

УДК 616.127-005.8-003.93:576.3/.7.086.83

ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИИ

**Эстрин С.И., Сергиенко Н.В., Михайличенко В.Ю., Кравченко Т.В.,
Денисова Е.М.**

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
НАМН Украины», Донецк. E-mail: pancreas1978@mail.ru*

В работе проанализирован опыт интракоронарного введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) у пациентов с рефрактерной стенокардией. Диагноз рефрактерной стенокардии (РС) был установлен на основании клинической картины у пациентов, анамнезе, данных инвазивных и неинвазивных методов обследования. Все больные ранее перенесли реваскуляризирующие операции: 27 (60 %) — аортокоронарное шунтирование (АКШ), 12 (26,7 %) — стентирование коронарных артерий и 7 (15,6 %) — АКШ+стентирование. Аутологичные МСК вводили интракоронарно в дозе 50 млн клеток. При УЗДГ в 1 группе в течении всего исследования отмечалось снижение ФВ ЛЖ до $23,2 \pm 5,2$ %, во 2 группе отмечалось повышение ФВ с $31,2 \pm 7,1$ до $37,4 \pm 5,2$ % при $p < 0,05$ и к сроку 6 месяцев начинала снижаться. В данный период времени у пациентов снижались дозы применяемых препаратов, отмечалось усиление толерантности к физической нагрузке, подтверждаемая нами по тредмил-тесту. При картировании сердца на навигационной системе NOGA XR, мы отметили, что амплитуда униполярного сигнала после введения МСК увеличилась с 7,8-8,7 мВ до 9,0-9,4 мВ в передне-латеральной зоне и с 5,3-12,0 до 7,9-14,1 мВ в задне-септальной соответственно. Однако в передне-септальных отделах имелась тенденция к ухудшению: амплитуда электрического сигнала снизилась с 5,6 мВ до 4,7 мВ. Через 3 года при контрольном обследовании отмечается отрицательная динамика по сравнению с первоначальными результатами. Во всех отделах левого желудочка отмечается снижение амплитуды вплоть до формирования рубцовой ткани: в передне-латеральной зоне в до 4,2-4,9 мВ, задне-септальной до 7,7-7,9 мВ, передне-септальной до 3,7-5,9 мВ. В результате пилотной клинической работы, установлено, что при интракоронарном введении МСК повышается качество жизни пациентов, снижаются дозы применяемых лекарственных препаратов, возрастает фракция выброса левого желудочка, увеличивается толерантность сердца к физической нагрузке. К сожалению эффект трансплантации аутологичных МСК не длительный и в срок 2-3 года постепенно нивелируется, тем не менее возможно повторных введение клеток и возобновлять эффект клеточной кардиомиопластики.

Ключевые слова: рефрактерная стенокардия, интракоронарное введение, клеточная кардиомиопластика.

Несмотря на развитие методов инвазивной реваскуляризации миокарда, появление новых медикаментозных препаратов для лечения ИБС, существует необходимость поиска новых способов лечения и профилактики развития осложнений [1,6]. Кле-

точная терапия — актуальное, современное направление в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным образом ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Терапия стволовыми клетками представляет

«биологическое шунтирование», позволяющее улучшить перфузию миокарда, глобальную сократимость, препятствуя процессам ремоделирования миокарда [1-4]. Современное достижение медицины позволяет использовать аутологичный клеточный трансплантат, что позволяет избежать вопросы биосовместимости, а также моральной и юридической стороны данного вида лечения. На сегодняшний день не определено какой наиболее лучший путь введения клеточного трансплантата, фенотип водимых клеток и их количество [5]. Поэтому возможности клеточной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности остаются малоизученными и нереализованными. Предшествующие экспериментальные исследования показали, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК) имеют способность дифференцироваться в кардиомиоциты *in vitro* и *in vivo*, индуцируя ангиогенез и восстанавливая поврежденную миокардиальную функцию, что позволило перейти к клиническому изучению данного вопроса [2-4].

Цель – оценить эффективность интракоронарного введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при рефрактерной стенокардии.

Материал и методы исследования

В основу клинической части диссертационной работы легли результаты обследования, лечения и динамического наблюдения за 30 пациентами с рефрактерной стенокардией, находящихся на стационарном лечении в отделении неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины» с 2007 по 2013 год. Исследования выполнялись при соблюдении международных правил биоэтики, предъявляемые международными организациями и ассоциациями, соответствует Хельсинской декларации Всемирной медицинской

ассоциации 2010 г. пересмотра. Нами было сформировано 3 групп по 15 человек в каждой: 1 группа – контрольная – пациенты получали только медикаментозную терапию; 2 группа – выполняли системное интракоронарное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Диагноз рефрактерной стенокардии (РС) был установлен на основании клинической картины у пациентов, анамнезе, данных инвазивных и неинвазивных методов обследования. По классификации NYHA (Нью-Йоркской ассоциации сердца), все пациенты были отнесены к II-IV функциональному классу ХСН. Все больные ранее перенесли реваскуляризирующие операции: 27 (60 %) – аортокоронарное шунтирование (АКШ), 12 (26,7 %) – стентирование коронарных артерий и 7 (15,6 %) – АКШ+стентирование. Продолжительность заболевания у пациентов составила от 7 до 15 лет, в среднем $7,42 \pm 3,8$. Следует отметить, что все пациенты получали медикаментозную терапию. Основными жалобами у больных были: загрудинная боль – у 100 % пациентов, одышка – 94,7 %, быстрая утомляемость – 77,3 %, учащенное сердцебиение – 69,3 %, гепатомегалия – 49,3 % и кашель у 49,3 %.

Мезенхимальные аутологичные стволовые клетки костного мозга получали по стандартной методике в лаборатории клеточного и тканевого культивирования ИНВХ НАМН Украины [2,3]. МСК в группе с внутривенным системным введением вводили в дозе 10 млн. В 3 группе при интракоронарном введении, всем пациентам до операции выполняли селективную коронарографию на ангиографических установках «Angioscop D» фирмы Siemens (Германия) и «Integris – 3000» фирмы Phillips (Голландия) под местной анестезией (20 мл 0,5 % раствора новокаина) по методу M. Jadcinski с введением катетера путем

Исходная клиническая характеристика пациентов с РС

Параметр		1 группа		2 группа	
		Абс.	%	Абс.	%
Количество ИМ	1	6	40	5	33,3
	2	4	26,7	7	46,7
Синусовый ритм		13	86,7	13	86,7
Наджелудочковые экстрасистолы		5	33,3	4	26,7
Желудочковые экстрасистолы		3	20	3	20
Аневризма ЛЖ		4	26,7	3	20
Средняя ФВ ЛЖ, %		28,4 ± 7,2		31,2 ± 7,1	
Время от исходного ИМ, годы		2,9 ± 1,5		2,3 ± 1,8	

Примечание. Различий в клинических характеристиках исследуемых групп не было ($p > 0,05$).

чрескожной пункции бедренной артерии по S. Seldinger и затем при подведении катетера в устье коронарных сосудов вводили трансплантат в дозе 10 млн. клеток. В дальнейшем через 1,3 и 6 месяцев оценивали эффективность выполненной операции по данным УЗДГ, качество жизни по Миннесотскому опроснику. До, вовремя и после трансплантации МСК проводили электромеханическое картирование сердца на навигационной системе

данных результатов экспериментального исследования проводили на компьютере Pentium V Core Due 2 с помощью лицензионного пакета программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W), что позволило использовать его даже при небольшой выборке ($n < 30$).

Результаты и их обсуждение

В исследовании принимали участие пациенты с

мультифокальным поражением коронарных сосудов, имеющих как правило в анамнезе инфаркт миокарда (табл.1), у части пациентов была сформирована постинфарктная аневризма левого желудочка, имелись определенные нарушения ритма сердца в виде наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, фракция выброса была в среднем $29,8 \pm 5,7 \%$.

При контрольном обследовании у всех пациентов отмечалось

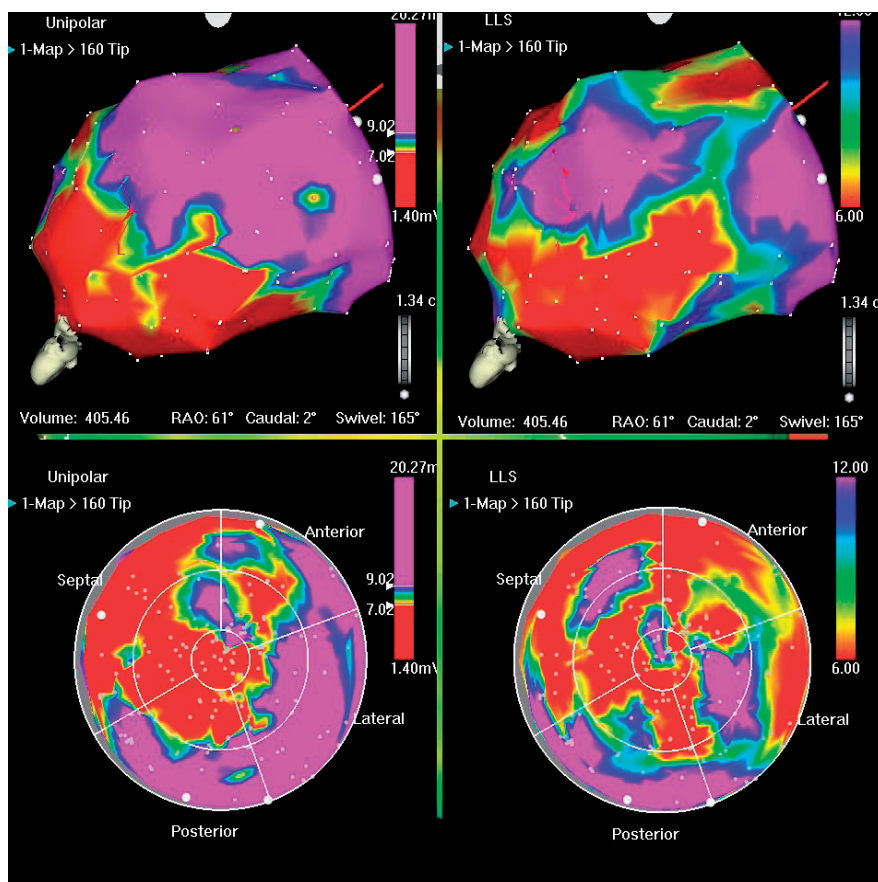


Рис. 1. В передних и базально-латеральных сегментах ЛЖ определяются зоны гибернации.

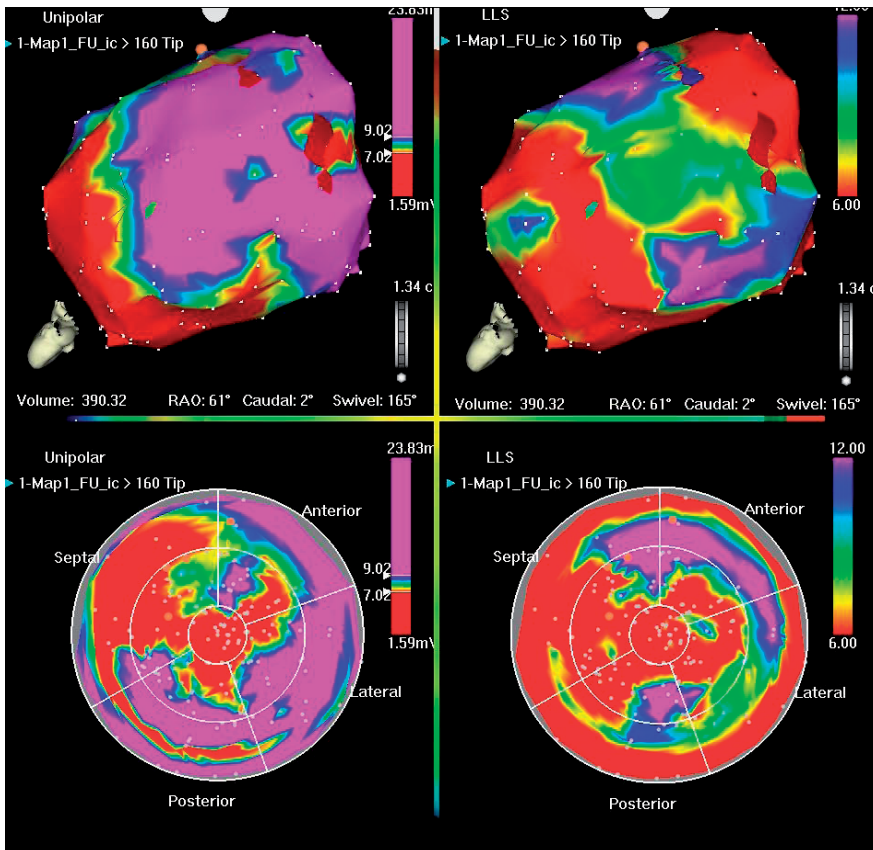


Рис. 2. Через 6 месяцев отмечалась положительная динамика в передне-латеральных и задне-септальных сегментах.

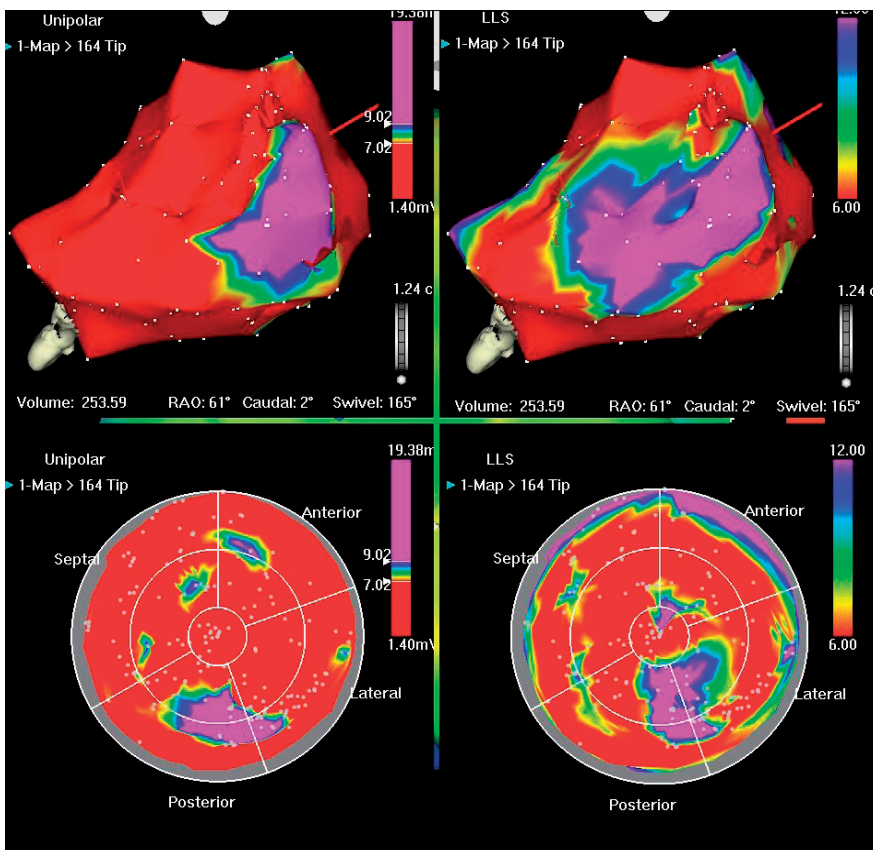


Рис. 3. При картировании через 3 года после терапии отмечается отрицательная динамика.

клиническое улучшение, что выразилось в повышении качества жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), снижении степени сердечной недостаточности по классификации NYHA и повышении толерантности к физической нагрузке при проведении тредмил-теста. При этом максимальный эффект развивался через 1 месяц и удерживался на протяжении 3-4 месяцев.

При УЗДГ в 1 группе в течении всего исследования отмечалось снижение ФВ ЛЖ до $23,2 \pm 5,2 \%$, во 2 группе отмечалось повышение ФВ с $31,2 \pm 7,1$ до $37,4 \pm 5,2 \%$ при $p < 0,05$ и к сроку 6 месяцев начинала снижаться, в сроки 6 месяцев ФВ ЛЖ была несколько меньше чем во 2 группе и также после 1 года снижалась до первоначальных данных. В данный период времени у пациентов снижались дозы применяемых препаратов, отмечалось усиление толерантности к физической на-

грузке, подтверждаемая нами по тредмил-тесту.

Как клинический пример, мы решили продемонстрировать, электро-механическое картирование сердца у пациента с рефрактерной стенокардией (рис. 1) до лечения, через 6 месяцев после введения ему 50 млн. аутологичных МСК (рис. 2) и через 3 года после введения (рис. 3).

Следует отметить, что амплитуда униполярного сигнала после введения МСК увеличилась с 7,8-8,7 мВ до 9,0-9,4 мВ в передне-латеральной зоне и с 5,3-12,0 до 7,9-14,1 мВ в задне-септальной соответственно. Однако в передне-септальных отделах имелась тенденция к ухудшению: амплитуда электрического сигнала снизилась с 5,6 мВ до 4,7 мВ. Через 3 года при контрольном обследовании отмечается отрицательная динамика по сравнению с первоначальными результатами. Во всех отделах левого желудочка отмечается снижение амплитуды вплоть до формирования рубцовой ткани: в передне-латеральной зоне в до 4,2-4,9 мВ, задне-септальной до 7,7-7,9 мВ, передне-септальной до 3,7-5,9 мВ.

Выводы

В результате пилотной клинической работы, установлено, что при интракоронарном введении МСК повышается качество жизни пациентов, снижаются дозы применяемых лекарственных препаратов, возрастает фракция выброса левого желудочка, увеличивается толерантность сердца к физической нагрузке. Эффективность терапии подтверждается результатами электро-механического картирования на навигационной системе NOGA XR, что отражается в срок 6 месяцев – повышения амплитуды униполярного сигнала на 3 мВ. К сожалению эффект трансплантации аутологичных МСК не длительный и в срок 2-3 года постепенно нивелируется, тем не ме-

нее возможно повторных введение клеток и возобновлять эффект клеточной кардиомиопластики.

Литература

1. Ибрагимов О.Р. Клеточная терапия в лечении болезней системы кровообращения (литературный обзор) / О.Р. Ибрагимов // Вестник Сургут. Университета. Медицина.-2011.-№2.-С.15-30.
2. Михайличенко В. Ю. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении инфаркта миокарда: перспективы ангиогенеза и регенерации / В. Ю. Михайличенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 102-105.
3. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в кардиологии и травматологии / В. К. Гринь, А. А. Штутин, В. Ю. Михайличенко, А. Г. Попандупуло, С. И. Эстрин, Е. М. Денисова, В. М. Оксимец, Т. В. Кравченко, В. Г. Климовицкий // Журнал НАМН Украины. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 67-75.
4. Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда / В.И. Шумаков, Э.Н. Казаков, Н.А. Онищенко и др.// Российский кардиологический журнал. -2003.-№5.-С.42-50.
5. Клеточная терапия патологии миокарда (обзор литературы) / А.Б. Белевитин, А.Э. Никитин, В.Н. Цыган и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии.-2010.-№2.-С.194-200.
6. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Сергиенко, А.Е. Семенова, В.П. Масенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2007.-Т.6.-№5.-С.12-17.

References

1. O.R. Ibragimov. Cell therapy in treatment of blood circulation system diseases (literature overview) / O.R. Ibragimov // Herald Surgut University Medicine.-2011.-№2.-P.15-30. [Рус.]
2. Mykhaylichenko V.I. Mesenchymal stem cells in treatment of myocardium infarction: angiogenesis and regeneration perspectives / V. I. Mykhaylichenko// Herald of Urgent and Recovery Medicine. — 2009.

- В. 10, № 1. — P. 102-105. [Rus.]
3. Application of autologous mesenchymal stem cells in cardiology and traumatology / V.K. Gryn, A.A. Shtutin, V.I. Mykhaylichenko, A.G. Popandopulo, S.I. Estrin, Y.M. Denisova, V.M. Oximets, T.V. Kravchenko, V.G. Klimovitskiy// Magazine of NAMN of Ukraine — 2011.-В.17, № 1.-P.67-75. [Rus.]
 4. The first clinical application experience of bone marrow autologous mesenchymal stem cells for recovery of contractile myocardium function / V.I. Shumakov, E.N. Kazakov, N.A. Onishenko and colleagues/ / Russian Cardiology Magazine.-2003.-№5.-P.42-50. [Rus.]
 5. Cell therapy of myocardium pathology (literature overview) / A.B. Belevitin, A.E. Nikitin, V.N. Tsigan and colleagues. // Herald of Russian Military Medical Academy-2010.-№2.-P.194-200. [Rus.]
 6. Myocardium revascularization influence on dynamics of vessel endothelial and transforming growth factors in patients with ischemic heart disease / I.V.Sergienko, A.Y. Semyonova, V.P. Masenko and colleagues // Cardiovascular therapy and prophylactics-2007.-В.6.-№5.-P.12-17. [Rus.]

Резюме

ПЕРШИЙ КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ІНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ РЕФРАКТЕРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

*Естрін С.І., Сергієнко Н.В.,
Михайліченко В.Ю., Кравченко Т.В.,
Денісова О.М.*

У роботі проаналізований досвід інтракоронарного введення мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у пацієнтів з рефрактерною стенокардією. Діагноз рефрактерної стенокардії (РС) був встановлений на підставі клінічної картини у пацієнтів, анамнезі, даних інвазивних і неінвазивних методів обстеження. Усі хворі раніше перенесли ревазуляризуючі операції: 27 (60 %) — аортокоронарне шунтування (АКШ), 12 (26,7 %) — стентування коронарних артерій і 7 (15,6 %) — АКШ+стентування. Аутологічні МСК вводили інтракоронарно в дозі 50

млн. кліток. При УЗДГ в 1 групі в плині всього дослідження відзначалося зниження ФВ ЛШ до $23,2 \pm 5,2$ %, в 2 групі відзначалося підвищення ФВ із $31,2 \pm 7,1$ до $37,4 \pm 5,2$ % при $p < 0,05$ і на термін 6 місяців починала знижуватися. У даний період часу в пацієнтів знижувалися дози застосовуваних препаратів, відзначалося посилення толерантності до фізичного навантаження, підтверджувана нами по тредміл-тесту. При картуванні серця на навігаційній системі NOGA XP, ми відзначили, що амплітуда уніполярного сигналу після введення МСК збільшилася з 7,8-8,7 мВ до 9,0-9,4 мВ у передні-латеральній зоні й з 5,3-12,0 до 7,9-14,1 мВ у задні-септальної відповідно. Однак у передні-септальних відділах була тенденція до погіршення: амплітуда електричного сигналу знизилася з 5,6 мВ до 4,7 мВ. Через 3 роки при контрольному обстеженні відзначається негативна динаміка в порівнянні з первісними результатами. У всіх відділах лівого шлуночка відзначається зниження амплітуди аж до формування рубцевої тканини: у передні-латеральній зоні в до 4,2-4,9 мВ, задні-септальній до 7,7-7,9 мВ, передні-септальній до 3,7-5,9 мВ. У результаті пілотної клінічної роботи, установлене, що при інтракоронарному введенні МСК підвищується якість життя пацієнтів, знижуються дози застосовуваних лікарських препаратів, зростає фракція викиду лівого шлуночка, збільшується толерантність серця до фізичного навантаження. На жаль ефект трансплантації аутологічних МСК не тривалий і в строк 2-3 року поступово нівелюється, проте можливо повторних введення кліток і відновляти ефект клітинної кардіоміопластики.

Ключові слова: рефрактерна стенокардія, інтракоронарне введення, клітинна кардіоміопластика.

Summary

FIRST CLINICAL EXPERIENCE OF INTRACORONARY INTRADUCTION OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN REFRACTORY STENOCARDIA

Estrin S.I., Sergeenko N.V., Mikhailichenko V.Yu., Kravchenko T.V., Denisova E.M.

Purpose is to assess the effectiveness of intracoronary introduction of autologous mesenchymal stem cells (MSC) in refractory stenocardia.

Materials and methods. The basement of dissertation clinical part consists of examination, therapy and dynamic observation results of 30 in-patient treated patients with refractory angina in the department of urgent and recovery cardiosurgery in the State Institution "Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak, NAMS of Ukraine" during the period from 2007 till 2013 year. We formed two groups; each of them included 15 patients. In the first control group all the patients had only medicamental therapy; the second group received intracoronary introduction of autologous mesenchymal stem cells MSC. The diagnosis of refractory angina (RA) established basing of patients' clinical picture, anamnesis, and data of invasive and non-invasive study methods. According to the NYHA (New York Heart Association) Classification all the patients referred to the II-IV functional class of chronic heart failure (CHF). All diseased people earlier underwent revascular surgeries: 27 (60 %) had aortocoronary bypass surgery (ACB); 12 (26,7 %) implemented stents of coronary arteries and 7 (15,6 %) had ACB + stents. Disease duration in patients was from 7 till 15 years; on the average it was $7,42 \pm 3,8$. Notably all the patients got the medicamental therapy. The common patient complaints were: retrosternal pain in 100 % of patients; short breath in 94,7 %; rapid fatigability

in 77,3 %; palpitation in 69,3 %; hepatomegaly in 49,3 % and cough in 49,3 %.

Results and discussion. This study included the patients with multifocal lesion of coronary vessels that as a rule had myocardial infarction in anamnesis; some patients formed a postinfarction aneurism of the left ventricle, definite heart rhythm violations in form of supraventricular and ventricular extrasystole; ejection fraction at the average was $29,8 \pm 5,7$ %. In the first group by ultrasound imaging during the whole study was noticed a decrease of left ventricular ejection fraction till $23,2 \pm 5,2$ %; in the second group was also noticed ejection fraction increase from $31,2 \pm 7,1$ till $37,4 \pm 5,2$ % by $p < 0,05$ and it began decrease to the term of 6 months; by 12 months left ventricular ejection fraction was a little bit lower than in the second group, and it decreased also after the period of 12 months to the baseline rates. In this period of time the patients had decreased doses of given medical drugs, was noticed the tolerance strengthening to the physical exercise confirmed by us according to the treadmill test. As clinical example we decided to show electro-mechanic heart mapping in patient with refractory stenocardia before treatment, 6 months after the introduction of 50 million of autologous MSC and 3 years after the introduction.

It should be mentioned that the amplitude of unipolar signal after the MSC introduction increased from 7,8-8,7 mB to 9,0-9,4 mB in the front-lateral area and from 5,3-12,0 to 7,9-14,1 mB in posterior-septal correspondingly. However in the front-septal departments it was a tendency to worsening: electric signal amplitude decreased from 5,6 mB to 4,7 mB. In three years during the control observation it was noticed negative dynamics in comparison with the baseline results. In all left ventricular

departments was observed an amplitude decrease right up to the healing tissue formation: in the front-lateral zone up to 4,2-4,9 mB; in posterior-septal to 7,7-7,9 mB; in front-septal to 3,7-5,9 mB.

Conclusions. So, we have got the first experience of intracoronary introduction of autologous MSC in patients with refractory angina. It was established, that by intracoronary introduction the MSC have positive influence on the patients' quality of life, the doses of the given medical drugs decrease, increases the left ventricular ejection fraction, increases the heart tolerance to the physical exercise. The

therapy effectiveness is confirmed by the results of electro-mechanic heart mapping on the navigation system NOGA XP; that reflects an unipolar signal amplitude increase on 3 mB in a six month period. Unfortunately the transplantation effectiveness of autologous MSC is not prolonged and little by little smoothes over during the period of 2-3 years; never the less it is possible the recurrent cell introduction and recommencement of cell cardiomyoplasty effect.

Key words: *refractory stenocardia,*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.711-007.55-021.3:615.825

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КИНЕЗИОТЕЙПИРОВАНИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ

Аплевич В.М., Горша О.В.

*Детская городская поликлиника № 1. г. Одесса.
Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса.*

Представлены результаты пилотных исследований по возможности применения кинезиотейпирования для коррекции начальных стадий идиопатического сколиоза у детей. Отмечалась положительная динамика – отклонение позвоночника уменьшилось на 2-3 градуса по Коббу на фоне применения этапного тейпирования, что доказывает актуальность дальнейших разработок данной проблемы.

Ключевые слова: *сколиоз, восстановительное лечение, кинезиотейпирование.*

Актуальной проблемой ортопедии были и остаются деформации позвоночника, возникающие в детском и подростковом возрасте [1]. Этиологические факторы различны, но одно из первых мест, наряду с генетически детерминированными изменениями соединительной ткани, занимает недостаточный объем физической нагрузки или ее отсутствие [1, 2]. Проблема деформаций позвоночного столба стояла перед человечеством всю историю его существования и именно поэтому развитие способов лечения так дина-

мично, насыщенно и противоречиво, что представляет отдельный интерес, как отражение процесса формирования научных подходов в медицине. Трехплоскостная архитектоника позвоночника, сегментарное строение со сложным межсегментарным взаимодействием, характер содержимого позвоночного канала предьявляет особые требования и накладывает ряд ограничений на предлагаемые методы терапии [2-5].

Интересна история развития взглядов на лечение сколиотических