

Аннотация проекта

Актуальность проблемы:

Сердечно-сосудистые заболевания до настоящего момента продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России, несмотря на существенные достижения последних десятилетий в сфере диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2007 году составил 2,8 % внутреннего валового продукта страны и далее прогнозируется увеличение ущерба к 2015 году. Несмотря на значительные успехи, которые достигнуты фармакологами, терапевтами, хирургами при лечении больных ИБС (включая реализацию современных программ по первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда), пока не удастся добиться существенного уменьшения смертности при этом заболевании за счет проведения только общепринятых методик лечения. Планируемый проект предполагает изучение и разработку терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, сердечная недостаточность) с помощью прогениторных клеток и факторов роста различного генеза.

Предполагается два пути исследования:

Экспериментальный путь – изучение нового типа стволовых клеток - стволовые клетки предсердий, недавно обнаруженных гистологами. Данный вид клеточного материала согласно мировым исследованиям в данной области имеют большой потенциал для клинического применения, однако их свойства требуют дальнейшего изучения, поскольку, на настоящий момент мало изучены механизмы хоуминга и двигательной активности стволовых клеток. Понимание данных процессов позволит выявить пути повышения эффективности клеточной терапии. План работы – разработка протокола выделения и культивирования стволовых клеток предсердий человека и крыс; - исследование культуры стволовых клеток предсердий *in vitro*, изучение хоуминга и двигательной активности; - исследование стволовых клеток предсердий в моделях острого инфаркта миокарда на крысах. В дальнейшем предполагается проведение кокультивирования стволовых клеток предсердий и аутологичных клеток костного мозга с последующим их применением для лечения сердечной недостаточности на соответствующих моделях животных (крыс). В зависимости от результатов экспериментальной работы на животных будет решен вопрос о целесообразности клинического применения стволовых клеток предсердий.

Практический путь – изучение регенеративных возможностей поврежденного миокарда при воздействии аутологичных мононуклеаров костного мозга у больных с заболеваниями сердца. Данный вид клеточного материала прост в выделении, не требует больших затрат, что позволило использовать данный вид клеток достаточно широко при проведении регенеративной терапии в ведущих мировых клиниках. Планируемая практическая часть данной работы запланирована как выполнение слепого, плацебо контролируемого, рандомизированного исследования направленного на оценку влияния способа введения аутологичных мононуклеаров костного мозга, длительности функционирования аорто-коронарных шунтов при хирургическом лечении ишемической болезни сердца, степени эффективности в зависимости от методики трансплантации (интрамиокардиальная, внутрикоронарная). В данное исследование включены больные ишемической болезнью сердца, поступившие в плановом порядке для хирургического лечения. Пациентам будет объяснено о возможностях и перспективах лечения данного вида патологии, преимуществах комбинированного лечения с применением клеточных технологий (на основании опыта применения данного вида клеточного материала в том числе в клинике факультетской хирургии ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова). В случае согласия участия в данном исследовании пациенты подписывают информированное добровольное согласие. Далее пациенты будут рандомизированы в группы исследования: контрольная группа (выполнение только аорто-коронарного шунтирования) и две группы исследования. Двум

группам пациентов, помимо хирургической реваскуляризации миокарда (операция аорто-коронарного шунтирования), будет выполнена имплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга (интракоронарно или интрамиокардиально соответственно). Первичная оценка результатов через 1 год после проведенного лечения.

Ожидаемые результаты и их значимость

Практическая часть:

- больший процент функционирующих шунтов в группе пациентов с имплантацией аутологичных мононуклеаров костного мозга;
- большее значение прироста фракции выброса и меньшая частота развития дилатации левого желудочка у пациентов перенесших введение аутологичных мононуклеаров костного мозга;
- более высокие показатели перфузии и метаболизма в зоне имплантации аутологичных мононуклеаров костного мозга по сравнению с контрольной группой.

На основании регенеративных свойств стволовых клеток костного мозга, по крайней мере, в настоящий момент обсуждаются 4 механизма действия:

- 1 - прямая клеточная трансдифференцировка из стволовых клеток костного мозга в кардиомиоциты;
- 2 - цитокин-индуцированный механизм (плюс увеличения остаточных жизнеспособных миоцитов особенно в пограничной зоне инфаркта);
- 3 - стимулирование внутренних миокардиальных стволовых клеток (эндогенные стволовые клетки),
- 4 - индукцию клеточного слияния между трансплантированными стволовыми клетками костного мозга и собственными миоцитами.

Экспериментальная часть:

При завершении экспериментального пути исследования с положительными результатами, предполагается проведение ограниченного клинического исследования с использованием культуры ткани - стволовых клеток предсердий для коррекции сердечной и коронарной недостаточности у больных с заболеваниями сердца: прежде всего ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией.

Таким образом, данная работа направлена на разработку новых комбинированных методик лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы для достижения максимального эффекта проводимой терапии, улучшения качества жизни после проведенного лечения, с целью восстановления трудоспособности.

Результаты данного исследования будут обнародованы в публичной печати, в том числе журналах редактируемых ВАК.

К настоящему моменту:

Проведенные экспериментальные исследования на крысах с использованием аутологичных мононуклеаров костного мозга (АМКМ) и с экстрактом из них (без клеточных элементов) показали отчетливое положительное действие клеточного компонента для восстановления сердца при экспериментальном инфаркте миокарда.

С 2003 года проведены более 200 трансплантаций АМКМ у больных как катетерным способом, внутрикоронарно (170), так и во время операции аорто-коронарного шунтирования (30) с положительным результатом более чем у 70% больных.

В 2013 году получен патент РФ № 2496871 на способ выделения стволовых клеток из костного мозга для внутрисосудистого введения, в 2012 году подготовлена документация для регистрации новой медицинской технологии «Способ усиления кровоснабжения сердца».

В 2014 году зарегистрировано ClinicalTrials.gov, ID - NCT02059512

Научная группа проекта:

1. Немков Александр Сергеевич - профессор, доктор медицинских наук ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

2. Белый Сергей Алексеевич - кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
3. Бабенко Елена Витальевна - заведующая лабораторией ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
4. Лукашенко Вадим Игоревич - кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
5. Комок Владимир Владимирович - очный аспирант ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
6. Пягай Виктор Александрович - ординатор, специальность сердечно-сосудистая хирургия

Профильные публикации:

1. Бурнос С.Н., Немков А.С., Белый С.А., Лукашенко В.И. Фракция выброса и размеры левого желудочка сердца после интракоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга у больных с ишемической болезнью сердца со сниженной фракцией выброса. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. Т. 170. № 4. С. 16-19.
2. Немков А.С., Белый С.А., Нестерук Ю.А., Бурнос С.Н., Лукашенко В.И., Крейль В.А., Кобак А.Е. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца после применения клеточной терапии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012. Т. 171. № 1. С. 16-20.
3. Седов В.М., Немков А.С., Афанасьев Б.В., Белый С.А., Бурнос С.Н., Зверев О.Г., Бабенко Е.В., Лукашенко В.И., Нестерук Ю.А., Кобак А.Е., Азовцев Р.А., Крейль В.А., Рыжкова Д.В., Юдина О.В. Отдаленные результаты клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для регенеративной терапии больных с ишемической болезнью сердца. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012. Т. 171. № 5. С. 11-19.
4. Седов В.М., Бурнос С.Н., Немков А.С., Белый С.А., Нестерук Ю.А., Юдина О.В. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. Т. 10. № 2. С. 19-23. Изменение показателей перфузии миокарда после интракоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга больным с ишемической болезнью сердца. Пятилетнее наблюдение.
5. Немков А.С., Белый С.А., Нестерук Ю.А., Бурнос С.Н., Лукашенко В.И., Крейль В.А., Кобак А.Е. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца после применения клеточной терапии. // Вестник хирургии. - 2012. - Т.171. - №1. - С.16-20
6. Стовпюк О.Ф., Петров Н.В., Бурнос С.Н., Нестерук Ю.А. Оценка применения аутологичных моноклеаров костного мозга при лечении больных дилатационной кардиомиопатией. // Тезисы 13 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва 25-28 нояб 2007г. Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН 2007.-Т.8.-№6- С.149.
7. Седов В.М., Немков А.С., Афанасьев Б.В., Зверев О.Г., Белый С.А., Рыжкова Д.В., Стовпюк О.Ф., Петров Н.В., Бурнос С.Н., Нестерук Ю.А. Отдаленные результаты применения интракоронарной инфузии аутологичных моноклеаров костного мозга у больных с ишемической болезнью сердца. // Тезисы 13 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва 25- 28 ноября 2007г. Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН 2007.-Т.8.-№6- С.297.
8. Демонстрация на 215 заседании секции сердечно-сосудистых хирургов и ангиологов 20 ноября 2013 г. Случай лечения ИБС сочетанным методом: введение аутологичных моноклеаров костного мозга и АКШ, многолетнее наблюдение.
9. Немков А.С., Белый С.А., Лукашенко В.И., Нестерук Ю.А., Бабенко Е.В., Комок В.В., Буненков Н.С., Азовцев Р.А., Кобак А.Е. Использование внутрикоронарного введения клеток аутологичного костного мозга для реваскуляризации миокарда. //

Угловские чтения: инновации в хирургии. Материалы 11 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 2013. С.73-74.

10. Седов В.М., Афанасьев Б.В., Немков А.С., Белый С.А., Бурнос С.Н., Бабенко Е.В., Лукашенко В.И., Нестерук Ю.А., Комок В.В., Буненков Н.С., Кобак А.Е., Филатов В.И., Азовцев Р.А., Крейль В.А. Доклад на 215 заседании секции серодечно-сосудистых хирургов и ангиологов хирургического общества Пирогова 20 ноября 2013 года.
11. Комок В.В. Немков А.С. Белый С.А. Нестерук Ю.А. Филатов В.И. Оценка эффективности применения аутологичных мононуклеаров костного мозга в сочетании с аорто-коронарным шунтированием у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью. Тезисы. Всероссийская научно-практическая конференция «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней». 26-28 июня 2014 год, Санкт-Петербург
12. Немков А.С., Белый С.А., Бабенко Е.В., Азовцев Р.А., Крейль В.А., Лукашенко В.И., Нестерук Ю.А., Комок В.В., Буненков Н.С. Способ лечения острого инфаркта миокарда при поздней госпитализации. Тезисы. Всероссийская научно-практическая конференция «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней» 26-28 июня 2014 год, Санкт-Петербург.

Данная научно-исследовательская работа принимала участие в грандах:

1. Гранд РФФ 2014
2. Финал конкурса «Молодые. Дерзкие. Перспективные» 2014
3. Финал конкурса УМНИК 2014.
4. Конкурс грантов 2014 года для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга
5. Конкурс инновационных научных проектов ГБОУ ВПО СПбГМУ им.И.П.Павлова Минздравсоцразвития России