

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.127-005.8:611-018.46-089.843

Результаты шестимесячного наблюдения после трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга больным с острым первичным трансмуральным инфарктом миокарда

Р. С. Карпов, В. В. Рябов, Т. Е. Сулова, В. А. Марков, С. В. Попов

НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга у больных с острым инфарктом миокарда, а также определить их распределение в организме человека после внутрикоронарного введения.

В открытое контролируемое исследование включены 62 больных с острым инфарктом миокарда (28 – в основную и 34 – в контрольную группу). Клеточную кардиомиопластику аутологичными моноклеарными клетками костного мозга выполняли с помощью их внутрикоронарного введения после стентирования инфарктсвязанной коронарной артерии на 7–21-й день болезни. Проведенные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что интракоронарная инфузия аутологичных клеток костного мозга больным после ОИМ не оказывает существенного влияния на сократительную функцию сердца, ФК ХСН, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных. Вместе с тем установлено улучшение перфузии миокарда, что позволяет предположить наличие так называемого паракринного эффекта введенных клеток.

Ключевые слова: клеточная кардиомиопластика, аутологичные моноклеарные клетки костного мозга, острый инфаркт миокарда.

Внедрение в клиническую практику различных методов и режимов экстренной реперфузии миокарда у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) позволило существенно снизить госпитальную и отдаленную летальность у этой категории больных. В то же время ОИМ по-прежнему занимает первое место среди причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 21, 24]. Кроме того, последние данные свидетельствуют и о том, что современные методики экстренной реперфузии миокарда (тромболизис, экстренная баллонная ангиопластика) полностью реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза и улучшению функции миокарда, снижению смертности у больных с ОИМ [13, 14, 22].

В связи с этим разработка способов и изучение возможностей различных методов регенерационной терапии с целью стимуляции развития новых кардиомиоцитов

и неоангиогенеза являются актуальными клиническими проблемами. Более того, это чрезвычайно актуально для нашей страны, поскольку, к сожалению, нет возможности говорить о внедрении методов экстренной реперфузии миокарда на популяционном уровне. Направление регенерационной терапии стало активно развиваться, во-первых, благодаря исследованиям, в которых обнаружено явление, названное авторами работ «химеризмом сердца» [17], а во-вторых, после того, как была показана возможность регенерации миокарда из гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [8].

Наиболее востребованным и изучаемым видом клеток у клиницистов в настоящее время являются аутологичные моноклеарные клетки костного мозга (МККМ). Это обусловлено не только тем, что среди них содержится до 2% гемопоэтических и до 0,05% мезенхимальных стволовых кле-

ток костного мозга [7, 10, 20], но и возможностью использовать МККМ для аутотрансплантации. Надо отметить, что к настоящему времени выполнены первые «пилотные» клинические испытания эффективности клеточной кардиомиопластики с использованием МККМ [2, 9, 20]. И тем не менее очевидно, что все исследования, связанные с использованием этого метода лечения, пока еще находятся в стадии клинической апробации. Не определены показания и противопоказания. Открыт вопрос об оптимальных сроках для проведения клеточной трансплантации. Не ясно, какой вид клеток предпочтительнее использовать для трансплантации – МККМ, чистый пул стволовых клеток или клетки, прошедшие процедуры культивирования и перепрограммирования. Кардиологи ждут результатов долгосрочных наблюдений после лечения. Обсуждается возможность аритмогенного потенциала пересадки клеток. Актуальной клинической проблемой является разработка способов визуализации трансплантированных клеток, изучение их

распределения в организме человека после внутрикоронарного введения.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность трансплантации аутологичных МККМ у больных с ОИМ, а также определить их распределение в организме человека после внутрикоронарного введения.

Материал и методы

В открытое контролируемое исследование после получения информированного согласия включены 62 больных (табл. 1), из них 28 – в основную и 34 – в контрольную группу. Диагноз ОИМ устанавливали на основе критериев ВОЗ. Критериями включения в исследование были: возраст до 75 лет и наличие трансмурального поражения миокарда левого желудочка.

Кроме эндоваскулярного вмешательства, всем больным обеих групп была назначена медикаментозная терапия, включающая аспирин, плавикс, статины, ингибиторы АПФ и блокаторы бета-адренорецепторов в подобранных дозировках.

Таблица 1

Основные клиничко-демографические показатели больных (M±SD), n (%)

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
Число больных	28	34	
Из них мужчин	25 (89)	27 (79)	нд
Средний возраст, годы	55,3±8,2	52,8±8,5	нд
Среднее время реканализации ИСКА*, ч	6,7±4,5	9,0±12,6	нд
Передний инфаркт миокарда	23 (82)	24 (71)	нд
Распределение больных в зависимости от ИСКА: ПНА/ПКА/ОА	22 (79)/4 (14)/2 (7)	24 (71)/7 (21)/3 (8)	нд
Число больных в зависимости от степени поражения коронарного русла – 1-/2-/3-сосудистое поражение	3 (11)/18 (64)/6 (21)	13 (38)/15 (44)/6 (18)	нд
QRS-индекс, % поражения левого желудочка	9,5±4,5	7,3±3,7	0,04
Количество выделенных МККМ, 10 ⁶	120,5±49,2	–	–
Признаки острой сердечной недостаточности по Т. Killip I /II /III /IV ФК	11 (39)/11 (39)/4 (14)/2 (7)	15 (44)/14 (42)/5 (15)/–	нд
Предынфарктная стенокардия	13 (46)	18 (53)	нд

* Инфарктсвязанная коронарная артерия.

У 19 пациентов (7 из основной и 12 из контрольной группы, соответственно) реканализацию инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) выполняли с помощью первичной баллонной ангиопластики и стентирования места ее сужения с оптимальным результатом (ангиографический комплекс Coroskop+, «Siemens»; стенты Penta, «Guidant»). Остальным больным при поступлении проводили системную тромболитическую терапию (ТЛТ) стрептокиназой – 750 000 ЕД. В этом случае о времени восстановления антеградного кровотока в ИСКА судили по косвенным критериям реперфузии миокарда [8].

Клеточную кардиомиопластику проводили во время коронароангиографии на 7–21-й день ОИМ. В случаях, когда в качестве реперфузионной терапии применяли ТЛТ, коронароангиографию и стентирование места сужения ИСКА осуществляли в эти же сроки болезни. Пациенты контрольной группы прошли аналогичный курс лечения и обследования, исключая клеточную кардиомиопластику.

За 4–6 ч до процедуры клеточной кардиомиопластики (под местной анестезией 10% раствором лидокаина) пунктировали крыло подвздошной кости в области ее передневерхней ости и забирали 100 мл аспирата костного мозга в два 60-мл шприца, содержащих по 10 мл гепаринизированного физиологического раствора. Затем методом градиентного центрифугирования (градиент плотности «Histopaque-1077», «SIGMA diagnostics») выделяли МККМ [11]. Морфологию выделенных клеток оценивали по мазкам, окрашенным азури-эозином. Количество выделенных клеток подсчитывали в камере Горяева, определяли жизнеспособность после окраски витальным красителем – трипановым синим, после чего готовили суспензию клеток ($2-4 \times 10^6$ в 1 мл гепаринизированного раствора), которую вводили в стентированную ИСКА.

Изучение распределения МККМ в организме больного с ОИМ выполняли методом радионуклидной индикации клеточной

взвеси с помощью 40–60 мКи ^{99m}Tc -НМРАО («Ceretek») в соответствии с руководством для метки лейкоцитов корпорации «Nucomed Amersham» (Великобритания), непосредственно перед их внутрикоронарным введением. Жизнеспособность меченых МККМ оценивали при помощи витального красителя – трипанового синего. Сцинтиграфическую индикацию распределения меченых МККМ в организме пациента проводили в планарном режиме через 30 мин, 2,5 ч и 24 ч после их введения.

Кроме общеклинического обследования, определяли размер инфаркта миокарда методом подсчета индекса *QRS* в 12 стандартных отведениях ЭКГ [23]. Через 3 и 6 мес после выписки из стационара клиническое состояние и течение заболевания оценивали во время повторных осмотров пациентов. Толерантность к физическим нагрузкам определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы [4]. О качестве жизни судили по результатам теста с использованием Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН [18]. Иммуноферментным методом определяли содержание в сыворотке крови белка, связывающего жирные кислоты (маркер повреждения миокарда).

Эхокардиографию выполняли в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии и по стандартным методикам до трансплантации клеток [19], а также через 3 и 6 мес после лечения на ультразвуковой системе «VIVID 7, GE».

Всем больным выполнено суточное мониторирование ЭКГ до лечения и через 6 мес после него (Shiller, MT 100).

Влияние клеточной кардиомиопластики на миокардиальную перфузию оценивали методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с хлоридом таллия-199 (^{199}Tl). Нагрузочный тест с аденозином выполняли через 1–2 недели, а также через 6 мес после клеточной кардиомиопластики. Сцинтиграфические исследования были выполнены на гамма-

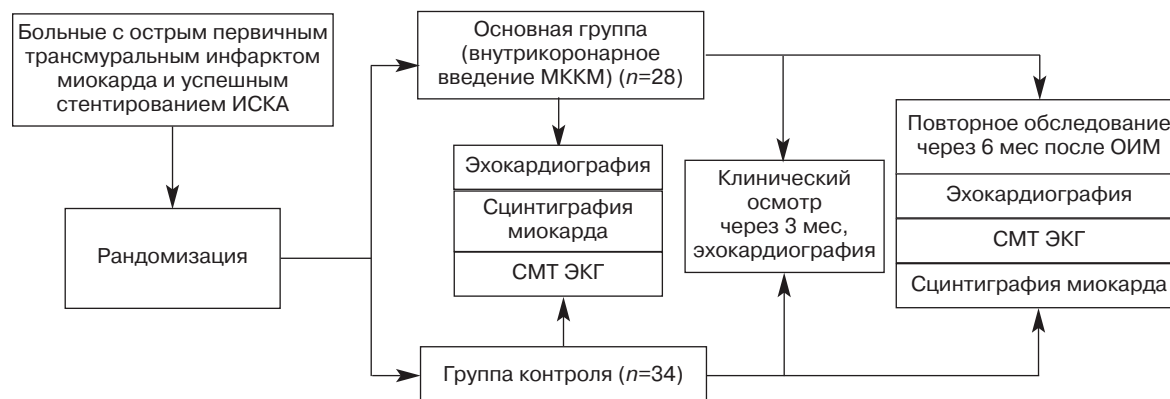


Рис. 1. Схема исследования.

камере «Омега-500» («Technicare», США—Германия). Регистрация изображений и обработка томограмм проводились с помощью компьютерной системы «Сцинти» производства НПО «Гелмос» (Россия).

Схема исследования представлена на рисунке 1. Следует отметить, что по параметрам, определяющим ближайший и отдаленный прогноз заболевания, в целом группы пациентов были сопоставимы (см. табл. 1).

Все процедуры, связанные с протоколом исследования, переносились хорошо, осложнений не зарегистрировано ни во время забора аспирата костного мозга, ни во время введения аутологичных МККМ в инфарктсвязанные коронарные артерии и после него.

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows. 6,0». Во всех процедурах статистического анализа данных различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$ [5].

Результаты

Период наблюдения за больными обеих групп составил 6 месяцев. При проведении анализа достоверных различий между группами по частоте летальных исходов, повторных ИМ, рестеноза ИСКА, злокачественных аритмий, по функциональному классу ХСН, качеству жизни, толерантности к физическим нагрузкам в течение 6 месяцев после ОИМ выявлено не было (табл. 2). По содержанию белка,

Таблица 2

Клинические события в течение 6 месяцев после ИМ ($M \pm SD$), n (%)

Конечная точка	Основная группа	Контрольная группа	p
Смерть	2 (7)	0	нд
Повторный ИМ	2 (8)	2 (6)	нд
Нестабильная стенокардия	3 (12)	2 (6)	нд
Стабильная стенокардия	11(42)	12 (38)	нд
Рестеноз ИСКА	4 (33) $n=12$	7 (32) $n=22$	нд
Злокачественные аритмии	3 (12)	1 (3)	нд
ХСН 6 мес, ФК I/II/III/IV	21 (81)/4 (15)/1 (4)/–	27 (84)/3 (9)/2 (6)/–	нд
Тест 6-мин ходьбы через 6 мес, м	543±119	569±145	нд
Качество жизни через 6 мес, баллы	26±21	17±14	нд

связывающего жирные кислоты, в плазме крови после интервенционных вмешательств различий между группами также не отмечено.

Различий в жизнеспособности между мечеными ^{99m}Tc -НМРАО и немечеными МККМ выявлено не было, она составляла в среднем $96\pm 4\%$. Внутрикоронарное введение взвеси клеток обеспечивало их фиксацию в миокарде больных: 7,8% ($9,4\times 10^6$) клеток через 30 минут, 6,8% ($8,2\times 10^6$ клеток) через 2,5 ч и 3,2% ($3,8\times 10^6$ клеток) через 24 ч после введения (рис. 2). Надо отметить, что чем раньше от начала ОИМ выполнялся перенос клеток в миокард, тем в большем количестве клетки фиксировались в нем. Введение МККМ на 7-е сутки болезни приводило к фиксации 14% клеток в миокарде больного через 30 мин после лечения, тогда как при трансплантации клеток через 5 недель по-

сле ОИМ этот показатель соответствовал 1,5% клеток.

Особенности экстракардиального распределения МККМ, не адгезированных в миокарде, представлены в таблице 3, из которой следует, что наибольшее количество меченных ^{99m}Tc -НМРАО клеток после интракоронарного введения мигрирует из кровяного русла в печень ($29,3\pm 4,2\%$ через 30 минут после введения). Внутривеночный пул остается максимальным на протяжении всего исследования. С течением времени часть клеток перераспределялась в селезенку ($14,1\pm 2,1\%$ через 2,5 ч после введения). В 90% случаев наблюдали повышенную аккумуляцию меченых МККМ в месте пункции подвздошной кости ($7,2\pm 1,2\%$ через 24 ч после введения).

По результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда, выполненной на ранних сроках после эндоваскулярного лече-

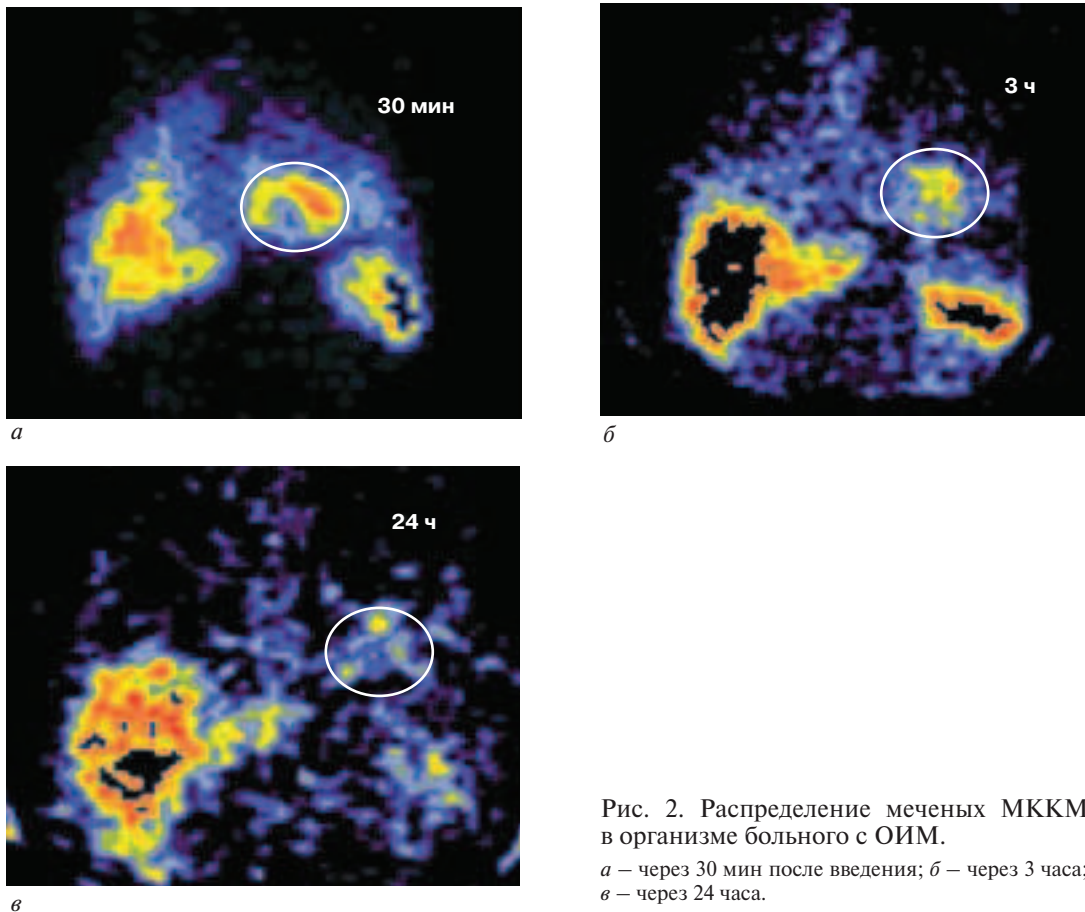


Рис. 2. Распределение меченых МККМ в организме больного с ОИМ.

a – через 30 мин после введения; *б* – через 3 часа; *в* – через 24 часа.

Таблица 3

Характер экстракардиального распределения меченых аутологических МККМ после интракоронарного введения

Время после введения	Интенсивность накопления ^{99m} Tc-НМРАО-мононуклеаров в органах (в % от общей активности)			
	легкие	печень	селезенка	костный мозг
30 мин	14,4±3,7	29,3±4,2	7,0±1,4	3,6±0,8
2,5 ч	9,6±1,5	25,5±3,8	14,1±2,1	4,6±1,1
24 ч	5,3±1,1	22,4±3,3	7,4±1,9	7,2±1,2

ния и клеточной трансплантации, стойкие дефекты фиксации таллия-199 обнаружены у всех обследованных пациентов. Их размер варьировал от 11,7 до 36,7% (средняя величина – 27,3±2,9%), а локализация соответствовала бассейну ИСКА. Сравнительный анализ результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда с таллием-199 показал, что величина стабильного дефекта перфузии миокарда у больных обеих групп к 6-му месяцу наблюдения уменьшается, однако у больных основной группы это происходит в большей степени (29±24% против 20±18%; $p=0,1$).

В основной и контрольной группах конечный диастолический индекс, исходно равный 61,3 и 54,1 соответственно ($p=0,12$), через 3 месяца составил 64,7 и 58,7 ($p=0,25$), через 6 месяцев – 66,2 и 58,8 соответственно ($p=0,2$); конечный систолический индекс, исходно равный 32,4 и 27,1 соответственно ($p=0,12$), через 3 месяца составил 32,7 и 29,7 ($p=0,43$), через 6 месяцев – 34,1 и 28,9 ($p=0,2$); фракция выброса ЛЖ, исходно равная 46,9 и 51,1% соответственно ($p=0,2$), через 3 месяца составила 51,1 и 51,6% ($p=0,9$), через 6 месяцев – 50,4 и 52,8% ($p=0,45$); анализ не выявил каких-либо различий между группами.

У больных основной группы несколько раньше происходило улучшение локальной сократимости ЛЖ, чем в контрольной группе, – через 3 месяца после острого ИМ (индекс нарушения локальной сократимости составил 1,4±0,34 против 1,7±0,34, соответственно; $p<0,05$), однако к 6 месяцу различие исчезало (1,4±0,35 против

1,6±0,4 соответственно, разница недостоверна).

Обсуждение

Поскольку все методики клеточной терапии в кардиологии призваны изменить процессы структурно-функциональной перестройки миокарда (ремоделирования сердца) и в конечном счете улучшить его функцию, все клеточные технологии в кардиологии объединяют термином «клеточная кардиомиопластика» [12]. Надо отметить, что прежде чем запланировать и выполнить эту работу, мы прошли через непростой период, с одной стороны, радужных надежд в связи с предполагаемыми перспективами в лечении ОИМ, и в то же время определенных сомнений в отношении этих перспектив. Будут ли МККМ при выбранных нами способах переноса и сроке болезни задерживаться в миокарде больного, и в каком количестве? Кроме того, будут ли МККМ дифференцироваться в кардиомиоциты и стимулировать неогенез, ведь известно, что не все, что хорошо в эксперименте, оказывается полезным в клинике.

Вместе с тем, несмотря на то что многие вопросы еще остаются открытыми, наступило время клинических исследований, которые позволят получить ответы на часть из них. Надо сказать, что появление собственно клеточной терапии значительно опередило экспериментальные исследовательские работы. Первые указания о применении метода клеточной терапии в клинике датируются 1912 г., тогда

немецкие врачи вводили взвесь клеток щитовидной железы детям, страдающим гипотиреозом [20].

Теоретической предпосылкой применения именно МККМ для нас, как и наших коллег, было то обстоятельство, что среди этих клеток имеются гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки [7, 20]. Из этих клеток наибольшим пролиферативным потенциалом и пластичностью обладают мезенхимальные стволовые клетки [7, 15]. Лимфоциты же, также представляющие МККМ, за счет своих морфогенетических свойств могут обеспечить восстановительную регуляцию регенерации поврежденного миокарда.

Одним из важных результатов исследования является доказательство проникновения (engrafting) МККМ в зону повреждения миокарда при их внутрикоронарном введении у больных с ОИМ. В качестве метки мы выбрали радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -НМРАО, который благодаря своим липофильным свойствам легко проникает через клеточную мембрану и достаточно прочно фиксируется в цитоплазме. В соответствии с нормальным распределением этот индикатор в сердце не накапливается, а неспецифическая аккумуляция РФП в миокарде, обусловленная обратным выходом ^{99m}Tc -НМРАО из лейкоцитов, исключается [3]. Фиксация меченых МККМ в сердце после интракоронарной инфузии была отмечена как на ранних сроках, так и через 24 ч после введения.

Механизмы, обеспечивающие трансэндотелиальную миграцию МККМ и дальнейшее их поступление в поврежденную сердечную мышцу у больных с ОИМ – хоуминг-эффект, окончательно не определены. Обсуждаются факторы, которые возникают в поврежденном миокарде в результате закономерной морфологической эволюции очага некроза. Предполагается, что в сроки трансплантации, выбранные нами, большинство вновь образующихся сосудов в зоне инфаркта миокарда полностью еще не сформированы, то есть

трансэндотелиальная миграция МККМ может происходить в результате наличия неполноценности базальной мембраны сосудов [20]. Кроме того, по нашему мнению, направленное поступление и фиксация клеток костного мозга в зоне инфаркта миокарда происходит под влиянием цитокинов, факторов роста, белков межклеточного матрикса, молекул адгезии – медиаторов репаративной стадии воспаления. Это приводит к описанному ранее увеличению количества плазматических клеток и малых лимфоцитов в процессе естественной эволюции зоны инфаркта миокарда [6].

Участие этих механизмов подтверждается и результатами нашей работы. Так, введение МККМ на 7-е сутки болезни приводило к существенно большему их проникновению в миокард, тогда как трансплантация через 5 недель после ОИМ, когда процессы воспаления завершаются, приводила к меньшей фиксации МККМ в миокарде. Более того, анализ экстракардиального распределения меченых МККМ выявил повышенное их накопление в месте пункции (повреждения, воспаления) гребня подвздошной кости. Следовательно, внутрикоронарное введение МККМ у больных с ОИМ на 7–21-е сутки болезни обеспечивает их проникновение и фиксацию в пораженном миокарде, является технически выполнимой и безопасной процедурой в условиях современной кардиологической клиники.

Анализ результатов функционального состояния миокарда левого желудочка дает основания предполагать, что трансплантация МККМ обеспечивает благоприятное воздействие на процессы восстановления перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка. Однако следует отметить, что по нашим данным этот эффект менее значителен, чем результаты ранее выполненных работ [15]. В то же время в изученной литературе мы не встретили работ, в которых убедительно доказан тот факт, что улучшение сократительной функции миокарда после трансплантации

МККМ происходит в результате кардиомиогенеза. Полученные нами данные показывают улучшение сократимости миокарда через 6 мес у больных обеих групп, что скорее всего свидетельствует о том, что этот процесс обусловлен нормализацией кровотока после стентирования ИСКА, которая и приводит к восстановлению функции, видимо, сохранившихся кардиомиоцитов, а не вызван участием в сокращении введенных клеток. Вместе с тем улучшение перфузии миокарда позволяет предположить наличие так называемого паракринного эффекта введенных клеток — все чаще обсуждаемого механизма действия данного вида терапии. По всей видимости, трансплантированные клетки вырабатывают факторы роста и сигнальные пептиды, которые стимулируют ангиогенез и создают условия для развития новых сосудов в зоне гибернированного и некротизированного миокарда.

Таким образом, проведенные нами клинические наблюдения свидетельствуют о том, что интракоронарная инфузия аутологичных МККМ больным после ОИМ не оказывает существенного влияния на сократительную функцию сердца, ФК ХСН, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных. Вместе с тем такой метод лечения не провоцирует злокачественных нарушений сердечного ритма и не усугубляет течение ИБС у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Литература

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда // Серд. недостат. — 2003. — № 4. — С. 168–173.
2. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Мацкеплишвили С. Т. и др. Первый опыт использования аутологичных клеток костного мозга при лечении сердечной недостаточности ишемического генеза и острого инфаркта миокарда // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 152–159.
3. Гватуа Н. А., Вайсман С. Г. Иммунологические сдвиги при инфаркте миокарда // Кардиология. — 1973. — № 11. — С. 140–148.
4. Гендлин Г. Е., Самсонова Е. В., Бухало О. В. Методики исследования качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью // Серд. недостат. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 44–54.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1999.
6. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // Серд. недостат. — 2003. — № 3. — С. 109–114.
7. Сухих Г. Т., Малайцев В. В., Богданова И. М., Дубровина И. В. Мезенхимальные стволовые клетки // Бюлл. exper. биол. и мед. — 2002. — № 133 (2). — С. 124–131.
8. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: методика, эффективность, защита миокарда. Методические рекомендации / Под ред. Р. С. Карпова. — Томск, 1999.
9. Шумаков В. И., Казаков Э. Н., Онищенко Н. А. и др. Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток для восстановления сократительной функции миокарда // Рос. кардиол. журн. — 2003. — № 5 (43). — С. 42–50.
10. Atkins B. Z., Hueman M. T., Meuchel J. et al. Cellular cardiomyoplasty improves diastolic properties of injured heart // J. Surg. Res. — 1999. — Vol. 85, № 2. — P. 234–242.
11. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow // Scand J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21 (Suppl. 97). — P. 77–89.
12. Kuettner H. Verimpfung an stelle der transplantation hochwertiger organe // Zentralblatt fur Chirurgie. — 1912. — Bd. 1. — S. 390–397.
13. Lange R. A., Hillis L. D. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 346. — P. 954–955.
14. Lincoff A. M., Topol E. J. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // Circulation. — 1993. — Vol. 88, № 3. — P. 1361–1374.
15. Neirinckx R. D., Burke J. F., Harrison R. C. et al. The retention mechanism of technetium-99m HMPAO: intracellular reaction with glutathione // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1988. — Vol. 8 (Suppl.). — P. S4.
16. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium // Nature. — 2001. — Vol. 410. — P. 701–705.
17. Quaini F., Urbanek K., Beltrami A. P. et al. Chimerism of the transplanted heart // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 1. — P. 5–15.
18. Rector T. S., Tschumperlin L. K., Kubo S. H. et al. Use of the living with heart failure questionnaire to ascertain patients perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death // J. Card. Fail. — 1995. — Vol. 1, № 3. — P. 201–206.
19. Schiller N. B., Shah P. M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr. — 1989. — Vol. 2. — P. 358–368.

20. *Strauer B. E., Kornowski R.* Stem cell therapy in perspective // *Circulation*. — 2003. — Vol. 25. — P. 929–934.
21. *Teerlink J. R., Goldhaber S. Z., Pfeffer M. A.* An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure // *Amer. Heart J.* — 1991. — Vol. 121. — P. 1852–1853.
22. *Topol E. J.* Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 1905–1914.
23. *Wagner G., Freye C., Palmari S.* et al. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement // *Circulation*. — 1982. — Vol. 65. — P. 342–347.
24. *Zannad F., Briancon S., Juilliere Y.* et al. Incidence, clinical and etiological features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 734–742.

Поступила 22.02.2007

© М. В. АБРАМЯН, 2007

УДК 616.13-004.6:615.84

Возможности липафереза в комплексном лечении атеросклероза

М. В. Абрамян

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Лечение атеросклероза, являющегося причиной сердечно-сосудистых катастроф, — одна из приоритетных задач современной медицины в связи с его высокой распространенностью и ассоциированной с ним летальностью. Быстрое прогрессирование сосудистых осложнений вызывает необходимость постоянной и часто комбинированной гиполипидемической терапии с привлечением экстракорпоральных методов лечения, отличительной чертой которых должно быть быстрое и эффективное выведение из организма атерогенных субстанций. Все методики селективного липафереза направлены на лечение и профилактику осложнений атеросклероза, и многие исследования подтвердили их клиническую эффективность.

Ключевые слова: селективный липаферез, дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

По современным представлениям, атеросклероз является сложным системным патологическим процессом, ведущим к сужению и в конечном счете к облитерации кровеносных сосудов, нарушениям кровообращения, тромботическим осложнениям, тканевой ишемии и некрозу. Атеросклероз — непрерывно прогрессирующий и генерализованный процесс, в развитии которого ведущую этиологическую роль играют нарушения липидного гомеостаза [3, 6, 8].

По оценке ВОЗ, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире составляет 48–56%. В настоящее время в России лидирующее место в общей смерт-

ности также занимает смертность от ССЗ, преимущественно связанных с прогрессированием и осложнениями атеросклероза. От ССЗ в России ежегодно умирают 1,3–1,5 миллиона человек (примерно 800 человек на 100 тыс. населения), причем основная доля приходится на ишемическую болезнь сердца (51%) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) (27%), что обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Эти показатели в нашей стране гораздо выше чем в развитых странах Европы, в США и Японии [4, 8, 17].

Лечение атеросклероза, обуславливающего высокий уровень сердечно-сосудис-