

А.М. Чернявский, А.В. Фомичев, М.А. Чернявский,
П.М. Ларионов, В.Ю. Бондарь*, Д.С. Сергеевичев

Сравнительная характеристика эффективности методов непрямой реваскуляризации миокарда в хирургии ишемической болезни сердца

ФГБУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России,
630055, Новосибирск,
ул. Речуновская, 15,
journal@meshalkin.ru
* Федеральный центр
сердечно-сосудистой
хирургии, 680009, Хабаровск,
ул. Краснодарская, 2 В

УДК 616.12
БАК 14.01.26

Поступила в редакцию
27 марта 2012 г.

© А.М. Чернявский,
А.В. Фомичев,
М.А. Чернявский,
П.М. Ларионов,
В.Ю. Бондарь,
Д.С. Сергеевичев, 2013

Представлена сравнительная оценка эффективности методов непрямой реваскуляризации: трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации и сочетанной методики имплантации моноклеарной фракции красного костного мозга в лазерные каналы при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. Оценка эффективности выполнялась через 2 нед., 6, 12 и 36 мес. после операции на основании данных эхокардиографии, перфузионной сцинтиграфии с технетрилом. По результатам исследования наиболее эффективной в плане реваскуляризации миокарда является имплантация моноклеарной фракции красного костного мозга в лазерные каналы. Отмечается более значимое снижение функционального класса стенокардии, более выраженное улучшение перфузии миокарда и сегментарной сократимости миокарда. Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация; моноклеарная фракция аутологичного костного мозга.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность остаются наиболее значимыми проблемами системы здравоохранения. Только в США живут около 7,1 млн людей после инфаркта миокарда (ИМ) и 4,9 млн с сердечной недостаточностью [2]. Общепризнанными методами реваскуляризации на данный момент являются аортокоронарное шунтирование (АКШ) и ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Однако, по данным зарубежных авторов, по меньшей мере в 25% случаев применение данных методов ограничено вследствие малого диаметра сосудов, диффузного и/или дистального поражения коронарного русла. Поэтому внимание хирургов вновь обращается к альтернативным (непрямым) методам реваскуляризации, в том числе лазерным и клеточным технологиям. Однако на данный момент не существует единого мнения об эффективности того или иного метода, а также их влиянии на процессы ангио- и васкулогенеза. Цель исследования – сравнение эффективности методов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) и имплантации моноклеарной фракции аутологичного красного костного мозга (МФ ККМ) в лазерные каналы при хирургичес-

ком лечении ИБС с диффузным и дистальным поражением коронарного русла.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное слепое рандомизированное исследование 134 больных ИБС с диффузным и/или дистальным поражением коронарных артерий. Все пациенты обследовались, оперировались в клинике ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина. В зависимости от характера хирургического вмешательства были сформированы три группы.

Первая группа включала 83 пациента. Всем больным этой группы была выполнена операция прямой реваскуляризации миокарда (аутовенозное аортокоронарное шунтирование и маммарокоронарное шунтирование) в сочетании с ТМЛР миокарда с использованием полупроводникового лазера «1,56-ИРЭ-Полюс».

Пациентам второй группы (n = 35) выполнена операция прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с имплантацией МФ ККМ в лазерные каналы. Контрольную группу составили 16 больных. Всем пациентам этой группы выполнена только операция прямой реваскуляризации миокарда.

Таблица 1

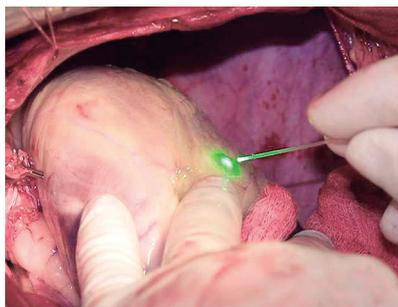
Общая характеристика
исследуемых групп

* достоверность
различий между III и I,
II группами

| Группа | Возраст, лет | ФК стенокардии (CCS) | ФК (NYHA) | ФВ ЛЖ, % |
|-----------------|--------------|----------------------|-----------|----------|
| Первая (n = 83) | 56,8±0,9 | 3,2±0,09 | 3,1±0,9 | 54,7±8,4 |
| Вторая (n = 35) | 55,9±6,9* | 3,1±0,81* | 3,0±0,95* | 55±10,4* |
| Третья (n = 16) | 55±8,77* | 2,8±0,2* | 2,9±0,86* | 49±14,5* |

Рис. 1.

Трансмиокардиальная
лазерная
реваскуляризация
с использованием
полупроводникового
лазера. Зеленый луч
света – прицеливание
в месте выполнения
канала.



Все пациенты были сопоставимы по возрасту, функциональному классу (ФК) стенокардии, сердечной недостаточности и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

По данным коронарографии, у 37 пациентов отмечалось диффузное поражение коронарного русла, у 34 больных дистальное поражение коронарных артерий, диффузное и дистальное поражение выявлено у 42 пациентов, у 21 пациента обнаружены мелкие несунтабельные артерии. По данным анамнеза, 30 больных II группы перенесли ИМ в разные сроки до операции (85,7% больных), подтвержденный клинико-инструментальными методами исследования. При обследовании у 17,1% пациентов помимо измененных коронарных артерий имелось атеросклеротическое поражение еще одного сосудистого бассейна. Кроме этого, из сопутствующей патологии у 114 больных (85,7%) отмечена артериальная гипертензия, у 7 (5,7%) – сахарный диабет различной степени тяжести. Нарушения мозгового кровообращения отмечены у 11 больных (8,6%). У 11 больных (8,6%) имела желудочковая экстрасистолия, у 4 – суправентрикулярная экстрасистолия, у 3 – фибрилляция предсердий.

Для выполнения лазерной реваскуляризации использовался полупроводниковый лазер: модель ЛС-1,56 мкм – «ИРЭ-Полюс» с длиной волны 1,56 мкм. При выполнении трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда после пришивания дистальных анастомозов создавали 10–40 сквозных лазерных каналов (в среднем – 25,5±0,8) в перирубцовой зоне миокарда из расчета 1 канал на 1 см² (рис. 1). При выполнении сочетанного метода непрямой реваскуляризации выполнялось формирование 5–7 радиально расходящихся из одной точки каналов-депо в участках миокарда, где невозможно было провести прямую реваскуляризацию. Далее производилось введение взвеси клеток костного мозга, с

целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывался кисетный шов (рис. 2). Среднее количество введенных клеток составило 25,9±23,8 млн. Лазерное излучение подводилось через кварцевые световоды диаметром 0,4 мм в импульсном режиме, мощностью 8 Вт, длительность импульса 20 мс, интервалами 20 мс.

Для выделения моноклеарной фракции производили забор аутологичного костного мозга из костей таза. Принцип метода выделения клеток был основан на различии в плотности форменных элементов крови.

Контрольное обследование выполняли через 2 нед., 6 мес., 12 мес. и 3 года после операции. Обследование включало клинические и инструментальные методы. Клинический статус пациента оценивался на основании динамики ФК стенокардии (CCS), ФК сердечной недостаточности (NYHA), 6-минутного теста ходьбы. Для оценки динамики перфузии миокарда выполнялась планарная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом (в покое и нагрузочная). Для контроля влияния на глобальную и сегментарную сократительную способность миокарда выполнялась трансторакальная эхокардиография.

Полученные результаты обрабатывались с помощью программы «STATISTICA 6». Учитывая нормальное распределение выборок, использовали Т-критерии для независимых и зависимых выборок, коэффициент корреляции Пирсона. Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение ± стандартная ошибка). Значение $p \leq 0,05$ считали статистически достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повышение эффективности реваскуляризации при помощи не прямых методов должно сопровождаться улучшением клинического статуса пациента, в част-

Рис. 2.

Схема формирования лазерных каналов при выполнении сочетанной методики реваскуляризации: а – поперечный срез стенки ЛЖ в области лазерного канала; б – зона реваскуляризации; в – имплантация МФ ККМ.

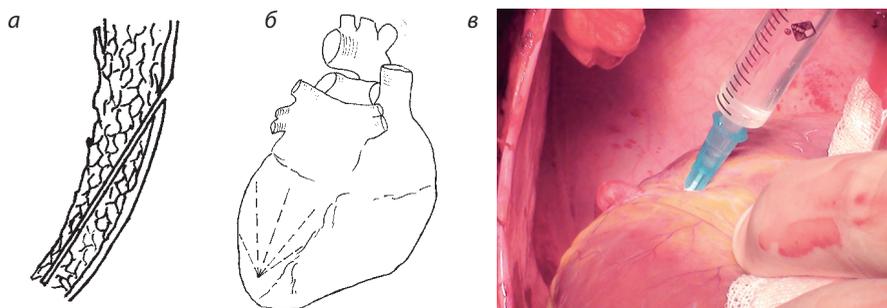
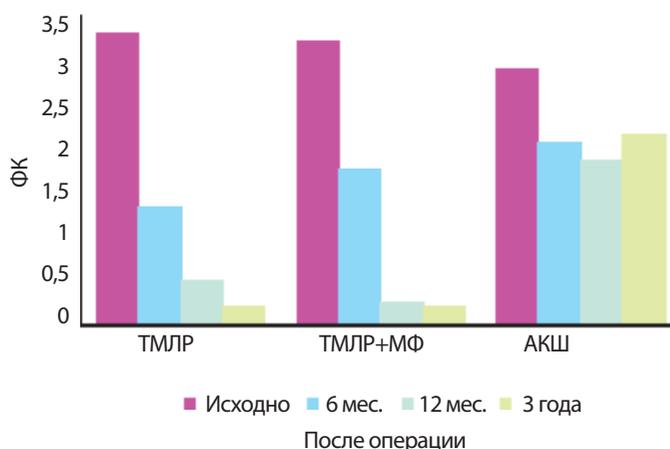


Рис. 3.

Динамика ФК стенокардии у пациентов исследуемых групп (ТМЛР – группа лазерной реваскуляризации, ТМЛР+МФ – группа имплантации мононуклеарной фракции в лазерные каналы, АКШ – группа изолированного аортокоронарного шунтирования).



ности – уменьшением степени выраженности стенокардии напряжения. Все пациенты поступали в клинику с исходно высокой степенью ФК стенокардии. В первой группе ФК стенокардии составил $3,2 \pm 0,09$, второй – $3,1 \pm 0,81$, в контрольной группе – $2,8 \pm 0,2$. Через 6 мес. средние значения ФК в первой группе снижались до $1,3 \pm 0,15$, во второй до $1,7 \pm 0,01$, в группе контроля – до $2 \pm 0,02$. К 12 мес. после операции в группе сочетанного метода непрямой реваскуляризации установлено резкое снижение ФК стенокардии, более значимое в сравнении с контролем. Эта тенденция была прослежена до 3 лет в обеих группах непрямой реваскуляризации (рис. 3).

Оптимизация кровоснабжения гибернированных участков миокарда предполагает улучшение локальной сократимости ЛЖ и, соответственно, снижение ФК (NYHA) и повышение толерантности к физической нагрузке. Через 6 мес. после операции ФК сердечной недостаточности (NYHA) достоверно снижались во всех группах пациентов относительно исходного уровня. Через 6, 12 и 36 мес. после операции в группе с имплантацией МФ ККМ в лазерные каналы показатели сердечной недостаточности были достоверно ниже, чем в группе контроля. В I группе достоверное снижение относительно группы контроля происходило только через 12 и 36 мес.

Толерантность к физической нагрузке при проведении теста 6-минутной ходьбы достоверно возрастает через 6 мес. как после прямой, так и непрямой реваскуляризации. Толерантность к физической нагрузке в I и II группах через 6, 12, 36 мес. была достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Восстановление кровоснабжения и функции гибернированного миокарда отразилось и на динамике показателей глобальной сократимости ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ значимо увеличивалась в группах непрямой реваскуляризации по сравнению с исходными значениями через 6, 12, 36 мес. после операции. В группе контроля ФВ после операции практически не менялась и через 6, 12, 36 мес. оставалась достоверно ниже, чем в первой и второй группах (табл. 3).

При оценке перфузии миокарда наибольший интерес представляла динамика не только преходящего, но и стабильного дефекта перфузии (СДП), отражающего преимущественно необратимые рубцовые изменения миокарда (табл. 4). В I и II группах наблюдается снижение как стабильного, так и преходящего дефектов перфузии (ПДП) в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Таблица 2

Результаты теста 6-минутной ходьбы у обследованных пациентов до операции и через 6, 12 мес. и 3 года в группах пациентов с различными вариантами реваскуляризации

| Группа | До операции | После операции через | | |
|--------|-------------|----------------------|--------------|------------|
| | | 6 мес. | 12 мес. | 3 года |
| I | 330,7±12,03 | 369±13,98*^ | 372,3±11,6*^ | 370±12,7*^ |
| II | 313,7±3,03 | 375±13,98*^ | 375,3±4,3*^ | 376±13,6*^ |
| III | 305,9±12,13 | 310,5±11,7* | 309,7±12,2* | 309±3,1* |

$p < 0,05$ достоверность различий с: * исходными значениями в группе; ^ группой контроля (III группой)

Таблица 3

Показатели ФВ ЛЖ (%) в группах пациентов с различными вариантами реваскуляризации

| Группа | До операции | После операции через | | | |
|--------|-------------|----------------------|------------|------------|------------|
| | | 2 нед. | 6 мес. | 12 мес. | 3 года |
| I | 52,7±1,1 | 54,0±1,2 | 59,3±1,3*^ | 60,1±1,3*^ | 59,4±1,4*^ |
| II | 51,0±2,4 | 53,0±3,3 | 58,7±3,0*^ | 58,6±2,8*^ | 58,9±1,8*^ |
| III | 49,0±1,4 | 49,6±2,2 | 47,8±1,3 | 48,1±1,4 | 46,8±6,6 |

$p < 0,05$ достоверность различий с: * исходными значениями в группе; ^ группой контроля (III группой)

Таблица 4

Показатели СДП и ПДП по данным сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc у пациентов с ИБС после операции АКШ в сочетании с различными вариантами реваскуляризации

| Дефект перфузии, % | Группа | До операции | После операции через | | | |
|--------------------|--------|-------------|----------------------|------------|------------|------------|
| | | | 2 нед. | 6 мес. | 12 мес. | 3 года |
| Общий | I | 42,0±1,3 | 32,0±1,1* | 27,0±1,1*^ | 23,3±1,2*^ | 23,6±1,2*^ |
| | II | 40,3±3,5 | 24,3±5,3*^ | 18,0±1,8*^ | 17,0±1,2*^ | 17,8±2,4*^ |
| | III | 42,0±1,3 | 34,0±1,5* | 34,7±2,5 | 34,8±2,3 | 38,0±2,0 |
| Преходящий | I | 30,0±2,0 | 21,0±1,3*^ | 15,0±1,3*^ | 12,0±1,1*^ | 12,0±2,1*^ |
| | II | 30,5±10,7 | 19,1±9,7*^ | 15,2±9,5*^ | 14,2±5,6*^ | 15,0±4,9*^ |
| | III | 34,2±1,7 | 28,0±1,3* | 29,0±1,9 | 28,8±1,4 | 31,2±1,8 |
| Стабильный | I | 12,0±1,1 | 11,0±0,9^ | 12,0±1,2^ | 11,3±1,3^ | 11,4±1,1^ |
| | II | 9,8±6,97 | 5,2±6,07*^ | 2,8±4,3*^ | 2,8±3,4*^ | 2,8±1,3*^ |
| | III | 9,8±0,4 | 7,5±0,8 | 5,7±0,9 | 6,0±0,5 | 7,2±0,9 |

$p < 0,05$ достоверность различий с: * исходными значениями в группе; ^ группой контроля (III группой)

В контрольной группе положительная динамика выявлена лишь в ближайшем послеоперационном периоде.

С учетом значимой разницы в количестве имплантируемых мононуклеарных клеток проведен анализ перфузии миокарда в зависимости от количества имплантируемых клеток. Выявлена обратная зависимость ($r = -0,8$; $p < 0,05$) между количеством введенных клеток и размером ПДП. Следовательно, при увеличении количества клеток отмечается уменьшение ПДП (рис. 4). Кроме того, выявлена значимая отрицательная корреляция между изменением СДП в области воздействия и количеством имплантируемых клеток ($r = -0,8$; $p < 0,05$) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании показано достоверное снижение ФК стенокардии (ССС) в отдаленные сроки после выполнения непрямого реваскуляризации. Подобные результаты были получены и другими исследователями. Так, по данным О.Н. Frazier с соавторами [8], средний класс стенокардии у больных снизился с $3,7 \pm 0,3$

до $2,4 \pm 0,9$ и $1,7 \pm 0,8$ через 3 и 6 мес. после операции ТМЛР. Недавний метаанализ 17 клинических испытаний чрескожной ТМЛР у 1 213 пациентов также показал, что ТМЛР приводит к существенному снижению класса стенокардии через 12 мес. после операции [10]. Поскольку динамика снижения ФК стенокардии сохраняется и в отдаленном периоде, есть основания предполагать, что именно непрямого реваскуляризации способствует улучшению клинического статуса пациентов.

В нашем исследовании у пациентов в отдаленные сроки после операции достоверно значимо увеличивалась ФВ ЛЖ в группах с непрямого реваскуляризацией к 6 мес. 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, 14, 15], однако имеются отдельные исследования, подтверждающие положительное влияние клеточной терапии на ФВ ЛЖ после операции АКШ. Е. Oguz сообщил, что после имплантации иммобилизованных клеток из периферической крови в область прямого реваскуляризации при про-

Рис. 4.
Зависимость между количеством имплантированных МФ ККМ и величиной ПДП через 12 мес. после выполнения операции АКШ и ТМЛР с имплантацией МФ ККМ в лазерные каналы.

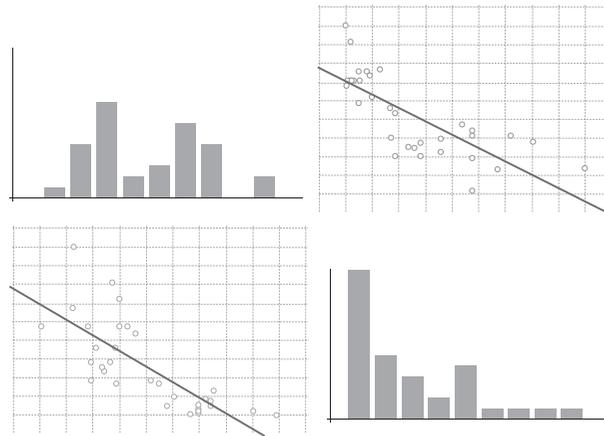
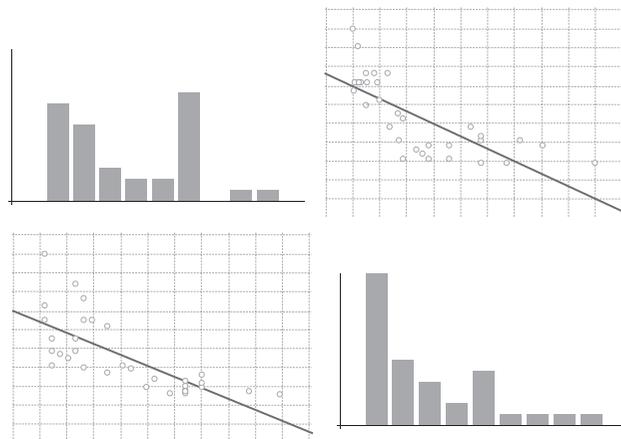


Рис. 5.
Зависимость между количеством имплантированных МФ ККМ и величиной СДП через 12 мес. после выполнения операции АКШ и ТМЛР с имплантацией МФ ККМ в лазерные каналы.



ведении АКШ выявлено достоверное повышение ФВ ЛЖ через 85±9 мес. после операции с 25,6±4,5 до 30±6,7% [12]. Более того, позитивное влияние клеток костного мозга на ФВ ЛЖ было найдено при анализе комбинированной реваскуляризации (АКШ и имплантация мононуклеарных клеток костного мозга), когда ФВ ЛЖ достоверно возросла на 5,4% по сравнению и исходной [7]. Повышение ФВ ЛЖ в отдаленные сроки после операции, возможно, обусловлено стимуляцией ангио- и васкулогенеза в гибернированных участках миокарда, приводящей к повышению функциональной активности сегментов.

Имеются крайне противоречивые данные относительно изменения перфузии миокарда после ТМЛР [1, 5, 9, 11, 16]. Достаточно неожиданным результатом нашего исследования явилось достоверное уменьшение СДП в отдаленном послеоперационном периоде. Можно предположить, что СДП характеризует не только необратимые рубцовые изменения, но и участки гибернированного миокарда.

Многие авторы связывают эффективность клеточных технологий с количеством имплантируемых клеток [3, 6, 13]. В нашем исследовании количество имплантированных

клеток варьировало от 1,25 до 94 млн ($25,9 \times 10^6 \pm 23,8$). Нами установлено, что увеличение количества клеток существенно влияло на эффективность хирургической процедуры. При этом был получен дозозависимый эффект уменьшения дефектов перфузии при увеличении количества имплантированных клеток в миокард.

Наиболее эффективным методом для улучшения перфузии миокарда является сочетание ТМЛР с имплантацией МФ ККМ, что проявляется более значимым улучшением клинического статуса пациента, улучшением перфузии миокарда и локальной сократимости ЛЖ. Сочетание методов прямой и непрямой реваскуляризации позволяет уменьшать не только преходящие, но и стабильные дефекты перфузии в отдаленном послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А. Минимально инвазивная хирургия сердца. М., 1998.
2. Boyle A.J., Schulman S.P., Hare J.M. // Circulation. 2006. V. 214. P. 339–352.
3. Babin-Ebell J., Sievers H.H., Charitos E.I. et al. // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. V. 58 (1). P. 11–16.

4. Beeres S.L., Bax J.J., Dibbets P. // *J. Nucl. Med.* 2006. V. 47 (4). P. 574–580.
5. Cooley D.A., Moore W.H., Wilansky S. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996. V. 111. P. 791–797.
6. Dallan L.A., Gowdak L.H., Lisboa L.A. // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2008. V. 23 (1). P. 46–52.
7. Donndorf P., Kundt G., Kaminski A. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011.
8. Frazier O.H., Kadipasaoglu K. // *Curr. Opin. Cardiol.* 1996. V. 11. P. 564–567.
9. Horvath K. // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. V. 65. P. 1439–1441.
10. McGillion M., Cook A., Victor J.C. // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2010. V. 7. P. 735–747.
11. Moosdorf R., Maisch B. et al. // *Herz.* 1997. V. 22. P. 198–204.
12. Oguz E., Ayik F., Ozturk P. et al. // *Transplant. Proc.* 2011. V. 43 (3). P. 931–934.
13. Reyes G., Allen K.B., Aguado B., Duarte J. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. V. 36 (1). P. 192–194.
14. Rivas-Plata A., Castillo J., Pariona M., Chunga A. // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010. V. 18 (5). P. 425.
15. Wen Y., Meng L., Xie J., Ouyang J. // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011. V. 11 (5). P. 559–567.
16. Yamamoto N., Kohmoto T., Gu A. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. V. 31. P. 1426–1433.