

Перспективы использования стволовых клеток у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью

За последние десятилетия был накоплен значительный опыт использования стволовых клеток в различных областях медицины, при этом предварительные данные многих исследований позволяют говорить о хороших перспективах применения клеточной терапии в клинической практике. В нашей стране в последние годы также проводятся подобные испытания: стволовые клетки успешно изучаются в лечении пациентов с гематологической патологией, осуществляются попытки их применения в офтальмологии и лечении кардиологических больных.

В прошлом году на базе Регионального центра кардиохирургии Одесской областной клинической больницы и кафедры внутренней медицины № 1 Одесского Национального медицинского университета в рамках клинического исследования трем пациентам были выполнены уникальные операции по восстановлению работы сердца без вскрытия грудной клетки с помощью инъекций стволовых клеток, которые с высокой точностью ввели непосредственно в зону поражения миокарда.



Об этом интересном опыте лечения тяжелых кардиологических больных корреспонденту «Медицинской газеты «Здоров'я України» рассказал автор и руководитель исследования, заведующий кафедрой и руководитель кардиохирургического центра, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Карпенко.

— Сердечная недостаточность (СН) является медико-социальной проблемой, которая определена как доминирующая в ближайшие годы во всем мире; средняя продолжительность жизни больных СН с момента установления диагноза составляет от 1,7 до 7 лет. В связи с прогрессированием патологии риск смерти увеличивается с каждым годом и через 5 лет после установления диагноза превышает начальные значения в 4 раза. Распространенность СН чрезвычайно высока (2-3% в популяции, 10% — в старшей возрастной группе); при этом если начальные стадии СН (I-II и частично III) поддаются медикаментозному лечению, то у пациентов с тяжелой СН (как острой, развившейся вследствие сердечно-сосудистых катастроф, так и хронической) медикаментозная терапия лишь в 40% случаев оказывается эффективной, что влечет за собой значительное повышение риска неблагоприятных исходов: развития повторной катастрофы, фибрилляции предсердий, а также смерти.

В настоящее время единственной альтернативой для пациентов, у которых не удалось достичь хорошего ответа на медикаментозное лечение, а также улучшения после перенесенного интервенционного вмешательства, является трансплантация сердца, возможность выполнения которой в нашей стране значительно ограничена. Поэтому сегодня одна из главных задач — поиск дополнительных возможностей регенерации миокарда.

Одной из таких возможностей может выступать трансплантация стволовых клеток в ишемизированную зону миокарда. За последние 12 лет в научной и клинической литературе опубликовано большое количество данных о возможности применения клеточной терапии для лечения различных кардиологических патологий, в частности постинфарктного ремоделирования сердца, а также хронической кардиомиопатии. Научным поиском в этой области занимаются более 100 научно-исследовательских центров, показаны значительные преимущества такой терапии в улучшении прогноза пациентов. Например, в работе Rupp и соавт. (2008) сообщается об улучшении функции сердца у 2-летнего ребенка с тяжелой дилатационной кардиомиопатией благодаря интракоронарному введению клеток-предшественников из костного мозга, при этом отмечается отсутствие каких-либо побочных явлений, связанных с лечением. Результаты 13 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 811 больных, показывают, что терапия гемопоэтическими стволовыми клетками улучшает сократительную функцию левого желудочка, уменьшает зону инфаркта. Отмечена положительная корреляция между дозой введенных стволовых клеток и влиянием на фракцию выброса левого желудочка. Ученые из Университета штата Нью-Йорк (г. Буффало, США) в экспериментальных исследованиях продемонстрировали эффективность внутримышечного введения мезенхимальных стволовых клеток в лечение СН; было показано, что положительный эффект такой терапии связан в первую очередь с различными факторами роста, выделяемыми стволовыми клетками. Это открытие позволяет использовать для лечения не стволовые клетки, а отдельные факторы роста, прежде всего фактор роста сосудов.

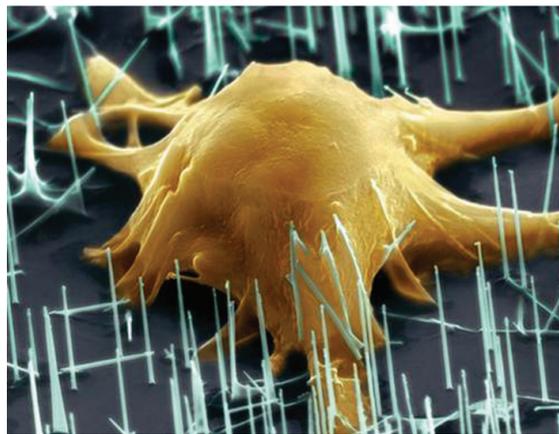
Опубликованы результаты работ нескольких исследовательских групп, которым удалось вырастить отдельные кардиомиоциты с помощью стволовых клеток, что может быть использовано для создания клапанов сердца. Значительный опыт применения стволовых клеток в лечении кардиологической патологии накоплен в Научно-исследовательском институте патологии кровообращения СО РАМН (г. Новосибирск, РФ): на сегодня проведено более 180 операций по имплантации стволовых клеток в миокард. Испытание продолжается, однако предварительные результаты позволяют сделать вывод о том, что выживаемость пациентов после такого вмешательства существенно превышает таковую больных, получавших оптимальное медикаментозное лечение.

В Украине только 2 клиники — Центр лечения аритмии на базе отделения кардиохирургии ОГКБ № 9 и Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины (г. Донецк) — проводят исследования с трансплантацией стволовых клеток в миокард у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда или больных СН III-IV ст.

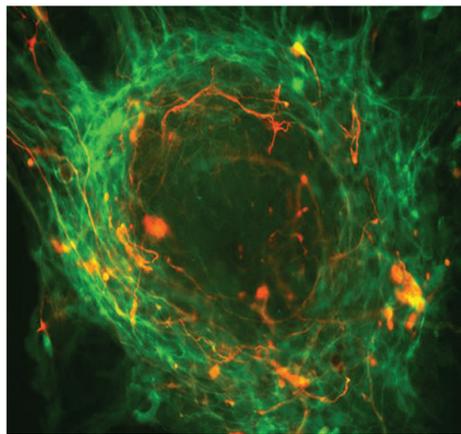
Использование новейшей высокоточной трехмерной навигационной системы NOGA (США) позволяет доставлять клетки непосредственно в поврежденную зону (эндомиокардиально) и тем самым значительно повысить эффективность терапии по сравнению с таковой при внутримышечном, внутривенном и менее точном интрамиокардиальном введении, а также уменьшить травматизм и сократить кровопотерю. В нашем центре применяются аутоклетки — собственные стволовые клетки пациента, выделенные из периферической крови либо жировой ткани; для сепарации используется запатентованная нами технология. В стерильном помещении у больного осуществляют забор венозной крови, из которой с помощью сепаратора отделяют около 10 мл стволовых клеток, после чего кровь возвращается в венозное русло больного. В отличие от пункции костного мозга, которая до сих пор считалась одним из основных методов получения гемопоэтических стволовых клеток, предложенный нами подход является безболезненным, что позволяет пациенту находиться в сознании во время проведения манипуляций и минимизировать период восстановления. К сожалению, с помощью этого метода лечения не удается достичь роста новых кардиомиоцитов в связи с низкой способностью используемых стволовых клеток к дифференциации. Однако благодаря тому, что введенные клетки генерируют факторы роста сосудов, стимулируется неоангиогенез, что позволяет улучшить кровоснабжение ишемизированной зоны миокарда и, следовательно, уменьшить зону инфаркта.

Зрелые стволовые клетки обладают высоким терапевтическим потенциалом при трансплантации после инфаркта миокарда, однако, попав в зону повреждения, большая их часть быстро погибает, поэтому важной задачей было изыскать возможность увеличения выживаемости этих клеток.

Для решения данной проблемы мы предложили до трансплантации клеток проводить предварительную подготовку миокарда с помощью ударноволновой терапии — еще одной экспериментальной методики терапевтического неоангиогенеза, эффективность которой изучалась в нашем центре в течение нескольких лет. Суть метода заключается в активации роста новых сосудов в зонах недостаточного кровообращения или ишемии миокарда с помощью звуковых волн, направленных с высокой точностью в определенную зону сердца. В настоящее время такое воздействие было проведено 82 пациентам с тяжелой СН (III-IV степень тяжести, фракция выброса левого желудочка <35%); достичь улучшения удалось у 79% больных. Пациентам, не ответившим на такое лечение, была назначена трансплантация стволовых клеток, при этом благодаря претрансплантационной ударноволновой терапии удалось значительно повысить выживаемость клеток, продуцирующих фактор роста сосудов. Объединение этих двух методик, различных по сути, однако направленных на одну цель — неоангиогенез, является нашим ноу-хау. В настоящее время полный протокол исследования удалось провести лишь у трех пациентов в связи с жесткими критериями включения, однако первые результаты (уменьшение зоны инфаркта, улучшение фракции выброса до 42% в течение 6 мес) позволяют предположить о хороших перспективах метода, поэтому на текущий год запланировано еще три таких операции. В дальнейшем мы планируем проводить сравнительный анализ результатов лечения с использованием обеих методик как по отдельности, так и в комплексе, определяя, может ли это быть альтернативой пересадке сердца. Однако конечной целью нашей работы мы видим создание стандартизированного лекарственного средства на основе фактора роста сосудов, выделяемого стволовыми клетками, которое можно было бы использовать в лечении кардиологических больных.



а) эмбриональная стволовая клетка, растущая на слое силиконовых нанотрубок



б) эмбриональные стволовые клетки на разных стадиях дифференцировки в нейроны

Комментарий специалиста



Член правления Европейского общества кардиологов, глава рабочей группы по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич

Пархоменко, который вместе со Stephan Gier и Andreas Ziehl принимал активное участие в создании Европейского консорциума Stem Cells (2000), согласился прокомментировать полученные результаты проведенных вмешательств и оценить перспективы клеточной терапии в нашей стране.

– Действительно, в последние десятилетия предпринимаются многочисленные попытки использования стволовых клеток для регенерации поврежденных тканей организма. Первые в Европе рандомизированные клинические исследования по применению стволовых клеток стали проводить в 2000–2001 гг., однако на сегодняшний день говорить о возможности внедрения клеточной терапии в клиническую практику преждевременно. До сих пор не получено убедительных результатов испытаний, в которых бы оценивались преимущества введения стволовых клеток по сравнению с оптимальными стандартными методами лечения: в большинстве опубликованных клинических исследований отсутствует плацебо-контроль. В связи с этим в тех случаях, когда у больных отмечается наличие некоторой позитивной динамики (в среднем на 3–4%), зачастую невозможно оценить, является ли она результатом проведенного экспериментального лечения либо же относится к эффекту плацебо. Кроме того, существенным ограничением большинства проводимых в мире исследований (в том числе в нашей стране) является отсутствие единого протокола (практически каждая клиника или научный центр следуют собственному дизайну и критериям включения), что существенно ограничивает возможности проведения обобщенного анализа.

Несмотря на то что стволовые клетки сегодня зачастую воспринимаются и врачами, и пациентами как некий «священный Грааль от медицины», необходимо учитывать и наличие ограничений использования клеточной терапии даже в клинических исследованиях. Так, оказалось, что

активность стволовых клеток существенно отличается в зависимости от их происхождения (из костного мозга, мезенхимальной ткани, жировой ткани, периферической крови, буккальной ткани и др.), способа культивирования, способа и места введения, а также количества введенных клеток. Кроме того, стволовые клетки имеют свойство мигрировать во все зоны повреждения, поэтому после введения в зону ишемизированного миокарда пациента с острым ИМ, имеющего панкреатит или язвенную болезнь в качестве сочетанной патологии, быстро покидают зону предполагаемой терапевтической активности и равномерно распределяются во все поврежденные органы (больше всего их накапливается в селезенке). Также выявилось, что при остром ИМ погибают от 1 до 5 млрд кардиомиоцитов, однако пациентам рекомендуется введение не более 10 млн стволовых клеток (интракардиально), поскольку превышение этого количества сопровождается развитием тромбоза и увеличением риска внезапной смерти. Однако, учитывая высокую стоимость таких испытаний, до сих пор не накоплено достоверных данных о всех возможных побочных эффектах, сопровождающих введение стволовых клеток. Сегодня в мире проводят 5 масштабных многоцентровых клинических рандомизированных плацебо контролируемых исследований по применению стволовых клеток, в которых принимают участие в общей сложности более 2 тыс. больных с сердечно-сосудистой патологией. Результаты этих исследований ожидают с большим интересом.

Вместе с тем не следует также забывать о еще одном распространенном мифе о возможностях стволовых клеток: пациент, услышав об эффекте регенерации поврежденного органа, считает себя полностью выздоровевшим и отказывается принимать жизненно необходимую поддерживающую терапию. (Аналогичная ситуация существует и в кардиохирургии: данные наблюдательных исследований показали, что после проведенного вмешательства больной продолжает принимать поддерживающее лечение в среднем не более 8–10 мес.) Однако необходимо помнить, что сегодня клеточная терапия рассматривается в качестве не альтернативного, а лишь дополнительного (к стандартной терапии) метода лечения, таким образом низкая приверженность к поддерживающей терапии даже после трансплантации стволовых клеток по-прежнему будет сопровождаться дальнейшим прогрессированием патологии и развитием осложнений.

Что касается полученного опыта применения клеточной терапии у пациентов после перенесенного ИМ на базе ОГКБ № 9, необходимо напомнить, что данное вмешательство

было проведено в рамках клинического исследования и не может предлагаться в качестве признанного метода лечения (равно как и микроволновая ударная терапия). Любые подобные вмешательства могут проводиться только при наличии разрешения регуляторных органов на каждую манипуляцию и письменного согласия больного на участие в испытании. Существенным ограничением проведения отечественных исследований в этом направлении является отсутствие единого референтного центра и единого протокола, а также тотальный дефицит финансирования. Поэтому для нашей страны наиболее перспективным и оправданным является поиск возможностей модифицировать прогноз пациентов, улучшая доступ к стандартным методам лечения (намного менее затратным, однако обладающим доказанной эффективностью). Кроме того, сегодня в мире наряду с дорогостоящими испытаниями со стволовыми клетками тестируются альтернативные методы регенерации миокарда. Например, опубликованы работы, в которых исследователям удалось дедифференцировать стволовые клетки буккальной ткани и впоследствии повлиять на пути их дифференциации («научить» трансформироваться в клетки эндотелия или кардиомиоцитов). Также интересным представляется метод фармакологической активации собственных стволовых клеток сердца (предшественников кардиомиоцитов), стоимость которого гораздо меньше по сравнению с таковой клеточной терапии при сопоставимой эффективности (первые исследования в указанном направлении проводились также в Украине, в частности на базе Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины). Перспективными представляются данные недавних испытаний, авторам которых удалось выявить регулируемую микроРНК, которая отвечает за процессы репарации, и путем воздействия на нее остановить трансформацию поврежденных фибробластов в рубцовую ткань. Таким образом, одним из наиболее приоритетных направлений в исследованиях с применением стволовых клеток является изучение собственных резервов организма и поиск путей их активации, что в клинической практике может представлять большую ценность; это связано с относительно невысокими затратами по сравнению с таковыми на введение алло- или аутологических стволовых клеток, а также со снижением количества побочных эффектов.

Подготовила **Татьяна Спринсян**

Фото автора

КАРДИОЛОГИЯ
ДАЙДЖЕСТСниженная
эффективность
клопидогреля у некурящих
пациентов

Американские ученые, проанализировав данные 5 крупнейших исследований с клопидогрелем (CAPRIE, CURE, CLARITY, CHARISMA и CURRENT-OASIS 7), пришли к выводу, что данные этих испытаний указывают на более низкую клиническую эффективность клопидогреля у пациентов, которые не курят.

Так, в исследовании CAPRIE статус курения оказывал статистически значимое влияние на исходы ($p=0,01$ для взаимодействия), при этом у некурящих пациентов группы клопидогреля первичная конечная точка (ишемический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и сосудистая смерть) не снижалась по сравнению с соответствующим показателем у некурящих участников группы аспирина. В то же время у курильщиков, получавших клопидогрель, было зарегистрировано снижение первичной конечной точки на 24% по сравнению с таковым у курильщиков, которые принимали аспирин.

Похожие результаты имели место в исследованиях CHARISMA и CURRENT-OASIS 7, а также в исследовании CURE.

Уменьшение клинической пользы клопидогреля или ее отсутствие у некурящих пациентов нельзя объяснить повышенным тромботическим состоянием, поскольку в таком случае клопидогрель, наоборот, продемонстрировал бы самую высокую эффективность. Наиболее логичное объяснение, по мнению авторов, состоит в том, что курение индуцирует активность CYP1A2 – изофермента системы цитохромов печени, принимающего участие в конверсии клопидогреля в его активную форму. В исследовании CAPRIE максимальную пользу от лечения клопидогрелем получали пациенты с заболеванием периферических артерий. Однако среди этих же больных отмечался наибольший процент курильщиков, что могло частично объяснять клиническую пользу, поскольку такие пациенты могут метаболизировать клопидогрель более эффективно.

Как отмечают исследователи, проблема зависимости эффективности клопидогреля от статуса курения не нова, однако осведомленность об уменьшенной пользе у некурящих до сих пор не повлияла на клиническую практику. По словам ведущего автора, профессора Пола Гурбела (Синайский госпиталь Балтимора, США), он не знает ни одного врача, который бы назначал ингибиторы аденозиндифосфата в зависимости от того, курит пациент или нет.

В заключение авторы отмечают, что некурящим пациентам, начавшим лечение клопидогрелем, конечно же не следует начинать курить, равно как и курящие больные, принимающие клопидогрель, не должны продолжать курить.

Gurbel P.A., Nolin T.D., Tantry U.S. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. JAMA 2012; 307: 2495-2496.

У пациентов с хронической болезнью почек коронарный
риск выше, чем у больных диабетом

Американские ученые попытались определить, повышает ли хроническая болезнь почек (ХБП) кардиоваскулярный риск в такой же степени, как и ишемическая

болезнь сердца (ИБС). В соответствии с руководством по лечению взрослых АТР III сахарный диабет (СД) классифицируется как эквивалент ИБС на основании повышенной вероятности кардиоваскулярных событий у таких больных. Под термином «эквивалент кардиоваскулярного риска» понимают характеристики пациента, обуславливающие такой же 10-летний риск коронарной смерти или ИМ, как и при наличии ИМ в анамнезе, что, как правило, соответствует риску $\geq 20\%$.

Для ответа на поставленный вопрос авторы проанализировали данные около 1,3 млн не находящихся на диализе пациентов, включенных в крупные популяционные реестры AKDN и NHANES. Диагноз ХБП устанавливали при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,72 м².

На протяжении периода наблюдения, длительность которого составила в среднем 48 мес., 1% пациентов были госпитализированы по поводу острого ИМ. Статистический анализ, проведенный с поправкой на многочисленные сопутствующие факторы, показал, что после развития ИМ риск коронарных событий и смерти от всех причин у пациентов с ХБП 3–4 стадии был значительно выше, чем у больных СД и пациентов, перенесших повторный ИМ. Авторы исследования объясняют это тем, что больные ХБП в отличие от пациентов с СД и ИБС в большей степени недополучают необходимую им лекарственную терапию, прежде всего блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и статины, на ранних стадиях поражения почек.

Tonelli M. et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.

Новый метод скрининга первичного гиперальдостеронизма

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА; синдром Конна) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к РАС, что обуславливает развитие низкорениновой гипоталамической артериальной гипертензии (АГ).

ПГА является основной причиной вторичной АГ. Этот тип АГ хорошо поддается лечению, но только при условии ранней диагностики. В настоящее время для скрининга ПГА используется отношение уровней альдостерона и ренина (А/Р) в плазме, однако это исследование является дорогостоящим и доступно не во всех лабораториях.

На конгрессе Американской ассоциации урологов (AUA), который проходил 19–23 мая в г. Атланта (США), китайские ученые представили результаты исследования, в котором были продемонстрированы возможности нового метода скрининга ПГА. Для ранней диагностики ПГА авторы предложили использовать отношение способности экскретировать калий и индекса массы тела (СЭК/ИМТ). СЭК определяется как отношение уровней калия в сыворотке и моче.

Валидацию нового метода провели у 134 пациентов с известным диагнозом ПГА и у 43 больных эссенциальной АГ. Сравнительный анализ ROC-кривых показал, что индексы СЭК/ИМТ и А/Р представляли сопоставимые по значимости результаты ($p=0,186$). Авторы считают, что, учитывая легкость определения ИМТ и электролитов в крови и моче, новый метод скрининга можно широко использовать в клинической практике у пациентов с атипичной АГ и подозрением на ПГА.

Chueh S.-C.J. et al. Cost-effective and feasible screening of primary aldosteronism with potassium excretion capacity/body mass index ratio. American Urological Association (AUA) 2012 Annual Scientific Meeting. Абстракт 42, представлен 19 мая 2012 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**