

Оригинальные статьи

ВАВИЛОВ В. Н.¹, ЗАРИЦКИЙ А. Ю.¹,
СЕНЧИК И. Ю.¹, КРУТИКОВ А. Н.²,
КРЫЛОВ А. В.³, КЛИМОВИЧ А. В.²,
ЛАПИНА В. М.¹, ПОЛЫНЦЕВ Д. Г.³

Эффективность клеточной терапии у больных с критической ишемией нижних конечностей

¹ Кафедра факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

³ ООО «Транстехнологии»

e-mail: cvspirogov@gmail.com

Реферат

В настоящей работе представлены результаты лечения с помощью мезенхимных клеток (МСК) группы больных, страдающих тяжелой хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК), сроки наблюдения за которыми составили от 2-х до 4-х лет. С ноября 2006 года по ноябрь 2010 года под нашим наблюдением находится 17 больных, страдающих ХИНК, которым проведено лечение с помощью МСК. Возраст больных от 36 до 76 лет, 62,5 года в среднем, женщины — 3, мужчин — 14. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей было у 15 человек, облитерирующий эндартерит у 2-х. У 6 человек (группа I) клинически имела место интенсивная перемежающаяся хромота (ПХ) — 25 метров и менее, иногда в сочетании с болями в покое (III стадия по Покровскому), у 11 больных (группа II) боли в покое в сочетании с разной тяжестью трофических изменений на стопе (IV стадия заболевания по Покровскому). Помимо клинической оценки ситуации у всех больных до и после введения МСК регистрировали лодыжечное давление (ЛД) на пораженной конечности; всем больным до введения МСК проводили ангиографию, у 5 человек это исследование повторено в сроки от 6 до 12 месяцев после введения клеток.

МСК, полученные из костного мозга, вводили под местной анестезией в мышцы голени по задней ее поверхности в два ряда точек, всего 32–34 точки по 1,5 млн МСК на одну инъекцию.

Состояние больных, местные изменения, контрольные измерения ЛД и т. п. оценивали и проводили до процедуры, в первые дни после имплантации клеток, а затем через 2–3 мес, 6 мес, 1, 1,5, 2 года и более.

У 12 (70,5 %) из 17 больных с тяжелой ХИНК удалось сохранить пораженные ноги, получив, т.о. хороший результат от применения АМСК. Следует отметить, что у части этих пациентов клинически наблюдаемое улучшение не сопровождается повышением ЛД, не коррелирует с улучшением качества путей коллатеральной компенсации на конечности и свидетельствует о неоднозначности механизмов, объясняющих положительный эффект клеточной терапии у обсуждаемых больных.

Ключевые слова: клеточная терапия, мезенхимные стволовые клетки, ишемия нижних конечностей.

Sedov V. M.¹, Vavilov V. N.¹, Zarickiy A. Y.¹, Senchik I. Y.¹,
Krutikov A. N.², Krilov A. V.³, Klimovich A. V.², Lapina V. M.¹,
Polinchev D. G.³

Efficiency of cell therapy in patients with chronic limb ischemia

¹ Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg

³ ООО «Транстехнологии»

e-mail: cvspirogov@gmail.com

Abstract

Results of autologous mesenchymal stem cell therapy in patients with critical limb ischemia. At last 4 years 18 patient with chronic limb ischemia were enrolled in the study. Age from 36 to 76 years old (average 62,5 years old), male — 14, female — 3. All patients were divided in to groups (I group) 6 patient with high-grade claudication (50 m and less) or rest pain (IIb stage Lerish-Fountain), (II group) 12 patients with rest pain combined with trophic ulcer (III–IV stage Lerish-Fountain). All patients received standard pharmltherapy and 12 of them underwent unsuccessful vascular surgery before. Clinical status, angiography, ankle blood pressure, percutaneous oxygen partial pressure were estimated according clinical protocol. Autologous mesenchymal stem cell were taken from iliac bone and cultivated in vitro then

injected intramuscular in 32–34 sites of groin (1,5 million per site) and intravenous (1 mln per 1 kg of weight in 100 saline solution). Results. In group I all limbs have been saved, rest pains disappeared and pain free walking distance increased significantly. In 7 patient of II group 2–3 months after implantation of mesenchymal cells pain free walking distance increased, rest pain disappeared, ulcer and necrosis decreased in area. All limbs were saved. Clinical evidence we obtained consist in percutaneous oxygen partial pressure and ankle blood pressure gradually increasing. In 5 patients of II group ischemia and necrosis damage increased, we not obtained any changes in ankle blood pressure and finally they underwent amputation (4 groin level and 1 femur level).

Cell therapy in patients with limb ischemia allowed limb salvage (13 patient from 18 (72 %), in 58 % patients (7 patient from 12 with critical limb ischemia) efficiency of cell implantation can be observed 4–4.5 years after procedure.

Keywords: limb ischemia, mesenchymal stem cell, cell therapy.

Введение

К настоящему времени опубликовано немало работ по клеточной терапии больных, страдающих хронической ишемией нижних конечностей. Подавляюще число авторов отмечают успех у большей части пациентов независимо от вида использованного материала (собственно мезенхимные клетки, мононуклеары, стимуляторы неоангиогенеза и т. п.), и независимо от того вводят его внутриаартериально или внутримышечно [1, 2, 6, 7, 9, 11, 14, 16].

Хорошие результаты получены при лечении больных как во II так и в III–IV стадиях заболевания по Леришу–Фонтену. Особый интерес вызывают возможности клеточной терапии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, и, конечно, у тех из них, у кого имеющиеся в распоряжении врачей медикаментозные и оперативные методы лечения были применены и оказались неэффективными. Обсуждаемые вопросы: положительные результаты клеточной терапии вызваны образованием новых очень мелких сосудов, перекалибровкой имеющихся коллатеральных путей или какими-то другими причинами. Неясно, как долго сохраняется успех (если он был получен) после применения мезенхимных клеток у обсуждаемых больных.

В настоящей работе представлены результаты лечения с помощью аутологичных мезенхимных стволовых клеток (МСК) хронической ишемии нижних конечностей у больных, большая часть которых страдала от критической недостаточности регионарного кровообращения, а время после лечения составило у большинства пациентов 1,5 года и более.

Материал и методы исследования

С ноября 2006 года по май 2010 года под нашим наблюдением находится 17 больных, страдающих хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК), которым проведено лечение МСК. 10 раз была поражена правая нога, 7 раз левая. Возраст больных колебался от 36 до 76 лет, в среднем 62,5, мужчин было 14, женщин — 3.

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей имело место у 15 человек, облитерирующий эндартериит у 2-х. У 6 больных (I группа) клинически имела место интенсивная перемежающаяся хромота (ПХ) (30 метров и менее), иногда в сочетании с болями в покое — Пб стадия по Леришу–Фонтену, III стадия по Покровскому. У 11 больных (II группа) отмечены боли в покое в сочетании с различными вариантами трофических изменений на стопах – IV стадия по Леришу–Фонтену или IV

стадия по Покровскому, или критическая ишемия (КИ) конечностей [5].

В анамнезе у больных гипертоническая болезнь (11), ишемическая болезнь сердца (9), инфаркт миокарда (3), транзиторная ишемическая атака или церебральный инсульт (4), сахарный диабет II-го типа (5). Курили 9 человек.

Ранее в сроки от 6 месяцев до 2 лет до проведения клеточной терапии 11 больных перенесли различные оперативные вмешательства по поводу ХИНК на страдающей ноге: подвздошно-бедренное шунтирование (ПБШ), аутовенозное бедренно-подколенное (тибиальное) шунтирование (БПШ), поясничную симпатэктомию, остеотрепанацию. Клиническая характеристика больных обеих группы дана в табл. 1.

Клиническая характеристика больных I и II групп

Помимо анализа клинической ситуации почти у всех больных до и после введения МСК регистрировали лодыжечное давление, лодыжечно-плечевой индекс. Всем пациентам до трансплантации МСК выполнена ангиография нижних конечностей, у 5 больных это исследование повторено в сроки от 6 мес. до 1 года после введения МСК.

Методика заготовки и введения МСК

Для воспроизведения МСК из левого крыла подвздошной кости под местной анестезией получали 20 мл. костного мозга. Материал культивировали. Через 3–4 недели после забора костного мозга и получения необходимого количества клеток, их под местной анестезией вводили в мышцы задней поверхности голени по наружному и внутреннему ее краям в 32–34 точки, по 16–17 точек с каждой стороны, на одну инъекцию 1,5 млн. МСК. В конце процедуры МСК вводили больному внутривенно из расчета 1 млн. клеток на кг массы тела в 100 мл физиологического раствора.

Состояние больных, клиническую характеристику степени ишемии нижних конечностей, контрольные измерения лодыжечного давления и т.п. оценивали и проводили до процедуры, в первые дни после имплантации АМСК и затем через 2–3 мес, 6 мес, 1, 1,5, 2 года и более.

Исследование одобрено этическим комитетом СПбГМУ, проведение его утверждено Ученым Советом СПбГМУ; каждый больной, участвовавший в исследовании, подтвердил положительное к нему отношение информированным согласием.

Таблица 1

		I группа	II группа	всего
Число больных		6	11	17
Средний возраст больных (лет)		64	61,5	62,5
Пол	м	3	11	14
	ж	3	—	3
Гипертоническая болезнь		5	6	11
ИБС		3	6	9
Инфаркт миокарда в анамнезе		—	3	3
ПНМК или инсульт в анамнезе		—	4	4
Сахарный диабет II типа		2	3	5
Курение		2	7	9
Число операции, проведенных до клеточной терапии		3	8	11
Виды операций	ПБШ, БПШ, БТШ	2	4	6
	поясничная симпатэктомия	1	3	4
	остеотрепанация	—	1	1

Результаты исследования

Клинически до введения МСК у всех больных отмечали бледность и снижение температуры кожных покровов, слабое заполнение поверхностных вен в нижней трети голени, на стопах. У больных II группы (11 конечностей) на стопах имелись разной степени выраженности трофические изменения: от участков некроза на пальцах, пятке размерами 1×1 см и более до полного некроза пальцев, незаживающих ран размерами от 2×3 до 4×8 см. У пациентов обеих групп была сохранена пульсация на бедренных артериях. Отсутствовала она на подколенных артериях, артериях стоп. Давление в нижней трети голени у больных I группы колебалось от 30 до 70 мм рт. ст., составив в среднем 44,5 мм рт. ст., дважды у этих больных одну из артерий стопы не удавалось лоцировать. Лодыжечное давление у больных II группы колебалось от 25 до 60 мм рт. ст., в среднем 45,0 мм рт. ст.; один раз у больного не удалось лоцировать обе артерии стопы, два раза не была лоцирована одна из артерий.

По данным ангиографии, у всех пациентов были проходимы общие и глубокие бедренные артерии, но окклюзированы поверхностные бедренные или подколенные артерии; на голени, как правило, выявляли одну или две действующие артерии, которые, чаще всего, не удавалось проследить на всем протяжении.

В ответ на имплантацию МСК ни у одного больного не отмечено каких-либо местных или общих патологических реакций.

Клинический эффект, если он имел место, наблюдался обычно не ранее 2–3 месяцев после пересадки клеток, иногда, еще позже. Особенно выразительно это было у пациентов II группы. Менее интенсивными становились, а затем и проходили вовсе, боли в покое, увеличивалась дистанция безболевого пути, начинали заживать трофические язвы (дефекты),

отторгаться и эпителизоваться участки некроза. Обычно процесс стабилизации состояния больных, заживление в местах трофических изменений занимали 6–12 мес.

В случае отсутствия эффекта от лечения у пациентов сохранялись боли в покое, нарастала тяжесть трофических изменений, общая интоксикация, что приводило в конце концов к необходимости ампутации конечности.

Ни у кого из больных I-й группы клинически не было признаков ухудшения состояния нижней конечности, отмечено исчезновение болей в покое (там, где они имелись исходно), у 3-х больных, некоторое увеличение дистанции безболевого ходьбы, у остальных 3-х человек «лечили» единственную сохранившуюся ногу (другая была ранее ампутирована), поэтому говорить о динамике ПХ не представлялось возможным. В итоге, у всех 6 пациентов I-ой группы конечности сохранены в сроки наблюдения от 1 года до 3,5 лет.

Среди больных II-й группы описанный выше позитивный ход дел имел место в 6 наблюдениях. Все эти пациенты «перешли» из IV стадии заболевания в Па–Пб ст. по Леришу–Фонтену, у всех шестерых полностью отторглись некротически измененные ткани, наступила эпителизация в местах трофических изменений. Полученный эффект сохраняется у них в сроки от 1 года до 3,5 лет после пересадки МСК. У 5 других больных этой группы явления ишемии нижних конечностей нарастали, через 2–4 месяца после трансплантации МСК четверем из них выполнена ампутация голени (3 раза) или бедра (1 наблюдение). Одному пациенту из последних 5 через 2 мес после введения МСК по его настоянию выполнены, казавшиеся бесперспективными, профундопластика и аутовенозное бедренно-подколенное

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

шунтирование, которые, несмотря на очень «плохую периферию», закончились успехом. Через 1,5 года после операции у него сохранена конечность, нет признаков ее критической ишемии.

Среди больных I группы рост лодыжечного давления (ЛД) почти в 2 раза отмечен только в одном наблюдении, у остальных пациентов оно оставалось на уровне, близком исходному. Среднее регионарное давление у 4-х больных из 6 составило 52,5 мм рт. ст., у одной больной не удавалось лоцировать давление стоп, у другой, страдающей диабетом, не прижимались сосуды голени и, следовательно, не было возможности оценить ситуацию. Из двух больных, сроки наблюдения за которыми превышали 2 года, в одном случае ЛД сохраняется выше исходного, в другом оно чуть ниже того, которое регистрировали до введения МСК.

Динамика ЛД у больных II группы довольно выразительно отличалась в зависимости от того, в каком направлении развивались события после начала клеточной терапии. У больных с клиническим улучшением (6 человек) через 3–6 мес от начала лечения наблюдали повышение регионарного АД. Среднее его значение составляло 53 мм рт. ст., причем колебалось оно у этих пациентов от 40 до 80 мм рт. ст.

К 1 году после введения МСК ЛД либо приростало еще немного, либо оставалось на предыдущем уровне: в среднем 62,5 мм рт. ст., колебания от 40 до 80 мм рт. ст.; через 1,5 года отмечено некоторое снижение ЛД: в среднем 52 мм рт. ст., колебания от 30 до 70 мм рт. ст., а через 2–2,5 года снова его увеличение в среднем до 63,5 мм рт. ст., колебания от 30 до 100 мм рт. ст. Иллюстрацией к сказанному служит рис 1, на котором представлена динамика ЛД у одного из больных II-й группы с положительным лечебным эффектом.

У больных с клиническим ухудшением (5 человек) через 2–3 мес после введения МСК отмечено либо некоторое снижение ЛД, либо оно сохранялось на исходном уровне, среднее значение ЛД составило 48 мм рт. ст., колебания от 40 до 55 мм рт. ст., у двух больных не удавалось лоцировать одну из артерий стоп. Как уже сказано, четверем из этих 5 больных проведена ампутация нижней конечности, одному, по его настоянию, с успехом проведена казавшаяся безнадежной, реконструктивная операция на сосудах пораженной ноги.

При повторной ангиографии нижних конечностей, выполненной у 5 пациентов, каких-либо явных изменений в состоянии сосудистого русла после введения МСК в сравнении с исходным обнаружено не было. Правда в одном из названных наблюдений у пациента, которому кроме обычной ангиографии была выполнена спиральная компьютерная томография с контрастированием, при измерении диаметра подколенной артерии и отходящих от нее коллатералей до и через 1,5 года после введения МСК (рис. 2) обнаружено, что диаметр двух крупных обходных артериальных ветвей вырос на 0,6 и 0,9 мм.

У 12 пациентов обеих групп, лечение которых МСК было эффективным (сроки наблюдения более

1 года — 4 человека, более 1,5 лет — 2, 2–3,5 года — 6 больных) состояние нижних конечностей клинически остается стабильным: нет болей в покое, не выросла интенсивность ПХ, нет рецидива трофических изменений на стопах.

Иллюстрацией эффективности лечения тяжелой ишемии нижних конечностей служит следующее наблюдение.

Больной Ш., 76 лет поступил в клинику в ноябре 2008 года с жалобами на постоянные боли в правой стопе, интенсивность ПХ 25 метров, наличие трофической язвы на месте ампутированного ранее I пальца правой стопы. В марте 2008 года в нашей клинике по поводу критической ишемии правой ноги больному выполнено аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование, ампутация I-го пальца правой стопы с хорошим непосредственным результатом. В июле 2008 года наступил тромбоз шунта, снова возникли боли в покое. Консервативное лечение было неэффективным, поступил для трансплантации МСК.

Пациент страдает гипертонической болезнью, ИБС, в прошлом перенес инфаркт миокарда; курит в течение 50-ти лет.

При осмотре правая стопа бледная, холодная на ощупь, в торце стопы на месте I-го пальца трофическая язва размером 4×8 см, покрытая фибринозным налетом. (Рис. 3). Пульсация бедренной артерии сохранена. Пульс на подколенной артерии и артериях правой стопы отсутствует. ЛД на задней и передней тibiальных артериях — 40 мм рт. ст., ЛПИ — 0,3. По данным ангиографии окклюзия поверхностной бедренной артерии, стеноз 75 % в глубокой бедренной артерии, окклюзия подколенной артерии в дистальной трети, передняя большеберцовая артерия окклюзирована на всем протяжении, задняя тibiальная артерия заполняется в дистальной трети, малая берцовая артерия заполняется от средней трети, она со стенозами.

23 января 2009 года через 3 недели после забора костного мозга МСК введены больному по описанной методике. Через 3 месяца после этого у больного сохранялась исходная клиническая картина, в тоже время тяжесть ишемии не нарастала, при измерении ЛД данные соответствующие исходным. Только к 6-8 месяцам после введения клеток реже стали беспокоить ночные боли, несколько увеличилась дистанция безболевой ходьбы. ЛД в это время на задней тibiальной артерии — 40 мм рт. ст., ЛПИ — 0,22; на передней тibiальной артерии — 55 мм рт. ст., ЛПИ — 0,3. Язва на торцевой части правой стопы прежнего размера покрыта плотной коркой.

К 10 месяцам после введения МСК исчезли боли в покое, ИПХ — 50 метров, состояние трофической язвы правой стопы прежнее. ЛД в это время на задней и передней тibiальных артериях — 65 мм рт. ст., ЛПИ — 0,4.

В дальнейшем сохранялась положительная динамика в течение заболевания. Через 1 год и 9 месяцев после трансплантации МСК у пациента отсутствуют боли в покое, ПХ более 100 метров, трофическая язва полностью зажила (рис. 4).

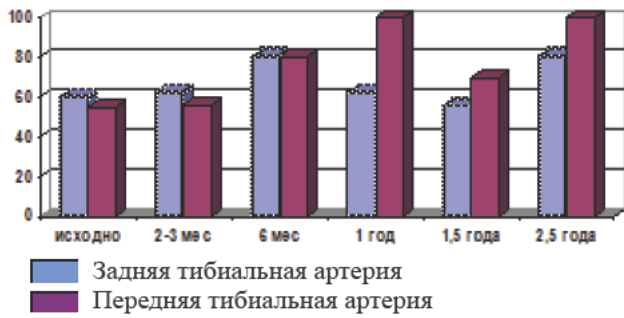


Рис. 1. Динамика ЛД после введения МСК у пациента Б. По вертикальной оси — уровень ЛД в мм рт. ст.; по горизонтальной оси — время после введения МСК

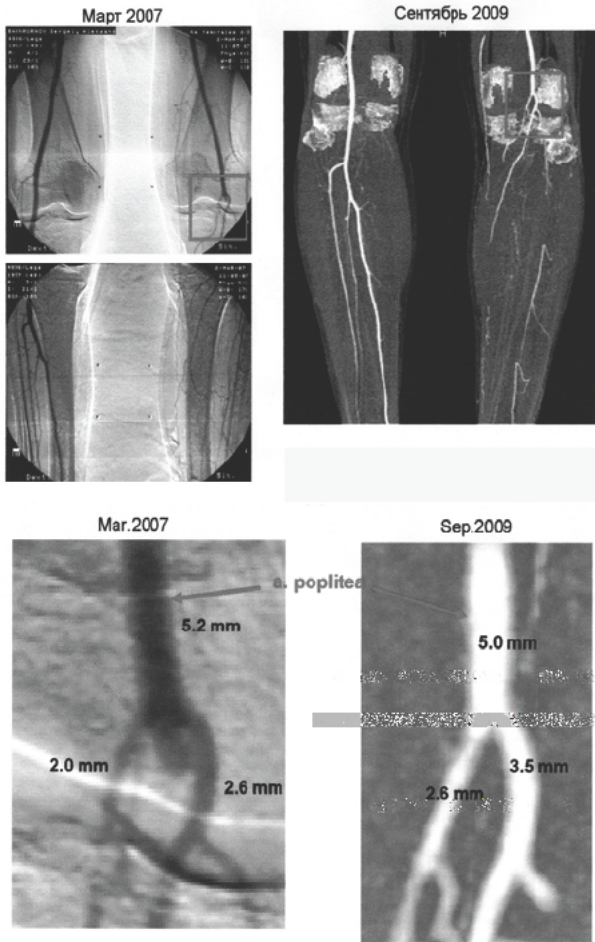


Рис. 2. Динамика ЛД после введения МСК у пациента Б. По вертикальной оси — уровень ЛД в мм рт. ст.; по горизонтальной оси — время после введения МСК



Рис. 3. Правая стопа, больной Ш. до введения МСК

ЛД на задней и передней тиббиальных артериях 65 и 75 мм рт. ст., ЛПИ — соответственно 0,39 и 0,44 (рис. 5).

Напряжение кислорода в тканях конечности 25 мм рт. ст. Ангиографическое исследование не повторяли.

Обсуждение результатов

Несмотря на множество исследований по обсуждаемой теме, в нашей стране таких работ пока еще крайне мало. Достаточно сказать, что в материалах XVI съезда сердечно-сосудистых хирургов России в разделе «Генные факторы и клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии» имеются всего две публикации [2, 8]. В то же время подавляющее число публикаций, посвященных клеточной терапии при ХИНК, свидетельствуют о довольно высокой эффективности этого способа лечения, и, что особенно важно, нередко у больных с резко негативным прогнозом заболевания.

Настоящее исследование — свидетельство этому: пораженные конечности сохранены у 12 больных (70,5 %) из 17, у 6 (54,5 %) из 11 сохранены конечности, находившиеся в состоянии критической ишемии. Результаты лечения этой группы особенно важны, ибо при традиционной тактике лечение заканчивается всегда ампутацией конечности проксимальнее коленного сустава. Больные II-й группы действительно не имеют перспектив при лечении их известными способами. У этих пациентов множество сопутствующих заболеваний, осложняющих течение хронической ишемии нижних конечностей. Восемь раз им уже выполняли оказавшиеся неэффективными оперативные пособия, у всех 11 имелись трофические изменения на стопах, что всегда является очень плохим прогностическим признаком. И тем не менее успех более чем у половины пациентов, причем все они клинически переходили не в пограничную III, а в стадию Па, Пб по Леришу-Фонтену.

Интересно и еще одно обстоятельство: успех после клеточной терапии, по крайней мере пока, сохраняется у больных обеих групп довольно долго. Он, хотя и на небольшом числе наблюдений, оказался сравним с эффектом от оперативных реконструкций в бедренно-подколенном (тибиальном) сегменте. Вообще же улучшение клинической ситуации (если оно имело место) удавалось регистрировать через 2–3 месяца (редко больше) от момента пересадки клеток.

Отметим, что особенности клинического течения болезни определенно коррелировали с направленностью эффекта клеточной терапии. Если в первые месяцы после введения МСК у пациентов не было отрицательной динамики, не отмечали прогрессирования трофических изменений; более того, если в этот период несколько реже возникали у пациентов боли в покое, меньше становилась их интенсивность, чуть больше оказывалась дистанция безболезной ходьбы и т. п., можно было рассчитывать на успех лечения. В тех случаях, когда в течение этого срока видели ухудшение клинического течения рано или поздно выполняли ампутацию конечности.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Уровень «лодыжечного давления» по всем свидетельствам — неплохой показатель вектора движения болезни в данной ситуации. Часто клинически регистрируемое улучшение совпадало с ростом регионарного давления. Там, где видели отсутствие лечебного эффекта МСК, лодыжечное давление нередко не имело тенденции к повышению. Особенно выразительно все это было видно у больных II группы. Улучшение местной гемодинамики (если оно имело место) регистрировали в основном тоже через 2–3 месяца после введения клеток. Следует заметить, что: положительная динамика течения заболевания не всегда совпадает с повышением ЛД.*

Из 12 больных, у которых клинически отмечено улучшение, рост ЛД регистрировали у 7, дважды регионарное давление поднялось только до 40–45 мм рт. ст. Во всех наблюдениях, где отмечен первоначально рост ЛД, через год и более оно оставалось на более высоком уровне, чем исходно. Несовпадения клинического улучшения с ростом ЛД видели и другие авторы. Так, Gu YQ [13] получили клинический эффект от клеточной терапии на 31 конечности из 35, а рост ЛПИ отмечен только 15 раз, т. е. менее чем в половине наблюдений.

R. W. Franz et al (2009) анализируя результаты клеточной терапии ХИНК по данным десяти публикаций других авторов, показали, что повышение ЛПИ более чем на 0,1 отмечено в этих работах у 12,5–92 % больных [11].

В 4 наблюдениях из 5 при ангиографии в отдаленные сроки после введения МСК не было выявлено какой-либо динамики в состоянии магистральных артерий или их коллатералей на пораженных конечностях в сравнении с имевшимся до начала лечения. Судя по литературным данным увеличение числа коллатералей, их более «плотное» контрастирование также регистрируют далеко не всегда [9, 10, 13].

В этой связи В.Аманн et al (2009) после повторного ангиографического обследования нескольких больных отказались от этой процедуры у большинства своих пациентов [9].

Итак, резюмируя все вышесказанное, можно еще раз отметить, что трансплантация МСК больным с ХИНК дает возможность сохранить конечность более чем у половины пациентов в случаях, когда лечебные возможности других методов оказываются исчерпанными. Трансплантация МСК не приводит к каким-либо видимым осложнениям: является безопасным методом лечения. Довольно любопытно, что наиболее четкое представление о течение заболевания после введения МСК дает анализ клинической

* При изложении материалов настоящей работы мы пользуемся для оценки регионарной гемодинамики в основном данными ЛД, а не ЛПИ, как это часто делают другие авторы. Очевидно, что это связанные между собой показатели. Однако, нам представляется, что результаты измерений ЛД более убедительны, ибо они прямо показывают, при каком давлении крови идет перфузия тканей в дистальных отделах конечностей. ЛПИ зависит от системного АД и в ряде ситуаций, например, при гипертонии может быть очень низким в случае, условно говоря, «достаточного» ЛД.



Рис. 4. Правая стопа, больной Ш. через 1 год и 9 месяцев после введения МСК

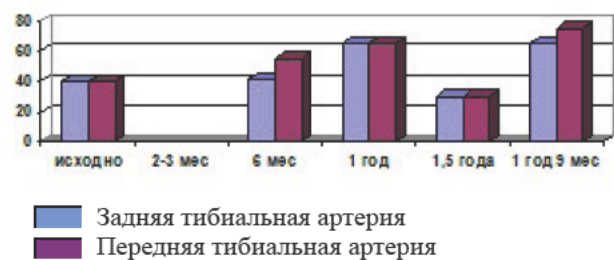


Рис. 5. Динамика ЛД после введения МСК у пациента Ш. По вертикальной оси — уровень ЛД в мм рт. ст.; по горизонтальной оси — время после введения МСК

картины, используемые инструментальные методики могут отставать от клиники, а у 30–50 % больных клинически наблюдаемое улучшение не подтверждается ростом, например, такого важно показателя как уровень регионарного артериального давления или «улучшением» состояния артериальных путей на страдающей ноге.

Естественно, что одним из наиболее интересных и важных был и остается вопрос о механизме или механизмах действия АМСК в обсуждаемой ситуации. Очевидно, что у части пациентов, те у кого отмечают рост ЛД, имеет место доказанное улучшение перфузии дистальных отделов конечности и связано это, скорее всего, с перекалибровкой артериальных коллатералей, которая возникает на фоне ишемии и «стимулируется» стволовыми клетками.

Схема ангиогенеза, «участники» этого процесса подробно рассмотрены в ряде работ последнего времени. В частности в очень интересном обзоре Н. Zawall (2010) эффект клеточной терапии, связанный с появлением в тканях новых очень мелких сосудов, как это представлялось прежде [10, 15] кажется вполне аргументированно отвергнут [17]. И все таки как быть с клинически позитивными наблюдениями, в которых улучшения артериального кровообращения подтвердить не удается.

Вопрос об отсутствии корреляции между клиническими данными и результатами объективной оценки регионарного кровообращения у рассматриваемых больных в литературе в основном не обсуж-

дают. Некоторые авторы считают, что, регистрируя артериальное давление в магистральных артериях нижних конечностей, невозможно получить истинное представление о ситуации из-за того, что сосуды эти нередко оказываются сильно измененными и не отражают новый уровень общей перфузии дистальных отделов ноги после перекалибровки артериальных коллатералей [13]. Эти же авторы полагают, что большие, чем в их случае, сроки наблюдения позволяют чаще регистрировать рост ЛД.

В настоящее время это наиболее приемлемое объяснение обсуждаемых расхождений между клиникой и данными объективной оценки состояния кровообращения в нижних конечностях после лечения с помощью МСК.

Надо сказать в то же время, что сведения о множестве возможных паракринных эффектов, которые приписывают стволовым клеткам [4, 12], наводят на мысль о том, что в конечном счете МСК возможно, ведут не только к перекалибровке артерий, несущих кровь к дистальным отделам ноги, но и оказывают протективный эффект, влияя на состояние кислородного обмена в тканях.

Среди вопросов, возникающих при анализе результатов применения МСК у обсуждаемых больных, интересно понять, каковы причины отсутствия эффекта клеточной терапии в части наблюдений? Пока можно думать, что лечение в этих случаях было начато относительно поздно. Не исключено, что «потенциальные возможности» стволовых клеток отличаются у разных больных. Но эти предположения требуют специального изучения.

Наконец, еще одна тема так или иначе требующая к себе внимания. Какой вариант клеточной терапии предпочтительнее: МСК или мононуклеары. Судя по литературным данным, эффект в обоих случаях одинаков.

Однако при использовании МСК требуется на начальном этапе не более 20 мл костного мозга, а взятие материала производится под местной анестезией. В то же время культивирование стволовых клеток занимает не менее 3-х недель, что иногда совершенно неприемлемо для больного, переживающего тяжелую ишемию нижней конечности. Для получения мононуклеаров забирают от 100 до 400 мл. костного мозга, процедуру выполняют при общем обезболивании, зато введение материала проводят в день его приготовления.

Выводы

1. Использование МСК при лечении тяжелой ХИНК эффективно.

2. Эффект от применения МСК у больных с ХИНК наступает не ранее 2-3 месяцев после введения клеток.

3. Наиболее четкое представление об эффекте клеточной терапии или его отсутствии дает анализ клинического течения болезни после введения МСК.

4. У больных с ХИНК успешно леченных МСК, данные измерения регионарного давления, результаты повторной ангиографии могут расходиться с клинической картиной течения заболевания.

5. Необходимо дальнейшее изучение механизмов действия МСК при лечении больных с ХИНК.

Литература

1. Берсенева, А. В. Клеточная аутологичная трансплантация при ишемии нижних конечностей в клинике: мини-обзор / А. В. Берсенева // Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. — 2005. — № 1. — С. 40–43.
2. Бокерия, Л. А. Комбинированное лечение ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза / Л. А. Бокерия [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2005. — Т. 6. — № 5. — С. 294.
3. Бокерия, Л. А. Стимуляция неоангиогенеза при лечении хронической ишемии нижних конечностей / Л. А. Бокерия [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2010. — Т. 6. — № 6. — С. 263.
4. Гомазков, О. А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга / О. А. Гомазков. — М.: ИКАР, 2006. — 332 с.
5. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. — М., 2007. — 135 с.
6. Константинов, Б. А. Результаты применения мезенхимных стволовых клеток и генно-инженерных конструкций с генами антигена и фактора роста эндотелия сосудов в лечении хронической ишемии нижних конечностей / Б. А. Константинов // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2006. — Т. 7. — № 5. — С. 294.
7. Корымазов, Е. А. Применение аутологичных прогениторных клеток костного мозга в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Е. А. Корымазов [и др.] // Ангиол. и сосудистая хирургия. — 2009. — Т. 15. — № 3. — С. 28–31
8. Швальб, П. Г. Результаты 1\2 А фазы клинических испытаний генотерапевтического препарата для терапевтического ангиогенеза / П. Г. Швальб [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2010. — Т. 6. — № 6. — С. 262.
9. Amann, B. Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and reduce amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease / B. Amann [et al] // Cell Transplantation. — 2009. — Vol. 18. — P. 371–380.
10. Chochola, M. Autologous intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with critical leg ischemia / M. Chochola [et al] // Intern. Angiol. — 2008. — Vol. 27. — № 4. — P. 281–290.
11. Franz, R. W. Use of autologous bone marrow mononuclear cell implantation therapy as a limb salvage procedure in

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- patients with severe peripheral arterial disease / R. W. Franz [et al] // *J. Vasc. Surg.* — 2009. — Vol. 50. — № 6. — P. 78–90
12. Gnechi, M. Paracrine mechanism in adult stem cell signaling and therapy / M. Gnechi [et al] // *Circ. Res.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1204–1219.
13. Gu, Y. Q. Transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells for patients with lower limb ischemia / Y. Q. Gu [et al] // *Chin. Med. J.* — 2008. — № 121 (II). — P. 963–967.
14. Kudo, F. A. Autologous transplantation of peripheral blood endothelial progenitor cells (CD 34+) for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia / F. A. Kudo [et al] // *Angiol.* — 2003. — № 22. — P. 344–348.
15. Sprengers, R. W. Stem cell therapy in PAD / R. W. Sprengers, F. Z. Moll, M. C. Verhaar // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2010. — № 39. — P. 538–543.
16. Tateish-Yuyama, E. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and randomized controlled trial / E. Tateish-Yuyama [et al] // *The Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — № 10. — P. 427–435.
17. Zawall, H. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease / H. Zawall, P. Bramlage, B. Amann // *Thrombosis and Haemostasis.* — 2010. — Vol. 103. — № 4. — P. 696–709.