

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

МАКСИМОВ А.В.¹, КИЯСОВ А.П.², ПЛОТНИКОВ М.В.¹, МАЯНСКАЯ С.Д.¹, ШАМСУТДИНОВА И.И.², ГАЗИЗОВ И.М.², МАВЛИКЕЕВ М.О.²

¹ ГУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

² ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», Отделение сосудистой хирургии, ул.Оренбургский тракт, д. 138, 420068, РТ, Казань

Тип: статья в журнале - научная статья Язык: русский

Том: 17 Номер: 2 Год: 2011 Страницы: 11-16

Цит. в РИНЦ®: 5 Цит. в Web of Science®: Цит. в Scopus®:

ЖУРНАЛ:

АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Издательство: Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов (Москва)

ISSN: 1027-6661

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, LOWER LIMB CHRONIC ISCHAEMIA, АНГИОГЕНЕЗ, ANGIOGENESIS, СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, PERIPHERAL-BLOOD STEM CELLS, CD34+, ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР, GRANULOCYTIC COLONY STIMULATING FACTOR, CD34+ CELLS

АННОТАЦИЯ:

Представлены результаты применения аутологичных стволовых клеток (СК) периферической крови у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями нижних конечностей II-й Б степени (по А.В.Покровскому). Стимуляция аутологичных СК выполнялась при помощи рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в течение 5 дней. На 6-й день осуществлялась мобилизация СК из периферической крови на аппарате MSC+ методом лейкофереза с последующим интрамускулярным введением половины полученной дозы в пораженную конечность. Среднее количество трансплантированных моноклеаров составило $6,73 \pm 2,27 \cdot 10^9$, CD34 + клеток $2,94 \pm 2,31 \cdot 10^7$. Оценка результатов лечения в сроки наблюдения 3 и 6 месяцев показала достоверное увеличение лодыжечно-плечевого индекса (исходный - $0,59 \pm 0,04$, через 3 месяца - $0,66 \pm 0,04$ ($p=0,001$), спустя 6 месяцев - $0,73 \pm 0,08$ ($p=0,035$)), улучшение показателей по результатам тредмил-теста (дистанция безболевой ходьбы исходно - $102,2 \pm 11,55$ м., через 3 месяца - $129,4 \pm 11,13$ м. ($p<0,001$), после 6 месяцев - $140,3 \pm 13,11$ м. ($p=0,021$ от исходного)). При иммуногистохимическом исследовании получены данные, подтверждающие развитие неоангиогенеза в скелетной мышце и увеличение плотности капиллярной сети после введения в мышцу аутологичных СК на 25%. Метод трансплантации аутологичных СК периферической крови безопасен и эффективен при лечении пациентов с дистальными формами ХОЗАНК. Полученные в ходе исследования результаты позволяют рекомендовать расширение показаний к её применению за счет больных с критической ишемией.

ОПИСАНИЕ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ:

Outcomes of using autologous peripheral-blood stem cells in patients with chronic lower arterial insufficiency

Maksimov A.V.¹, Kiyasov A.P.², Plotnikov M.V.¹, Mayanskaya S.D.², Shamsutdinova I.I.¹, Gazizov I.M.², Mavlikeev M.O.²

¹ Republican Clinical Hospital under the Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan

² Kazan State Medical Academy under the Federal Agency of Public Health and Social Development

Presented herein are the outcomes of using autologous peripheral-blood stem cells (SCs) in patients with stage II B lower limb chronic obliterating diseases (according to A.V. Pokrovsky's classification). Autologous SCs had previously been stimulated by means of the recombinant granulocytic colony stimulating factor (G-CSF) for five days. On day six, we performed mobilization of the peripheral-blood stem cells on the MSC+ unit by means of leukopheresis followed by intramuscular administration of half of the obtained dose into the affected extremity. The mean number of the transplanted

mononuclears amounted to $6.73 \pm 2.2 \cdot 10^9$ cells, with the number of CD34+ cells averaging $2.94 \pm 2.31 \cdot 10^7$. Assessing the therapeutic outcomes at 3 and 6 months of follow-up showed a statistically significant increase in the ankle-brachial pressure index (ABPI) [being at baseline 0.59 ± 0.04 , at 3 months - 0.66 ± 0.04 ($P=0.001$), and after 6 months - 0.73 ± 0.08 ($P=0.035$)], accompanied and followed by improved measures of the treadmill test, with the pain-free walking distance at baseline equalling 102.2 ± 11.55 m, after 3 months - 129 ± 11.13 m ($P<0.001$), and after 6 months - 140 ± 13.11 m ($P=0.021$ vs baseline). The findings of the immunohistochemical study confirmed the development of neoangiogenesis in the skeletal muscle and a 25 percent increase in the capillary-network density following administration of autologous stem cells into the muscle. The method of transplanting peripheral-blood autologous stem cells for treatment of patients presenting with distal forms of chronic obliterating insufficiency of the lower limbs proved safe and efficient. The findings obtained during this study made it possible to recommend extending the indications for its application at the expense of patients with critical ischaemia.

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. М.: 2007; 8.
Контекст: *...Общая распространенность заболеваний периферических артерий варьирует в пределах 3-10% общей численности населения [1].*
2. Казанчян П.О., Попов В.А., Дебелый Ю.В. и др. Хирургическая реваскуляризация при критической ишемии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2000; 3: 32-35.
Контекст: *...Этим определяется сохраняющийся интерес к непрямым методам реваскуляризации - десимпатизации, интрамускулярному введению аутокрови, реваскуляризирующей остеоперфорации, артериализации венозного кровотока [2].*
3. Yia-Hetulla S., Martin J. Cardiovascular gene therapy. *Lancet*. 2000; 355: 213-222.
Контекст: *...Для этой цели применяются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF), ангиогенин (Ang), генно-инженерные конструкции [3, 4].*
4. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Константинов Б.А., Бочков Н.П. Сочетание реконструктивных операций с генно-инженерными технологиями стимуляции ангиогенеза: современная стратегия улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008; 14: 4: 49-53. ➡
Контекст: *...Для этой цели применяются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF), ангиогенин (Ang), генно-инженерные конструкции [3, 4].*
5. Ishikane S., Ohnishi S., Yamhara K. et al. Allogeneic Injection of Fetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cells Induces Therapeutic Angiogenesis in a Rat Model of Hind Limb Ischemia. *STEM CELLS*. 2008; 26: 2625-2633.
Контекст: *...В настоящее время существуют экспериментальные исследования, в которых показано достоверное увеличение плотности капиллярной сети и развитие коллатералей в ишемизированной скелетной мышце после введения СК [5-9].*
6. Cho S-W., Moon S-H., Lee S-H., Kang S-W., Kim J., Lim J.M., Kim H-S., Kim B-S., Chung H-M. Improvement of Postnatal Neovascularization by Human Embryonic Stem Cell-Derived Endothelial-Like Cell Transplantation in a Mouse Model of Hindlimb Ischemia. *Circulation*. 2007; 116: 2409-2419.
Контекст: *...В настоящее время существуют экспериментальные исследования, в которых показано достоверное увеличение плотности капиллярной сети и развитие коллатералей в ишемизированной скелетной мышце после введения СК [5-9].*
7. Iba O., Matsubara H., Nozawa Y, Fujiyama S., Amano K., Mori Y., Kojima H., Iwasaka T. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation*. 2002; 106: 2019-2025.
Контекст: *...В настоящее время существуют экспериментальные исследования, в которых показано достоверное увеличение плотности капиллярной сети и развитие коллатералей в ишемизированной скелетной мышце после введения СК [5-9].*
8. Pesce M., Orlandi A., Iachininoto M.G., Straino S., Torella A.R., Rizzuti V., Pompilio G., Bonanno G., Scambia G., Capogrossi M.C. Myoendothelial differentiation of human umbilical cord blood-derived stem cells in ischemic limb tissues. *Circ. Res*. 2003; 93: e51-e62.
Контекст: *...В настоящее время существуют экспериментальные исследования, в которых показано достоверное увеличение плотности капиллярной сети и развитие коллатералей в ишемизированной скелетной мышце после введения СК [5-9].*
9. Al-Khaldi A., Al-Sabti H, Galipeau J, Lachapelle K. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischemia model. *Ann. Thorac. Surg*. 2003; 75: 204-209.
Контекст: *...В настоящее время существуют экспериментальные исследования, в которых показано достоверное увеличение плотности капиллярной сети и развитие коллатералей в ишемизированной скелетной мышце после введения СК [5-9].*

10. [Берсенов А.В.](#) Аутогенная трансплантация клеток при ишемии конечностей в клинике. [Клеточная трансплантология и тканевая инженерия](#). 2005; 1: 40-43. ➡
Контекст: *...К сожалению, клинических работ посвященных этой проблеме мало и большинство из них носит характер пилотных исследований [10].*
11. [Tateishi Yuyama E.](#) et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. [Lancet](#). 2002; 360: 427-435.
Контекст: *...ОБСУЖДЕНИЕ Первое масштабное (n=47) сообщение о клиническом исследовании СК было выполнено Tateishi Yuyama E. в 2002 году [11], где достоверно показана эффективность трансплантации ядродержащих клеток костного мозга при ишемии конечности в сравнении с трансплантацией периферической крови и плацебо.*
12. [Корымазов Е.А.](#), [Тюмина О.В.](#), [Казанцев А.В.](#), [Россиев В.А.](#) и др. Применение аутологичных погенеторных клеток костного мозга в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования). [Ангиология и сосудистая хирургия](#). 2009; 15: 3: 28-31. ➡
Контекст: *...В настоящее время имеется целый ряд клинических работ, в том числе и отечественных, свидетельствующих о положительном эффекте применения СК, полученных из различных источников, при ишемии конечностей [10, 12].*
13. [Затевахин И.И.](#), [Цицишвили М.Ш.](#), [Юдин Р.Ю.](#) Тредмил в диагностике и лечении хронической артериальной недостаточности. М.: 1999.
Контекст: *...Если исходно все больные имели ?критический резерв ходьбы? (по И.И. Затевахину) [13], то через 3 месяца появилась группа с ?ограниченным резервом ходьбы?, а спустя 6 месяцев количество таких пациентов составило 17,0%.*
14. Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. М.: 2007; 12-13.
Контекст: *...Имеются также работы, в которых показаны преимущества клеточной терапии как в сравнении с группой плацебо [11, 12], так и при изолированном введении гранулоцитстимулирующего фактора [14].*
15. Niels van Royen, PhD; Stephan H. Schirmer, Bektas Atasever et al. START Trial: A Pilot Study on STimulation of ARTeriogenesis Using Subcutaneous Application of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor as a New Treatment for Peripheral Vascular Disease. [Circulation](#). 2005; 112: 1040-1046.
Контекст: *...Предполагается, что общее количество гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их способность к дифференцировке снижается с возрастом [15].*
16. [Поспелов А.Л.](#) Способность гемопоэтических клеток костного мозга к ангиогенезу утрачивается с возрастом. [Клеточная трансплантология и тканевая инженерия](#). 2006; 3:5: 11. ➡