

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОГО МЕТОДА НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИБС

*А.М. Чернявский¹, П.М. Ларионов¹, В.Ю. Бондарь¹, А.В. Фомичев¹,
М.А. Чернявский¹, М.Г. Пустоветова²*

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)

В статье представлена клиническая оценка эффективности применения метода трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга у 35-ти пациентов с диффузным, преимущественно дистальным поражением коронарного русла. Проанализированы клинический статус больных, данные эхокардиографии и сцинтиграфии с технетрилом. По результатам исследования в отдаленном периоде выявлено достоверное улучшение клинического статуса, сократимости и перфузии миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), непрямая реваскуляризация, моноклеарная фракция аутологичного костного мозга, лазерная реваскуляризация.

Чернявский Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией ишемической болезни сердца Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина», e-mail: amchern@mail.ru

Ларионов Петр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и морфологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина», e-mail: admin@meshalkinclinic.ru

Бондарь Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина», e-mail: admin@meshalkinclinic.ru

Фомичев Алексей Вячеславович — кандидат медицинских наук ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина», e-mail: admin@meshalkinclinic.ru

Пустоветова Мария Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: patophysiology@mail.ru

Чернявский Михаил Александрович, старший ординатор лаборатории ишемической болезни сердца Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Федерального государственного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина», e-mail: machern@mail.ru

На современном этапе развития хирургии ишемической болезни сердца (ИБС) большое внимание уделяется развитию альтернативных методов реваскуляризации, в том числе с использованием лазерных и клеточных технологий [2]. Многочисленные экспериментальные исследования демонстрируют обнадеживающие результаты. Однако на данный момент не существует единого мнения об эффективности того или иного метода в клинике, об их вкладе в процессы ангио- и васкулогенеза.

Целью исследования явилась клиничко-функциональная оценка метода трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) в сочетании с имплантацией стволовых клеток в хирургии ИБС с диффузным и дистальным поражением коронарного русла.

Материалы и методы исследования: 35-ти больным ИБС во время операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) выполнена процедура ТМЛР в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга. Средний возраст больных составил $58,5 \pm 7,33$ года; 97,14 % больных составили мужчины, преимущественно (60 %) в возрасте от 50 до 60 лет.

В распределении функционального класса (ФК) стенокардии, согласно классификации CCS, большинство больных (51,42 %) находились в III ФК. У трех из 35-ти (8,57 %) больных при поступлении имела клиника нестабильной стенокардии. По данным анамнеза, 30 больных перенесли инфаркт миокарда в разные сроки до операции (85,7 % больных).

Показаниями к операции служили:

1. выраженная клиника стенокардии, рефрактерная к обычной антиангинальной терапии;
2. диффузное поражение коронарных артерий, поражение дистального русла или наличие мелких, несунтабельных коронарных артерий;
3. наличие в области операции жизнеспособного (гибернированного) миокарда.

Одним из основных условий операции является наличие жизнеспособного миокарда в зоне вмешательства (Krabatsch, 1996). В связи с этим у всех больных были проанализированы данные планарной сцинтиграфии миокарда с Tc-99. Основными параметрами явились стабильный дефект перфузии (СДП), преходящий дефект перфузии (ПДП), общий дефект перфузии (ОДП), стабильный дефект перфузии в области воздействия (СДПОВ), преходящий дефект перфузии в области воздействия (ПДПОВ). Одним из основных инструментальных методов исследования явилась эхокардиография (Эхо-КГ).

Процедура выполнялась параллельно АКШ. На этапе анестезиологической подготовки к операции выполняется забор аспирата костного мозга посредством пункции задней ости подвздошной кости. Объем получаемого аспирата — 50–80 мл. Во время выполнения основного этапа операции производилась подготовка мононуклеарной фракции аутологичного костного мозга, сепарированной на пластике в специализированной лаборатории (рис. 1).

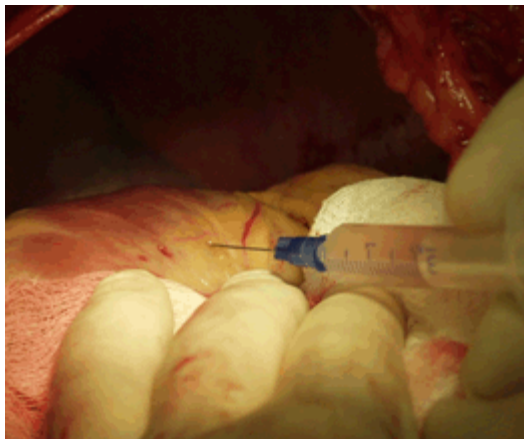


Рис. 1. Имплантация взвеси мононуклеарной фракции

После наложения дистальных анастомозов выполнялось формирование 4–5-ти радиально расположенных слепых лазерных каналов (рис. 2). Режим лазерного излучения был импульсным, длительность импульса — 500 мс, интервал между импульсами — 1000 мс. Мощность излучения — 8–10 Вт. Длина каналов определялась размером реваскуляризируемой области. Далее с целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывался п-образный шов, производится введение взвеси стволовых клеток, после чего п-образный шов завязывается.

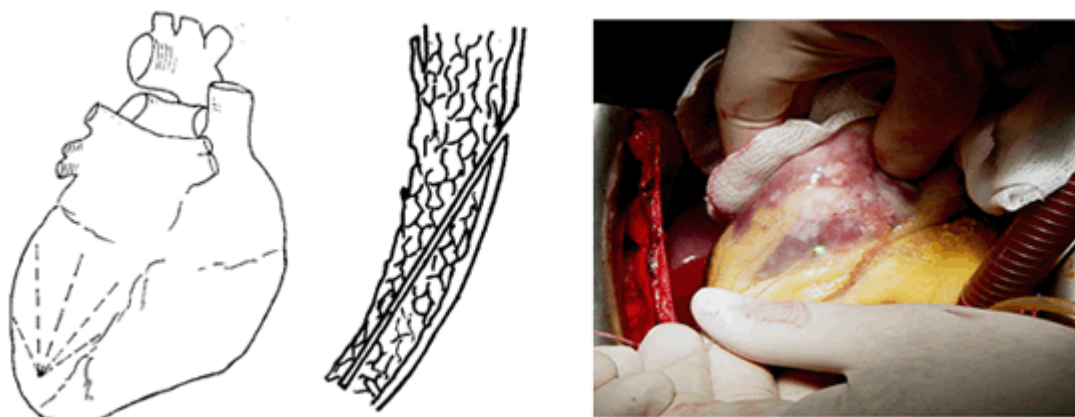


Рис. 2. Процедура формирования лазерных каналов

Результаты. Процедура забора аспирата костного мозга переносилась хорошо, постпункционных кровотечений и гематом выявлено не было. По данным клинического обследования, среднее значение ФК сердечной недостаточности по NYHA в группе ТМЛР в сочетании с имплантацией стволовых клеток достоверно уменьшилось с $3,00 \pm 0,45$ перед операцией до $1,77 \pm 0,2$ через 6 месяцев после операции и до $1,6 \pm 0,01$ через 12 месяцев.

По результатам исследования в отдаленном периоде было выявлено достоверное уменьшение ФК стенокардии с $3,1 \pm 0,81$ до $1,7 \pm 0,01$ через 6 месяцев после операции и до $0,25 \pm 0,01$ через 12 месяцев после операции.

Динамика СДП, характеризующего необратимые рубцовые изменения миокарда и частично гибернирующего миокарда, выглядит следующим образом. Отмечается небольшое уменьшение СДП в ближайшем послеоперационном периоде и более выраженное уменьшение СДП в отдаленном периоде. Среднее значение СДП до операции составило $9,8 \pm 6,97$ %, через 2 недели после операции — $5,2 \pm 6,07$ %, через 12 месяцев — $2,8 \pm 3,4$ %. Согласно критерию Friedman ANOVA, $p = 0,00537$. Различия статистически достоверны. Подобная динамика указывает на более выраженный эффект не прямой реваскуляризации, который наступает именно в отдаленном периоде (рис. 3).

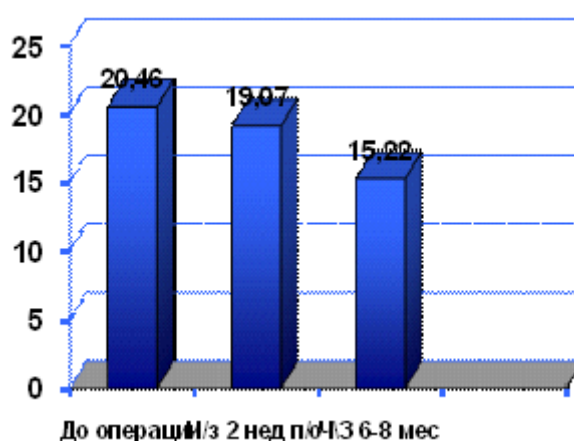


Рис. 3. Динамика СДП (%)

При оценке сегментарной перфузии в области воздействия выявлено уменьшение СДП и ПДП как в ближайшем, так и в отдаленном периоде (рис. 4). Среднее значение СДПОВ до операции составило $7,4 \pm 3,8$ %, через 2 недели после операции — $6,0 \pm 2,9$ %, в отдаленном периоде — $3,1 \pm 2,1$ %. Различия внутри группы статистически достоверны ($p = 0,00043$, согласно критерию Friedman ANOVA).

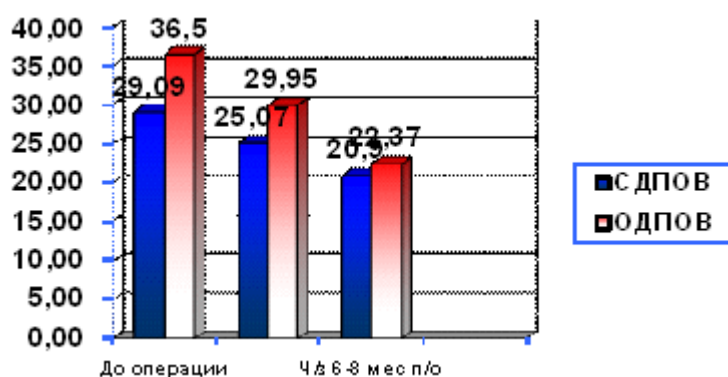


Рис. 4. Динамика показателей сегментарной перфузии

Среднее значение ПДПОВ до операции — $40,0 \pm 7,6$ %, через 2 недели после операции — $26 \pm 4,5$ %, в отдаленном периоде — $18,0 \pm 3,5$ % (рис. 4). Различия внутри группы достоверны. Согласно критерию Friedman ANOVA, $p = 0,00073$.

При оценке глобальной сократимости выявлено незначительное, но достоверное улучшение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Среднее значение ФВ ЛЖ до операции составило $51,0 \pm 2,4 \%$, через 2 недели после операции — $53,0 \pm 3,3 \%$, в отдаленном периоде — $58,6 \pm 2,8 \%$ (рис. 5). Согласно критерию Friedman ANOVA, $p < 0,00742$.

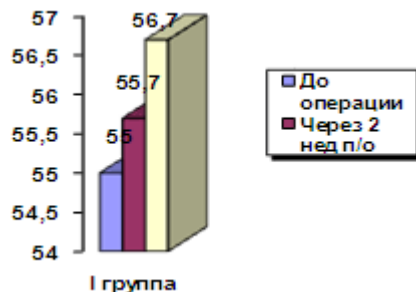


Рис. 5. Динамика фракции выброса левого желудочка (%)

Среднее значение количества акинетичных сегментов как до операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде составило $2,6 \pm 0,19$, через 12 месяцев после операции — $1,5 \pm 0,19$. Различие внутри группы статистически достоверно ($p < 0,01$, согласно критерию Friedman ANOVA).

Среднее значение количества сегментов гипокинеза до операции и в ближайшем послеоперационном периоде составило $1,4 \pm 0,7$, через 12 месяцев после операции — $0,8 \pm 0,12$. Уровень статистической значимости различий внутри группы, согласно критерию Friedman ANOVA: $p = 0,76$. Различия недостоверны.

Обсуждение. Общеизвестно, что существует значительная группа больных ИБС, для которых выбор традиционных методов прямой реваскуляризации ограничен. Именно эти предпосылки определили развитие альтернативных методов реваскуляризации миокарда [1]. Мы не одиноки в выборе комбинации лазерного воздействия и клеточной терапии, ряд исследователей используют этот подход без АКШ, которое, по нашему мнению, в значительной мере страхует пациента. Так, недавно было выполнено ограниченное клиническое испытание имплантации предшественников эндотелиальных клеток CD 133+, выделяемых из костного мозга у шести пациентов [3].

Мы наглядно видим достоверное снижение ФК стенокардии (CCS) в отдаленные сроки после выполнения не прямой реваскуляризации [6]. Полученные данные полностью согласуются с материалами зарубежных авторов. Так, по данным О. Н. Frazier с соавторами (1996), средний класс стенокардии у больных после операции ТМЛР снизился от $3,7 \pm 0,3$ исходно, до $2,4 \pm 0,9$ через 3 месяца и к $1,7 \pm 0,8$ через полгода [10].

В нашем исследовании у пациентов в отдаленные сроки после операции достоверно значимо увеличивается ФВ в группах не прямой реваскуляризации к шестому месяцу после операции без тенденции к позитивной динамике в группе пациентов с «изолированным» АКШ. Не все исследователи говорят об улучшении контрактильной способности миокарда после операции ТМЛР [4, 8, 9], однако имеются серьезные исследования, подтверждающие положительное влияние клеточной терапии на ФВ ЛЖ во время операции АКШ. В недавней работе после имплантации имобилизованных клеток из периферической крови в область прямой реваскуляризации при проведении АКШ выявлено достоверное повышение ФВ ЛЖ через 85 ± 9 месяцев после операции с $25,6 \pm 4,5 \%$ до $30 \pm 6,7 \%$. Более того, позитивное влияние

использования клеток костного мозга на ФВ ЛЖ было найдено при анализе комбинированной реваскуляризации — АКШ плюс моноклеарные клетки костного мозга, когда ФВ ЛЖ относительно исходного уровня достоверно возростала на 5,4 % [7].

Крайне противоречивы данные относительно изменения перфузии миокарда после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации [5]. В 1995 году О. Н. Frazier и его коллеги опубликовали предварительные результаты лечения 21-го больного, которым была выполнена ТМЛР. Авторы выявили улучшение перфузии миокарда на скинтиграммах через 6 месяцев после операции. Обобщив результаты мультицентрового исследования 200 больных по материалам восьми клиник США, у всех нашли улучшение ФК, стенокардии и отметили улучшение перфузии миокарда, по данным позитронно-эмиссионной томографии [9].

Заключение. Резюмируя все вышесказанное, можно заключить — метод ТМЛР в сочетании с имплантацией стволовых клеток является абсолютно безопасным и эффективным методом для улучшения перфузии и сократительной способности миокарда при хирургическом лечении ИБС.

Список литературы

1. Бураковский В. И. Первые шаги. Записки кардиохирурга / В. И. Бураковский. — М.: Медицина, 1988. — С. 34.
2. Скобелкин О. К. Реваскуляризация миокарда / О. К. Скобелкин, Ю. Ю. Бредикис, В. И. Брехов [и др.] // Хирургия. — 1984. — № 10. — С. 99–102.
3. Asahara N., Masuda H., Takahashi T. [et al.] // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.
4. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S. // Stem. Cell. — 2001. — Vol. 19. — P. 180–192.
5. Bhattacharya V., Peter A., McSweeney K. [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 95. — P. 1134–1141.
6. Bunting K. D. // Stem. Cell. — 2002. — Vol. 20. — P. 11–20.
7. Campagnoli C., Roberts I. A., Kumar S. // Blood. — 2001. — Vol. 98. — P. 2396–2402.
8. Cayton M., Wang Y., Jerosch-Herold M. [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — Suppl. 2. — P. I476.
9. Chu V. F., Giaid A., Kuang J. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 301–308.
10. Cooley D. A., Frazier O. H., Kadipasaoglu K. A. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1996. — Vol. 111. — P. 791–799.

CLINICAL ESTIMATION OF THE EFFECTIVE APPLICATION OF INDIRECT REVASCULARIZATION COMBINED METHOD AT ISCHEMIC HEART DISEASE TREATMENT

A.M. Chernyavsky¹, P.M. Larionov¹, V.Y. Bondar¹, A.V. Fomichev¹, M.A. Chernyavsky¹, M.G. Pustovetova²

¹FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E.N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment (Novosibirsk c.)

²SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)

The clinical estimation of effective application of transmyocardial laser revascularization method in combination with implantation of mononuclear fraction of autologous bone marrow at 35 patients with diffusive, mainly distal lesion of coronary channel is presented in the article. Clinical status of patients and materials of echocardiography and scintigraphies with technetritl are analysed. Authentic improvement of clinical status, contractility and myocardium perfusion are educed according to results of research in the remote period.

Keywords: ischemic heart disease (IHD), indirect revascularization, mononuclear fraction of autologous bone marrow, laser revascularization.

About authors:

Chernyavsky Alexander Mikhaylovich — doctor of medical sciences, professor, the head of laboratory of ischemic heart disease at aorta, coronary and peripheral artery Surgery Center at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, e-mail: amchern@mail.ru

Larionov Petr Mikhaylovich — doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of experimental surgery and morphology at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, e-mail: admin@meshalkinclinic.ru

Bondar Vladimir Yurievich — doctor of medical sciences at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, e-mail: admin@meshalkinclinic.ru

Fomichev Alexey Vyacheslavovich — candidate of medical sciences at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, e-mail: admin@meshalkinclinic.ru

Pustovetova Maria Gennadievna — doctor of medical sciences, professor of pathological physiology chair, head of Central research laboratory at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: patophysiolog@mail.ru

Chernyavsky Michael Aleksandrovich — senior hospital physician of the laboratory of coronary disease at aorta, coronary and peripheral artery Surgery Center at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, e-mail: machern@mail.ru

List of the Literature:

1. Burakovsky V. I. First steps. Notes of cardiosurgeon / V. I. Burakovsky. — M: Medicine, 1988. — P. 34.
2. Skobelkin O. K. Myocardium revascularization / O. K. Skobelkin, Y. Y. Bredikis, B. I. Brekhov [etc.] // Surgery. — 1984. — № 10. — P. 99–102.
3. Asahara N., Masuda H., Takahashi T. [et al.] // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 221–228.
4. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S. // Stem. Cell. — 2001. — Vol. 19. — P. 180–192.
5. Bhattacharya V., Peter A., McSweeney K. [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 95. — P. 1134–1141.
6. Bunting K. D. // Stem. Cell. — 2002. — Vol. 20. — P. 11–20.
7. Campagnoli C., Roberts I. A., Kumar S. // Blood. — 2001. — Vol. 98. — P. 2396–2402.
8. Cayton M., Wang Y., Jerosch-Herold M. [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — Suppl. 2. — P. I476.
9. Chu V. F., Giaid A., Kuang J. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 301–308.
10. Cooley D. A., Frazier O. H., Kadipasaoglu K. A. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1996. — Vol. 111. — P. 791–799.