

На правах рукописи

Гуляева Ксения Константиновна

**Клинико-функциональная оценка метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца.**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор А.М. Чернявский

Новосибирск - 2021

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель

**Чернявский Александр Михайлович**, д-р мед.наук, профессор

Официальные оппоненты:

**Хубулава Геннадий Григорьевич** , д-р мед. наук, профессор, член-кор.РАН ., (федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий первой кафедрой (хирургии усовершенствования врачей), г.Санкт-Петербург )

**Ларионов Петр Михайлович** , д-р мед.наук, профессор , (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», профессор кафедры фундаментальной медицины ИМП им. В. Зельмана )

Ведущая организация:

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.  
Защита состоится 22.12. 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета

Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: v\_usoltseva@meshalkin.ru

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России  
и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь совета Д 208.063.01  
д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

## Список условных сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ВГА – внутренняя грудная артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарная артерия

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечный диастолический объём

КСО – конечный систолический объём

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

МНК – моноклеарные клетки

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПКА – правая коронарная артерия

ПДПОВ – преходящий дефект перфузии в области воздействия

ТМЛР – трансмиокардиальная лазерная ревазуляризация

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭПО – эритропоэтин

ЭКГ – электрокардиография

ЭСК – эмбриональные стволовые клетки

ЭХО КГ – эхокардиография

NYHA - нью-йоркская ассоциация сердца

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистая патология как в России, так и во всем мире занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения, лидирующую позицию которой занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Согласно Российским Клиническим рекомендациям (Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2020 г.) - ежегодная смертность россиян от ИБС составляет 27%.

На современном этапе хирургического лечения хронической ИБС сердца «золотым стандартом» является прямая реваскуляризация миокарда, а именно коронарное шунтирование (КШ). Однако, по мере накопления опыта стало ясно, что существует ряд сложностей, связанных с критическим поражением коронарного русла. Проблема критического (диффузного и/или дистального) поражения коронарных артерий (КА) у больных с ИБС составляет 25-30% всех нуждающихся в хирургическом лечении [Троицкий А.В. и др., 2018; Vokeria, L.A. 1998]. У пациентов, с таким поражением КА, ИБС протекает с тяжелой стенокардией, часто рефрактерной к медикаментозной терапии [Акчурин Р.С. и др., 2018]. Не мало пациентов с КА малого диаметра (менее 1 мм), шунтирование которых не всегда возможно даже с применением такого высокотехнологичного устройства как операционный микроскоп. Традиционные методы реваскуляризации миокарда в таких случаях неэффективны и зачастую сопряжены с высоким риском неблагоприятных кардиальных событий [Roger V.L. et al., 2012; Беришвили

И.И. и др., 2015]. КА остаются не оперированными, и проблема ИБС у пациента не решается.

В связи с неэффективностью общепризнанных методов лечения ИБС в случаях диффузного и/или дистального поражения КА, малого диаметра артерий, ранее перенесших прямую реваскуляризацию миокарда с неудовлетворительным результатом, большие надежды возлагаются на клеточные технологии - имплантацию аутологичных ККМ в миокард. Клеточная трансплантация является одним из самых обсуждаемых методов лечения поврежденной ткани миокарда. Несмотря на положительные результаты таких крупных исследований, как BOOST, REPAIR-AMI, TOPCARE-AMI, которые подтвердили выполнимость и безопасность процедур введения клеток костного мозга (ККМ), улучшение функции левого желудочка (ЛЖ), остается ряд вопросов и проблем, с которыми сталкивается клеточная терапия [Assmus B. et al., 2002; Wollert K.C. et al., 2004]. Недостатком применения метода имплантации ККМ является их нестабильность и апоптоз [Lykov A.P. et al. 2018]. Одним из вариантов повышения функционального статуса ККМ является их инкубирование с эритропоэтином (ЭПО).

В экспериментальных работах S. Brunner и соавт. (2009), M.R. Ward и соавт. (2008), D.G. Zhang и соавт. (2007), X.X. Zhonghua и соавт. (2006), E.R. Ergon и соавт. (2014 г.), было показано положительное влияние ЭПО на уменьшение размера миокарда, увеличение плотности капилляров, уменьшение зоны фиброза, уменьшение полости ЛЖ и улучшение

сократимости миокарда на модели острого инфаркта миокарда (ИМ) крыс. Таким образом, имеются все предпосылки и основания для экспериментальной оценки и последующего клинического внедрения метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоетином, в хирургию ИБС как метода непрямой реваскуляризации миокарда.

### **Научная гипотеза**

Интрамиокардиальная имплантация аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоетином, является безопасным методом лечения пациентов с критическим поражением коронарного русла, значительно улучшающим перфузию и функцию миокарда в зоне непрямой реваскуляризации, по сравнению с нереваскуляризируемой областью миокарда.

### **Цель исследования**

Клинико-функциональная оценка эффективности и безопасности применения интрамиокардиальной имплантации клеток аутологичного костного мозга, обработанных эритропоетином, в хирургии ишемической болезни сердца.

## **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.
2. Изучить перфузию миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии с Технетрилом у пациентов с ИБС после интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.
3. Оценить эффективность влияния метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином у больных с ИБС на клинический статус в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.
4. Исследовать изменения функции левого желудочка по данным Эхо-КГ, тканевой доплерографии у пациентов с ИБС после интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Метод интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином, является безопасным в хирургии ИБС при дистальном и/или диффузном поражении коронарного русла.



2. Применение аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином в хирургии ИБС, улучшает клиническое состояние пациентов в отдаленном периоде наблюдения.

3. Интрамиокардиальная трансплантация аутологичных клеток КМ, обработанных эритропоэтином, в хирургии ИБС, стимулирует процессы ангио- и васкулогенеза, что проявляется улучшением как общей, так и сегментарной перфузии по данным сцинтиграфии миокарда.

4. Метод интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, благоприятно влияет на глобальную и сегментарную сократимость миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ, тканевой доплерографии.

### **Научная новизна**

Впервые:

- научно обоснована клиническая безопасность и эффективность применения метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца.

- установлено положительное влияние интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, на клиническое течение заболевания, динамику функционального класса стенокардии, показатели теста 6-минутной ходьбы, перфузию и

функциональное состояние миокарда в зоне непрямой реваскуляризации в хирургии ишемической болезни сердца.

- дана оценка перфузии и функционального состояния ЛЖ по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда, ЭХО-КГ и тканевой доплерографии, МРТ с контрастированием после интрамиокардиального введения аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином в отдаленном периоде наблюдения.

- выполнен сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и качества жизни у больных ИБС с применением метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином в сочетании с КШ и без использования клеточного продукта.

### **Практическая ценность полученных новых научных знаний**

- Технология применения метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином, позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных ИБС.
- Использование методики непрямой реваскуляризации миокарда с помощью интрамиокардиального способа введения собственных ККМ, обработанных эритропоэтином, позволяет расширить пул «операбельных» больных с диффузным и/или дистальным поражением коронарного русла.

- Для создания зон депо для введения аутологичных ККМ можно рекомендовать применение полупроводникового лазера, который позволяет формировать каналы для имплантации клеточного материала.

**Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

В настоящее время уже существуют методы введения стволовых клеток в сердце у больных с ИБС с целью улучшения перфузии и функционального статуса миокарда, однако существует ряд нерешенных задач. Например, снижение жизнеспособности стволовых клеток при попадании в агрессивную среду миокарда (окислительный стресс). Эту проблему мы решали путем предварительного кондиционирования моноклеарных клеток эритропоэтином, именно этот подход является научной новизной.

Данная работа является рандомизированным одноцентровым исследованием, направленный на клинико-функциональную оценку безопасности и эффективности интрамиокардиального введения аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином в хирургии ИБС. В результате настоящего исследования установлено, что данный метод является безопасным и эффективным как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

## **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточная мощность исследования (80%) и высокий методический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

## **Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 100 пациентов с ишемической болезнью сердца с диффузным и(или) дистальным поражением правой коронарной артерии. После предоперационного обследования пациенты слепым методом рандомизировались на две группы (основная и контрольная группы). В основной группе (№50) было выполнено коронарное шунтирование в сочетании с интрамиокардиальной имплантацией аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином. В контрольной группе (№50) было выполнено изолированное коронарное шунтирование (артерия без дистального русла не шунтировалась). Оценка клинического статуса, перфузии и сократительной способности миокарда выполнена исходно, через 2 недели, через 6 и 12 месяцев после операции.

Выделение моноклеарных клеток костного мозга из полученного аспирата производилось в условиях стерильного бокса. Все основные манипуляции выполнялись в ламинарном шкафу биологической защиты II а класса защиты, при соответствующей экипировке персонала (стерильные

перчатки, хирургические костюмы, маски, шапочки, стерильные халаты, бахилы). Центрифугирование клеток выполняли в центрифуге Eppendorf. Подсчет количества клеток и жизнеспособности производили с помощью камеры Горяева.

Клиническое обследование включало: оценку функционального класса стенокардии по классификации CCS, оценку функционального класса сердечной недостаточности NYHA, качество жизни на основе опросника «SF-36 Health Status Survey», тест 6-минутной ходьбы. С целью определения ФК стенокардии использовали классификацию Canadian Cardiovascular Society (CCS). С целью определения ФК сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1994). Тест 6-минутной ходьбы (6МХ) измеряет максимальное расстояние, которое пациент может пройти по плоской твердой поверхности в течение 6 минут.

SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели.

### Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда представляет собой внутривенное введение радиофармпрепарата и основана на оценке его включения и распределения в миокарде, которое происходит пропорционально коронарному кровотоку.

#### 99mTc-метокси-изобутил-изонитрилом (Технетрил)

В рамках исследования оценку перфузии и функционального состояния миокарда левого желудочка осуществляли по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратом с 99mTc-метокси-изобутил-изонитрилом (Сестамиби, МИБИ, в РФ выпускается под торговым названием Технетрил, Диамед) исходно, через 6 и 12 месяцев после хирургического лечения.

#### 123I-MIBG (метайодобензилгуанидин)

В качестве оценки интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток котного мозга, обработанных эритропоезином, на симпатическую иннервацию сердца выполняли ОФЭКТ миокарда с 123I-MIBG (нейротропный радиофармпрепарат 123I-метайодобензилгуанидин).

#### Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Все этапы сканирования выполнялись при задержке пациентом дыхания на выдохе длительностью от 6–8 до 12–14 с. Внутривенная инъекция контрастного вещества осуществлялась через 30–35 мин после получения ориентировочных срезов толщиной 8 мм, серий киноизображений и T1-, T2-взвешенных изображений. В качестве контрастирующих агентов для

выявления постинфарктных рубцовых изменений в отсроченную фазу применялись препараты на основе хелатных комплексов гадолиния («Гадовист» 1,0). Полученные данные обрабатывались полуавтоматическим методом с помощью специального программного обеспечения Segment v1.9. Полученные изображения позволяли оценить следующие параметры: размеры камер сердца и показатели глобальной сократительной функции ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), процентное содержание рубцовой ткани ЛЖ, процентное содержание ЖМ ЛЖ, массу ЖМ ЛЖ.

### **Работа с клеточным материалом**

#### **Основные этапы:**

1. Забор КМ;
2. Получение целевых клеток из аутологичного костного мозга;
  - 2.1 Выделение мононуклеарных клеток (МНК) из аспирата КМ;
  - 2.2 Прекондиционирование МНК эритропоэтином;
3. Характеристика МНК для имплантации;
  - 3.1 Определение количества клеток;
  - 3.2 Определение жизнеспособности клеток;
  - 3.3 Определение клеточного состава;
4. Имплантация прекоиндиционированных с ЭПО МНК в миокард.

#### Забор костного мозга

Костный мозг (КМ) получали путем пункции подвздошных костей за 3–4 часа до введения выделенных из костного мозга клеток. Для забора КМ

использовали одноразовые иглы для трепанобиопсии длиной 100 мм и диаметром 11-15G с применением одноразового 20 мл шприца, в которые предварительно набирали 1 мл физиологического раствора с гепарином, исходя из расчета - 50ед. гепарина на 1мл получаемого аспирата костного мозга. Далее полученный аспират КМ транспортировался в лабораторию клеточных технологий НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН для дальнейшей работы с клетками.

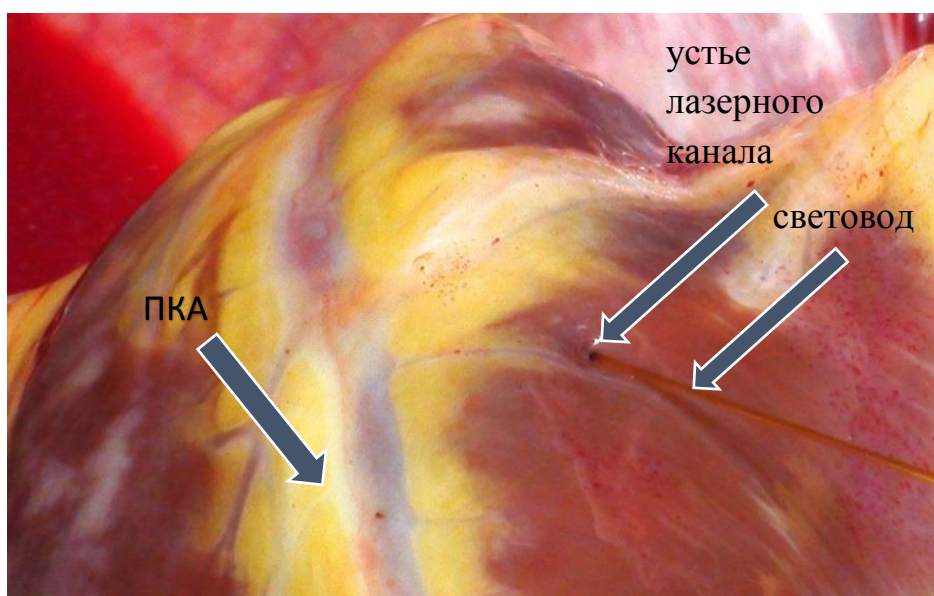
#### Имплантация прекондиционированных с эритропоэтином МНК в миокард

Перед имплантацией клеток КМ выполняли КШ в стандартной методике. Хирургический доступ осуществлялся посредством срединной стернотомии. Далее выделялась левая ВГА и большая подкожная вена в качестве аутотрансплантатов. Подключалось искусственное кровообращение. Выполнялась окклюзия аорты и кардиopleгия. Затем накладывались дистальные анастомозы в область бассейна левой коронарной артерии. После этого имплантировали ККМ в область бассейна ПКА (подробное описание ниже). Прекращали полную окклюзию аорты, переходили на частичную. Накладывались проксимальные анастомозы, после чего снимали зажим с аорты. Искусственное кровообращение последовательно отключали. Проводили гемостаз и ушивали послеоперационный доступ.

После выполнения основного метода кардиохирургического вмешательства формировали 3-4 радиально расходящихся из одной точки каналов-депо в участках миокарда, где невозможно провести прямую



реваскуляризацию. Далее вводили взвесь клеток КМ, обработанных эритропоэтином. С целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывали кисетный шов. Среднее количество введенных клеток составляло около 80 млн. Система управления установкой находится в педали, при нажатии хирург подает лазерное излучение через кварцевый световод диаметром 0,4 мм. в импульсном режиме, мощностью 8 Вт., длительность импульса 20 мс., интервалами 20 мс., рисунок 1.



**Рис. 1.** Выполнение ТМЛР

## **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура. Селективную коронарографию проводили на ангиографических установках «Toshiba» (Япония) и «General Electric» (США). Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводилось на ультразвуковых аппаратах «VIVID-7» и «VIVID-7D» фирмы «General Electric» (США). Тканевая доплерография выполнялась на ультразвуковой системе «VIVID-7» (General Electric, США) с использованием матричного секторного фазированного датчика M3S (1,5-4,0 МГц) с синхронизированной ЭКГ от конечностей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием проводилась на томографе Initial Achieva 1,5 T, Philips (Голландия). Перфузионная сцинтиграфия проводилась на гибридной ОФЭКТ/КТ системе Infinia Hawkeye (GE Healthcare, США).

## **Статистическая обработка результатов и выбор критериев достоверности.**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel». Эмпирические распределения данных исследовались на соответствие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Исследование выявило ненормальное распределение данных, вследствие чего для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовались непараметрические критерии: непарный U-критерий Манна-Уитни, парный T-критерий Уилкоксона. При

сравнении нескольких зависимых выборок применялся критерий ANOVA Friedman, Friedman SPSS Statistics. Статистические дескриптивные характеристики были представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , то есть различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

### **Личный вклад автора**

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Автор принимал участие в отборе пациентов с ИБС с дистальным и/или диффузным поражением правой коронарной артерии, их предоперационном обследовании и проведении теста 6 минутной ходьбы. Кроме того, автор лично участвовал в операциях, проводил наблюдение и обследование пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, вел необходимую электронную документацию, проводил анализ и интерпретацию полученных результатов, опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

Личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

## **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 21 статьи, 13 из которых в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и WOS, 9 тезисов. Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях: Международном форуме «Биомедицина-2016» (Новосибирск, 2016 г.); XII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (НЦ ССХ, Москва 2016); Международном биомедицинском конгрессе критических состояний (Москва, 2016); SBRAS-MOST симпозиуме (Тайвань, 2016); XXI Ежегодной сессии ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева (21 - 23 Мая 2017); Международной конференции по ядерной кардиологии и компьютерной томографии сердца (Вена, Австрия, 2017); III национальном конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 15-18.11.2017); III Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов (Москва, 2-4.10.2017); 27 съезде Всемирного сообщества кардиоторакальных хирургов (WSCTS, Астана, 1-3.09.2017); 18 Конгрессе Европейского сообщества трансплантологов (Барселона, 24-27.09.2017); IX Ежегодном съезде трансплантологов (17 - 19 сентября 2018, Москва); 67 международном конгрессе Европейского общества кардиоваскулярных хирургов (Страсбург, 12-14.04.2018); Всемирном конгрессе регенеративной медицины и стволовых клеток (7-9 декабря 2018, Сиань, Китай); V съезде специалистов по лучевой диагностике и лучевой

терапии Сибирского Федерального Округа (20-22 сентября 2018, Иркутск);  
Международной научно-практической конференции «Лимфология: от  
фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (20-21 ноября  
2018, Новосибирск).

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материалов  
и методов, 2-х глав собственного материала и их обсуждения, выводов,  
практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и  
содержит 10 таблиц и 15 рисунков.

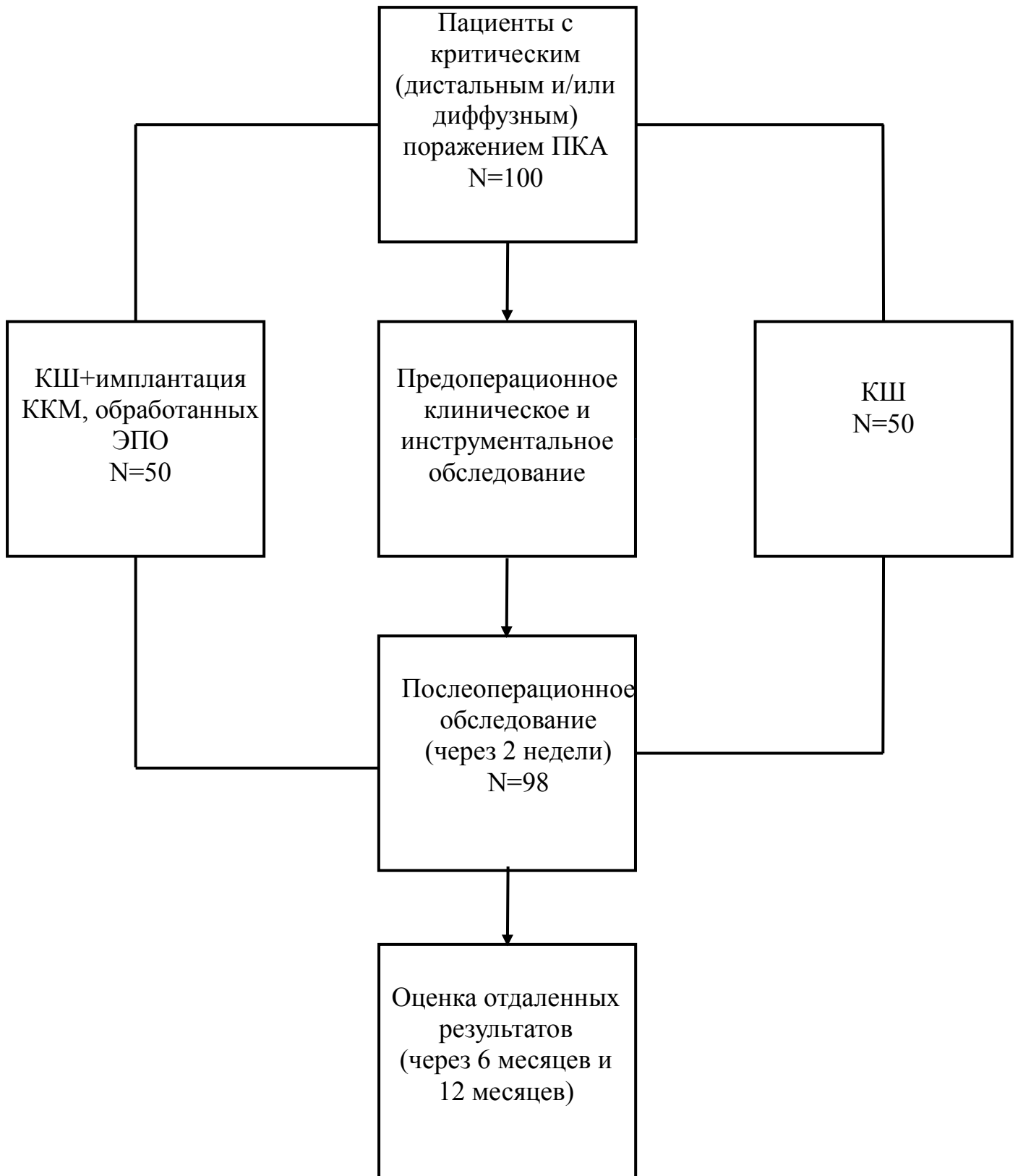
Указатель использованной литературы содержит перечень из 52  
отечественных и 71 зарубежных авторов.

В главе представлены исходные, ранние (через 2 недели) и отдаленные  
(через 6 и 12 месяцев) результаты после оперативного лечения.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая часть рандомизированного исследования по оценке метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином в хирургии ИБС, включает в себя анализ 100 пациентов с диффузным и(или) дистальным поражением правой коронарной артерии (ПКА) (невозможность выполнить коронарное шунтирование ПКА). Sample size (мощность исследования – 0,8; alpha – 0,05) рассчитан на основании исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование проводилось на базе федерального государственного бюджетного учреждения - «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации совместно с Научно-исследовательским институтом экспериментальной и клинической медицины. Диагноз ИБС был поставлен всем пациентам при госпитализации на основании анамнеза, клиники, объективных методов исследования. 63 [51, 68] года, в группе контроля – 64 [53, 68] года. Группы по возрасту сопоставимы ( $p=0,4$ ). Соотношение мужчины/женщины – 1:2,5 (27%:73%).



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

*Критерии включения:*

- Возраст 18-80 лет;
- Гемодинамически значимое поражение левой коронарной артерии;
- Диффузное и(или) дистальное поражение правой коронарной артерии, невозможность ее шунтирования;
- Наличие в области оперативного вмешательства жизнеспособного (гибернированного) миокарда.

*Критерии исключения:*

- Сопутствующая кардиальная патология, требующая хирургической коррекции;
- Выявление злокачественных опухолей за последние 5 лет;
- ФВ ЛЖ <40%.

**Конечные точки исследования**

Первичной точкой исследования была динамика перфузии миокарда по данным перфузионной ОФЭКТ с Технетрилом. Вторичными точками исследования был клинический статус пациентов по данным ФК стенокардии (CCS), ФК сердечной недостаточности по NYHA, опросника SF36 и теста 6-минутной ходьбы, а также оценивалась глобальная и сегментарная сократимость миокарда левого желудочка.



## Методы исследования

Согласно заявленному дизайну, выполнялась оценка клинического статуса (ФК стенокардии по классификации CCS, ФК сердечной недостаточности (NYHA), опросник SF-36, тест 6-минутной ходьбы), оценка глобальной и сегментарной сократимости миокарда по результатам эхокардиографии (ЭХО-КГ) и тканевой доплерографии. Выполнялась оценка миокардиальной перфузии по данным двухэтапной сцинтиграфии миокарда с  $^{99}\text{Tc}$  (Технетрил), оценка симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с MIBG, а также проводилась оценка сократимости и перфузии миокарда по данным магнитнорезонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием.

Процедура забора аспирата КМ переносилась без осложнений, постпункционных кровотечений, гематом не выявлено. Процедура КШ выполнялась в условиях искусственного кровообращения по стандартной технологии. В послеоперационном периоде не выявлено нарушений сердечного ритма и проводимости. На завершающем этапе операции после прекращения окклюзии аорты у всех пациентов отмечалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности. Не было значимой разницы во времени пребывания в палате интенсивной терапии: 22 [19; 24] часов в основной группе и 24 [21; 25] часов в контрольной ( $p=0,54$ ).

Смерть на госпитальном этапе зафиксирована у одного пациента из основной группы (периоперационный ИМ боковой стенки - не в зоне

непрямой реваскуляризации), у одного пациента из группы контроля, также вследствие периоперационного ИМ. По данным ЭХО КГ обследования в указанные сроки не было обнаружено интрамиокардиальных опухолей и неопластических процессов другой локализации.

Исходно большинство пациентов из обеих групп имели стенокардию напряжения - III ФК и II ФК. При оценке ФК стенокардии (CCS) через 6 месяцев после операции выявлено значимое уменьшение выраженности стенокардии в обеих группах, более выраженное в основной группе ( $p=0,032$ ): 35,7% пациента имели I ФК (CCS), 64,3% стенокардии не имели. В группе контроля исходно 16,6% пациентов имели II ФК (CCS), 71,2% III ФК, 3,3% IV ФК, 8,9% с нестабильной стенокардией, через 6 месяцев 45,2% пациента имели I ФК (CCS), 54,8% пациентов стенокардии не имели.

Через 12 месяцев после операции выраженность стенокардии в обеих группах осталась практически на том же уровне в обеих группах: 32,5% пациента имели I ФК (CCS), 65% стенокардии не имели, 2,5%(1 пациент) – III ФК (CCS). В группе контроля 45,2% пациента имели I ФК (CCS), 52,3% пациентов стенокардии не имели. В обеих группах выявлен возврат стенокардии у 1 пациента (III ФК), при работающих коронарных шунтах по данным коронарошунтографии, таблица 1.

Таблица 1.

## Оценка ФК стенокардии (CCS)

Группы	0 ФК	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК	Нестабильная стенокардия
I исходно	0 (0%)	0 (0%)	16,2%	78,3%	0 (0%)	5,4%
I через 6 мес. p=0,032	64,3%	37,5%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
I через 12 мес. p=0,031	65%	32,5%	0 (0%)	2,5%	0 (0%)	0 (0%)
II исходно	0 (0%)	0 (0%)	16,6%	71,2%	3,3%	8,9%
II через 6 мес.	54,8%	45,2%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
II через 12 мес.	52,3%	45,5%	0 (0%)	2,5%	0 (0%)	0 (0%)

Выполнялась оценка функционального класса сердечной недостаточности по NYHA. Исходно в основной группе 62,1% пациентов имели II ФК (NYHA), 37,9% - III ФК (NYHA). В контрольной группе 56,6% пациентов имели III ФК (NYHA), 40% пациентов имели II ФК (NYHA), 3,3% имели I ФК (NYHA).

При оценке степени выраженности сердечной недостаточности через 6 месяцев отметили значимое уменьшение ФК (NYHA) в обеих группах (при межгрупповом сравнении разница недостоверна): в основной группе 85% пациентов имели I ФК (NYHA), 15% - II ФК (NYHA) ( $p=0,042$ ); в контрольной – 82.5% пациентов - I ФК (NYHA), 17,5% -II ФК (NYHA) ( $p=0,026$ ). Через 12 месяцев после оперативного вмешательства выраженность сердечной недостаточности в основной группе осталась на прежнем уровне, тогда как контрольная группа продемонстрировала небольшое ухудшение: в основной группе 80% пациентов имели I ФК (NYHA), 17,5% - II ФК (NYHA), 2,5% - III ФК(NYHA) ( $p=0,21$ ); в контрольной - 75% пациентов - I ФК (NYHA), 17,5% - II ФК (NYHA), 7,5% - III ФК (NYHA ( $p=0,048$ ), таблица 2. Достоверной разницы между группами через 12 месяцев не получено.

**Таблица 2**

Оценка сердечной недостаточности ФК (NYHA)

Группы	I ФК (NYHA)	II ФК (NYHA)	III ФК (NYHA)	IV ФК (NYHA)
I исходно	0 (0%)	62,1%	37,9%	0 (0%)
I через 6 мес. $p=0,042$	85%	15%	0 (0%)	0 (0%)

I через 12 мес. p=0,21	80%	17,5%	2,5%	0 (0%)
II исходно	3,3%	40%	56,6%	0 (0%)
II через 6 мес. p=0,026	81,3%	18,7%	0 (0%)	0 (0%)
II через 12 мес. p=0,048	75%	17,5%	7,5%	0 (0%)

По данным опросника SF-36 клиническая эффективность исследуемого метода в отдаленном периоде наблюдения проявляется статистически достоверной положительной динамикой интенсивности боли (ВР) в обеих группах в сравнении с предоперационными данными. Уровень физической боли, которая влияет на физическую активность и отрицательно сказывается на качестве жизни, значительно снизился, что отразилось в увеличении баллов показателя интенсивности боли (ВР) с 41 [35, 44] до 52 [47, 54] ( $p=0,01$ ) и с 51 [47, 54] до 64 [59, 67] ( $p=0,04$ ) в обеих группах. Также в группах отмечается значительное увеличение возможности выполнения физических нагрузок. Показатель физического функционирования в группе непрямо́й реваскуляризации вырос с 35 до 58 ( $p=0,03$ ), в контрольной группе - с 47 [42, 51] до 62 [58, 65] ( $p=0,2$ ).

Несмотря на возросшую физическую активность и снижение интенсивности боли, в группах пациенты стали более пессимистично воспринимать предшествующее, настоящее состояние здоровья и его перспективы. Количество баллов в основной группе достоверно снизилось с 72 [57;77] до 50 [41, 53] ( $p=0,03$ ), что сопоставимо с данными контрольной группы. Статистически значимой разницы между группами по показателям SF36 не получено. Ниже представлены статистически значимые результаты расчетов ( $M \pm m$ ) изменений показателей качества жизни, таблица 3.

Таблица 3

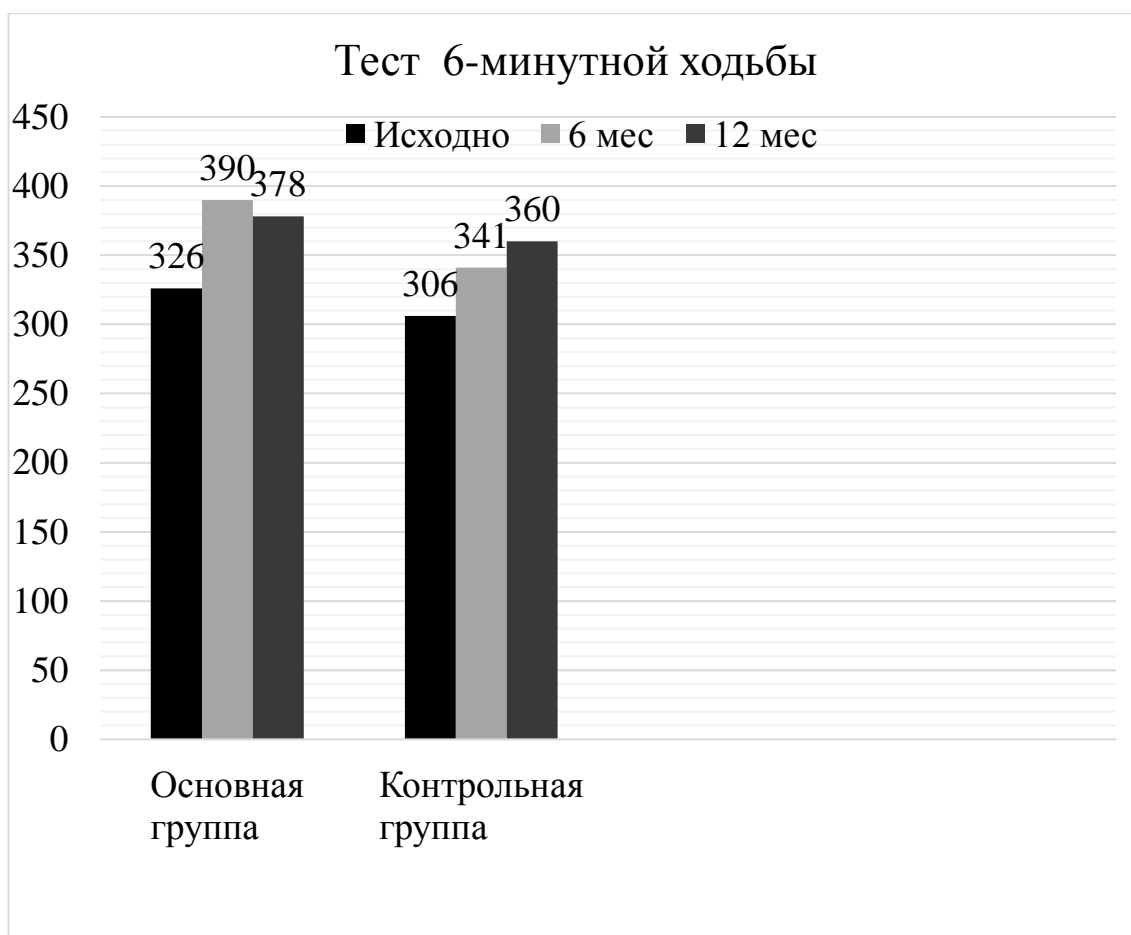
Результаты расчетов основных показателей качества жизни ( $M \pm m$ )

Показатель	I			II		
	исходно	6 мес.	12 мес.	исходно	6 мес.	12 мес.
GH	45,35±14 ,89	60,57±8, 82	53,33±10 ,22	43,52±13 ,26	55,88±11 ,5	61,12±8, 37
PF	36,57±27 ,59	64,54±20 ,99	65,55±20 ,49	39,13±17 ,75	69,41±20 ,69	73,75±15 ,13
RP	32,88±19 ,38	43,18±31 ,19	65,55±20 ,37	21,54±15 ,09	61,76±33 ,21	65,62±34 ,37
RE	43,72±20 ,95	53,01±37 ,87	44,42±29 ,62	37,45±24 ,60	64,72±37 ,89	66,66±41 ,66
SF	52,37±10 ,56	74,45±13 ,34	75±8,3	47,7±15, 28	86,17±12 ,77	76,56±14 ,45
BP	54,15±16 ,60	59,54±20 ,36	63,15±15 ,4	49,67±10 ,87	80,82±16 ,16	79,5±13, 75
VT	45,28±21 ,64	59,31±14 ,89	63,33±9, 62	48,9±23, 1	63,23±11 ,48	69,37±8, 12

МН	57,34±10 ,43	64,9±10, 44	68±8	60,1±9,9	68,47±8, 02	71,5±8,3 7
----	-----------------	----------------	------	----------	----------------	---------------

Анализ теста 6-минутной ходьбы выявил достоверное увеличение пройденного расстояния в обеих группах, более выраженное в группе не прямой реваскуляризации. В основной группе исходно пройденное расстояние составило 326 [321, 328] метров, через 6 месяцев после операции - 390 [382, 395] метров ( $p=0,012$ ). Соответствующие показатели в группе контроля: 306 [302, 315], 341 [344, 348] ( $p=0,001$ ), рисунок 2. Через 12 месяцев в основной группе пройденное - 378 [318, 411] метров ( $p=0,07$ ), в группе контроля 360 [331, 445] ( $p=0,12$ ).





**Рис. 2.** Тест 6-минутной ходьбы (метры)  $p < 0,05$

По данным Эхо-КГ отмечается тенденция к улучшению функциональных показателей ЛЖ, более значимая в основной группе пациентов: ФВ ЛЖ – 54 [51; 58] исходно, через 2 недели 55 [49; 60], через 6 месяцев 58 [57; 63] ( $p=0.041$ ) и 57 [48; 64] через 12 месяцев, в контрольной группе – с исходно 58 [52; 63] и через 2 недели 58 [52; 64] до 56 [52; 61] через 6 месяцев, через 12 месяцев – 57 [49; 63] ( $p=0,67$ ), таблица 4.

Таблица 4

Динамика основных параметров функции ЛЖ ( $M \pm m$ ), в течение периода  
наблюдения

Показатель	Группа	исходно	Через 2 нед.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	P*
ФВ ЛЖ (%)	I	56,32±6,87	54,72±6,09	57,77±9,21	56,95±7,85	0,065
	II	59,12±7,18	56,83±6,7	59,31±5,49	58,5±6,31	0,656
КДО ЛЖ (мл)	I	110,13±30,5 2	97,76±21,49	111,09±28,55	118,28±32,9 6	0,401
	II	101,96±19,1 5	94,17±15,19	98,84±16,88	102,12±15,6 4	0,606
КСО ЛЖ (мл)	I	49,14±18,74	48,08±21	47,8±19,39	53,71±23,31	0,035
	II	42,62±14,70	52,71±21,46	41,7±12,08	43,25±11,46	0,241
Кол-во зон акинеза	I	1,18±1,45	0,96±1,39	1,34±2,5	1,9±1,8	0,457
	II	1,43±1,60	1,33±1,60	1,88±1,67	1,37±1,59	0,151

Кол-во зон гипокинеза	I	1,32±1,43	1,52±1,99	1,83±0,88	1,42±1,37	0,268
	II	0,62±0,82	0,44±0,69	0,77±0,95	1±1	0,027

Локальная сократимость: в основной группе выявлено статистически недостоверное уменьшение количества зон гипокинеза нижней стенки через 6 месяцев после операции. В группе контроля выявлено увеличение зон гипокинеза, получена достоверная динамика (Friedman SPSS Statistics,  $p = 0,027$ ). Достоверной разницы между группами через 12 месяцев не получено.

Среднее значение КДО ЛЖ в основной группе до операции составило 110,13±30,52 мл, через 2 недели после операции - 97,76±21,49 мл, через 6 месяцев - 111,09±28,55 мл и через 12 месяцев - 118,28 ±32,96 мл. Различия внутри группы статистически незначимые (Friedman SPSS Statistics,  $p = 0,401$ ).

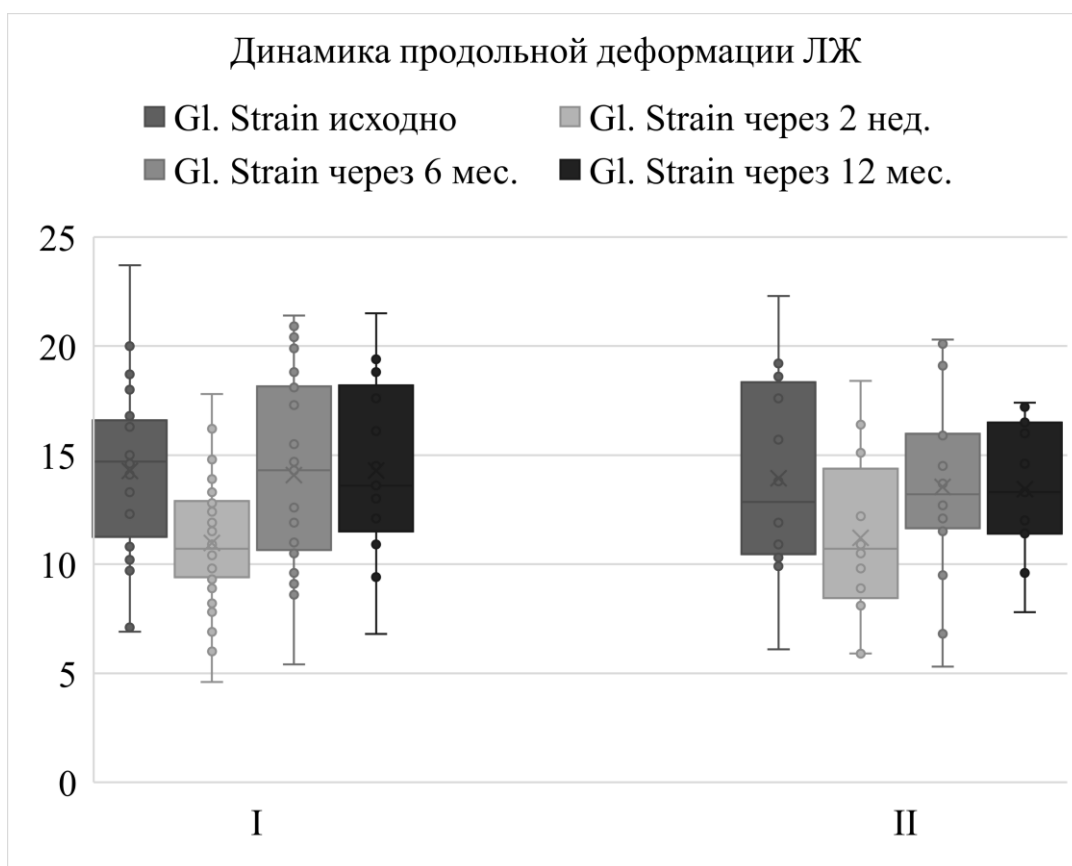
В контрольной группе среднее значение КДО ЛЖ до операции - 101,96±19,15 мл, через 2 недели после операции - 94,17±15,19 мл, через 6 месяцев - 98,84±16,88 мл и через 12 месяцев - 102,12±15,64 мл. Различия внутри группы статистически незначимые (Friedman SPSS Statistics,  $p=0,606$ ).

Среднее значение КСО ЛЖ в основной группе до операции составило 49,14±18,74 мл, через 2 недели после операции 48,08±21 мл, через 6 месяцев 47,8±19,39 мл и через 12 месяцев 53,71±23,31 мл, статистически значимые различия внутри группы (Friedman SPSS Statistics,  $p=0,035$ ).

Различия между группами в ближайшие ( $p=0,695$ ) и отдаленные периоды времени не имеют достоверных различий (Friedman SPSS Statistics,  $p=0,801$ ).

Различия между двумя группами показателя КСО ЛЖ в ближайший и отдаленные (6, 12 месяцев) периоды также не имели статистически достоверных различий (Friedman SPSS Statistics,  $p = 0,655$  и  $p = 0,172$  соответственно).

Анализ тканевой доплерографии показателей продольной деформации. Strain нижней стенки левого желудочка (целевой участок миокарда) в основной группе при исходном Strain - 14,7 [14,1;15,2] выявлено небольшое ухудшение показателей непосредственно после операции (через 2 недели) до - 12,6 [12,1; 12,9], с последующим улучшением показателей до 15,6 [15,2;15,8] ( $p=0,04$ ) через 6 месяцев, через 12 месяцев показатели остались на прежнем уровне - 15,15 [13,07;18,05] (Friedman SPSS Statistics  $p=0,156$ ) данные представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3.** Динамика продольной деформации ЛЖ.

В контрольной группе при ухудшении показателей через 2 недели после операции с 16,5 [16,2;16,8] до 13,06 [12,7;13,3], через 6 месяцев показатели возвращаются к предоперационным данным: 16,18 [15,7, 16,3], через 12 месяцев показатели остаются прежними. Анализ индекса скорости деформации нижней и задней стенок Strain Rate в обеих группах значимой динамики не выявил, данные представлены на рисунке 4,5.

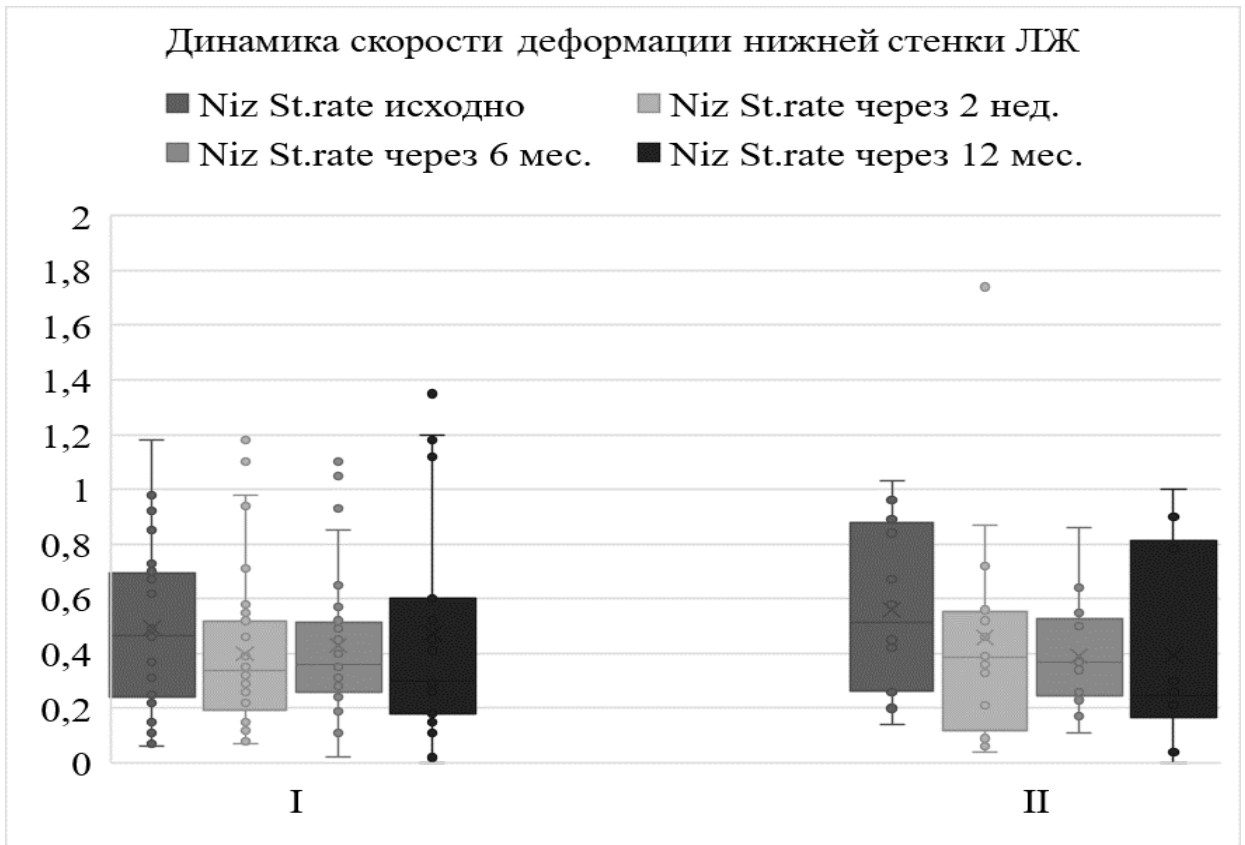


Рисунок 4. Динамика скорости деформации нижней стенки ЛЖ

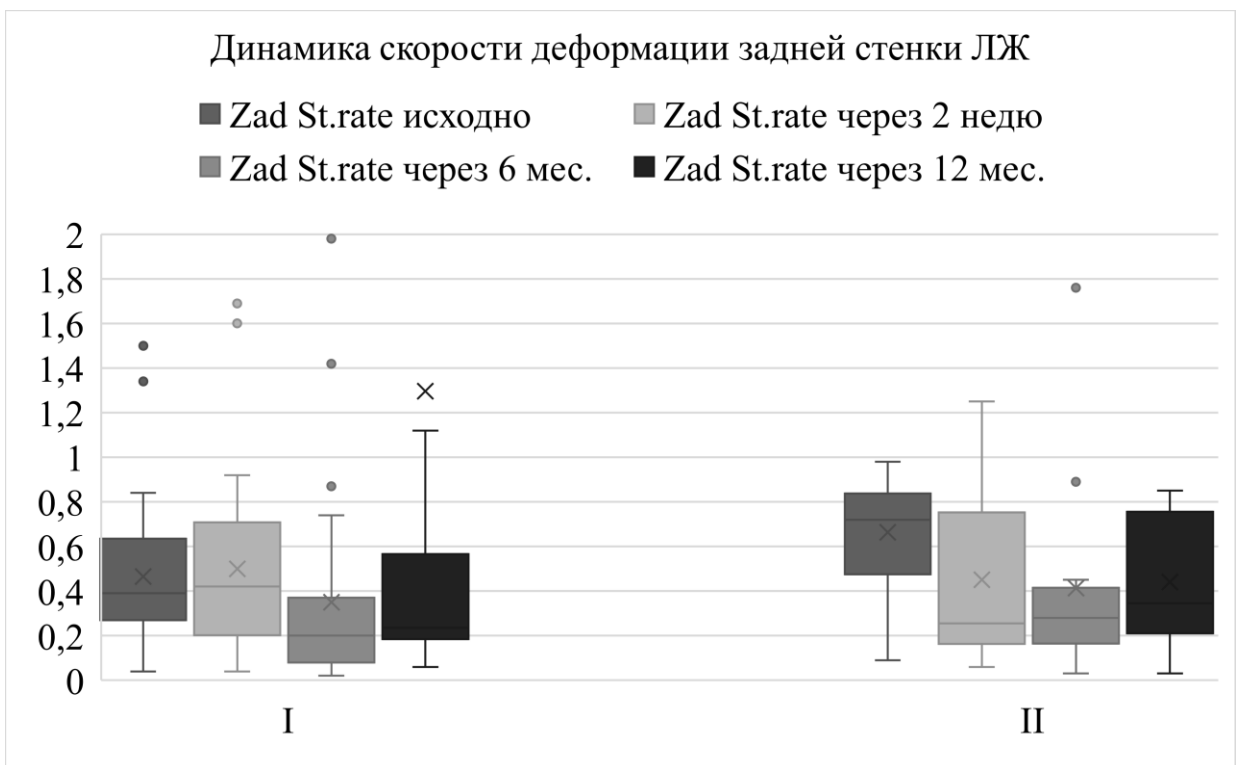


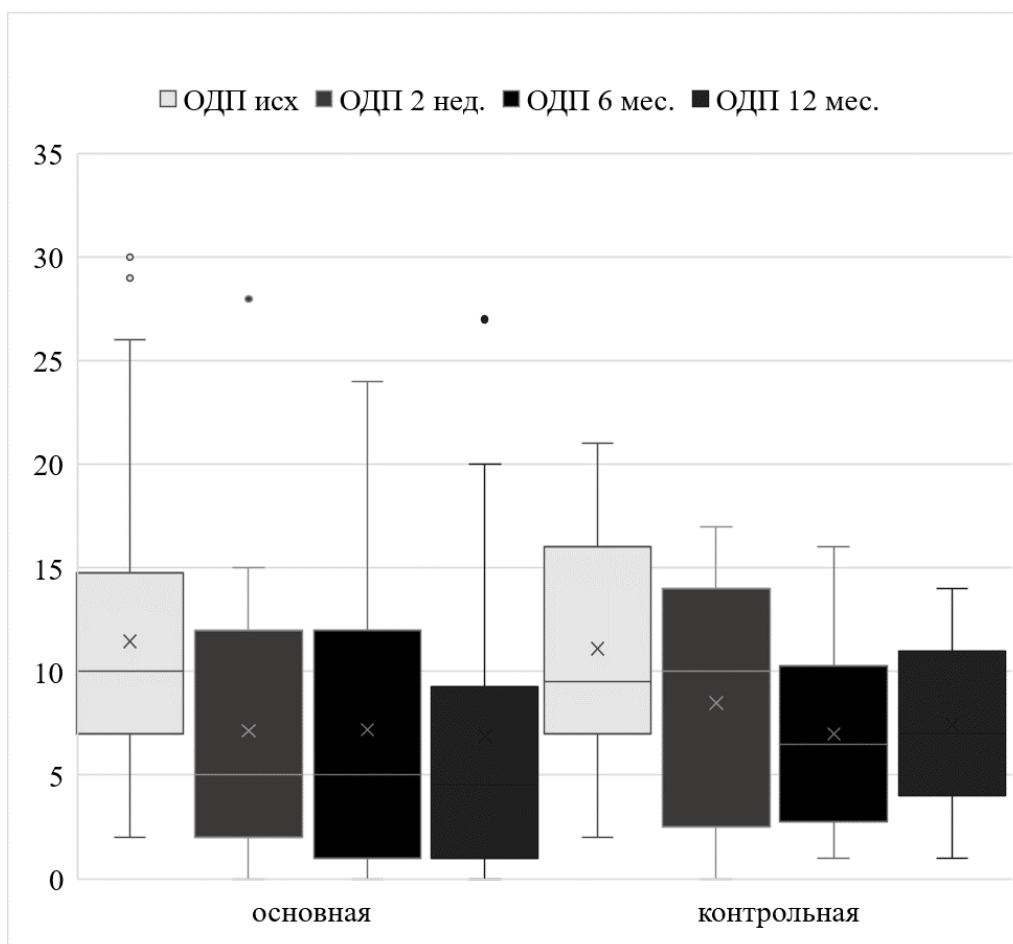
Рисунок 5. Динамика скорости деформации задней стенки ЛЖ

Проведена оценка динамики коронарной перфузии в обеих группах исходно, в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды (6, 12 месяцев). Определяющими величинами явились показатели глобальной перфузии миокарда левого желудочка, а также прицельно в области ПКА: стабильный дефект перфузии – (СДП), общий дефект перфузии – (ОДП), преходящий дефект перфузии – (ПДП).

Динамика стабильного дефекта перфузии, характеризующих необратимые рубцовые изменения миокарда и частично гибернирующего миокарда, выглядит следующим образом. В основной группе по результатам двухэтапной сцинтиграфии миокарда с Технетрилом (Tc99) до хирургического лечения средняя величина ОДП составила 9,0 [7,0; 13,5] площади миокарда нижней стенки ЛЖ, что указывает на наличие в миокарде ЛЖ зон постинфарктного кардиосклероза. Наряду с этим средняя величина стресс-индуцированного дефекта перфузии до операции составляла 3,0 [1,0; 12,0] площади миокарда нижней стенки ЛЖ и ПДП 4,0 [2,0; 7,0]. В группе контроля ОДП 16,0 [13,0; 19,0], СДП 9,0 [3,0; 15,0], ПДП 6,5 [4,0; 13,0] исходно.

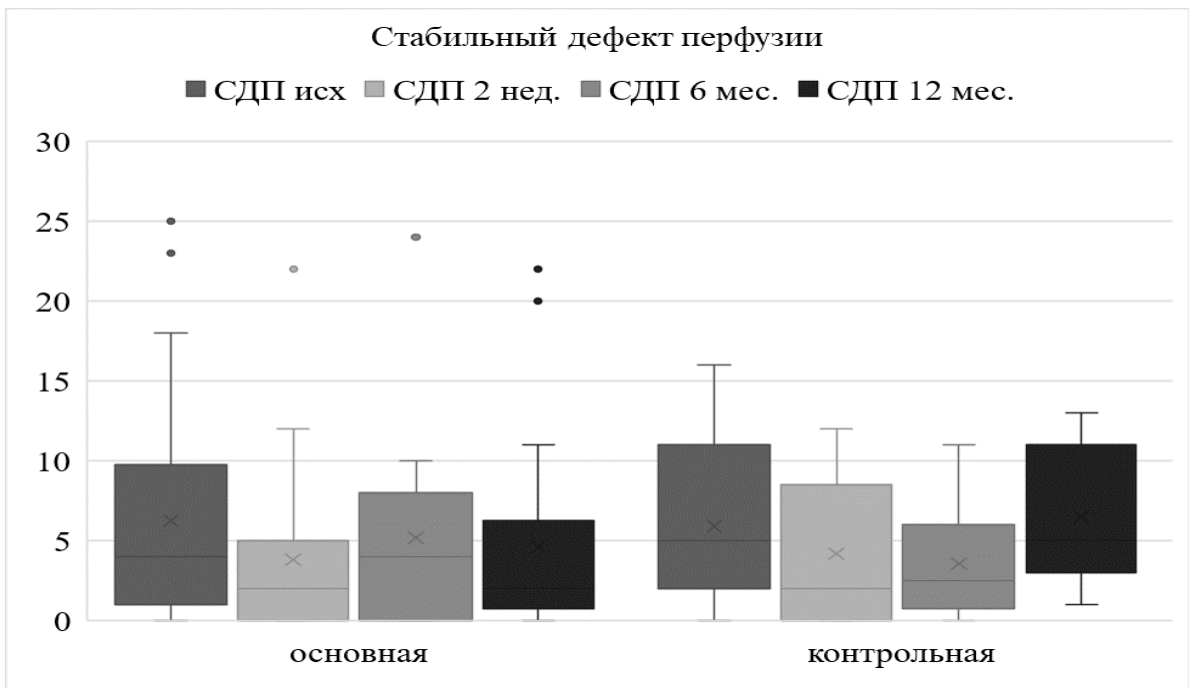
Через 6 месяцев после хирургического вмешательства наблюдалось значимое улучшение миокардиальной перфузии, при этом имело место уменьшение величины как стойких дефектов перфузии, которые уменьшились в среднем до 2,0 [0,5; 4,2] ( $p=0,008$ ), так и стресс-индуцированных дефектов – до 4,0 [1,5 ;6,3] ( $p=0,05$ ), ПДП до 2,5 [0,5; 4,2], ( $p=0,259$ ) рисунок 6,7,8.

В контрольной группе через 6 месяцев значимой динамики перфузии нижней стенки ЛЖ не выявлено: 8,7 [5,3; 10,3] через 6 месяцев. Преходящий дефект 7,3 [6,1; 8,7] % исходно, 6,8 [5,3; 9,1] % через 6 месяцев ( $p=0,21$ ), рис. 6, 7, 8.

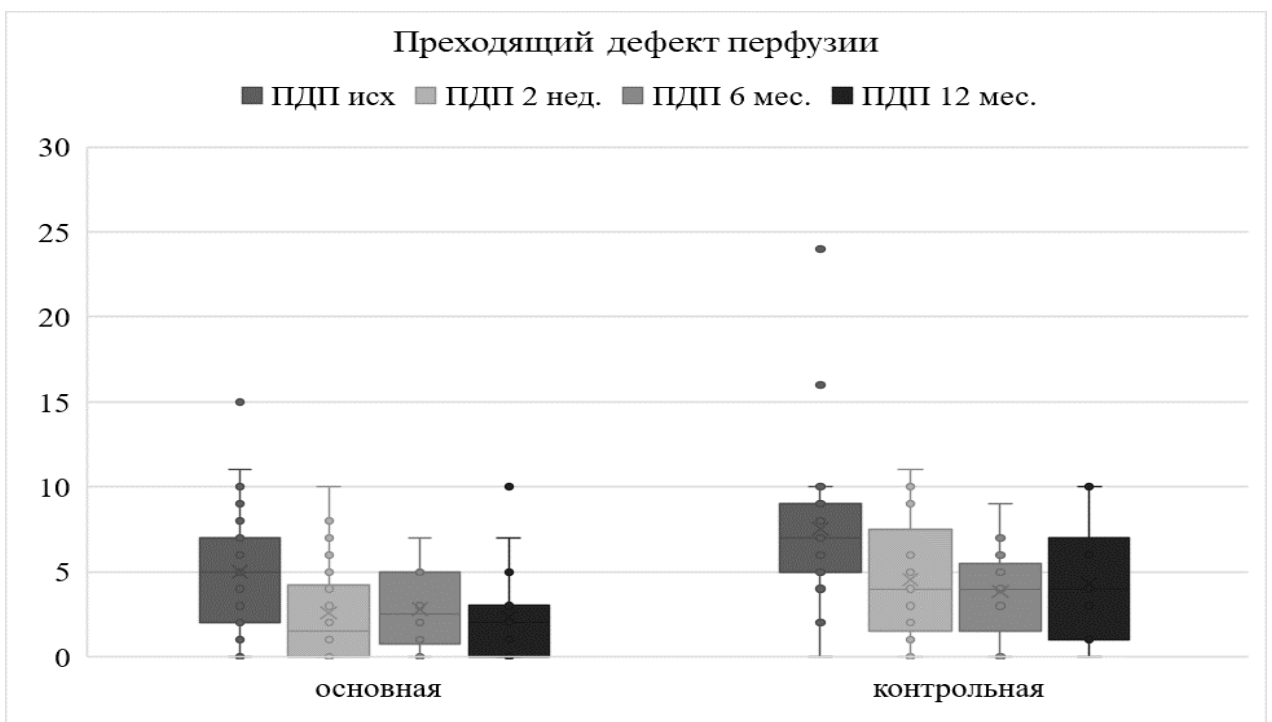


**Рис. 6.** Динамика общего дефекта перфузии в основной и контрольной группах исследования.



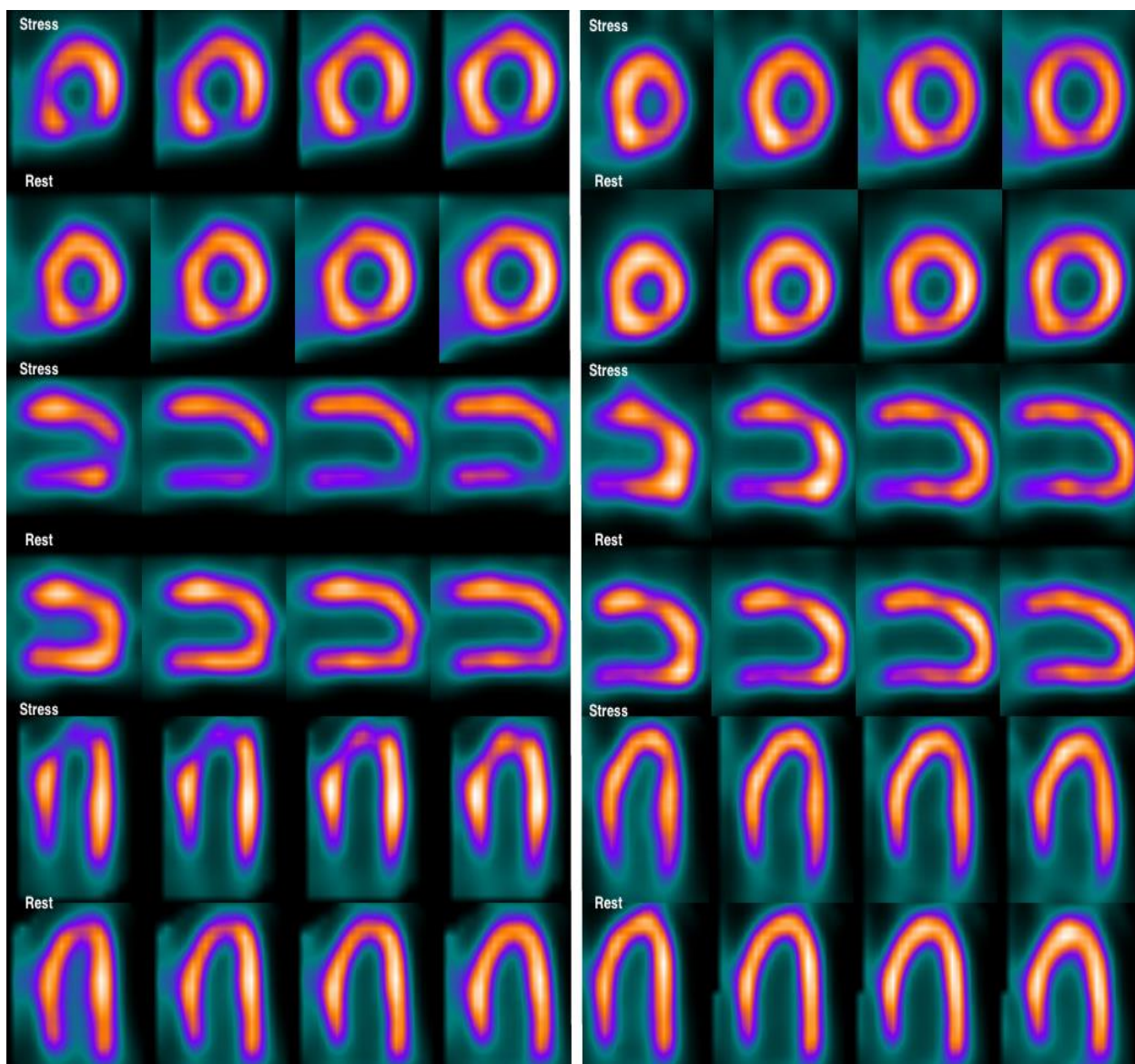


**Рис. 7.** Динамика стабильного дефекта перфузии в основной и контрольной группах исследования.



**Рис. 8.** Динамика преходящего дефекта перфузии в основной и контрольной группах исследования.

Томосцинтиграммы миокарда, полученные на пике стресс-теста с аденозином и в покое до и через 6 месяцев после оперативного лечения представлены на рисунке 9.



**Рисунок 9.** Перфузионная сцинтиграфия исходно (слева) и через 6 месяцев (справа).

При контрольном исследовании через 12 месяцев после интрамиокардиального введения ККМ, обработанных ЭПО, выявили значимое уменьшение ОДП 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 основной группы исследования также выявили уменьшение СДП с 3,0 [1,0; 12,0] до 2,0 [1,0; 6,5] ( $p = 0,01$ ). У пациентов из группы контроля значимого уменьшения СДП не отмечалось (до лечения 9,0 [3,0; 15,0], через 12 месяцев после – 7,0 [2,0; 10,0], ( $p = 0,266$ )). ПДП в основной группе незначительно уменьшился с 4,0[2,0;7,0] до 2,0[0,5;4,0], в группе контроля значимое уменьшение с 6,5[4,0;13,0] до 3,5[2,0;5,0], ( $p = 0,003$ ). Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ представлены в таблице 5.

**Таблица 5**

Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ - МИБИ до и после оперативного лечения.

Показатель	Группа	Исходно	12 мес.	p
ОДП	I	9,0[7,0;13,5]	5,0[3,0;10,5]	<0,001
	II	16,0[13,0;19,0]	9,0[6,0;13,0]	0,001

Показатель	Группа	Исходно	12 мес.	p
СДП	I	3,0[1,0;12,0]	2,0[1,0;6,5]	0,011
	II	9,0[3,0;15,0]	2,0[7,0;10,0]	0,266
ПДП	I	4,0[2,0;7,0]	2,0[0,5;4,0]	0,111
	II	6,5[4,0;13,0]	3,5[2,0;5,0]	0,003
ОДП в бассейне ПКА	I	7,0[5,5;10,5]	4,0[1,0;5,5]	<0,001
	II	8,0[6,0;12,0]	5,0[4,0;7,0]	0,003
СДП в бассейне ПКА	I	3,0[0,0;7,0]	1,0[0,0;3,5]	0,003
	II	4,0[1,0;7,0]	2,0[1,0;6,0]	0,133
ПДП в бассейне ПКА	I	3,0[1,0;4,0]	1,0[0,0;2,0]	0,025
	II	2,0[1,0;3,0]	1,0[0,0;2,0]	0,105

Прицельно оценивали перфузию миокарда в бассейне кровоснабжения ПКА у пациентов из основной группы исследования через 12 месяцев выявили уменьшение ОДП ПКА с 7,0 [5,5; 10,5] до 4,0 [1,0; 5,5] ( $p < 0,01$ ), СДП ПКА – с 3,0 [0,0; 7,0] до 1,0 [0,0; 3,5] ( $p < 0,01$ ) и ПДП ПКА – с 3,0 [1,0; 4,0] до 1,0 [0,0; 2,0] ( $p = 0,03$ ) таблица 5. У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения ПКА выявили значимое уменьшение только ОДП ПКА – с 8,0 [6,0; 12,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ( $p < 0,01$ ).

С целью определения жизнеспособного миокарда пациентам в группе с интрамиокардиальной инъекцией стволовых клеток проводилось МРТ сердца с контрастным усилением до хирургического лечения, через 6 и 12 месяцев после операции. При анализе данных МРТ сердца с отсроченным контрастированием рассчитывали показатель нежизнеспособного миокарда (МНМ) в граммах. В ходе исследования рассчитаны объемы показателей и сократимости миокарда ЛЖ.

Через 6 месяцев наблюдения в группе клеточной терапии отмечалось недостоверное уменьшение абсолютной массы нежизнеспособного миокарда (МНМ) на 4 грамма, и относительная МНМ снизилась также недостоверно на 5% (с 45 [37; 51] % до 40 [34; 48] %) по сравнению с дооперационными значениями. В ходе наблюдения ФВ ЛЖ статистически значимо возросла на 6% (с 39 [36; 42] % до 45 [35; 49] %). В группе контроля достоверной динамики также выявлено не было. Также не получили достоверной разницы между показателями до операции и через 6 мес.

При оценке через 12 месяцев наблюдения функционального состояния и структуры миокарда ЛЖ статистически значимых изменений фракции выброса, ударного, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, а также объема и процентного содержания рубцовой ткани в миокарде ЛЖ, по данным МРТ, сердца не выявили, как в группе исследования, так и в группе контроля.

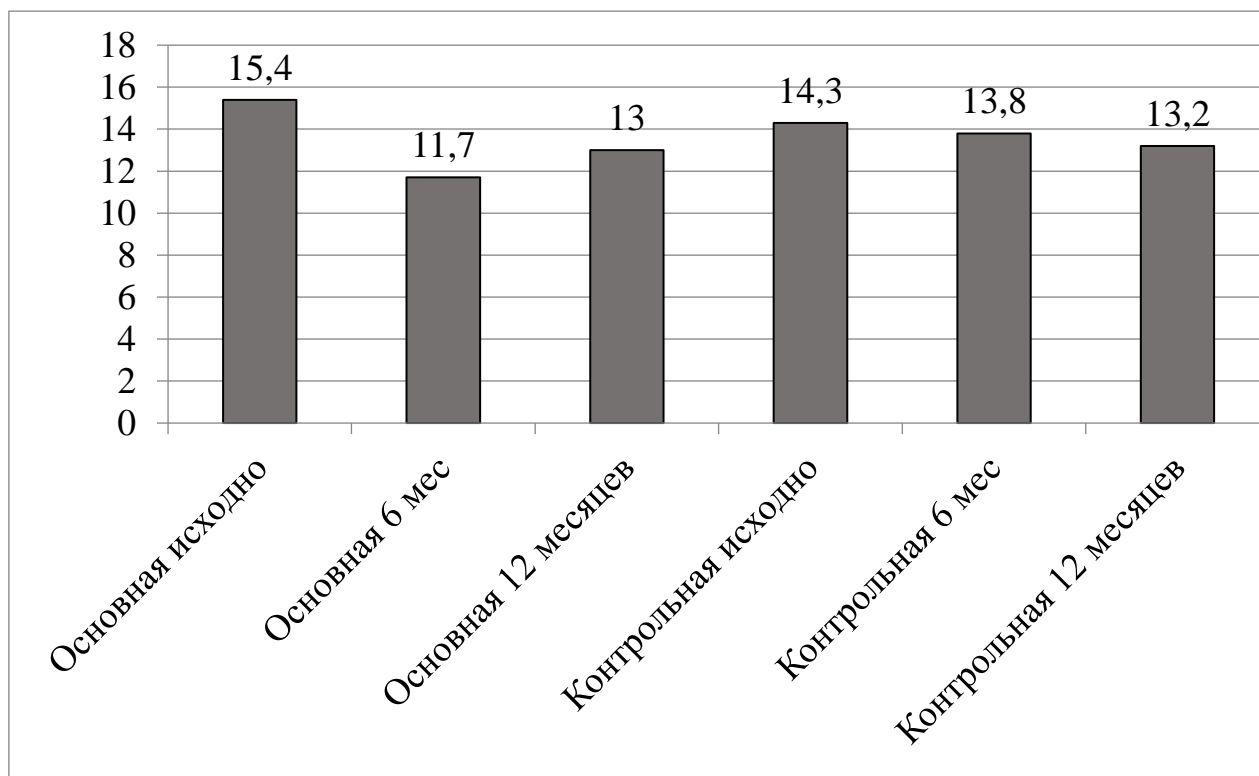
Вместе с тем, у всех обследуемых наблюдалась положительная динамика со стороны функциональных показателей, а также уменьшение степени захвата контрастного вещества, что может свидетельствует о наличии минимально выраженного ангиогенеза.

### **Симпатическая иннервация миокарда**

Состояние симпатической активности (иннервации) миокарда оценивали через 4 часа после внутривенного введения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Региональную симпатическую иннервацию определяли по площади дефекта накопления радиофармпрепарата в сегментах нижней стенки левого желудочка, если таковой имел место. Площадь дефекта иннервации (ПДИ), отражающую распространенность нарушения симпатической активности, рассчитывали в процентах от площади миокарда левого желудочка.

Результаты сцинтиграфии с МИБГ демонстрируют значимое уменьшение ПДИ в сегментах нижней стенки ЛЖ через 6 месяцев после операции в основной группе: с 15,4 [14,2, 16,3] % до 11,7 [9,3, 13,2] % ( $p=0,045$ ). В контрольной группе выявлено недостоверное уменьшение ПДИ: 14,3 [10,2, 17,3] % исходно, 13,8 [9,1, 14,2] % через 6 месяцев ( $p=0,14$ ), рисунок 16. Через 12 месяцев при оценке симпатической иннервации миокарда ЛЖ до и после оперативного вмешательства по данным сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ не выявили статистически значимых изменений показателей симпатической

активности, как в группе исследования, так и в группе контроля, рисунок 10.



**Рисунок 10.** Площадь дефекта иннервации.

## **Заключение**

На основании полученных нами, можно сделать вывод, что метод интрамиокардиальной имплантации аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином, эффективен в отношении улучшения перфузии и функционального состояния миокарда, а также клинического статуса пациентов. Однако, оценка симпатической иннервации миокарда, параметры тканевой доплерографии и показатели МНМ не показали убедительной положительной динамики.

## **Ограничения исследования**

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, отсутствие плацебо-контролируемой группы исследования. В нашей работе в группу контроля входили пациенты, которым было выполнено только коронарное шунтирование. Во-вторых, для каждого пациента не была определена индивидуальная зона для введения клеточного трансплантата. Всем пациентам в основной группе имплантировали клетки в лазерные каналы, которые формировали по передней стенке сердца в бассейн правой коронарной артерии отступя от нее 1,5, 2 см. В-третьих, не анализировался клеточный состав костного мозга у каждого пациента индивидуально.

## **Выводы**

1. Метод интрамиокардиального введения аутологичных ККМ, обработанных эритропоэтином, является безопасным способом лечения пациентов с ИБС при дистальном и диффузном поражении коронарных артерий.
2. Метод интрамиокардиального введения аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, уменьшает выраженность стенокардии напряжения и сердечной недостаточности и, как следствие, улучшает клиническое состояние пациента.
3. Интрамиокардиальная имплантация ККМ, обработанных эритропоэтином, в сочетании с КШ достоверно улучшает перфузию миокарда, способствует улучшению сегментарной сократимости ЛЖ.



4. Разработанный метод непрямой реваскуляризации миокарда способом интрамиокардиальной трансплантации ККМ, обработанных эритропоетином, позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных ИБС с диффузным и дистальным поражением коронарного русла.

### **Практические рекомендации**

1. Интрамиокардиальная имплантация аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоетином, может быть рекомендована как самостоятельный метод непрямой реваскуляризации миокарда у пациентов с критическим (дистальным и/или диффузным) поражением коронарного русла в хирургии ишемической болезни сердца.
2. Для определения показаний к интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоетином, необходимо учитывать данные перфузионной сцинтиграфии миокарда, а именно наличие зон гипоперфузии в планируемой области реваскуляризации.
3. Интрамиокардиальную имплантацию аутологичных ККМ, обработанных эритропоетином, рекомендовано выполнять на остановленном сердце после завершения формирования дистальных анастомозов.

## Публикации по теме диссертации

1. Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гуляева К.К., Повещенко О.В., Лыков А.П., Карева Ю.Е., Минин С.М., Никитин Н.А. Клинико-функциональная оценка интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ИБС (6-месячные результаты). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(4):89-99. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-89-99>
2. Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повещенко О.В., Карева Ю.В., Гуляева К.К., and Минин С.М.. "Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-миби в отдаленный период наблюдения" Бюллетень сибирской медицины, vol. 17, no. 4, 2018, pp. 171-179.
3. Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гуляева К.К., Повещенко О.В., Лыков А.П., Карева Ю.Е., Минин С.М., and Никитин Н.А.. "Результаты интрамиокардиальной имплантации обработанных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий" Российский кардиологический журнал, no. 1, 2019, pp. 62-69.

Соискатель

Гуляева К.К.

