

УДК: 616.12-009.72:617-089:612.419

© С.И. Эстрин, 2013.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИИ

С.И. Эстрин

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк.

THE FIRST EXPERIENCE INTRACORONARY INTRODUCTION MESENCHYMAL STEM CELLS IN PATIENTS WITH REFRACTORY ANGINA

S.I. Estrin

SUMMARY

In the article the author analyses the clinical effectiveness of autologous stem cells transplantation by systemic intravenous and intracoronary introduction in patients with refractory angina. Purpose is to study the effectiveness of intracoronary introduction of mesenchymal stem cells (MSC) in refractory angina. It established, that by intravenous as well as 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. Taking into consideration the identical clinical efficacy of intracoronary and intravenous introduction methods as well as the procedure invasiveness by intracoronary introduction, the reasonability of the introduction method implementation is prejudiced.

ПЕРШИЙ ДОСВІД ІНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ РЕФРАКТЕРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

С.І. Естрін

РЕЗЮМЕ

У статті автором аналізується клінічна ефективність застосування трансплантації аутологічних стовбурних клітин шляхом системного внутрішньовенного й інтракоронарного введення у пацієнтів з рефрактерною стенокардією. Відзначена поліпшення якості життя пацієнтів, посилення толерантності до фізичного навантаження, зниження доз лікарських препаратів, а також підвищення фракції викиду лівого шлуночка. Установлений однаковий ефект від внутрішньовенного й інтракоронарного введення трансплантата, автор уважає, що найбільше доцільно використовувати внутрішньовенний шлях введення.

Ключевые слова: стволовые клетки, стенокардия, интракоронарное введение.

Эффективность применения клеточной кардиомиопластики зависит не только от оптимального вида клеточного трансплантата, сроков введения, но и от оптимального пути введения. В настоящее время выделяют: интравенозные [1], интракоронарные [2], трансмиокардиальные, трансэпикардиальные инъекции [3], катетерные трансэндокардиальные инъекции [4] и трансвенозное введение в коронарные вены [5].

Интракоронарный путь введения выполняется как правило при экстренных вмешательствах в момент острого инфаркта миокарда, когда необходимо ликвидировать непроходимость артерии путем тромболитика, ангиопластики и стентирования, либо во время планового стентирования [4]. В таком случае клеточный трансплантат попадает непосредственно в ишемизированную зону и далее реализуется двумя путями. Первый путь – стволовые клетки дифференцируются в кардиомиоциты и второй путь – они выделяют различные цитокины, которые индуцируют ангиогенез. Но применение интракоронарного введения стволовых клеток

имеет и свои отрицательные черты: во-первых, необходимость инвазии; во-вторых, по ряду исследований отмечено, что применение трансплантации СК во время стентирования приводит к прогрессирующему разрастанию неоинтимы в стенке не зависимо покрыт он лекарственными композитами или нет, что приводит к неудовлетворительным результатам в первые полгода послеоперационного периода. В литературе описываются так же случаи тромбоза и эмболии коронарной артерии во время введения трансплантата, при этом необходимо учитывать, что еще нет разработанной методики введения, а именно скорости введения, разведение или концентрация клеточного трансплантата, что существенно может повлиять на результаты данного вида введения [4,5]. Хотя в отличии от инъекционных видов введения СК, интракоронарный путь введения не вызывает нарушения ритма сердца.

Цель – изучить эффективность применения интракоронарного введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при рефрактерной стенокардии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу клинической части диссертационной работы легли результаты обследования, лечения и динамического наблюдения за 45 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 2010г. пересмотра. Нами было сформировано 3 групп по 15 человек в каждой: 1 группа – контрольная – пациенты получали только медикаментозную терапию; 2 группа – выполняли системное внутривенное введение аутологических мезенхимальных стволовых клеток (МСК); 3 группа – интракоронарное введение аутологических 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 [4,5]. 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 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 УЗИ, качество жизни по Миннесотскому опроснику. Статистическую обработку 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 $29,8 \pm 5,7\%$.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов с РС

Параметр		1 группа		2 группа		3 группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество ИМ	1	6	40	8	53,3	5	33,3
	2	4	26,7	4	26,7	7	46,7
Синусовый ритм		13	86,7	15	100	13	86,7
Наджелудочковые экстрасистолы		5	33,3	3	20	4	26,7
Желудочковые экстрасистолы		3	20	3	20	3	20
Аневризма ЛЖ		4	26,7	3	20	3	20
Средняя ФВ ЛЖ, %		$28,4 \pm 7,2$		$31,5 \pm 5,8$		$31,2 \pm 7,1$	
Время от исходного ИМ, годы		$2,9 \pm 1,5$		$3,2 \pm 2,4$		$2,3 \pm 1,8$	

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

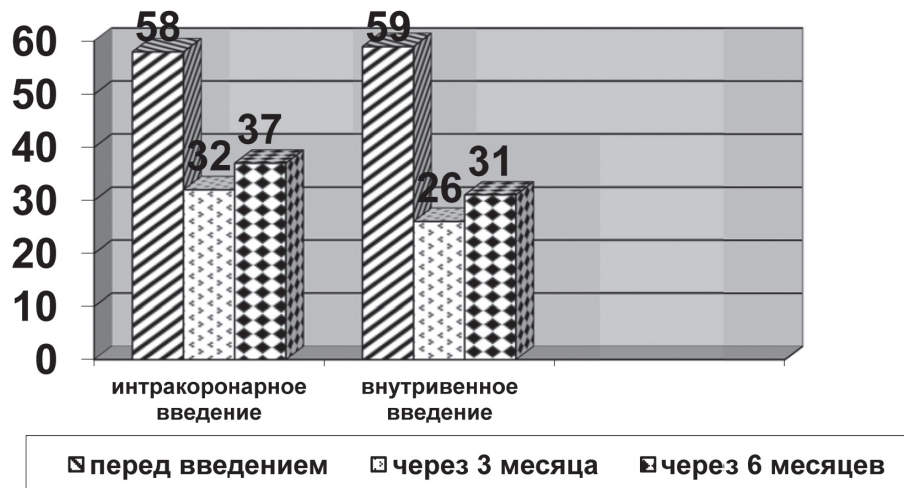


Рис.1. Динамика качества жизни по Миннесотскому опроснику.

При контрольном обследовании у всех пациентов отмечалось клиническое улучшение, что выражалось в повышении качества жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), снижении степени сердечной недостаточности по классификации NYHA и повышении толерантности к физнагрузке при проведении тредмил-теста. При этом максимальный эффект развивался через 1 месяц и удерживался на протяжении 3–4 месяцев (Рис.1).

При УЗДГ в 1 группе в течении всего исследования отмечалось снижение ФВ ЛЖ до $23,2 \pm 5,2\%$, во 2 группе наблюдалось повышение ФВ ЛЖ в 3 месячный срок с $31,5 \pm 5,8$ до $36,7 \pm 4,4\%$ при $p < 0,05$ и оставалась на достигнутом уровне до 6 месяцев, затем постепенно снижалась. В 3 группе также 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 6 месяцев снижалась до первоначальных данных. В данный период времени у пациентов снижались дозы применяемых препаратов, отмечалось усиление толерантности к физической нагрузке, подтверждаемая нами по тредмил-тесту.

ВЫВОДЫ

Итак, нами получен первый опыт интракоронарного введения аутологичных МСК у пациентов с рефрактерной стенокардией. Установлено, что как при внутривенном, так и интракоронарном введении МСК положительно влияют на качество жизни пациентов, снижаются дозы применяемых лекарственных препаратов, возрастает фракция выброса левого желудочка, увеличивается толе-

рантность сердца к физической нагрузке. Учитывая, одинаковую клиническую эффективность интракоронарного и внутривенного пути введения, а также инвазивность процедуры при интракоронарном введении, данный путь введения ставится под сомнение о целесообразности его применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution / I. M. Barbash, P. Chouraqui, J. Baron [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 7. – P. 863–868.
2. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial / S. Janssens, C. Dubois, J. Bogaert [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9505. – P. 113–121.
3. Perin E. C. Methods of stem cell delivery in cardiac diseases / E. C. Perin, J. López // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – Vol. 2006, № 3 (suppl 1). – S. 110–113.
4. 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.
5. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в кардиологии и травматологии / В. К. Гринь, А. А. Штугин, В. Ю. Михайличенко, А. Г. Попандопуло, 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.