

БИОТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.К. Гринь, С.И. Эстрин, Т.В. Кравченко, Е.М. Денисова, Н.В. Сергиенко, А.В. Филюк,
С.С. Вегуляр, Е.С. Акобиров, Е.К. Никифорова, И.Б. Поваляева

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

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк)

Одной из самых актуальных проблем современной кардиологии и кардиохирургии является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Использование биотехнологий может стать важным шагом в лечении таких пациентов. Обследованы 60 пациентов с ИБС, 15-ти из них выполнены инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга в зоны гибернированного миокарда, 15-и клетки введены внутривенно, 15-и выполнены «пустые» инъекции в зоны гибернированного миокарда, 15 принимали только медикаментозную терапию. Через 6 месяцев у всех пациентов отмечено повышение качества жизни, переносимости физических нагрузок, фракции выброса левого желудочка, уменьшение объема левого желудочка. Функциональный класс стенокардии не изменился. При контрольном картировании выявлено улучшение локальной сократимости и повышение амплитуды локальной электрограммы в местах инъекций клеток и у части пациентов после внутривенного введения клеточного материала. В группе «пустых» инъекций изменения были менее выраженными. Наихудшие результаты получены в группе медикаментозной терапии. Инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга могут быть использованы для лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, аутологичные стволовые клетки костного мозга, навигационная система Noga XR.*

Одной из самых актуальных проблем современной кардиологии и кардиохирургии являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемическая кардиомиопатия [1, 4]. Применение реваскуляризации достоверно уменьшает смертность, улучшает качество жизни среди этой категории больных, но не уменьшает первенство сердечно-сосудистой патологии в структуре заболеваемости и смертности [2]. Это обусловило необходимость разработки новых эффективных методов лечения ИБС, в т.ч. биотехнологий. Наиболее перспективным направлением является применение аутологичных стволовых клеток костного мозга (ауто-ССК) [3, 5]. Однако вопросы эффективности использования ауто-ССК в лечении ИБС и выбора оптимального способа доставки клеточного материала требуют дальнейшего изучения [6].

Цель работы – улучшить результаты лечения пациентов с ИБС, в т.ч. с ишемической кардиомиопатией, путем применения клеточной терапии.

Материалы и методы. С 2007 год по 2010 год в отделе неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «ИНВХ им. В.К.Гусака НАМНУ» обследовано и пролечено 60 пациентов с рефрактерной стенокардией (52 мужчины и 8 женщин) в возрасте от 46 до 70 лет (средний – $52,5 \pm 1,45$ года). Диагноз ИБС был верифицирован на основании клинической картины заболевания, данных неинвазивных и инвазивных методов исследования. Продолжительность заболевания составила от 7 до 14 лет (средняя – $7,36 \pm 3,32$). В

сроки от 1 года до 9 лет 56 пациентов перенесли инфаркт миокарда (в т.ч. у 18 сформировалась хроническая аневризма левого желудочка), 42 – реваскуляризацию миокарда (21 – аортокоронарное шунтирование (АКШ), 13 – стентирование, 8 – АКШ и стентирование) в период от 2 до 8 лет, у 2 ранее имплантирован кардиовертер-дефибриллятор в связи с пароксизмами желудочковой тахикардии.

Основными жалобами пациентов были загрудинные боли – 100%, одышка – 88,5%, быстрая утомляемость – 94,5%, учащенное сердцебиение – 60,4%, периферические отеки – 61,2%, кашель – 32,6%.

Функциональный класс (ФК) стенокардии у 8 пациентов – II, у 35 – III, у 17 – IV. Среди пациентов ФК по NYHA у 19 – IV, у 35 – III, у 6 – II.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию.

Все больные методом случайного выбора были разделены на четыре группы по 15 человек: 2 основные – в зависимости от способа введения ауто-ССК (1 гр. – трансэндомиокардиальные инъекции ауто-ССК, 2 гр. – внутривенное введение ауто-ССК) и 2 группы контроля (3 гр. – «пустые» трансэндомиокардиальные инъекции, 4 гр. – медикаментозная терапия). Группам 1 и 3 инъекции выполнялись с использованием навигационной системы Noga XR (Cordis, США). Всем пациентам для выявления зон гибернированного миокарда выполнено катетерное электромеханическое картирование левого желудочка с помощью системы Noga XR. Исходно между группами пациентов не выявлено достоверных статистических различий по контролируемым параметрам.

В 1-ой и 2-ой группах клеточность вводимой культуры ауто-ССК составила 50 млн.

Сроки наблюдения за пациентами составили 6 месяцев.

Результаты. В 1-ой и 2-ой группах выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение качества жизни (КЖ) по Миннесотскому опроснику (MLHFQ). В 1-ой гр. через 3 и 6 мес. показатель улучшился на 25 и 16 баллов соответственно, во 2-ой гр. – на 33 и 17 баллов, в 3-ей гр. – на 16 и 10 баллов. В 4-ой гр. за 3 месяца КЖ практически не изменилось, а через 6 месяцев ухудшилось на 6 баллов.

ФК стенокардии в 1-ой и 2-ой гр. через 3 и 6 месяцев после введения ауто-ССК достоверно не изменился ($p < 0,05$).

Уменьшение проявлений СН и снижение ФК по NYHA выявлено у пациентов 1 и 2 гр., при этом в 1 гр. эффект удерживался на протяжении 3–6 месяцев ($p < 0,05$), во 2 гр. – несколько меньше: 2–4 месяца ($p < 0,05$). Достоверно увеличилась толерантность к физическим нагрузкам в основных группах (1 и 2 гр.) по сравнению с группами контроля (3 и 4 гр.) ($p < 0,05$).

При анализе размеров левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдалось достоверное уменьшение объемов ЛЖ в 1 и 2 гр. (в среднем на $52,4 \pm 4,2$ мл) по сравнению с 3 и 4 гр.

В контрольных группах (3 и 4 гр.) выявлено умеренное увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с исходными значениями. Отличие средней ФВ ЛЖ в 1 и 2 гр. было достоверно значимым через 3 месяца после введения ауто-ССК, (показатель увеличился в среднем на $8,2 \pm 2,2\%$), а через 6 месяцев достоверная разница отмечена только в 1 группе.

Через 6 месяцев после проведенной терапии при контрольном картировании получены следующие результаты. В 1 гр. у 13 пациентов (86,6%) отмечена положительная динамика: в местах инъекций ауто-ССК зона гибернированного миокарда значительно уменьшилась или исчезла. На вольтажной униполярной карте увеличилась амплитуда электрограммы, что является свидетельством увеличения массы живого миокарда. На

механической карте увеличилась амплитуда движения. При этом у 8 пациентов (53,4%) отмечалось значительное улучшение. У 2 пациентов (13,3%) показатели остались без изменений. В 3 гр. по результатам контрольного картирования ЛЖ у всех пациентов отмечалась положительная динамика, при этом у 1 (2,2%) отмечено значительное улучшение. Во 2 гр. выявлена незначительная положительная динамика у 7 пациентов (46,7%), у 8 (53,3%) не произошло изменений по сравнению с исходным картированием.

На рис. Д1 (см. додаток (приложение)) приведен пример исходного и контрольного картирования пациента К. (60 лет) с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения ФК 3, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Состояние после АКШ-2 и МКШ в 2008 г. Окклюзия венозных шунтов. ХСН 2А ст. ФК III.

А. Вольтажная униполярная карта левого желудочка (слева). Распределение цветов на рис. Д1 (см. дод. (прил.)) соответствует амплитуде электрограммы, которая регистрируется кончиком катетера. Фиолетовый цвет – зона живого миокарда с амплитудой спайка более 9 мВ. Красный цвет – зона рубца (амплитуда спайка менее 7 мВ). Желтый, зеленый, синий цвета – промежуточная зона. Механическая карта (справа) отражает амплитуду движения стенки левого желудочка. Фиолетовая зона – хорошо сокращающийся миокард, красная зона – акинезия. Желтая, зеленая, синяя зоны – промежуточные. Зона, окрашенная на вольтажной карте фиолетовым или промежуточными цветами, а на механической карте красным цветом – гибернированный миокард (ограничена белой линией). Коричневые точки – инъекции ауто-ССК.

Б. Те же карты в тех же проекциях при контрольном картировании через 6 мес. В местах инъекций зона гибернированного миокарда исчезла, несколько уменьшилась зона рубца.

Выводы

1. Трансэндокардиальное и внутривенное введение ауто-ССК малоэффективно для лечения стенокардии и поэтому не может быть рекомендовано в качестве монотерапии.
2. Внутривенное и особенно трансэндокардиальное введение ауто-ССК эффективно для уменьшения проявлений ишемической кардиомиопатии, что выражается в достоверном увеличении ФВ ЛЖ, снижении конечного диастолического объема ЛЖ и повышении КЖ.
3. Эффект после однократного трансэндокардиального введения ауто-ССК применительно к увеличению насосной функции сердца, уменьшению КДО ЛЖ и повышению КЖ удерживается на протяжении 3–6 месяцев, после внутривенного введения несколько меньше – 2–4 месяца.
4. Ауто-ССК могут быть использованы в комбинированном лечении ИБС при наличии ишемической кардиомиопатии, особенно при невозможности прямой реваскуляризации.

Литература

1. Бокерия Л.А., Георгиев Г.П., Голухова Е.З. и др. Генные и клеточные технологии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Проблемы трансплантологии. – 2004. – Т.5. – №7. – С. 70–91.
2. Голухова Е.З., Какучая Т.Т. Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии: обзор рандомизированных исследований // Креативная кардиология. – 2007. – №1–2. – С. 55–74.

3. Abdel-Latif A., Bolli R., Tleyjeh L. et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair. A Systematic Review and Meta-analysis // Arch Intern Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 989–997.
4. Bartunek J., Bartunek J., Dimmeler S., Drexler H. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 1338–1340.
5. Kawamoto A., Losordo D. Endothelial progenitor cells for cardiovascular regeneration // Trends Cardiovasc Med. – 2008. – Vol. 18. – P. 7–33.
6. Theiss H., David R., Engelmann M., Earth A., et al. Circulation of CD34+ progenitor cell populations in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 1258–1264.

БІОТЕХНОЛОГІЇ В ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

В.К. Гринь, С.І. Естрин, Т.В. Кравченко, О.М. Денисова, Н.В. Сергієнко, А.В. Філюк, С.С. Вегуляр, Е.С. Акобіров, О.К. Никифорова, І.Б. Поваляєва

Однією з найважливіх проблем кардіології та кардохірургії є ішемічна хвороба серця (ІХС). Застосування біотехнологій може бути важливим кроком у лікуванні таких пацієнтів. Досліджено 60 пацієнтів з ІХС, 15-ом з яких виконані ін'єкції аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин у зони гібернованого міокарда, 15-ом клітини введені внутрішньовенно, 15-ом виконані «пусті» ін'єкції в зони гібернованого міокарда, 15 були лише на медикаментозній терапії. Через 6 місяців у всіх хворих констатовано покращення якості життя, толерантності до фізичних навантажень, підвищення фракції викиду лівого шлуночка, зменшення об'єму лівого шлуночка. Функціональний клас стенокардії не змінився. При контрольному картуванні виявлено покращення локальної скоротивості та підвищення амплітуди локальної електрограми в місцях ін'єкцій клітин та у частини хворих після внутрішньовенного введення клітинного матеріалу. У групі «пустих» ін'єкцій зміни були менш значними. Найгірші результати – у групі медикаментозної терапії. Таким чином, ін'єкції аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку можуть бути застосовані для лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, аутологічні стовбурові клітини кісткового мозку, навігаційна система Noga XP.*

BIOTECHNOLOGY USING FOR THE CURE OF ISCHEMIC HEART DIASEASE

V.K. Gryn, S.I. Estrin, T.V. Kravchenko, E.M. Denisova, N.V. Sergienko, A.V. Filyuk, S.S. Vegulyar, E.S. Akobirov, E.K. Nykyforova, I.B. Povalyaeva

The most actual problem of cardiology and cardiosurgery is ischemic heart disease (IHD). Biotechnology using for the cure of that patients is important. 60 consecutive patients with coronary artery disease underwent treatment: n=15 for injections the autologous bone marrow mesenchymal sells in zones of hibernation, n=15 for injections the sells i.v., n=15 for “empty” injections in zones of hibernation, n=15 for drugs therapy. The follow-ups were performed 6 months later. All of the patients for sells therapy have improved quality of life, exercises stress, ejection fraction, left ventricular volume, but not angina pectoris class. The control map for sells injections taken at 6 months showed the improvement of regional wall motion and unipolar voltage amplitudes of local electrogramms can easily be appreciated. The same changes were found in several patients with i.v. injections. In group of “empty” injections the result was less significant. The worst one was for the drug therapy patients. The injections of autologous bone marrow mesenchymal sells can be use for cure the patients with ischemic cardiomyopathy.

Key words: *ischemic heart disease, autologous bone marrow mesenchymal sells, navigation system Noga XP.*

ДОДАТОК (ПРИЛОЖЕНИЕ)

К статье БИОТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА,

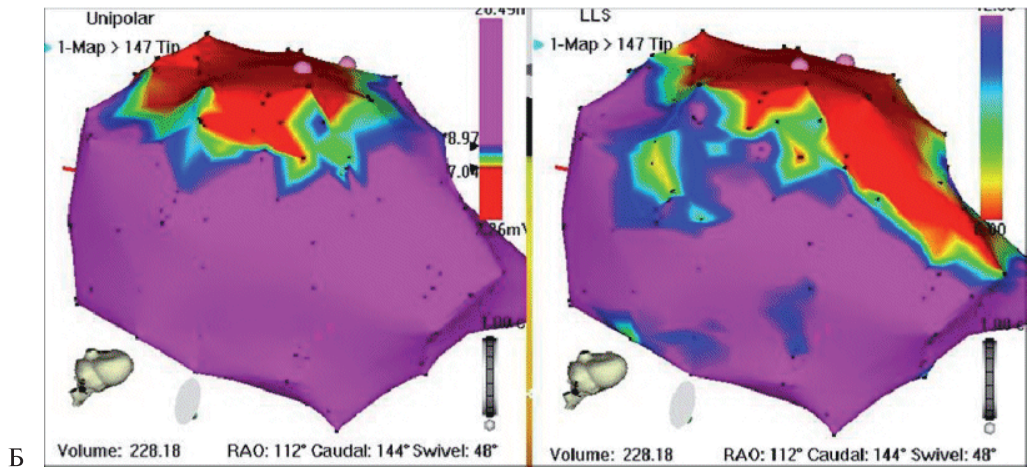
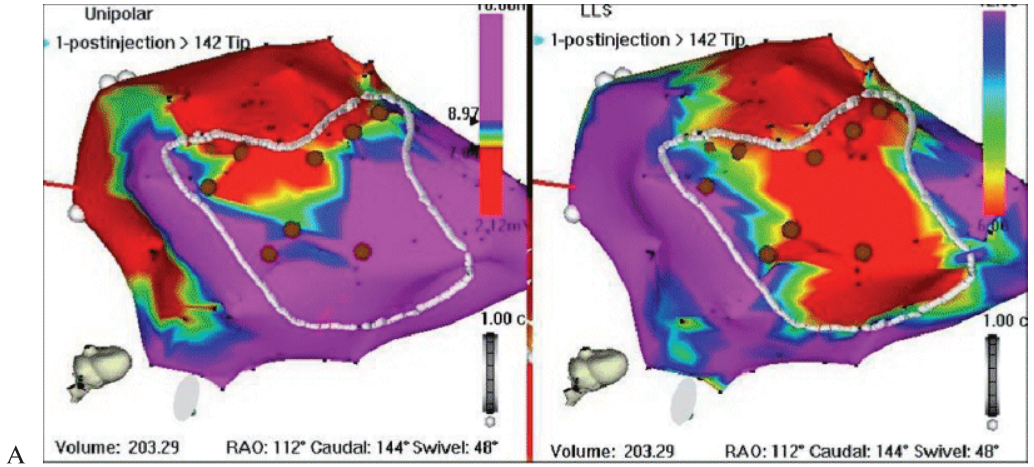


Рис. Д1. Результаты картирования пациента К., 60 лет