

УДК 613.13-089

А.А. Рунович, Т.Е. Курильская, Ю.И. Пивоваров, А.И. Квашин

**ОПЫТ 17-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ОККЛЮЗИИ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ В СОЧЕТАНИИ
С РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ**

ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Представлено собственное наблюдение за 17-летний период за больным с окклюзией ствола левой коронарной артерии, которому после успешного аортокоронарного шунтирования применялись различные методы вторичной профилактики стенозирующего атеросклероза. Показано, что возможности общепринятой тактики лечения ИБС могут быть расширены за счет применения (регенеративной) клеточной терапии.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, хирургическое лечение, клеточная терапия

**17-YEAR EXPERIENCE OF FOLLOW-UP OF A PATIENT AFTER THE SURGICAL
TREATMENT OF LEFT CORONARY ARTERY TRUNK OCCLUSION IN COMBINATION
WITH REGENERATIVE THERAPY**

A.A. Runovich, T.E. Kuril'skaya, Yu.I. Pivovarov, A.I. Kvashin

SC RRS ESSC SB RAMS (Irkutsk)

We present our own 17-year follow-up experience of a patient with the left coronary artery trunk occlusion who underwent the successful coronary artery bypass grafting with the following various methods of secondary prevention for the stricture forming atherosclerosis. It is shown that the potential of a routine IHD treatment may be added by the regenerative therapy.

Key words: coronary atherosclerosis, surgical treatment, cell therapy

Стенозы ствола левой коронарной артерии (ЛКА) встречаются у 8–13 % больных ИБС и представляют собой наиболее тяжелую группу пациентов стенозирующим коронарным атеросклерозом. Половина из них при консервативном лечении умирает к концу 2,5 летнего периода наблюдения [3, 7, 9, 11], пережившие этот срок инвалидизированы, имеют тяжелую стенокардию и прогрессирующую сердечную недостаточность [4].

Наиболее предпочтительным путем реваскуляризации миокарда при поражении ствола ЛКА является аортокоронарное шунтирование (АКШ). Не-

смотря на повышенную послеоперационную летальность при этом типе поражения коронарного русла [4, 12], дальнейшее течение отдаленного периода не значительно отличается от данного периода у лиц с другими локализациями стеноза и подчиняется определенным закономерностям [1, 8, 10]. Рецидив стенокардии может быть обусловлен как ограниченным ресурсом жизнеспособности аутовенозных шунтов, так и прогрессированием атеросклеротического процесса в коронарном русле [6]. Так, частота окклюзии шунтов к сосудам, стенозированным от 50 до 75 % диаметра в течение первого года составляет

24,2 %, а шунты к артериям со стенозом просвета от 75 до 99 % закрываются в 20,1 % случаев [2].

Через 5 лет после операции аутовенозные шунты менее зависимы от морфологических характеристик коронарных артерий, с которыми сформированы анастомозы. По мнению ряда авторов [2, 9] в отдаленном периоде большинство шунтов благодаря определенной перестройке обретают характерные для артериального русла свойства ауторегуляции сосудистого тонуса.

Между тем, возврат синдрома стенокардии у пациентов, перенесших АКШ, неизбежен, поскольку он определяется не суммой анатомических и технических обстоятельств, а непрерывным прогрессированием основного процесса, определяющего стенозирование коронарного русла — атеросклероза. Сроки возвращения коронарного синдрома после операции могут варьировать в зависимости от ряда факторов: исходная выраженность стенозов, длительность функционирования шунтов, недостаточное снижение ХС ЛПНП, высокий уровень ТГ, низкий уровень ХС ЛПВП, повышенное АД и пр., но общий вектор развития событий однонаправлен. Возникает необходимость к повторению уже единожды пройденной лечебной схемы: медикаментозное лечение, при возможности повторная операция на сосудах сердца и... ожидание очередного и неизбежного рецидива болезни.

Достигнутый своеобразный «предел» возможностей общепринятой тактики лечения ИБС, создал предпосылки к изысканию новых подходов в терапии этого заболевания и привел к созданию так называемой регенеративной терапии, сутью которой является индукция пролиферативного потенциала клеток поврежденного органа, в данном случае сердца и сосудов.

Одним из главных направлений регенеративной терапии является трансплантация стволовых клеток, которые наиболее эффективно активируют восстановительные (репаративные) процессы в органах и тканях.

Источником региональных стволовых клеток для лечения может быть эмбриональный, фетальный материал, гемопоэтические стволовые клетки костного мозга, пуповинной крови, плаценты.

Приводим историю болезни больного М. (1946 г. рожд.) с множественным поражением коронарного русла, включая окклюзию левой коронарной артерии (ЛКА), у которого осуществлялась длительная кардиопротективная поддержка с помощью подсадок органотипических суспензионных клеточных культур фетального происхождения.

В августе 1987 г., в возрасте 41 года, перенес Q-зубцовый передне-перегородочный инфаркт миокарда. В постинфарктном периоде сохранялась актуальная стенокардия III класса тяжести по Канадской классификации.

В декабре того же года по данным коронарографии выявлена окклюзия ствола левой коронарной артерии, критические стенозы правой коронарной артерии. Суммарное поражение коронар-

ного русла (по классификации Ю.С. Петросяна и Л.С. Зингермана) равнялось 77,9 %.

Тогда же, в декабре 1987 г. больному выполнено четырех-браншеевое аутовенозное шунтирование. Сформированы анастомозы к передней межжелудочковой артерии, I диагональной ветви передней межжелудочковой артерии, огибающей артерии, правой коронарной артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 6 месяцев пациент вернулся к труду в должности заместителя директора СПТУ.

Через 5 лет после АКШ, в марте 1992 г., при очередном контрольном обследовании, была выполнена коронарография: левая коронарная артерия окклюзирована на уровне ствола. Правая коронарная артерия окклюзирована во II сегменте. Визуализируются все шунты, сформированные в декабре 1987 г., кровоток по шунтам достаточный. Суммарное поражение коронарного русла увеличилось за счет окклюзии правой коронарной артерии во втором сегменте и составило 90,3 %, т.е. произошло прогрессирование стенозирующего процесса в коронарном бассейне.

При проведении ВЭМ-пробы пороговая нагрузка составила 75 ватт. Причиной прекращения пробы явилась сильная головная боль и головокружение. Изменений сегмента ST не выявлено. При РЭГ зарегистрирована асимметрия пульсового кровенаполнения, гипертонус мозговых артерий, признаки нарушения венозного оттока, преимущественно слева. Пациенту проведен курс эфферентной терапии, включающий 2 сеанса плазмафереза и один сеанс гемосорбции. Коронароактивной терапии пациент не получал в связи с отсутствием стенокардии в субъективном статусе. Таким образом, через 5 лет после АКШ в клиническом статусе на ведущее место вышла симптоматика церебрального атеросклероза, что было обусловлено, несомненно, прогрессированием полифокального атеросклеротического стенотического процесса.

В январе 1995 г., через 8 лет после АКШ, обратился по поводу возобновившихся загрудинных болей, клинический синдром соответствовал III функциональному классу стенокардии. Отчетливое ухудшение состояния наступило за три месяца до обращения. Вначале периода ухудшения в обычном порядке были назначены коронароактивные препараты, но достаточного терапевтического эффекта получено не было, напротив, несмотря на медикаментозную терапию, стала нарастать клиника хронической сердечной недостаточности. Принято решение о целесообразности проведения клеточной терапии (КТ), как дополнительного метода лечения.

Клеточный материал был инъецирован глубоко подкожно в переднюю брюшную стенку после предривительной внутрикожной анестезии мест проколов. Были введены органотипические клеточные культуры фетального сердца, легкого, плаценты.

При оценке субъективного и объективного статуса, осуществляемой через 1,5, 3, 6 и 12 месяцев после клеточной терапии, оказалось, что существенное улучшение в субъективном статусе па-

циент отметил в интервале от 1,5 до 6 месяцев. На протяжении этого периода пациент отмечал вначале облегченный характер болей, а затем уменьшение количества приступов в сутки, расширение объема бытовых физических нагрузок, прекращение одышки. Через 6 месяцев после проведения клеточной терапии (КТ) обратил внимание на полное восстановление физических возможностей. У больного практически полностью купировались явления дисциркуляции. Это выражалось в прекращении головокружения, нормализации сна, исчезновении головной боли; стала устойчивой походка, значительно улучшилось настроение, появился интерес к чтению, гармоничными стали отношения в семье.

В течение первых полутора месяцев после клеточной терапии пациент принял не более 10 таблеток (Сустака ф), затем произошла «самоотмена» лекарств, за исключением Аспирина и периодической самостоятельного приема Эссенциале на протяжении 1–2 недель. Через 12 месяцев от момента проведения КТ пациент по-прежнему практически не принимал коронароактивной терапии.

В этот период времени отмечал лишь повышенную метеочувствительность, что выража-

лось в дискомфорте в области сердца, но типичных приступов стенокардии не было, нитратами не пользовался. В объективном статусе впервые за весь период наблюдения зарегистрирована нормализация липидного спектра крови, восстановление противосвертывающего потенциала крови и заметное улучшение функции печени.

В таблицах 1–3 приводится изменение некоторых показателей в течение 12 месяцев после трансплантации.

В ноябре 1996 г., т.е. через 22 месяца после первой клеточной трансплантации, по собственной инициативе пациент обратился для проведения повторного курса клеточной терапии. Поводом для повторного обращения стало снижение общей работоспособности, утомляемость, одышка при физических нагрузках, метеолабильность, поэтому «с профилактической целью решил провести второй курс клеточной трансплантации».

В этот период времени пациент продолжал трудиться и работа была связана с постоянными эмоциональными и физическими перегрузками. Кроме того, необходимо отметить, что пациент проживает в сельской местности, где самостоятельно выполнял всю домашнюю работу, в полном

Таблица 1
Динамика показателей липидного спектра и биохимических параметров крови после 1 процедуры клеточной терапии

Параметры	Исходные данные	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Хс, ммоль/л	6,4	4,6	4,7	4,85
Хс ЛПВП, ммоль/л	0,9	1,03	1,3	1,02
Вязкость крови	2,3	1,8	1,6	2,2
Фибринолиз	10	16	17	8
Антитромбин III	70	73	100	100
Плазминоген	78	75	115	150

Таблица 2
Результаты антипиринового теста и оценки белково-синтетической функции печени

Параметры	Исходные данные	3 месяца	6 месяцев
Клиренс антипирина	30,8	30,5	38,2
T 1/2 антипирина	18,8	19,3	15,2
Эффективная концентрация альбумина	36,2	51,6	50,5
Общая концентрация альбумина	48,4	57,0	59,6

Таблица 3
Результаты радионуклидной гепатохолецистографии с ^{99m}Tc – HIDA

Параметры	Норма	Исходные данные	3 месяца
Время максимального накопления РФП в печени (Т _{макс} печ) (мин)	11–17	12	12
Время полувыведения РФП из печени (T 1/2 печ)	20–38	55,4	32,0
Время максимального накопления РФП в желчном пузыре (Т _{макс} жел п) (мин)	25–30	35,0	24,0
Время полувыведения РФП из желчного пузыря (T 1/2 жел. п.)	12–30	65,0	29,1
Время поступления РФП в кишечник	21–25	47,0	23,0

объеме справляясь со всеми бытовыми нагрузками сельского жителя.

Через 9 лет после АКШ и 2,5 года от начала клеточной терапии была выполнена очередная ККГ: при вентрикулографии ЛЖ в I-й косой проекции — полость ЛЖ дилатирована, зоны гипокинезии и акинезии по передней стенке. ЛКА окклюзирована на уровне ствола, периферического кровотока нет. ПКА — устье с неровными контурами, стеноз в 1-м сегменте с последующей окклюзией во 2-м сегменте, периферического кровотока нет. Шунтография: контрастируется 2 шунта. Первый в бассейне ПМЖА, анастомоз наложен на I Диагональную ветвь, через которую ретроградно заполняется окклюзированная часть ПМЖА. Второй шунт — в бассейне ПКА. Анастомоз наложен в области угла сердца, достаточно проходим, хорошо функционирует. Стеноз ЗМЖА более 75 %. **Заключение:** окклюзия ЛКА и ПКА. Функционирующие шунты в ПМЖА и ПКА. Правый тип коронарного кровообращения.

Первые три года наблюдения после клеточной терапии позволили отметить следующее: за это время был только один эпизод интеркуррентной патологии, непродолжительный эпизод респираторно-вирусной инфекции, практически не было обострения язвенной болезни ДПК, которые ранее имели четкий сезонный характер, не прогрессировали явления хронической церебральной недостаточности. Вместе с тем, эффект второй процедуры КТ пациент субъективно оценивал как менее выраженный и сам же объяснял это тем, что был «в лучшей форме» на момент второй процедуры, чем в январе 1995 г. Последующие три года пациент к врачам не обращался, т.к. «не нуждался в медицинской помощи».

В январе 2001 г., через 14 лет после АКШ, через 6 лет после первой КТ, проведен очередной контрольный осмотр. Особых претензий к своему состоянию пациент не предъявлял. Стенокардия соответственно не предъявлял. Лекарственными препаратами по-прежнему не пользовался, с бытовыми физическими нагрузками справлялся в полном объеме. При обследовании обнаружен нормальный уровень липидов крови и показателей коагулограммы. Толерантность к физической нагрузке сохранялась на уровне 100 ватт.

При проведении эмиссионной компьютерной томографии сердца с ^{99m}Tc-Технетрилом в этот период, обнаружены диффузно-очаговые изменения в передне-верхушечной области миокарда левого желудочка. Стойкие нарушения перфузии миокарда преимущественно в бассейне левой и правой коронарной артерии. В области передней стенки ЛЖ перфузия миокарда в некоторых сегментах была снижена до 32 %. В среднем уровень перфузии передней стенки ЛЖ составлял 49,7 %, а боковой стенки — 50,5 % (рис. 1а).

С января 2001 г. до июня 2004 г., т.е. на протяжении последующих трех лет, регулярно, один раз в год выполнялись повторные процедуры клеточной трансплантации. За этот период трижды, через 6 месяцев после очередного курса клеточной

трансплантации, выполнены повторные гаммасцинтиграфические исследования сердца. При этом анализировались не только уровни накопления РФП в 8 сегментах каждого из четырех отделов левого желудочка, но и характер распределения этого РФП в пяти горизонтальных и фронтосагиттальных срезах ЛЖ, в которых исходно определялся наименьший кровоток [5]. Такой расширенный анализ сцинтиграмм позволил более детально определить характер влияния клеточной трансплантации на перфузию миокарда ЛЖ.

По данным сцинтиграфии миокарда выявлено отчетливое улучшение кровотока в задней стенке ЛЖ в среднем на 12 %. Через год этот показатель в тех же сегментах увеличился еще на 19 %. Те же явления отмечались и в перегородке, но наиболее существенное увеличение уровня накопления РФП в этом отделе сердца (на 21 %) определялось при контрольной гаммасцинтиграфии в январе 2005 г. (рис. 1а), т.е. отмечается так называемый «накопительный эффект» улучшения перфузии миокарда при регулярном проведении клеточной терапии.

Несмотря на отсутствие заметной разницы средних показателей уровня накопления РФП в отделах ЛЖ, выявился ряд особенностей в изменении характера кровотока в исследуемых зонах миокарда. На рис. 1б видно, что улучшение микроциркуляции в перегородке ЛЖ развивалось за счет расширения площади миокарда с нормальной перфузией, более 75 % накопления РФП. В то время как в передней и боковой стенках улучшение произошло за счет увеличения количества сегментов, в которых перфузия миокарда находилась в пределах от 50 до 70 % (рис. 1с). Очевидно, что эта положительная динамика в характере коронарной перфузии миокарда ЛЖ произошла, главным образом, за счет уменьшения доли гибернированных кардиомиоцитов, т.е. восстановление микроциркуляции миокарда преимущественно в тех его зонах, где наблюдался исходно более низкий капиллярный кровоток (рис. 1д). По видимому, не случайно порог физической нагрузки к этому времени у больного достиг 150 ватт.

По данным коронарографии от января 2005 г., конечной точки наблюдения, приводимой в данной статье, неизменными остались окклюзия ствола левой коронарной артерии, второй диагональной ветви и правой коронарной артерии, т.е. магистральный коронарный кровоток практически полностью отсутствует на протяжении 17 лет болезни, за это время произошла также окклюзия шунта к правой коронарной артерии. Коронарное кровообращение обеспечивается через секвенциальный шунт к 1-й диагональной и передней межжелудочковой артерии, при этом через внутрисистемные коллатерали ретроградно заполняется 2-я диагональная ветвь, а через хорошо сформированные переточки обеспечивается кровообращение в правой коронарной артерии (рис. 2а). На рис. 2б контрастируется шунт к краевой ветви огибающей артерии через который ретроградно заполняется весь бассейн огибающей артерии также с хорошо сформированными перетоками в правую коронарную арте-

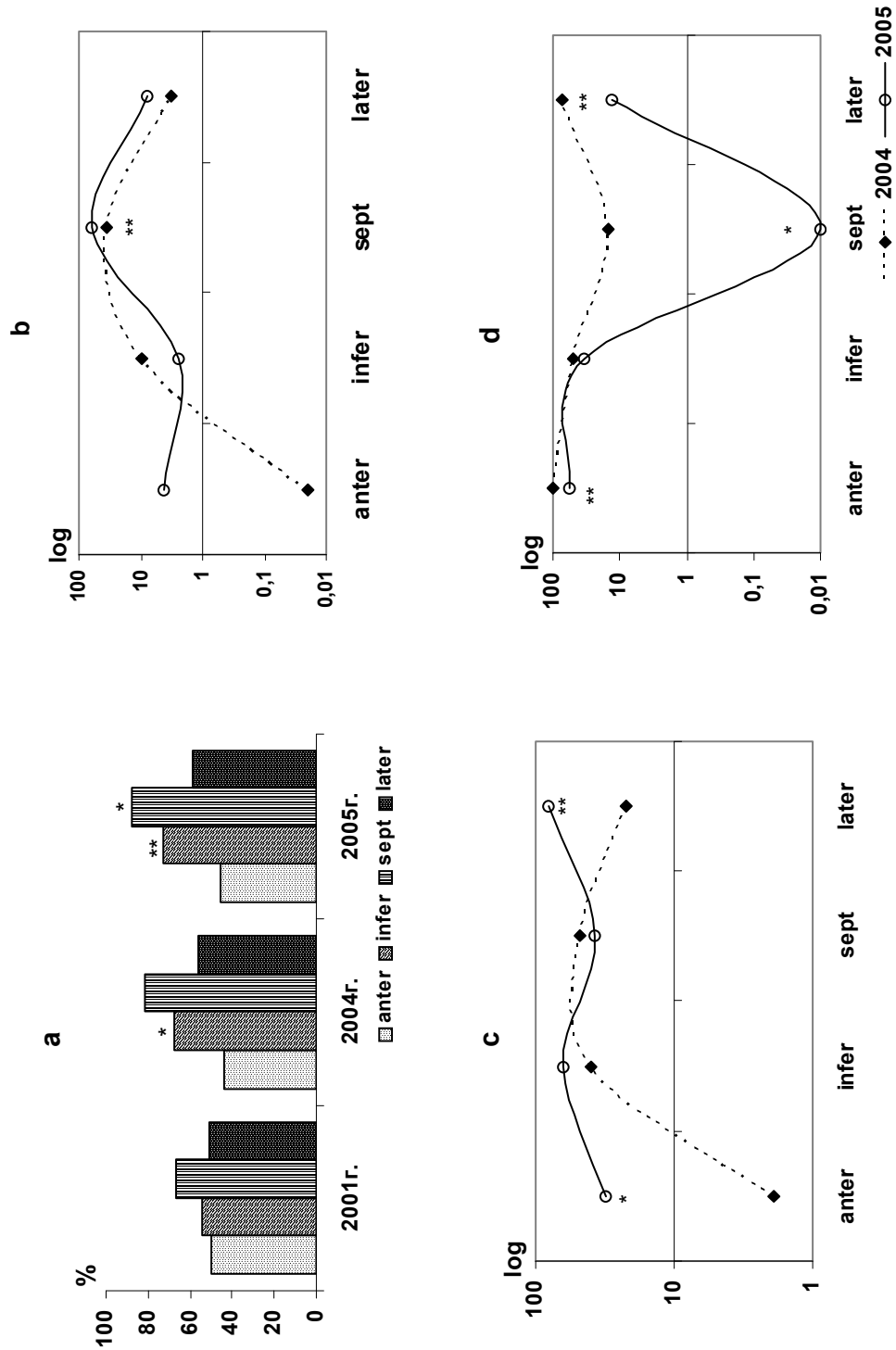


Рис. 1. Влияние клеточной трансплантации на уровень накопления РФП в 32-х сегментах левого желудочка (а) и характер его распределения по данным анализа пяти срезов скинтиграмм по длинной и коротким осям (б, в, д). Примечание: anter – передняя, infer – задняя, later – боковая стенка; sept – перегородка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (на рис. 1а в сравнении с 2001 г.). Доля площади миокарда с уровнем накопления в нем РФП: б – $> 70\%$; в – $> 50\%$ и $< 70\%$; д – $> 50\%$.



Рис. 2. **а** – окклюзия левой коронарной артерии на уровне ствола с полным отсутствием периферического кровотока; секвенциальный шунт заполняет 1-ю диагональную ветвь и переднюю межжелудочковую артерию; через внутрисистемные кровотоки заполняется окклюзированная 2-я диагональная ветвь; выявляются хорошо сформированные перетоки в правую коронарную артерию. **б** – правая коронарная артерия стенозирована в 1-м сегменте более 75 % и полностью окклюзирована во 2-м сегменте; внутрисистемных коллатералей нет.

рию. При этом сам шунт стенозирован в проксимальном сегменте до 50 %. Правая коронарная артерия стенозирована в 1-м сегменте более 75 % и полностью окклюзирована во 2-м сегменте, т.е. по существу функционирующие шунты и сформированные внутри- и межсистемные коллатерали обеспечивают все коронарное кровообращение.

Таким образом, регулярная клеточная трансплантация больному с тяжелой формой ИБС позволила в течение длительного времени обеспечить кардиопротекторный эффект в связи с улучшением функции коллатеральных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жбанов И.В. Состояние коронарного русла при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования / И.В. Жбанов, С.А. Абугов, Ю.М. Саакян // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 4–10.
2. Изменения нативного коронарного русла и аортокоронарных шунтов у больных ишемической болезнью сердца в разные сроки после операции коронарного шунтирования / Ю.Н. Беленков, Р.С. Акчурин, А.П. Савченко и др. // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 29–34.
3. Отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения больных с поражением ствола левой коронарной артерии / Н.С. Бусленко, В.П. Керцман, Л.М. Григорьева, В.А. Комарова // Тер. архив. – 1986. – № 5. – С. 98–101.
4. Петровский Б.В. Хирургическое лечение хронической ишемической болезни сердца / Б.В. Петровский, М.Д. Князев, Б.В. Шабалкин. – М.: Медицина, 1978. – 350 с.
5. Расширение возможностей сцинтиграфии миокарда для количественной оценки эффективности лечения ИБС / Ю.И. Пивоваров, Ю.М. Галеев, А.А. Рунович и др. // Визуализация в медицине. – 2005. – № 1. – С. 15–17.
6. Рентгеноморфологическая характеристика поражения шунтов у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования / Ю.Н. Беленков, Р.С. Акчурин, А.П. Савченко и др. // Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 4–10.
7. Шабалкин Б.В. Состояние аутовенозных шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда / Б.В. Шабалкин, Ю.М. Белов, О.А. Гаджиев // Грудная хирургия. – 1984. – № 1. – С. 13–17.
8. Andersen K. Can left main or proximal left anterior descending coronary artery disease be noninvasive means / K. Andersen // Acta Med. Scand. – 1982. – Vol. 212. – P. 361–365.
9. Atherosclerosis of the left main coronary artery. 5-years results of surgical treatment / F.D. Loop, B.W. Lytlo, D.M. Cosgrove et al. // Am. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 44. – P. 195–201.
10. Barboriak J. Atherosclerosis in aortocoronary vein grafts / J. Barboriak, K. Pinter, M. Kornis // Lancet. – 1974. – № 2. – P. 621–624.
11. Cohen M.V. Main left coronary artery disease clinical experience from 1964–1973 / M.V. Cohen, R. Gorlin // Circulation. – 1975. – Vol. 52. – P. 275.
12. Jeffery D.I. Surgical treatment of 200 conservative patients with left main coronary artery disease / D.I. Jeffery, R. Vijayangar, D.A. Bognolo // Ann. Thorac. Surg. – 1983. – Vol. 36. – P. 193–202.