

Сравнительная оценка интракоронарного и внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток при рефрактерной стенокардии

Эстрин С.И.

*ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН»
(Донецк)*

В статье приведена сравнительная оценка эффективности применения внутривенного и интракоронарного введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с рефрактерной стенокардией. Клеточная кардиомиопластика привела к улучшению качества жизни пациентов, усилению толерантности к физической нагрузке, снижению доз лекарственных препаратов, а также к повышению фракции выброса левого желудочка. Установлен одинаковый лечебный эффект от внутривенного и интракоронарного введения трансплантата.

Ключевые слова: *рефрактерная стенокардия, мезенхимальные стволовые клетки, интракоронарное и внутривенное введение.*

Несмотря на большой арсенал медикаментозных препаратов и хирургических вмешательств, применяемых при рефрактерной стенокардии, результаты лечения данной патологии оставляют желать лучшего, что потенцирует ученых к поиску новых альтернативных методов коррекции ишемии миокарда. Клеточная терапия — новый метод лечения заболеваний, связанных с необратимой гибелью клеточных элементов. В основе этого метода лежит трансплантация различного клеточного материала (эмбриональных стволовых клеток, аутологичных и аллогенных стволовых клеток взрослого организма, фетальных прогениторных клеток) разными способами: внутривенно, в сосуды, питающие орган-мишень, или интраорганно [1, 2, 3].

Цель — провести сравнительную оценку интракоронарного и внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при рефрактерной стенокардии (РС).

Материал и методы исследования. В основу клинической части работы легли результаты обследования, лечения и динамического наблюдения за 45 пациентами с рефрактерной стенокардией, находившимися на стационарном лечении в отделении неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН» с 2007 по 2013 год. Исследования выполнялись при соблюдении международных правил биоэтики, предъявляемых международными организациями и ассоциациями, и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2010 г. пересмотра. Нами было сформировано 3 группы по 15 человек в каждой. Группа 1 — контрольная: пациенты получали только медикаментозную терапию. Группа 2: выполняли системное внутривенное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Группа 3: интракоронарное введение аутологичных МСК.

Диагноз рефрактерной стенокардии (РС) был установлен на основании клинической картины, данных анамнеза, а также инвазивных и неинвазивных методов обследования больных. 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 – в 100% наблюдений, одышка – в 94,7%, быстрая утомляемость – в 77,3%, учащенное сердцебиение – в 69,3%, гепатомегалия – в 49,3%, кашель отмечался у 49,3% пациентов.

Мезенхимальные аутологичные стволовые клетки костного мозга получали по стандартной методике в лаборатории клеточного и тканевого культивирования ИНВХ НАМН [2, 3]. В группе с внутривенным системным введением МСК вводили в дозе 10 млн. В группе 3 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. Jadcins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по S. Seldinger. Затем после вхождения катетера в устья 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. 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), позволяющий адекватно оценить данные даже при небольшой выборке (n<30).

Результаты и их обсуждение. В исследовании принимали участие пациенты с мультифокальным поражением коронарных сосудов, имеющие, 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		

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

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 проявлялся через 1 месяц и удерживался на протяжении 3–4 месяцев.

При УЗДГ в групі 1 в течение всего исследования отмечалось снижение ФВ ЛЖ до $23,2 \pm 5,2\%$. В группе 2 наблюдалось повышение ФВ ЛЖ в 3-месячный срок с $31,5 \pm 5,8$ до $36,7 \pm 4,4\%$ при $rV\dot{B}0,05$, ФВ ЛЖ оставалась на достигнутом уровне до 6 месяцев, затем постепенно снижалась. В группе 3 также отмечалось повышение ФВ с $31,2 \pm 7,1$ до $37,4 \pm 5,2\%$ при $rV\dot{B}0,05$ за 3 месяца, в дальнейшем ФВ ЛЖ снижалась к сроку 6 месяцев и была несколько меньше, чем во 2 группе. После 6 месяцев наблюдения ФВ больных группы 3 снижалась до первоначальных данных, при этом пациентам уменьшали дозы применяемых препаратов, т.к. у них отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке, подтверждаемое нами по тредмил-тесту.

Выводы. В результате пилотной клинической работы установлено, что при внутривенном и интракоронарном введении МСК повышается качество жизни пациентов, снижаются дозы применяемых лекарственных препаратов, фракция выброса левого желудочка повышается лишь вначале, а затем снижается, увеличивается толерантность сердца к физической нагрузке. Таким образом, интракоронарный и внутривенный пути введения МСК имеют одинаковую клиническую эффективность, однако первый из них является инвазивной процедурой, и это ставит под сомнение целесообразность его применения.

Література

1. Кругляков П. В. Клеточная терапия инфаркта миокарда / П. В. Кругляков, И. Б. Соколова, Д. Г. Полицева // Цитология. — 2008. — Т. 5. — № 6. — С. 521–528.
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. 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.

Порівняльна оцінка інтракоронарного та внутрішньовенного введення мезенхімальних стовбурових клітин при рефрактерній стенокардії

Естрін С.І.

У статті наведена порівняльна оцінка ефективності застосування внутрішньовенного та інтракоронарного введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин у пацієнтів із рефрактерною стенокардією. Клітинна кардіоміопластика приводить до підвищення якості життя пацієнтів, посилення толерантності до фізичного навантаження, зниження доз лікарських препаратів, а також підвищення фракції викиду лівого шлуночка. Встановлено однаковий лікувальний ефект від внутрішньовенного та інтракоронарного введення трансплантату.

Ключові слова: рефрактерна стенокардія, мезенхімальні стовбурові клітини, інтракоронарне та внутрішньовенне введення.

Comparative Assessment of Intracoronary and Intravenous Introduction of Mesenchymal Stem Cells in Refractory Angina Pectoris

Estrin S.I.

Comparative analysis of the autologous stem cells use by the intravenous and intracoronary injections in patients with refractory stenocardia. Cellular cardiomyoplasty leads to an increase of patients quality of life, improvement of physical load tolerance, daily dose decrease of medicaments, left ventricle ejection fraction increase. Effects of intravenous or intracoronary injections of mesenchymal autologous stem cells are identical.

Key words: refractory stenocardia, mesenchymal stem cells, intracoronary and intravenous injections.