

УДК 57.089.24:611.018.46:616.127-005.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-171-179>

Для цитирования: Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повещенко О.В., Карева Ю.В., Гуляева К.К., Минин С.М. Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в отдаленный период наблюдения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 171–179.

Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в отдаленный период наблюдения

Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повещенко О.В.,
Карева Ю.В., Гуляева К.К., Минин С.М.

*«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации («НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России)
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

РЕЗЮМЕ

Цель — оценить изменения миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -МИБИ после применения трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекондиционированных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга (АККМ) в хирургии ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Больные ИБС ($n = 40$, средний возраст $(58,0 \pm 6,9)$ лет, 9 женщин) с диффузным и (или) дистальным поражением правой коронарной артерии (ПКА) рандомизированы на две группы. Пациентам из группы исследования ($n = 23$) выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) системы левой коронарной артерии (ЛКА) с имплантацией прекондиционированных эритропоэтином АККМ в область нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), пациентам из группы контроля ($n = 17$) выполнено АКШ системы ЛКА. Оценка показателей перфузии миокарда (SSS, SRS, SDS) по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ проведена за 1–2 сут до и через 12 мес после оперативного лечения.

Результаты. При прицельной оценке перфузии миокарда в типичном бассейне кровоснабжения ПКА у пациентов из группы исследования выявили уменьшение SSSRCA с 7,0 [5,5; 10,5] до 4,0 [1,0; 5,5] ($p < 0,01$), SRSRCA с 3,0 [0,0; 7,0] до 1,0 [0,0; 3,5] ($p < 0,01$) и SDSRCA с 3,0 [1,0; 4,0] до 1,0 [0,0; 2,0] ($p = 0,03$). У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения ПКА выявили значимое уменьшение только SSSRCA с 8,0 [6,0; 12,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ($p < 0,01$).

Заключение. В отдаленные сроки наблюдения процедура трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекондиционированных эритропоэтином АККМ вызывает улучшение перфузии миокарда у пациентов с диффузным и (или) дистальным поражением ПКА.

Ключевые слова: сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стволовые клетки, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, аортокоронарное шунтирование.

✉ Минин Станислав Михайлович, e-mail: s_minin@meshalkin.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти населения во всем мире. Несмотря на явный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС), показатели заболеваемости, госпитализации и смертности не уменьшаются [1].

На сегодняшний день аортокоронарное шунтирование (АКШ) получило достаточно широкое распространение в лечении как острых, так и хронических форм ИБС. Низкие показатели смертности, высокая клиническая эффективность и увеличение продолжительности жизни больных свидетельствуют о преимуществе АКШ перед медикаментозным лечением, особенно при многососудистых вариантах поражения коронарного русла [2].

Однако, несмотря на всю эффективность хирургического лечения и современные достижения фармакотерапии, существует определенная группа пациентов, для которых все перечисленные методы лечения остаются малоэффективными [3]. К этой группе относятся пациенты с диффузным поражением интрамуральных ветвей коронарных артерий, а также пациенты, ранее перенесшие операцию прямой реваскуляризации миокарда с плохим результатом [4]. Это привело к разработке и внедрению новых методов лечения, в том числе связанных с применением различных клеточных технологий.

В последние годы активно изучается возможность улучшения перфузии и сократимости миокарда у больных ИБС на основе стимуляции неоангиогенеза, в частности за счет интрамиокардиального введения различных аутологичных клеток костного мозга [5]. После проведения ряда крупных исследований эффекта применения моноклеарной фракции костномозгового происхождения с целью ангио- и васкулогенеза, которые продемонстрировали неоднозначные результаты, был начат поиск возможных вариантов повышения эффективности клеток костномозгового происхождения [6]. Одним из направлений такой работы явилось использование различных факторов роста для прекондиционирования моноклеарных клеток костного мозга. В частности, активно стал применяться эритропоэтин – гормон, продуцируемый почками, основным эффектом которого является усиление гемопоэза костного мозга. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что применение эритропоэтина во время ишемии или реперфузии миокарда приводит к ограничению зоны инфаркта и степени апоптоза [7].

В ряде работ были показаны безопасность назначения эритропоэтина пациентам с острым инфарктом миокарда, а также его эффективность в отношении уменьшения зоны инфарктированного миокарда и улучшения сократимости [8]. Вместе с тем нет однозначных результатов, характеризующих изменения уровня микроциркуляторной перфузии при имплантации клеточных элементов, стимулированных эритропоэтином в отдаленный период.

Цель работы – оценить изменения перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -МИБИ в отдаленный период после применения трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекондиционированных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга (АККМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 40 больных ИБС (средний возраст $58,0 \pm 6,9$ лет, 9 женщин), которым рекомендовано хирургическое лечение (АКШ). Согласно дизайну, после определения показаний к операции методом «конвертов» выполнялась рандомизация пациентов в одну из двух групп. Пациентам группы исследования ($n = 23$) выполнялись АКШ бассейна левой коронарной артерии (ЛКА), интрамиокардиальная имплантация АККМ в лазерные каналы нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) (бассейн кровоснабжения правой коронарной артерии). Пациентам группы контроля ($n = 17$) выполнялось только коронарное шунтирование бассейна ЛКА.

С целью определения функционального класса (ФК) стенокардии использована классификация CCS. Согласно классификации CCS, большинство пациентов имели III ФК стенокардии. В группе исследования 78,3% пациентов имели III ФК; 16,2% – II ФК; 5,4% имели нестабильную стенокардию. В группе контроля 71,2% пациентов имели III ФК; 16,6% – II ФК; 3,3% – I ФК стенокардии, 8,9% – нестабильную стенокардию. По данным анамнеза, 75,1% пациентов перенесли инфаркт миокарда в разные сроки до операции, подтвержденный клинико-инструментальными методами исследования. Также выполнялась оценка ФК сердечной недостаточности (СН) по NYHA. В группе исследования 62,1% пациентов имели II ФК СН; 37,9% – III ФК. В группе контроля 56,6% пациентов имели III ФК СН; 40% – II ФК; 3,3% – I ФК.

Критерии включения пациентов: возраст 18–80 лет; диффузное и (или) дистальное пораже-

ние правой коронарной артерии, невозможность шунтирования; наличие в области операции жизнеспособного (гибернированного) миокарда.

Критерии исключения пациентов: сопутствующая кардиальная патология, требующая хирургической коррекции; выявление злокачественных опухолей за последние 5 лет; сосудистые пролиферативные заболевания (диабетическая ретинопатия, артериовенозные мальформации, гемангиомы); уровень фракции выброса ЛЖ < 30%.

Всем пациентам после вводного наркоза и интубации выполняли забор аспирата костного мозга посредством пункции задней ости подвздошной кости. Объем получаемого аспирата составлял 50 мл. Аспират забирали в стерильный флакон с гепаринизированным физиологическим раствором в соотношении «аспират : физиологический раствор» – 1 : 3 с конечной концентрацией гепарина 50 ед в 1 мл. Во время АКШ производилась подготовка клеточного продукта в специализированной лаборатории. Принцип метода выделения клеточного материала был основан на различии в плотности форменных элементов крови. Смесь полисахарида фикола и рентгеноконтрастного вещества (изопака, верографина) создавала градиент с плотностью, позволяющей при центрифугировании разделить клетки костного мозга на мононуклеарную фракцию, в которую входят лимфоциты, субпопуляция моноцитов, бластные гемопоэтические клетки от фракции, содержащей гранулоциты и эритроциты. Заключительным этапом выполнялась инкубация клеточного материала эритропоэтином (рекормоном).

После наложения дистальных анастомозов выполнялось формирование трех радиально расположенных слепых лазерных каналов при помощи волоконного лазера «ИРЭ-Полус 1,56 мкм» (г. Фрязино, Россия). Режим лазерного излучения был импульсным, длительность импульса – 20 мс, интервал между импульсами – 20 мс. Мощность излучения – 7 Вт. Длина каналов определялась размером реваскуляризируемой области. Далее с целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывался п-образный шов, производилось введение взвеси стволовых клеток, после чего п-образный шов завязывался.

Перфузионная ОФЭКТ миокарда проводилась с ^{99m}Tc -МИБИ (препарат «Технетрил», ООО «Диамед», Россия) в два этапа – в покое и после нагрузочной пробы. В качестве нагрузочной пробы проводили фармакологический стресс-тест с внутривенным введением аденозина в дозировке 140 мг/кг/мин в течение 4 мин. На 2-й мин ин-

фузии аденозина внутривенно болюсом вводили 555–740 МБк радиофармпрепарата. Сбор данных проводили на гибридной ОФЭКТ/КТ системе Infinia Hawkeye (GE Healthcare, США) через 60–90 мин после введения радиофармпрепарата без коррекции поглощения излучения.

При анализе полученных изображений использовали программный пакет Quantitative Perfusion SPECT (Cedars-Sinai Medical Center, США), представленный на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare, США). Оценку нарушений перфузии миокарда ЛЖ проводили в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) [9]. Использовали 17-сегментарную модель миокарда ЛЖ и 5-балльную шкалу оценки нарушений перфузии в каждом сегменте миокарда, где: 0 – норма; 1 – сомнительная гипоперфузия; 2 – умеренная гипоперфузия; 3 – выраженная гипоперфузия и 4 – аперфузия [9, 10]. Вычисляли сумму баллов дефектов перфузии миокарда ЛЖ в покое Summed Rest Score (SRS) и после нагрузки Summed Stress Score (SSS), сумму баллов стресс-индуцированного (преходящего) дефекта перфузии Summed Different Score (SDS) с учетом зон улучшения перфузии после нагрузки. Прицельно вычисляли данные показатели для сегментов миокарда в типичном бассейне кровоснабжения ПКА (SSS_{RCA} , SRS_{RCA} , SDS_{RCA}).

Эмпирические распределения данных исследовались на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Распределения данных считались согласованными с нормальным распределением при $p > 0,05$. Учитывая небольшое количество испытуемых и преимущественное ненормальное распределение данных, для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовали непараметрические критерии: непарный U-критерий Манна – Уитни, парный T-критерий Вилкоксона. Статистические дескриптивные характеристики представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей $Me [Q_1; Q_3]$ для числовых данных. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Все статистические расчеты выполнены с применением языка статистического программирования R (R CoreTeam. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2018, <https://www.R-project.org>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перфузионная ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ была выполнена 40 пациентам за 1–2 сут до и через 12 мес после оперативного лечения. Пациенты из группы исследования с уменьшением $\text{SSS}_{\text{RCA}} \geq 3,0$ баллов при контрольном исследовании через 12 мес после оперативного лечения были определены в подгруппу респондентов, соответственно пациенты с уменьшением $\text{SSS}_{\text{RCA}} \leq 3,0$ баллов – в подгруппу нереспондентов. Значение изменения SSS_{RCA} на 3,0 балла для разделения пациентов на подгруппы определено как медиана изменения SSS_{RCA} .

Интраоперационные данные. Процедура забора аспирата костного мозга переносилась хорошо, постпункционных кровотечений и гематом не обнаружено. Процедура коронарного шунтирования выполнялась в условиях искусственного кровообращения по стандартной технологии. В послеопе-

рационном периоде не выявлено нарушений сердечного ритма и проводимости. На завершающем этапе операции после прекращения окклюзии аорты у всех пациентов отмечалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности.

Перфузия миокарда. При контрольном исследовании через 12 мес после хирургического лечения выявили значимое уменьшение SSS как у пациентов из группы исследования с 9,0 [7,0; 13,5] до 5,0 [3,0; 10,5] ($p < 0,01$), так и у пациентов из группы контроля – с 16,0 [13,0; 19,0] до 9,0 [6,0; 13,0] ($p < 0,01$). При этом у пациентов из группы исследования также выявили уменьшение SRS с 3,0 [1,0; 12,0] до 2,0 [1,0; 6,5] ($p = 0,01$). У пациентов из группы контроля значимого уменьшения SRS не отмечалось (до лечения 9,0 [3,0; 15,0], через 12 мес после – 7,0 [2,0; 10,0], $p = 0,26$). Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ до и после оперативного лечения представлены в табл. 1, рис.

Таблица 1
Table 1

Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ за 1–2 сут до и через 12 мес после оперативного лечения, $Me [Q_1; Q_3]$						
The data of myocardial perfusion SPECT with ^{99m}Tc -MIBI 1–2 days before and 12 months after surgical treatment, $Me [Q_1; Q_3]$						
Показатель Characteristic	Группа исследования, $n = 23$ Treatment group $n = 23$			Группа контроля, $n = 17$ Control group $n = 17$		
	до лечения before treatment	через 12 мес после лечения 12 months after treatment	p	до лечения before treatment	через 12 мес по- сле лечения 12 after treatment	p
Summed Stress Score (SSS)	9,0 [7,0; 13,5]	5,0 [3,0; 10,5]	<0,001	16,0 [13,0; 19,0]	9,0 [6,0; 13,0]	0,001
Summed Rest Score (SRS)	3,0 [1,0; 12,0]	2,0 [1,0; 6,5]	0,011	9,0 [3,0; 15,0]	2,0 [7,0; 10,0]	0,266
Summed Different Score (SDS)	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [0,5; 4,0]	0,111	6,5 [4,0; 13,0]	3,5 [2,0; 5,0]	0,003
SSS в бассейне ПКА (SSS_{RCA}) SSS in the basin RCA (SSS_{RCA})	7,0 [5,5; 10,5]	4,0 [1,0; 5,5]	<0,001	8,0 [6,0; 12,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,003
SRS в бассейне ПКА (SRS_{RCA}) SRS in the basin RCA (SRS_{RCA})	3,0 [0,0; 7,0]	1,0 [0,0; 3,5]	0,003	4,0 [1,0; 7,0]	2,0 [1,0; 6,0]	0,133
SDS в бассейне ПКА (SDS_{RCA}) SDS in the basin RCA (SDS_{RCA})	3,0 [1,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,025	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,105

Примечание. ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПКА – правая коронарная артерия. Note. SPECT – single photon emission computerized tomography, RCA – right coronary artery.

Оценка перфузии в бассейне кровоснабжения ПКА. При прицельной оценке перфузии миокарда в типичном бассейне кровоснабжения ПКА у пациентов из группы исследования выявили уменьшение SSS_{RCA} с 7,0 [5,5; 10,5] до 4,0 [1,0; 5,5] ($p < 0,01$), SRS_{RCA} – с 3,0 [0,0; 7,0] до 1,0 [0,0; 3,5]

($p < 0,01$) и SDS_{RCA} – с 3,0 [1,0; 4,0] до 1,0 [0,0; 2,0] ($p = 0,03$).

У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения ПКА выявили значимое уменьшение только SSS_{RCA} – с 8,0 [6,0; 12,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ($p < 0,01$).

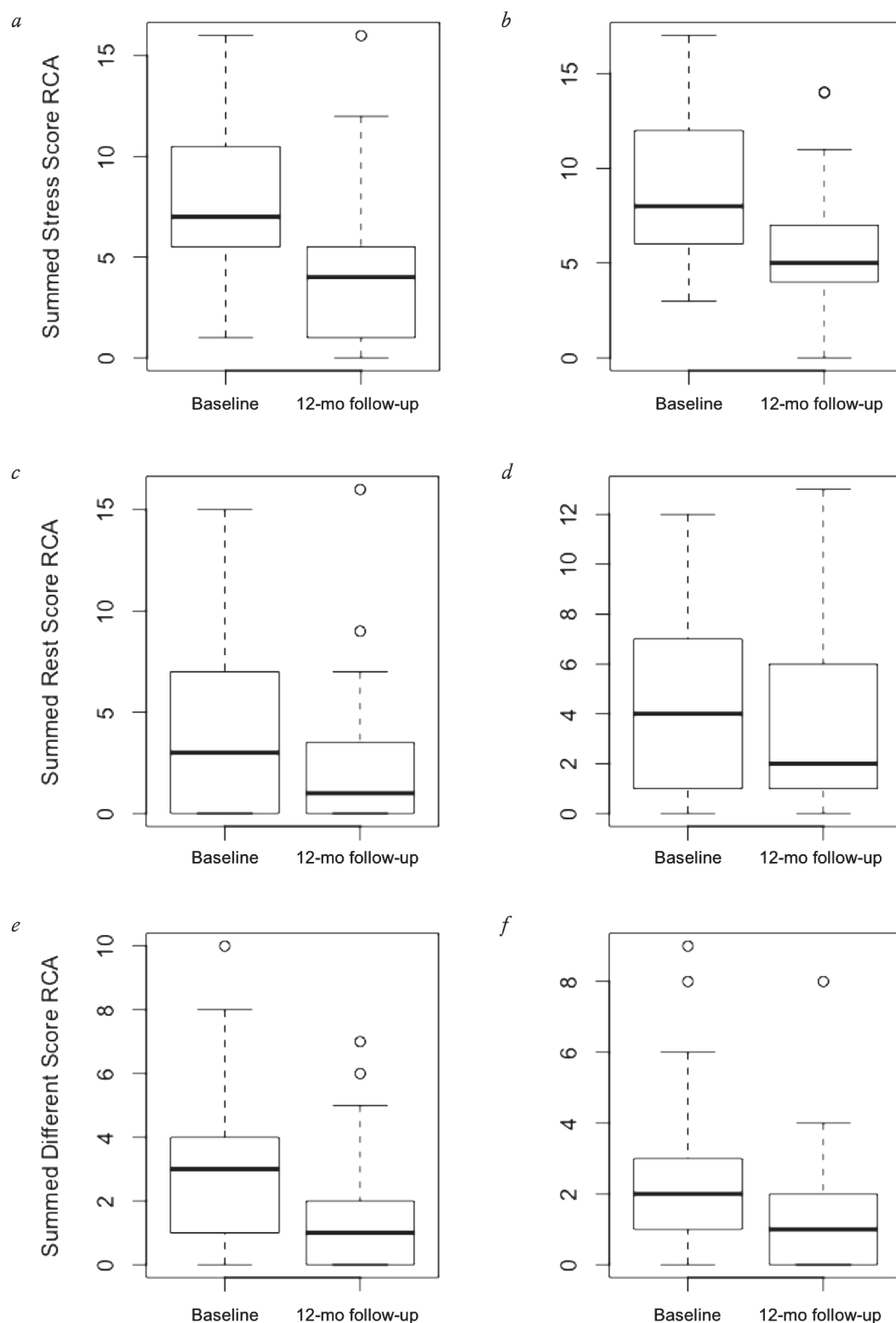


Рисунок. Диаграммы «ящик с усами», отражающие динамику изменений показателей перфузии миокарда в типичном бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии (SSS_{RCA} , SRS_{RCA} , SDS_{RCA}) у пациентов из группы исследования (*a*, *c*, *e*), из группы контроля (*b*, *d*, *f*)

Figure. Diagrams “a box with mustache”, reflecting the dynamics of changes in myocardial perfusion indices in a typical blood supply basin of the right coronary artery (SSS_{RCA} , SRS_{RCA} , SDS_{RCA}) in patients from the treatment group (*a*, *c*, *e*), and the control group (*b*, *d*, *f*)

Т а б л и ц а 2
T a b l e 2

Сравнение показателей перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ за 1–2 сут до оперативного лечения у респондентов и нереспондентов на интрамиокардиальную инъекцию аутологических клеток костного мозга, $Me [Q_1; Q_3]$

Comparison of myocardial perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI 1–2 days before surgical treatment among respondents and non-respondents for intramyocardial injection of autologous bone marrow cells, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель Characteristic	Подгруппа респондентов, $n = 13$ Subgroup of respondents	Подгруппа нереспондентов, $n = 10$ Subgroup of non-respondents	p
Summed Stress Score (SSS)	9,0 [8,0; 13,0]	10,5 [4,75; 21,5]	0,925
Summed Rest Score (SRS)	3,0 [1,0; 6,0]	7,5 [1,5; 16,25]	0,333
Summed Different Score (SDS)	4,0 [1,0; 7,0]	3,5 3,0; 5,5]	0,616
SSS в бассейне ПКА (SSS_{RCA}) SSS in the RCA basin (SSS_{RCA})	7,0 [6,0; 10,0]	7,0 [4,25; 11,5]	0,875
SRS в бассейне ПКА (SRS_{RCA}) SRS in the RCA basin (SRS_{RCA})	3,0 [0,0; 5,0]	4,5 [1,5; 9,5]	0,1
SDS в бассейне ПКА (SDS_{RCA}) SDS in the RCA basin (SDS_{RCA})	4,0 [1,0; 7,0]	1,5 [1,0; 3,75]	0,139

П р и м е ч а н и е. ПКА – правая коронарная артерия.
N o t e. RCA – right coronary artery.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования интрамиокардиальная имплантация активированных эритропоэтином АККМ не имела осложнений. Летальности и больших сердечно-сосудистых событий у выписанных пациентов не было.

К настоящему времени в мировой практике уже накоплен многолетний опыт использова-

ния клеточной терапии при различных формах ИБС [10]. Так, в 2007 г. А. Abdel-Lafit и соавт. [11] представили систематизированные данные мета-анализа 18 наиболее полноценных мировых научных исследований, включавших 999 пациентов. В этой работе был сделан вывод, что трансплантация АККМ в миокард при указанной патологии безопасна и способствует улучшению физиологических и анатомических параметров миокарда, улучшает функциональное состояние пациентов и может в дальнейшем войти в стандарты лечения. В различных клинических исследованиях также были продемонстрированы улучшение перфузии поврежденного миокарда [12], повышение региональной и глобальной сократительной способности миокарда [13], уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка, уменьшение зоны инфарктного рубца [14]. Тем не менее остается ряд вопросов, касающихся повышения эффективности активации клеточных элементов и отбора пациентов на данный вид терапии.

В представленном нами исследовании пациентам из группы исследования, которым были введены активированные эритропоэтином АККМ, отмечались сходные положительные данные в динамике переходящего дефекта перфузии. По всей видимости, это обусловлено общим эффектом от АКШ и относительно сохранным миокардиальным резервом у обследуемых пациентов. Вместе с тем анализ изменений регионарной перфузии в бассейне ПКА, куда были непосредственно имплантированы активированные эритропоэтином АККМ, показал достоверно более значимую положительную динамику перфузии, чем у пациентов группы контроля. Это позволяет сделать вывод, что при введении в данную область клеточных элементов запускаются механизмы неоангиогенеза и васкулогенеза, что приводит к уменьшению участков как ишемизированного, так и гибернированного миокарда.

В процессе исследования нами также была предпринята попытка определить группу респондеров и нереспондеров на данный вид терапии в зависимости от прироста среднего размера дефекта перфузии. Однако значимых различий в размере выраженности нарушения микроциркуляции на дооперационном этапе не выявлено. Одним из объяснений данного факта может служить небольшое количество пациентов, включенных в исследование, что требует продолжения набора материала.

Важным остается обсуждение вопроса о безопасности введения стволовых клеток. В единич-

ных экспериментальных работах показано, что у ряда клеточных элементов существует потенциальная опасность в отношении малигнизации [15]. В нашем исследовании ни в одном случае в указанные сроки наблюдения не отмечено возникновения онкологических процессов, что позволяет согласиться с мнением других исследователей о безопасности использования данного вида терапии для лечения заболеваний сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ процедура прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией стимулированных эритропоэтином АККМ является эффективной методикой лечения больных ИБС с диффузным и (или) дистальным поражением ПКА. В зонах введения АККМ отмечается достоверное улучшение перфузии в отдаленные сроки наблюдения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чернявский А.М., Фомичев А.В., Минин С.М., Певченко О.В., Карева Ю.Е. – разработка концепции и дизайна исследования. Минин С.М., Никитин Н.А., Гуляева К.К. – анализ и интерпретация данных. Чернявский А.М., Минин С.М. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Чернявский А.М., Фомичев А.В., Минин С.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00057).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено лечебно-экспертной комиссией НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России (протокол № 56 от 18.12.2016).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 1 (3): 4–8. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the working Russian population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002; 1 (3): 4–8 (in Russ.)].
2. Чернявский А.М., Караськов А.М., Мироненко С.П., Ковляков В.А. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза. *Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26 (2): 126–131. [Chernyavsky A.M., Karaskov A.M., Mironenko S.P., Kovlyakov V.A. Surgical correction of multifocal atherosclerosis. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 26 (2): 126–131 (in Russ.)].
3. Симоненко В.Б., Борисов И.А., Блеткин А.Н., Захаров С.В., Далинин В.В. Реваскуляризация миокарда: аортокоронарное шунтирование или стентирование? *Клин. мед.* 2008; 86 (3): 13–17. [Simonenko V.B., Borisov I.A., Bletkin A.N., Zakharov S.V., Dalinin V.V. Revascularization of myocardium: coronary artery bypass grafting or stenting? *Klin. med. – Klin. med.* 2008; 86 (3): 13–17 (in Russ.)].
4. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Оценка эффективности методов реваскуляризации миокарда в рандомизированных исследованиях. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2001; 2 (5): 16–49. [Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Samorodskaya I.V. Evaluation of the effectiveness of myocardial revascularization methods in randomized studies. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya»*. 2001; 2 (5): 16–49 (in Russ.)].
5. Давыденко В.В., Гриценко В.В., Афанасьев Б.В., Матюков А.А., Майоров Н.В., Лапекин С.В., Рощупкин С.С. Использование клеток аутологичного костного мозга для улучшения перфузии миокарда при хирургическом лечении больных пороками клапанов сердца. *Гены и клетки*. 2011; 6 (3): 60–66. [Davydenko V.V., Gritsenko V.V., Afanasyev B.V., Matyukov A.A., Mayorov N.V., Lapekin S.V., Roshchupkin C.C. Use of autologous bone marrow cells to improve myocardial perfusion in surgical treatment of patients with valvular defect heart. *Geny i kletki – Genes and Cells*. 2011; 6 (3): 60–66 (in Russ.)].
6. Романов Ю.А., Смирнов В.Н. Стволовые клетки и регенерация сердца. *Кардиологический вестник*. 2007; 2 (2): 61–63. [Romanov Yu.A., Smirnov V.N. Stem cells and cardiac regeneration. *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2007; 2 (2): 61–63 (in Russ.)].
7. Klopsch C., Furlani D., Gäbel R., Li W., Pittermann E., Ugurlucan M. et al. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13 (4): 664–679.
8. Dimitrova K.R., Leitman I.M. Intramyocardial transplantation of endothelial progenitor cells and erythropoietin: a new scope for the treatment of cardiovascular disease. *J. Surg. Res.* 2013; 183 (2): 550–552. DOI: 10.1016/j.jss.2012.05.010.
9. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging

- with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 42 (12): 1929–1940. DOI: 10.1007/s00259-015-3139-x.
10. Herrmann J.L., Abarbanell A.M., Weil B.R., Wang Y., Wang M., Tan J., Meldrum D.R. Cell-based therapy for ischemic heart disease: a clinical update. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (5): 1714–1722. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.079.
11. Abdel-Latif A., Bolli R., Tleyjeh I.M., Montori V.M., Perin E.C., Hornung C.A. et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 28 (10): 989–997.
12. Hamano K., Nishida M., Hirata K., Mikamo A., Li T.S., Harada M. et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65 (9): 845–847.
13. Beeres S.L., Bax J.J., Dibbets P., Stokkel M.P., Zeppenfeld K., Fibbe W.E. et al. Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (4): 574–580.
14. Tse H.F., Thambar S., Kwong Y.L., Rowlings P., Bellamy G., McCrohon J. et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur. Heart J.* 2007; 28 (24): 2998–3005.
15. Григорян А.С., Кругляков П.В. Спонтанная злокачественная трансформация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в культуре – происходит ли она в действительности? *Гены и клетки*. 2009; 4 (4): 78–82. [Grigoryan A.S., Kruglyakov P.V. Spontaneous malignant transformation of multipotent mesenchymal stromal cells in culture: does it actually occur? *Geny i kletki – Genes and Cells*. 2009; 4 (4): 78–82 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 02.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-9818-8678.

Фомичев Алексей Вячеславович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-8576-9617.

Никитин Никита Александрович, врач-рентгенолог, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-5643-9109.

Повешченко Ольга Владимировна, канд. мед. наук, зав. лабораторией клеточных технологий, Центр новых технологий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-9956-0056.

Карева Юлия Евгеньевна, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-000207787-4692.

Гуляева Ксения Константиновна, аспирант, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск.

Минин Станислав Михайлович, канд. мед. наук, руководитель группы томографии и ядерной медицины, Центр новых технологий; зав. отделением радиоизотопной диагностики, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0001-6626-6408.

(✉) **Минин Станислав Михайлович**, e-mail: s_minin@meshalkin.ru.

УДК 57.089.24:611.018.46:616.127-005.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-171-179>

For citation: Chernyavskiy A.M., Fomichev A.V., Nikitin N.A. Poveshchenko O.V., Kareva J.E., Gulyaeva K.K., Minin S.M. Effect of intramyocardial injection of erythropetin stimulated autologus bone marrow cells on myocardial perfusion using ^{99m}Tc-MIBI spect in long-term. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 171–179.

Effect of intramyocardial injection of erythropetin stimulated autologus bone marrow cells on myocardial perfusion using ^{99m}Tc-MIBI spect in long-term

Chernyavskiy A.M., Fomichev A.V., Nikitin N.A. Poveshchenko O.V., Kareva J.E., Gulyaeva K.K., Minin S.M.

*Meshalkin National Medical Research Center
15, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation*

ABSTRACT

Purpose. To evaluate the changes of myocardial perfusion using ^{99m}Tc -MIBI single-photon emission computed tomography (SPECT) after the intramyocardial implantation of erythropoietin preconditioned autologous bone marrow cells (ABMC) in laser channels during coronary artery disease (CAD) surgery.

Materials and methods. Randomized study of 40 patients (mean age 58.0 ± 6.9 , 9 females) with diffuse and (or) distal right coronary artery disease (RCA). Patients of the study group ($n = 23$) underwent coronary artery bypass grafting (CABG) of the left coronary artery (LCA) system and intramyocardial implantation of erythropoietin preconditioned ABMC in the left ventricular (LV) inferior wall. Patients of the control group ($n = 17$) underwent CABG of the LCA system only. ^{99m}Tc -MIBI SPECT performed 1–2 days before and 12 months after surgery.

Results. In study group after 12-month follow-up the summed stress score in a typical RCA supply area (SSS_{RCA}) improved from 7.0 [5.5; 10.5] to 4.0 [1.0; 5.5] ($p < 0.01$), summed rest score (SRS_{RCA}) improved from 3.0 [0.0; 7.0] to 1.0 [0.0; 3.5] ($p < 0.01$), and summed different score (SDS_{RCA}) improved from 3.0 [1.0; 4.0] to 1.0 [0.0; 2.0] ($p = 0.03$). Control group patients after 12-month follow-up showed significant improvement of SSS_{RCA} only – from 8.0 [6.0; 12.0] to 5.0 [4.0; 7.0] ($p < 0.01$).

Conclusion. After 12-month follow-up in patients with diffuse and (or) distal RCA disease, the procedure of intramyocardial implantation of the erythropoietin preconditioned ABMC in laser channels is demonstrated to be safe and induces the improvement of myocardial perfusion.

Key words: radionuclide imaging, single photon emission computed tomography (SPECT), myocardial perfusion imaging (MPI), coronary artery disease (CAD), stem cells, coronary artery bypass grafting (CABG).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The research was conducted with the support of the grant from the Russian Science Foundation (project № 16-15-00057).

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the named after Meshalkin National Medical Research Center (Protocol No. 56 of 18.12.2016).

Received 02.09.2018

Accepted 09.11.2018

Chernyavskiy Alexander M., DM, Professor, Head of the Center of Aorta, Coronary and Peripheral Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9818-8678.

Fomichev Alexey V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Aorta and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8576-9617.

Nikitin Nikita A., Radiologist, Radiology Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5643-9109.

Poveschenko Olga V., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9956-0056.

Kareva Yuliya E., PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Aorta and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-000207787-4692.

Gulyaeva Kseniya K., PhD Student, Department of Aorta and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation.

Minin Stanislav M., PhD, Head of the Radioisotope Diagnosis Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6626-6408.

(✉) Minin Stanislav M., e-mail: s_minin@meshalkin.ru.