

Отдаленные результаты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных с заболеваниями периферических артерий

М.В. Плотников^{1,2}, А.В. Максимов^{1,2}, М.О. Мавликеев³, И.М. Газизов³, В.П. Тамакова¹, Г.В. Черепнев¹, И.И. Шамсутдинова¹, А.А. Гумерова³, А.П. Киясов³

¹Республиканская клиническая больница, Казань

²Казанская государственная медицинская академия, Казань

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Long-term results of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in patients with peripheral arterial diseases

M.V. Plotnikov^{1,2}, A.V. Maksimov^{1,2}, M.O. Mavlikeev³, I.M. Gazizov³, V.P. Tamakova¹, G.V. Cherepnev¹, I.I. Shamsutdinova¹, A.A. Gumerova³, A.P. Kiassov³

¹Republic Clinical Hospital of Republic of Tatarstan, Kazan

²Kazan State Medical Academy, Kazan

³Kazan Federal University, Kazan

Целью нашего исследования было оценить отдаленные результаты применения аутогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) периферической крови у больных с заболеваниями периферических артерий.

30 пациентам с заболеваниями периферических артерий (степень ишемии IIb по Покровскому) была произведена внутримышечная аутооттрансплантация ГСК, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Проводили стандартный тредмил-тест, измеряли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) в покое и его восстановление после нагрузочной пробы. Исследования проведены на сроках 0, 3, 6, 12 и 60 мес. после трансплантации. Иммуногистохимическое исследование мышц пораженных конечностей выполнено до введения ГСК и через 3 мес. после введения.

Результаты исследования показали, что трансплантация ГСК приводит к увеличению плотности капиллярной сети на 22,4% ($p = 0,0005$). После аутооттрансплантации значение ЛПИ увеличилось на 18,1% к 6 мес. без тенденции к изменению на сроке 1 год. Через 5 лет отмечены значения ЛПИ, соответствующие исходным. Дистанция безболезненной ходьбы (ДБХ) прогрессивно увеличивалась на всех сроках наблюдения, к 5 годам большинство пациентов констатировали отсутствие ограничения дистанции ходьбы. Измерение времени восстановления исходного ЛПИ после выполнения нагрузочного теста отражало положительную динамику функционального состояния конечности в течение 1 года, на сроке 5 лет значения этого показателя свидетельствовали об отсутствии у большинства пациентов ограничения «резерва ходьбы». Пятилетняя выживаемость составила 79%, причины смерти пациентов – острая недостаточность мозгового кровообращения, кардиальная патология (3 случая), рак легкого.

Таким образом, трансплантация ГСК позволяет купировать симптомы заболеваний периферических артерий и сохранить конечность в отдаленном периоде. Аутооттрансплантацию ГСК ввиду отсутствия нежелательных явлений и осложнений на всех сроках наблюдения, можно считать безопасным методом лечения заболеваний периферических артерий у пациентов со IIb степенью ишемии.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, гемопоэтические стволовые клетки периферической крови, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, мышечные биопсии, иммуногистохимия.

The aim of our work was to assess long-term results of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell application in patients with peripheral arterial diseases.

Peripheral blood hematopoietic stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor were transplanted intramuscularly to 30 patients with peripheral arterial diseases (IIb stage by Pokrovsky). Standart treadmill test, ankle-brachial index estimation and ankle-brachial index restoration time estimation after loading were performed on 0, 3, 6, 12 and 60 months after transplantation. Immunohistochemical study of injured gastrocnemius muscle biopsies taken before peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation and 3 months after the procedure was performed.

Peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation increases capillary density (22,4%, $p = 0,0005$). Ankle-brachial index increased by 18,1% on month 6 after transplantation without a tendency to change on month 12. 60 months after transplantation initial to hematopoietic stem cells transplantation ankle-brachial index rates were marked. Painless walking distance was increasing at all times of observation progressively, on month 60 no walking distance limitation was marked by most patients. Ankle-brachial index restoring time shows positive trend of the functional state of limb during the first year after transplantation, 60 months after transplantation it showed no «walking reserve» limitation in most patients. 5-years survival was 79%, death causes were stroke, cardiac pathology (3 cases), lung cancer.

So, peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation allows eliminating peripheral arterial diseases symptoms and preserving limb in long-term period. Autologous transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells has no complications and is safe for therapy of patients with peripheral arterial diseases II stage.

Key words: peripheral arterial diseases, peripheral blood hematopoietic stem cells, G-CSF, muscle biopsy, immunohistochemistry.

e-mail: plotnikov_mv@bk.ru

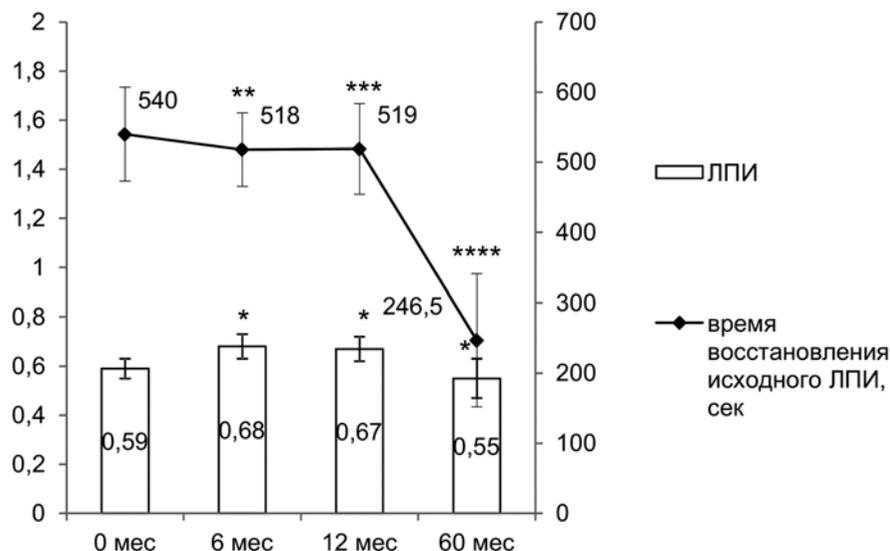


Рис. 2. Динамика изменения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и изменения времени восстановления ЛПИ после нагрузочной ходьбы. * $p < 0,01$; ** $p = 0,038$; *** $p > 0,05$, **** $p = 0,033$

Дистанция безболевого ходьбы (ДБХ) прогрессивно увеличивалась на всех сроках наблюдения. Если к 12 мес. около трети пациентов не испытывали проблем в преодолении дистанции 200 м, то к 5 годам большинство пациентов констатировали отсутствие ограничения дистанции ходьбы (рис. 3).

Измерение времени восстановления исходного ЛПИ после выполнения нагрузочного теста также отражает некоторую положительную динамику функционального состояния конечности в течение первого года. На сроке 5 лет значения этого показателя свидетельствовали об отсутствии у большинства пациентов ограничения «резерва ходьбы» (см. рис. 2).

Из 24 респондированных пациентов на сроке 12–60 мес. умерло 5. Причиной смерти у одного пациента явилось острое нарушение мозгового кровообращения, в 3 случаях – кардиальная патология, в одном – рак легкого.

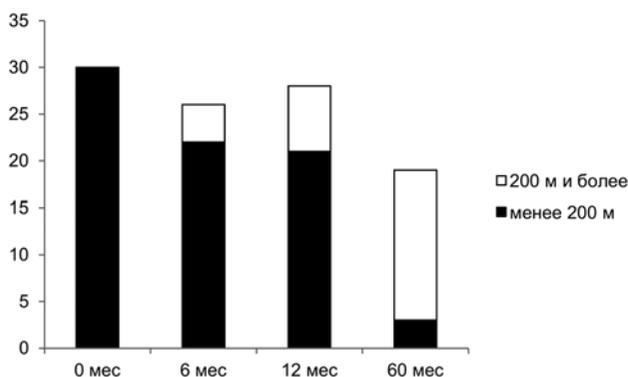


Рис. 3. Динамика изменения количества пациентов с различным показателем дистанции безболевого ходьбы

Обсуждение

Представленные данные основаны на результатах лечения группы больных с ПХ. Несмотря на то, что ПХ является относительно благоприятным состоянием, доказано, что примерно четверть больных в течение 5 лет переходит в стадию критической ишемии [2].

В анализируемой группе больных непосредственное улучшение в течение 3 нед. достигнуто у 90,0% пациентов (27 из 30), с учетом повторной имплантации стволовых клеток – у 96,7% (29 из 30). Ухудшение у одного больного было связано с прогрессированием окклюзирующего процесса в проксимальном сосудистом русле.

Результаты наблюдения за больными в отдаленном периоде позволяют говорить о стабильности достигнутого эффекта коллатеральной реваскуляризации. Причем если результаты измерения ЛПИ, характеризующие, прежде всего, проходимость магистральных артерий, возрастая к 6 мес., имели в дальнейшем тенденцию к снижению, то функциональные пробы, отражающие интегральное кровоснабжение конечности (ДБХ, время восстановления ЛПИ после нагрузки), имели отчетливую тенденцию к улучшению у 84,2% (16 из 19) обследованных больных. Эти данные свидетельствуют, по-видимому, о сохраняющемся процессе развития коллатерального кровообращения, несмотря на прогрессирование окклюзирующего процесса в магистральных артериях.

Данные иммуногистохимических исследований позволяют утверждать, что источником коллатерального кровообращения, по крайней мере на ранних сроках после имплантации, является неангиогенез (соотношение К/М возросло через 3 мес. на 22,4%). Однако механизм улучшения функционального состояния конечности на сроке 5 лет (отсутствие лимита дистанции ходьбы у большинства пациентов без улучшения показателя ЛПИ) нам до конца не ясен. В отдаленном периоде не было зарегистрировано случаев усугубления ишемии конечности до степени критической ишемии. Сохранить конечность в течение 5 лет удалось во всех случаях.

Принципиальным является и тот факт, что осложнений, непосредственно связанных с введением клеточного материала, ни в раннем, ни в отдаленном периоде зарегистрировано не было.

Заключение

Аутотрансплантация ГСК приводит к улучшению параметров кровоснабжения конечности, что подтверждается данными функциональных исследований на всех сроках наблюдения и результатами

иммуногистохимических исследований. По всей видимости, это связано со стимуляцией ангиогенеза трансплантированными ГСК.

Таким образом, введение ГСК позволяет купировать симптомы ЗПА и сохранить конечность в отдаленном периоде. Аутотрансплантацию ГСК, ввиду отсутствия нежелательных явлений и осложнений на всех сроках наблюдения, можно считать безопасным методом лечения ЗПА у пациентов со IIб степенью ишемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина. 1997; 160 с.
2. Aquino R., Johnnides Ch., Makaroun M. et al. Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. J. Vasc. Surg. 2001; 34: 962–70.
3. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J. Vasc. Surg. 2007; 45(Suppl): S5–67.
4. The I.C.A.I. Group. Long-term mortality and its predictors in

patients with critical leg ischemia. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1997; 14(2): 91–5.

5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии. М., 2011; 175 с.

6. Мавликеев М.О., Андреева Д.И., Газизов И.М. и др. Регенерация мышечной ткани и активация миосателлитов при аутотрансплантации стволовых клеток периферической крови пациентам с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2010; V(4): 79–84.

Поступила 04.09.2013

Geräte GmbH (Австрия)

SY-LAB

Компания SY-LAB Geräte G.m.b.H. (Австрия) является производителем программных замораживателей Ice Cube для криоконсервации био-материалов, в т.ч. компонентов крови, костного мозга, стволовых клеток, сердечного клапана, клеток тканей, роговицы, кожи, спермы, эмбрионов, микроорганизмов и клеток растений.

Мы поставляем комплектное оборудование для банков крови, банков клеток и институтов, в т.ч.:

- криозамораживатели Ice Cube для заморозки материалов в ампулах, соломах и криопакетах;
- криохранилища со специальной оснасткой для хранения биологических материалов;
- сосуды для транспортировки и хранения жидких газов (сосуды Дьюара и принадлежности к ним);
- сосуды для хранения и подачи жидкого азота объемом от 2,2 м³.

Криоборудование зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития России и внесено в Государственный реестр медицинской техники

Московский офис фирмы SY-LAB Geräte GmbH — ее дочерняя фирма ООО «СИ-ЛАБ» осуществляет поставку, инсталляцию, гарантийное и послегарантийное обслуживание данного оборудования, а также обучение пользователей.

Криогенное оборудование фирмы SY-LAB GmbH используется в ведущих медицинских центрах и научно-исследовательских институтах России и Европы.

ООО «СИ-ЛАБ»

107150, Россия, г. Москва, ул. Бойцовая, д. 27, оф. 217

Тел.: (495) 739-58-55, факс: (495) 739-58-56

E-mail: info@sy-lab.ru; www.sy-lab.ru



Криозамораживатель IceCube