). Изменения в клинических данных у пациентов двух групп представлены в табл. 2 и на рис. 2.

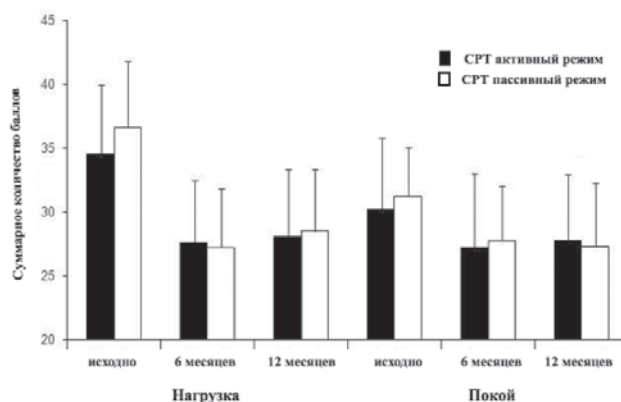


Рис. 3. Результаты сцинтиграфии (полуколичественная балльная система в покое и при нагрузке) до операции, через 6 и 12 месяцев после операции у пациентов двух групп.

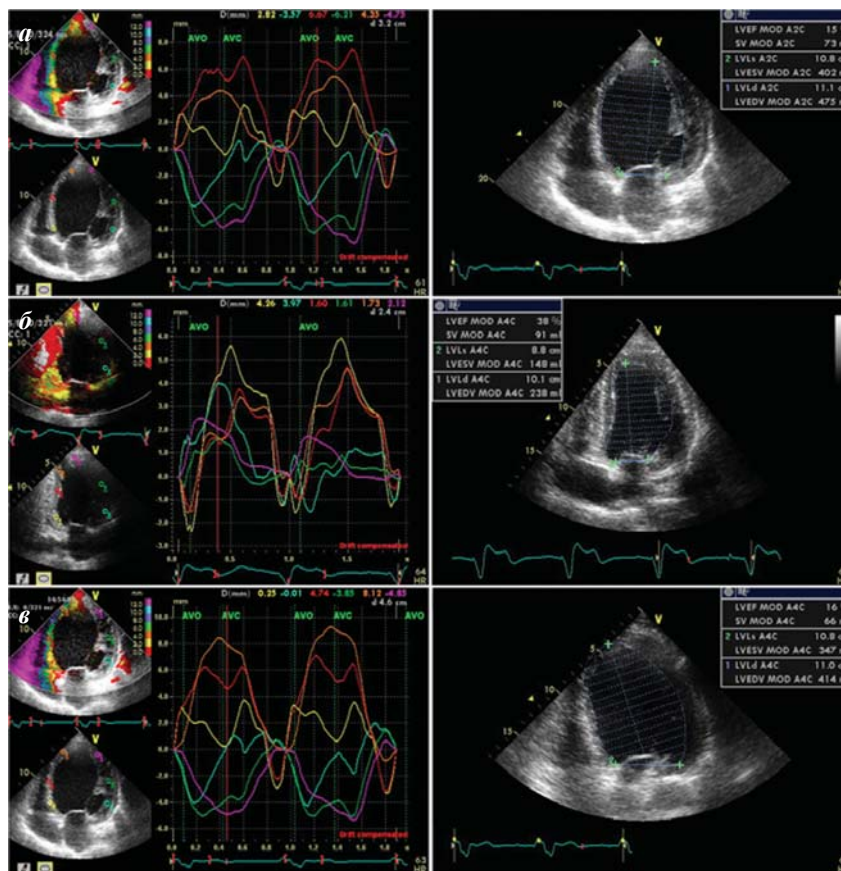


Рис. 4. Данные эхокардиографии и доплерографии по методу Tissue Tracking пациента Н. до операции (а), через 6 (имплантация АМККМ + активный режим КРТ - б) и 12 месяцев после операции (пассивный режим КРТ - в).

Прогрессирование СН не наблюдалось ни у одного из пациентов. ФК СН по NYHA значительно уменьшился при активном режиме КРТ по сравнению с первоначальными данными ($2,1 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 0,5$, соответственно; $p < 0,001$), но значительно не изменился при пассивном режиме КРТ в сравнении с исходными значениями ($3,2 \pm 0,7$ и $3,5 \pm 0,5$, соответственно; $p = 0,09$). При активном режиме КРТ улучшение ФК СН на один ФК отмечалось в 54% случаев, на 2 ФК - в 46%. При пассивном режиме КРТ улучшение ФК СН на один ФК отмечалось в 32% случаев, у остальных пациентов ФК СН не изменился.

Функциональный класс стенокардии напряжения по CCS улучшился в обеих группах через 6 месяцев после оперативного лечения ($p < 0,001$). Частота ежедневных эпизодов стенокардии и ежедневного приема сублингвальных нитратов значительно уменьшилась ($p < 0,001$ и $p = 0,004$, соответственно). Уровень BNP значительно уменьшился после имплантации АМККМ (пассивный режим КРТ) по сравнению с исходными значениями ($p = 0,02$) и при активном режиме КРТ по сравнению с пассивным ($p = 0,04$). Количество баллов по миннесотскому опроснику качества жизни (MLwHF) было значительно ниже при пассивном режиме КРТ в сравнении с исходными данными ($43,2 \pm 12$ баллов и $65,7 \pm 18$ баллов, соответственно; $p < 0,001$), и при активном режиме КРТ, в сравнении с пассивным ($27,2 \pm 14$ баллов и $43,2 \pm 12$ баллов, соответственно; $p = 0,004$; табл. 2).

В обеих группах наблюдалась равнозначная перфузия миокарда в тех сегментах, в которые была выполнена имплантация АМККМ. КРТ терапия не влияла на перфузию миокарда (табл. 2, рис. 3, 5). Сум-

марный показатель баллов в покое и нагрузке значительно уменьшился как при активном, так и пассивном режимах КРТ по сравнению с первоначальными данными. Изменения ЭхоКГ параметров при активном и пассивном режимах КРТ представлены в табл. 3 и рис. 2, 4. ФВ ЛЖ значительно увеличилась при пассивном режиме КРТ по сравнению с первоначальными данными ($31,3 \pm 5,6\%$ и $27,4 \pm 2,8\%$, соответственно; $p < 0,02$) и более выражено при активном режиме КРТ по сравнению с пассивным режимом ($43,2 \pm 4,1\%$ и $31,3 \pm 5,6\%$, соответственно; $p < 0,001$).

Статистически значимое уменьшение конечного систолического объема ЛЖ наблюдалось при активном режиме КРТ по сравнению с пассивным (125 ± 32 мл и 153 ± 55 мл, соответственно; $p = 0,03$). Не было никаких различий в количестве сегментов с диссинхронией по методам ТТ и TSI, так же как и в задержке систолического сокращения в этих сегментах при сравнении пассивного режима КРТ с исходными данными. Напротив, признаки диссинхронии по методам ТТ и TSI значительно уменьшились при активном режиме КРТ в сравнении с пассивным режимом.

Среднее значение общего униполярного вольтажа значительно увеличилось через 12 месяцев после оперативного лечения и составило $14,2 \pm 3,2$ мВ по сравнению с $12,4 \pm 2,1$ мВ через 6 месяцев и $9,1 \pm 2,4$ мВ первоначально ($p = 0,026$; рис. 5)

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Имплантация АМККМ значительно улучшала перфузию ишемизированных областей миокарда, но не влияла на ЭМД у данной категории пациентов.

Результат был значительный, но клинически умеренный, улучшение функции ЛЖ проявлялось по сравнению с исходными данными. Сочетанная терапия приводила к значительному клиническому улучшению функции ЛЖ по сравнению с изолированной имплантацией АМККМ у данной категории пациентов.

Так как эти два терапевтических подхода независимо оказывают эффект на перфузию миокарда и устранение диссинхронии ЛЖ, их сочетание представляется перспективным у данной категории пациентов. Это первое исследование, которое оценивает эффективность сочетанной процедуры имплантации АМККМ+КРТ у пациентов с отсутствием возможности прямой реваскуляризации, инфарктом миокарда в анамнезе, застойной СН и ЭМД ЛЖ. В данное исследование была включена очень проблемная категория пациентов с тяжелой систолической СН, связанная с ЭМД ЛЖ, у которой отсутствовали показания к прямой реваскуляризации.

Несмотря на довольно оптимистическое отношение к клеточной терапии, это исследование показало, что имплантация клеток костного мозга может улучшить пер-

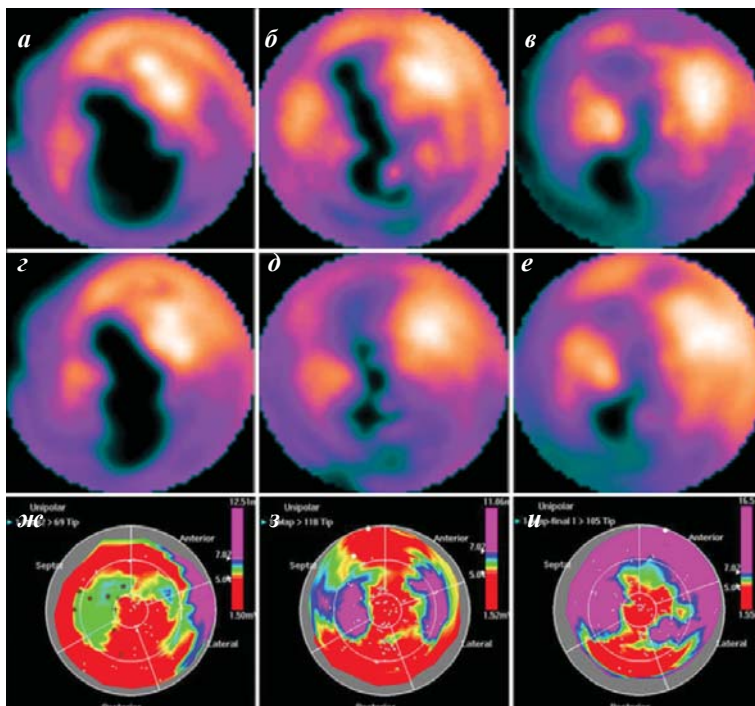


Рис. 5. Пример данных сцинтиграфии (при нагрузке - сверху и в покое - снизу, исходно - а, з, через 3 мес. б, д и через 6 мес. в, е) и электромеханического картирования ЛЖ (первоначально - ж, где коричневые точки при отражают места имплантации стволовых клеток, через 6 мес. - з и через 12 мес. - и) того же, что и на рис. 4, пациента Н.

фузию миокарда ишемизированных областей, однако данная терапия не может устранить проблему электрической проводимости, такую как БЛНПГ и связанную с ней механическую диссинхронию ЛЖ. Комбинация имплантации клеток костного мозга с КРТ даёт хорошие клинические результаты благодаря сочетанному действию этих двух методов на перфузию и синхронность сокращений миокарда ЛЖ. Применение ресинхронизирующей терапии позволило уменьшить признаки левожелудочковой диссинхронии, что значительно увеличило ФВЛЖ.

Данный комбинированный метод лечения (наряду с трансплантацией сердца) может быть единственным возможным способом улучшения клинической картины у данной категории пациентов. В действительности, от КРТ нельзя ожидать положительного клинического эффекта, пока не будет улучшена перфузия и восстановлена функциональная активность кардиомиоцитов у пациентов с ишемической СН. В то же самое время, имплантация клеток сама по себе не может повлиять на устранение диссинхронии, которая связывает нарушения электрической активации и проводимости.

В данном исследовании клетки костного мозга были непосредственно имплантированы в гибернированный миокард специальным эндоваскулярным катетером с использованием навигационной системы. Данная система позволяет проводить электромеханическое картирование ЛЖ, для выявления различий между жизнеспособными и нежизнеспособными участками миокарда и дает возможность очень точно вводить клетки в пограничную зону (гибернированный миокард). Результаты этого и некоторых других исследований показывают, что имплантация АМКМ, может уменьшить симптомы стенокардии и увеличить толерантность к физическим нагрузкам [3-5]. Это связано с улучшением перфузии миокарда и систолической функции ЛЖ.

Большинство последних исследований в этой области подтвердило предполагаемый ранее положительный эффект клеточной терапии на уменьшение стенокардии, улучшение перфузии миокарда, региональной

сократимости стенок ЛЖ и тенденции к улучшению фракции выброса ЛЖ. Улучшение ФВЛЖ происходит, главным образом, за счет роста перфузии миокарда и региональной сократимости стенок ЛЖ, что в свою очередь, приводит к уменьшению конечного систолического объема ЛЖ. Следовательно, терапевтический эффект, главным образом, сводится к увеличению сократимости миокарда ЛЖ [3, 22-24].

Важно различать электрическую и механическую диссинхронию как два разных типа диссинхронии у пациентов с ИБС. Причиной электрической диссинхронии является нарушение электрической активации и распространения. Обычно это происходит в областях ишемизированного миокарда с сохраненной жизнеспособностью, где нарушение скорости и направления электрического распространения импульса ведет как к преждевременному, так и к отсроченному сокращению желудочков [25-27]. Напротив, механическая диссинхрония, вызвана нарушением региональной сократимости и нарушением движения стенок ЛЖ, связанными с ишемией миокарда [26, 28].

Пациенты с СН, широким комплексом QRS и БЛНПГ могут иметь механическую диссинхронию, вызванную электрической диссинхронией. Многие исследования показали, что БЛНПГ увеличивает ширину комплекса QRS, задерживая электрическую и механическую активацию свободной латеральной стенки ЛЖ [29-34]. Это создает асинхронное сокращение перегородки и свободной стенки ЛЖ, ведущее к снижению ФВЛЖ, увеличению конечного систолического диаметра, конечного диастолического давления в ЛЖ, сокращению времени диастолического наполнения ЛЖ и времени выброса. БЛНПГ увеличивает время изоволюмической фазы сердечного цикла, когда желудочек не выбрасывает и не наполняется кровью, что, таким образом, негативно влияет на сократительную способность всего миокарда. КРТ оказывает положительное влияние на электрическую диссинхронию и в дальнейшем на последовательное механическое сокращение у данной категории пациентов [9-10].

Таблица 3.

Сравнение первоначальных данных эхокардиографии и доплерографии с данными контрольного обследования у пациентов двух групп

	Первично (П)	Группа 1	Группа 2	$p_{П-1}$	p_{1-2}	Δ_{1-2}	95% ДИ ₁₋₂
ТТ, n	2,9±0,8	2,6±0,9	0,9±0,5	0,48	<0,001	-1,78	-2,16, -1,4
TSI, n	4,8±1,4	4,4±2,3	1,1±0,5	0,32	<0,001	-3,34	-3,82, -2,86
TSI, мс	448±98	426±79	239±61	0,41	<0,001	-187,8	-218,9, -156,7
QRS, мс	138±26	137±22	123±12	0,82	0,006	-14,3	-21,1, -7,5
МЖЗ, мс	62±15	55±17	25±14	0,11	0,008	-30,1	-37,4, -22,8
PW-TDI, мс	162±21	157±18	92±12	0,38	<0,001	-65,7	-71,9, -59,5
ФВЛЖ, %	27,4±2,8	31,3±5,6	43,2±4,1	<0,02	<0,001	+10,7	+7,5, +13,9
КДО, мл	239±38	225±49	216±41	0,32	0,27	-9,3	-30,1, +11,5
KCO, мл	173±42	153±55	125±32	0,22	0,03	-28,4	-44,7, -12,1

где, ТТ - количество сегментов с диссинхронией по методу Tissue Tracking, TSI - количество сегментов с диссинхронией по методу Tissue Synchronization Image, TSI мс - время задержки систолического сокращения в сегментах с диссинхронией по методу Tissue Synchronization Image, МЖЗ - межжелудочковая задержка, PW - TDI - пульсовая доплерография

Механизм, благодаря которому имплантация стволовых клеток улучшает функцию ЛЖ, понятен лишь частично. Гипотетически, клетки костного мозга могут улучшить сократительную способность миокарда, способствуя васкуляризации и образованию кардиомиоцитов [8]. Возможно, что имплантация стволовых клеток может позитивно влиять на механическую диссинхронию, улучшая сократительную способность миокарда. Результаты данного исследования подтвердили эти предположения и продемонстрировали улучшение ФВЛЖ у пациентов в группе пассивного режима КРТ. Однако, частичное уменьшение диссинхронии ЛЖ (механической диссинхронии) не приводит к клинически значимому увеличению ФВЛЖ ($3,5 \pm 7,3\%$ в среднем), что может быть связано с остаточными нарушениями электрической активации и распространения возбуждения, связанных с БЛНПГ.

Таким образом, возможный синергетический эффект данной комбинированной терапии заключается в том, что стволовые клетки улучшают перфузию миокарда ишемизированных областей с сохраненной жизнеспособностью (механическая диссинхрония) в то время, как КРТ решает проблемы электрической диссинхронии.

Почти все проведенные исследования по имплантации клеток костного мозга продемонстрировали уменьшения симптомов стенокардии, улучшение толерантности к физическим нагрузкам и улучшения качества жизни у пациентов с острым инфарктом миокарда или хронической ишемией миокарда. Однако, увеличение ФВЛЖ не было значительным и варьировало от 2 до 5,5% в различных исследованиях. В исследовании TOPCARE-CDN имплантация клеток костного мозга у пациентов с хронической ишемией миокарда привело к увеличению ФВЛЖ на 3% [35]. Для большинства пациентов с тяжелой СН, такое увеличение ФВЛЖ недостаточно для нормализации качества их жизни. Мы полагаем, что умеренный рост ФВЛЖ, даже если он сопровождается улучшением локальной сократительной способности миокарда, может быть объяснен недиагностированной ЭМД ЛЖ.

Ряд клинических исследований, оценивая эффект КРТ, продемонстрировал, что КРТ имеет меньший положительный эффект у пациентов с ИБС и механической диссинхронией, чем у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией с ЭМД [11, 36-37]. Этот феномен у пациентов с ИБС

может быть объяснен тем фактом, что имплантация КРТ устройств позволяет достичь полного уменьшения электрической диссинхронии, но не может помочь полностью устранить механическую диссинхронию, вызванную нарушениями региональной сократимости и патологическим сокращением стенок ЛЖ в результате ишемии миокарда [38].

Наши результаты позволяют предположить, что этиология кардиомиопатии должна быть включена в оценку механической и электрической диссинхронии у пациентов, направленных на клеточную терапию. При наличии электрической и механической диссинхронии, лечение данной категории пациентов высоко эффективно при использовании сочетанной методики имплантации АМКМ и ресинхронизирующей терапии.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование имеет несколько ограничений. В исследование включено 50 пациентов, поскольку оно было запланировано как пилотный проект. Мы не оценивали влияние ресинхронизирующей терапии в отдельности, а только в дополнении к клеточной терапии. В этом случае, необходимо было проводить набор группы пациентов, которым проводилось только КРТ, что не могло бы оценить эффективность клеточной терапии. В настоящем исследовании мы использовали перекрестный дизайн, в котором группа пациентов, которая сначала прошла активный режим КРТ, а во вторую очередь пассивный, может иметь результаты лучше, чем пациенты, которые включены в группу, где сначала была фаза пассивной КРТ, а затем активной, что также является ограничением исследования. Мы не анализировали место и протяженность ишемизированных областей по отношению к месту стимуляции. Необходимы дальнейшие исследования для устранения ограничений данного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ресинхронизирующая терапия и имплантация аутологических моноклеарных клеток костного мозга оказывают независимое влияние на устранение электромеханической диссинхронии и улучшение миокардиальной перфузии соответственно. Сочетание данных методик может значительно улучшить клинический и функциональный статус пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и электромеханической диссинхронией левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tse HF, Kwong YL, Chan JK et al. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation // *Lancet*. 2003; 361: 47-49.
2. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1721-1724.
3. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure // *Circulation*. 2003; 107: 2294-2302.
4. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy // *Circulation*. 2004; 110 (suppl II): II-213-II-218.
5. Beeres S, Bax J, Dibbets P et al. Effect of Intramyocardial Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on Perfusion, Function, and Viability in Patients with Drug-Refractory Chronic Ischemia // *J Nucl Med* 2006; 47: 574-580.
6. Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A et al. Efficiency of Intramyocardial Injections of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients with Ischemic

Heart Failure: A Randomized Study // *J Cardiovasc Transl Res.* 2010; 3: 160-168.

7. Chang SA, Kim HK, Lee HY, Kim YJ. Restoration of synchronicity of the left ventricular myocardial contraction with stem cell therapy: new insights into the therapeutic implication of stem cell therapy in myocardial infarction // *Circulation* 2006; 114 (Suppl II): II 567.

8. Ramshorst J, Atsma D, Beeres S et al. The Effect of Intramyocardial Bone Marrow Cell Injection on Left Ventricular Dyssynchrony and Global Strain // *Heart.* 2009; 95(2): 98-9.

9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) // *Circulation* 2005; 112: e154-e235.

10. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association // *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.

11. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.

12. Perin EC, Silva GV, Sarmiento-Leite R et al. Assessing myocardial viability and infarct transmural with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging // *Circulation.* 2002; 106: 957-961.

13. Wroblewski D, Houghtaling C, Josephson ME et al. Use of electrogram characteristics during sinus rhythm to delineate the endocardial scar in a porcine model of healed myocardial infarction // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 524 -529.

14. Marchlinski FE., Callans DJ., Gottlieb CD., Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy // *Circulation.* 2000; 101: 1288 -1296.

15. Ben-Haim SA., Osadchy D., Schuster I. et al. Non-fluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology // *Nat Med.* 1996; 2: 1393- 1395.

16. Gepstein, L., Hayam, G., Ben-Haim, SA. A novel method for nonfluoroscopic catheterbased electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results // *Circulation.* 1997; 95: 1611-1622.

17. Van de Veire NR, Bleeker GB et al. Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronisation therapy // *Heart.* 2007; 93: 1034-1039.

18. Bax J, Abraham T, Barold S et al. Cardiac Resynchronization Therapy: Part I-Issues before Device Implantation // *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(12): 2153- 2167.

19. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy // *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-40.

20. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Mahmorian JJ, Yao SS, Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology Stress protocols and tracers // *J Nucl*

Cardiol 2006; 13: e80-e90.

21. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography // *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 639-647.

22. Schächinger V, Assmus B, Britten M et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final results of the TOPCARE-AMI trial // *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690 -1699.

23. Chen SL, Fang WW, 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 // *Am J Cardiol* 2004; 94: 92-95.

24. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation* 2002; 106: 1913-1918.

25. Cassidy DM, Vassallo JA, Marchlinski FE et al. Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics of electrograms // *Circulation.* Jul 1984; 70(1): 37-42.

26. Klemm H, Krause K, Ventura R et al. Slow Wall Motion Rather Than Electrical Conduction Delay Underlies Mechanical Dyssynchrony in Postinfarction Patients with Narrow QRS Complex // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21: 70-78.

27. Hawkins N, Petrie M, MacDonald M et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? // *European Heart Journal.* 2006; 27: 1270-1281.

28. Zwanenburg JJ, Gotte MJ, Marcus JT et al. Propagation of onset and peak time of myocardial shortening in time of myocardial shortening in ischemic versus nonischemic cardiomyopathy: assessment by magnetic resonance imaging myocardial tagging // *JACC.* 2005; 46(12): 2215-2222.

29. Liu I, Tockman B, Girouard S, Pastore J et al. Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: 2238-2244.

30. Abbasi AS, Eber LM, MacAlpin RN, Kattus AA. Paradoxical motion of interventricular septum in left bundle branch block // *Circulation* 1974; 49: 423-427.

31. Dillon JC, Chang S, Feigenbaum H. Echocardiographic manifestations of left bundle branch block // *Circulation* 1974; 49: 876-880.

32. McDonald IG. Echocardiographic demonstration of abnormal motion of the interventricular septum in left bundle branch block // *Circulation* 1973; 48: 272-279.

33. Ozdemir K, Altunkeser BB, Danis G et al. Effect of isolated left bundle branch block on systolic and diastolic functions of the left ventricle // *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1075-1079.

34. Gianfranchi L, Bettiol K, Sassone B et al. Fusion beat in patients with heart failure treated with left ventricular pacing: may ECG morphology relate to mechanical synchrony? A pilot study // *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 1-9.

35. Assmus B, Fischer-Rasokat U, Honold J et al. Transcatheter Transplantation of Functionally Competent BMCs Is Associated With a Decrease in Natriuretic Pep-

tide Serum Levels and Improved Survival of Patients With Chronic Postinfarction Heart Failure Results of the TOP-CARE-CHD Registry // *Circ Res.* 2007; 100: 1234-1241.

36. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes // *The New England journal of medicine.* Dec 13 2007; 357(24): 2461-2471.

37. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE et al. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac

resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // *Circulation.* Jan 17 2006; 113(2): 266-272.

38. Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline // *Circulation.* 2007; 116(13): 1440-1448.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8808.

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А.Б.Романов, И.Г.Стенин, Д.С.Прохорова, Я.В.Сырцева, В.В.Шабанов, А.Н.Туров, Д.А.Елесин, С.Н.Артеменко, Д.В.Лосик, Е.А.Покушалов

С целью оценки эффективности кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) в сочетании с интрамиокардиальной имплантацией аутологичных моноклеарных стволовых клеток костного мозга (ИАМККМ) у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью (СН), блокадой левой ножки пучка Гиса и электромеханической диссинхронией (ЭМД) левого желудочка (ЛЖ). обследованы и прооперированы 50 больных. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 25 человек: группа 1 - ИАМККМ + КРТ в пассивном режиме (ПКРТ) и группа 2 - ИАМККМ + КРТ в активном режиме (АКРТ). Через 6 месяцев характер КРТ в группах перекрестно менялся. ИАМККМ выполнялась после картирования ЛЖ. В область интереса, включавшую поврежденный (гибернированный), но жизнеспособный миокард выполнялось десять ИАМККМ. Общая продолжительность процедуры ИАМККМ клеток составила в среднем 69 ± 22 мин. с продолжительностью рентгеноскопии 15 ± 9 минут. Общее среднее время имплантации КРТ систем составило 92 ± 29 мин. Расстояние, проходимое пациентами во время теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), возросло при ПКРТ (с $206,5 \pm 51,7$ до $266,4 \pm 79,2$ метров; $p=0,006$), а и при АКРТ до $389,4 \pm 51,6$ метров ($p<0,001$ в сравнении с ПКРТ). Функциональный класс (ФК) СН по NYHA при АКРТ снизился (с $3,5 \pm 0,5$ до $2,1 \pm 0,6$; $p<0,001$), но достоверно не изменился при ПКРТ. При АКРТ улучшение ФК СН на один ФК отмечалось в 54% случаев, на 2 ФК - в 46%. При ПКРТ улучшение ФК СН на один ФК отмечалось в 32% случаев, у остальных пациентов ФК СН не изменился. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ при ПКРТ возросла с $27,4 \pm 2,8\%$ до $31,3 \pm 5,6\%$; $p<0,02$, а при АКРТ до $43,2 \pm 4,1\%$ ($p<0,001$ в сравнении с ПКРТ). Таким образом КРТ и ИАМККМ оказали независимое влияние на устранение ЭМД ЛЖ и улучшение миокардиальной перфузии соответственно. Сочетание данных методик может значительно улучшить клинический и функциональный статус пациентов с тяжелой ишемической СН и ЭМД ЛЖ.

RESYNCHRONIZATION THERAPY IN COMBINATION WITH INTRA-MYOCARDIAL IMPLANTATION OF BONE MARROW STEM CELLS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN AND ELECTROMECHANICAL DYSSYNCHRONY OF THE LEFT VENTRICLE

A.B. Romanov, I.G. Stenin, D.S. Prokhorova, Ya.V. Syrtseva, V.V. Shabanov, A.N. Turon, D.A. Elesin, S.N. Artemenko, D.V. Losik, E.A. Pokushalov

To assess effectiveness of cardiac resynchronization therapy (CRT) in combination with intra-myocardial transplantation of autologous bone marrow mononuclear stem cells (IABMSCT) in patients with ischemic heart failure, left bundle branch block, and electromechanical dyssynchrony of the left ventricle (LV), 50 patients were examined and surgically treated. The patients were randomized into two groups, each of them consisted of 25 patients. Group 1 received IABMSCT and CRT in the passive mode and Group 2, received IABMSCT and CRT in the active mode. In 6 months, the CRT type was changed in a crossover mode. IABMSCT was performed after the LV mapping. In the area of interest which included damaged (hibernating) but viable myocardium, 10 IABMSCT procedures were carried out.

The overall duration of the IABMSCT procedure was 69 ± 22 min, with the X ray exposure of 15 ± 9 min. The total duration of the CRT system implantation was 92 ± 29 min. The 6 minute walk test distance increased during the passive CRT from 206.5 ± 51.7 m to 266.4 ± 79.2 m ($p=0.006$) and during the active CRT to 389.4 ± 51.6 m ($p<0.001$ as compared with passive CRT). The functional class of heart failure as per the NYHA classification improved during the active CRT from 3.5 ± 0.5 to 2.1 ± 0.6 ($p<0.001$) but did not change significantly during the passive CRT. During the active CRT, the heart failure improvement by one functional class occurred in 54% of cases and by two functional classes, in 46%. During the passive CRT, the heart failure severity improved by one functional class in 32% of cases, with no heart failure dynamics in other subjects. The LV ejection fraction during the passive CRT increased from $27.4 \pm 2.8\%$ to $31.3 \pm 5.6\%$ ($p<0.02$) and during the active CRT, to $43.2 \pm 4.1\%$ ($p<0.001$ as compared with passive CRT). Thus, CRT and IABMSCT independently contributed to elimination of the LV electromechanical dyssynchrony and improvement of myocardial perfusion, respectively. The combination of both techniques can lead to a considerable improvement of clinical and functional state of patients with severe ischemic heart failure and electromechanical dyssynchrony of the LV.