

На правах рукописи

Кливер Елена Николаевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ КЛЕТочНОЙ КАРДИОМИОПЛАСТИКИ У
БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА**

14.01.05 – кардиология

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в Центре хирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Чернявский Александр Михайлович

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Попов Сергей Валентинович

ФГНБУ «НИИ кардиологии», г.Томск, заместитель директора по научной и лечебной работе (634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111а)

доктор медицинских наук, профессор

Рагино Юлия Игоревна

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г.Новосибирск, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1)

доктор медицинских наук

Бондарь Владимир Юрьевич

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, главный врач (680009 г. Хабаровск, ул. Краснодарская 28)

Ведущая организация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар 6)

Защита состоится 30 марта 2016 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 630055, Новосибирск, Речкуновская, 15; e-mail: ds-meshalkin@yandex.ru; <http://www.meshalkin.ru>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Автореферат разослан 28 февраля 2016 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
доктор мед. наук, профессор

Ленько Е.В.

Список терминологических сокращений

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ГБ- гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коронарные артерии

КДО – конечный диастолический объём

КСО – конечный систолический объём

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

МФККМ – моноклеарная фракция клеток костного мозга

ОА – огибающая артерия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ПКА – правая коронарная артерия

СК – стволовые клетки

СН – сердечная недостаточность

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ - эхокардиография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди сердечно-сосудистых заболеваний по частоте осложнений и количеству летальных исходов. В США она служит причиной каждой пятой смерти [Kaesemeyer W.H., 1994; Rolande D.M., 2014]. В России, диагноз ИБС устанавливается примерно 400 тыс. пациентам ежегодно [Беленков Ю.Н., 2011; Бокерия Л.А., 2012]. Традиционные методы лечения данной категории пациентов, существующие в настоящее время это: медикаментозная терапия, прямая реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование (АКШ) или ангиопластика со стентированием) и трансплантация сердца. Имеющаяся на сегодняшний день современная медикаментозная терапия обычно оказывается недостаточно эффективной в предотвращении процессов ремоделирования миокарда [Агеев Ф.Т., 2006; Байкова Ю.П., 2010; Diwan A., 2007].

Хирургические методы лечения показали свое преимущество по сравнению с изолированной медикаментозной терапией [Alderman E.L., 1990; Yamaguchi A., 2005]. Однако, есть большая группа пациентов, которым по тем или иным причинам (дистальная окклюзия, высокий риск операции, технические проблемы) нельзя выполнить прямую реваскуляризацию миокарда. Кроме этого существует группа пациентов с возвратной, прогрессирующей стенокардией, у которых операция АКШ уже было выполнена, а повторная операция невозможна [Otsuji Y., 1997; Silva G., 2004; Fuchs S., 2006]. Также имеется ряд не решенных вопросов относительно доноров на трансплантацию сердца, этические аспекты, которые значительно снижают возможность своевременного выполнения трансплантации сердца [Braunwald E., Bristow MR., 2000].

Недавние достижения в области биологии стволовой клетки кардинально изменили все представления о регенеративной способности миокарда и породили появление нового терапевтического направления – клеточной кардиомиопластики, нацеленного на замещение поврежденных кардиомиоцитов путем имплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга [Кругляков П.В., 2008; Коноплянников М.А. и др., 2012; Assmus B., et al., 2012; Losordo D.W., 2012; Povsic T.J., et al., 2012; Pokushalov E., et al., 2009-2011; Romanov A., et al., 2009-2011; Jimenez-Quevedo P., et al., 2011, 2012; Nasserri B.A., et al., 2012, 2013].

В течение последних лет эта процедура была введена в клиническую практику для улучшения результатов лечения пациентов с ишемической дисфункцией миокарда. Первоначально её эффективность и безопасность были подтверждены многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [Шумаков В.И., 2003; Омаров А.А., 2006; Фомичев А.В., 2008; Белевитин А.Б., 2010; Бондарь В.Ю., 2011; Буховец И.Л., 2013; Yoo K. et al., 2000; Tse H.F., et al., 2003; Beeres S., et al., 2006; Hu S., et al., 2011; Perin E.C. et al., 2003-2012; Steiner J.K., et al., 2012; Junge C.E., et al., 2012]. Однако, все клинические исследования по эндомиокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга имеют небольшое количество пациентов [Смолянинов А.Б. и др., 2006; Стрельников А.Г. и др., 2013; Beeres S., et al., 2007; Losordo D.W., et al., 2009; Quevedo H.C., et al., 2009; Willerson J.T., et al., 2010; Assmus B., et al., 2012; Perin E.C., et al., 2012]. Так же они не содержат единой структуры, типа введения, конечных точек исследования, критериев включения и исключения и т.д.

Таким образом, необходимо разработать оптимальную комбинацию лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, не имеющих возможности для первичной или повторной прямой реваскуляризации, которая позволит увеличить отдаленную выживаемость, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. В соответствии с вышеизложенным, были сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: разработать стратегию комплексного подхода к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда с использованием наряду с современным медикаментозным лечением метода эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики мононуклеарной фракцией аутологичных клеток костного мозга, оценить эффективность данного подхода на основе анализа ближайших и отдаленных результатов.

Задачи исследования:

1. Дать оценку безопасности клинического применения метода эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга у больных с ишемической дисфункцией миокарда.
2. Изучить эффективность влияния эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга на клиническое течение заболевания, выраженность стенокардии и клиническую динамику ХСН.
3. Изучить изменения внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда после эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга по данным ЭХОКГ у включенных в исследование больных.
4. Изучить изменения перфузии миокарда по данным радионуклеидных методов исследования у больных с ишемической дисфункцией миокарда после эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга.
5. Проанализировать изменение эндокардиального потенциала у больных с ишемической дисфункцией миокарда по данным электроанатомического картирования после эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга.
6. Оценить влияние эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга на качество жизни у больных с ишемической дисфункцией миокарда в отдаленном периоде.

Разработана концепция: повышения эффективности лечения больных с ишемической дисфункцией миокарда, направленная на улучшение клинико-функционального статуса, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, при комплексном подходе к лечению данной патологии с использованием, наряду с современной медикаментозной терапией метода эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга, вводимых эндомиокардиально.

Научная новизна исследования. На основании анализа полученных результатов впервые:

- научно обоснована клиническая эффективность применения метода эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга у больных с ишемической дисфункцией миокарда в отдаленном периоде.
- установлено положительное влияние эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга на клиническое течение заболевания, динамику функционального класса стенокардии напряжения и течение хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической дисфункцией миокарда.
- дана оценка внутрисердечной гемодинамики по данным ЭХОКГ у больных с ишемической дисфункцией после эндомиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга в отдаленном периоде наблюдения.

- дана оценка перфузии миокарда по данным радионуклеидных методов исследования у больных с ишемической дисфункцией после эндомиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга в отдаленном периоде наблюдения.

- установлено улучшение перфузии миокарда при использовании метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга с использованием навигационной системы NOGA.

- дана оценка различным аспектам качества жизни у больных с ишемической дисфункцией миокарда в динамике, до и после использования метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга.

- осуществлен сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и качества жизни у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда левого желудочка при изолированном медикаментозном лечении и при сочетании медикаментозного лечения с эндомиокардиальной имплантацией аутологичных клеток костного мозга.

Отличие полученных новых научных результатов от данных, полученных другими авторами. На сегодняшний день не существует достаточного количества данных о применении моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга у больных с ишемической дисфункцией миокарда. Предыдущие исследования были проведены на небольшом количестве больных с коротким сроком наблюдения, они не содержали единой структуры, конечных точек исследования, критериев включения и исключения, и их результаты порой носили противоречивый характер [Беленков Ю.Н., 2003; Kwong H.F., 2003; Fuchs S., 2003; Rodrigo S, 2011; Perin E.C., 2012; Fisher S.A., 2014]. Часть выполненных ранее исследований показало эффективность проведенных операций АКШ у больных с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией напряжения с последующим улучшением клинико-функционального класса и прогноза течения заболевания [Varnauskas E. 1995; Jones R. et al., 2009]. Однако, на данный момент не существует достоверных отличий выживаемости по сравнению с медикаментозной терапией [Lloyd-Jones D, Adams R, et al., 2009].

Результатами настоящего исследования установлено, что в сравнении с больными получавшими только медикаментозную терапию, включение в комплекс лечения метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга способствует улучшению клинико-функционального статуса больных с ишемической дисфункцией ЛЖ и улучшению сократительной функции миокарда, что проявляется приростом ФВ ЛЖ, уменьшением его объемных показателей, а также улучшением практически всех аспектов качества жизни в отдаленном периоде наблюдения. Сведений об этом в доступной литературе не найдено, что также позволяет отнести полученные результаты к новым научным данным.

Практическая значимость работы. Получены новые знания о клинической безопасности и эффективности использования метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга при комплексном подходе к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда предусматривающем сочетание с современной медикаментозной терапией. Применение метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга при ишемической дисфункции миокарда способствует снижению функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности, улучшению качества жизни больных. Результаты исследования показали, что электроанатомическое картирование может выполняться для оптимизации применения клеточной терапии в клинической практике.

Область применения и внедрение результатов работы. Все практические рекомендации, изложенные в диссертации, применяются в клинической практике ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России при лечении пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Выводы и рекомендации могут быть использованы в специализированных кардиологических, кардиохирургических центрах Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 219 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 311 источников, в том числе 68 отечественных и 243 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 52 таблицами.

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 32 работы, в том числе 15 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов рекомендованных ВАК для публикаций результатов диссертации, а также зарубежных журналах, входящих систему цитирования Web of Science, Pub Med.

Апробация работы. Основные результаты доложены на: Конгрессе европейской ассоциации кардиологов («European Society of Cardiology» 2009, 2010, 2012), Научном конгрессе американского колледжа кардиологов («American College of Cardiology», США, 2010, 2011), Европейском конгрессе ассоциации кардиоторакальных хирургов («European Association of Cardiothoracic Surgeons», Швейцария, 2010), VI научных чтениях, посвященных памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, 2008, XII ежегодной сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2008; Объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского Федерального Округа с международным участием, Томск, 2009, Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций», Томск, 2010, Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра, «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии, Кемерово, 2010; V Всероссийском Съезде трансплантологов, Москва, 2010, XI Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзозоологического воздействия на внутреннюю среду организма по вопросам фундаментальной и прикладной медицины» г. Чолпон-Ата. Киргизия, 2012, Ученом Совете ФГБУ «ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (2015).

Положения, выносимые на защиту:

1. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ является безопасным и клинически эффективным методом лечения у больных с ишемической дисфункцией миокарда.
2. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда улучшает показатели внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда.
3. Имплантация МФККМ улучшает перфузию миокарда в исследуемых группах, значимо влияет на прогноз продолжительности жизни больных с выраженной дисфункцией миокарда в отдаленном периоде на протяжении двух лет с последующим снижением статистической значимости отличий с медикаментозной группой.
4. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ улучшает основные показатели качества жизни у больных независимо от тяжести исходной ишемической дисфункции миокарда.
5. Достижению наилучшего клинического эффекта способствует комплексный подход к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда с использованием, наряду с медикаментозной терапией, метода эндомиокардиальной имплантации МФККМ.

Достоверность выводов и рекомендаций Выбранная тема и задачи исследования убедительно обоснованы. Поставленные задачи исследования решены полностью, а цель достигнута. Достаточное число клинических наблюдений (155 пациентов с ХИБС), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения, является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования. Автор лично проводила обследование и отбор пациентов с хронической ишемической болезнью сердца для оперативного лечения, занималась предоперационной подготовкой и послеоперационным ведением больных, осуществляла диспансерное обследование и лечение в отдаленном послеоперационном периоде. Провела анализ клиничко-функциональных, лабораторных, инструментальных, электрофизиологических данных пациентов. Лично провела статистический анализ и интерпретацию данных, опубликовала эти результаты в центральной печати.

Особая благодарность. Автор выражает сердечную благодарность научному консультанту руководителю Центра хирургии аорты и коронарных артерий д.м.н., профессору, заслуженному деятелю науки РФ Александру Михайловичу Чернявскому; д.м.н., профессору Евгению Анатольевичу Покушалову, сотрудникам отделения кардиохирургии аорты и коронарных артерий, сотрудникам кардиохирургического отделения нарушений ритма сердца, сотрудникам отделения функциональной диагностики ФГБУ «НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России за оказанную помощь при выполнении данной работы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая часть исследования включает анализ данных комплексного обследования 155 больных ИБС находившихся на стационарном лечении в центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий и центре аритмологии ФГБУ «НИИПК имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Критерии включения: больные ИБС с давностью инфаркта миокарда более 12 месяцев до регистрации в исследование и фиксирование дефекта перфузии Тс 99-МВВ SPECT; наличие ишемической дисфункции миокарда, ЭХОКГ, клинические симптомы сердечной недостаточности; резистентность к традиционной медикаментозной терапии и отсутствие возможности для стандартной реваскуляризации миокарда.

Критерии исключения: возможность для чрезкожного коронарного вмешательства, стентирования коронарной артерии, хирургического ремоделирования левого желудочка или кардиальной ресинхронизирующей терапии; выраженные почечная и печеночная недостаточность; тромб в полости левого желудочка по данным ЭХОКГ; изменение аортального клапана с его стенозированием; протезирование аортального клапана, фибрилляция предсердий; наличие онкозаболеваний.

Данная работа состоит из двух исследований: 1) оценка безопасности клинического применения эндомиокардиальной имплантации МФКМ в сочетании с медикаментозной терапией у больных ХИБС с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 36\%$) 2) оценка клинической эффективности эндомиокардиальной имплантации МФКМ в сочетании с медикаментозным лечением у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) в сравнении с изолированным современным медикаментозным лечением (рис. 1). В первое исследование

было включено 48 пациентов, которым выполнена эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией в период с февраля 2007 по декабрь 2010 года.

Во втором исследовании больные с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (n=107) были рандомизированы и соответственно составили I и II группы. В I группу вошли 55 больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, которым также выполнялась эндомиокардиальная имплантация МФККМ в комбинации с современной медикаментозной терапией ХСН и ИБС. II группу (n=52) составили больные, получавшие только современную медикаментозную терапию, направленную на уменьшение проявлений стенокардии и сердечной недостаточности соответствующую текущим рекомендациям «ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult», 2009 год; национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) 2009 год.

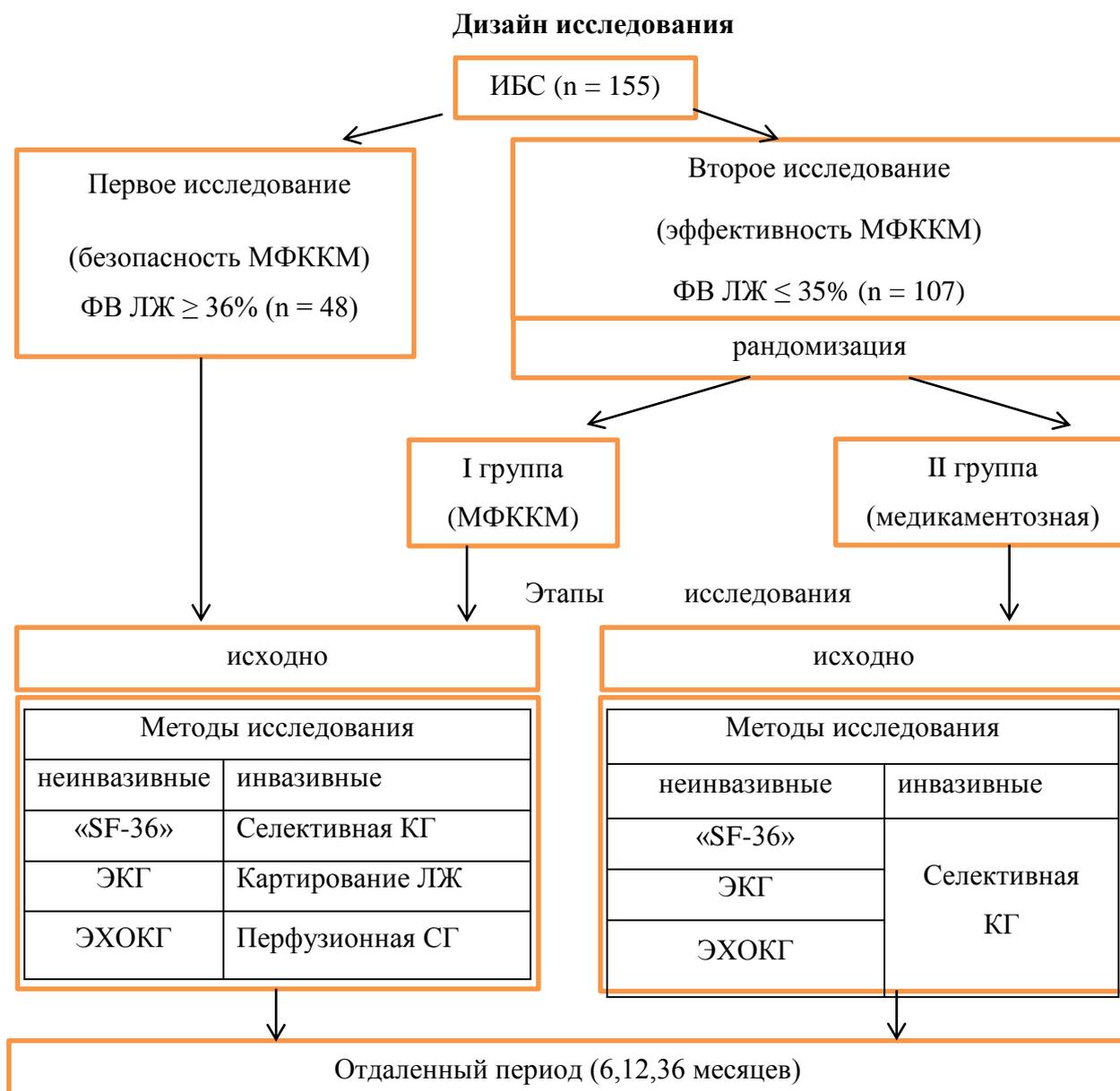


Рис.1. Дизайн исследования

Методы исследования

Первичное исследование включало в себя сбор анамнеза (истории болезни), осмотр, тест 6 минутной ходьбы, опросник качества жизни (SF 36), стандартные лабораторные анализы, инструментальные методы исследования включали в себя: 12 канальную запись ЭКГ, эхокардиографию с анализом сегментарной сократимости миокарда, поэтапную сцинтиграфию миокарда с Tc-99 MIBI, коронарографию, оценку периферических артерий, электроанатомическое картирование с использованием системы NOGA. Больной подписывал информированное согласие об участии в исследовании, проводилась беседа с его родственниками. Проводимая современная базовая медикаментозная терапия, направленная на уменьшение проявлений стенокардии и сердечной недостаточности соответствовала текущим рекомендациям «ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult», 2009 год; национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), 2009 год.

Качество жизни ("SF-36 Health Status Survey"). Анализ различных аспектов КЖ выполнен всем больным до и после эндомиокардиальной имплантации МФККМ на выделенных этапах исследования. Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Количественно оценивались следующие показатели: физическое функционирование (Physical Functioning - PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP), интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, жизненная активность (Vitality - VT), социальное функционирование (Social Functioning - SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), психическое здоровье (Mental Health - MH). Шкалы группировались в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

Эхокардиографическое исследование. Эхокардиографическое исследование выполнялось всем больным на всех этапах исследования на ультразвуковых аппаратах «VIVID-7» и «VIVID-7D» (General Electric Medical Systems, США). Локальную сократимость оценивали при двухмерном исследовании из разных позиций: парастернальная длинная ось левого желудочка, короткая ось на уровне митрального клапана, апикальные двух- и четырехкамерную позиции. Для оценки локальной сократимости оценивали движение миокарда и степень его утолщения. Проводилось сравнение локальной сократимости разных сегментов, с количественной оценкой общей сократимости левого желудочка. Для расчета региональной и глобальной сократимости ЛЖ была использована компьютерная программа Ultra Medic Promed. Помимо показателей глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ производилась оценка его объемных показателей, таких как КДО (мл), КСО (мл).

Селективная коронарография. Всем больным, включенным в исследование, исходно была выполнена селективная коронарография на ангиографических установках «CAS-10» (Toshiba, Япония) и «Innova-4100» (General Electric, США), под местной анестезией (20 мл 0,5% раствора новокаина) по методу Judkins с введением катетера путем чрезкожной пункции бедренной артерии по Seldinger. У больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей применяли пункцию артерий правой верхней конечности (плечевой, радиальной). Для контрастирования коронарных артерий применяли контрастное вещество Omnipaque 300-350.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда. SPECT- визуализация с использованием 500 MBq Tc99-MIBI проводилась в соответствии двухдневным стресс-отдых (stress-rest) протоколом (European national guidelines for MPI and the European Society of Cardiology and ACC/AHA guidelines, as well as U.S. guidelines for MPI and nuclear cardiology procedures, see references 1–5 in reference list in Guidelines: Anagnostopoulos et al. in Heart 2004;90:i1–10; ESC Guidelines for Exercise Testing; The ACC/AHA Exercise Testing Guidelines; Society of Nuclear Medicine; American Society of Nuclear Cardiology).

Исследование в покое - проводили спустя 3–4 часа после инъекции радиофармпрепарата в нагрузку (однодневный протокол). Также через 30–60 минут после повторной инъекции радиофармпрепарата проводили SPECT исследование, во время которого пациент находился в горизонтальном положении на спине в течение 25 минут. Tc99-MIBI вводили на пике нагрузки внутривенно, болюсно, активностью 74 МБк.

Исследование в нагрузке - учитывая низкую толерантность к физическим нагрузкам пациентов с хронической сердечной недостаточностью, проведение нагрузочной пробы осуществлялась фармакологической нагрузкой с внутривенным введением аденозина (0.14 мг/кг/мин.) в течение 3–4 минут. Спустя 60–80 минут после введения радиофармпрепарата Tc99-MIBI («Диамед», Россия) проводили регистрацию сцинтиграфических изображений в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT). Аналогичная процедура проводилась через 6 и 12 месяцев.

Сцинтиграфию миокарда выполняли на двухдетекторной гамма-камере Infinia Hawkeye 4 (General Electric) с установленными параллельными высокоразрешающими коллиматорами для низких энергий. Обработка и анализ изображений проводились с применением визуальной и количественной оценки сцинтиграмм. Количественная обработка данных проводилась на рабочей станции. Для оценки состояния миокарда была использована полуколичественная 20-сегментарная бальная система со шкалой в баллах от 0 до 4 (0 баллов – нормальная перфузия; 1 балл – умеренное снижение перфузии; 2 балла – значительное снижение перфузии; 3 балла – выраженное снижение перфузии, 4 – отсутствие перфузии).

Методы лечения

Метод имплантации аутологичных клеток костного мозга. Протокол эндомиокардиального введения МФКМ. Первый этап включал в себя выделение и подготовку аутологичных клеток. В день процедуры за 3–4 часа до имплантации клеток, костный мозг аспирировался из гребня подвздошной кости под местной анестезией по стандартной методике. Для забора костного мозга использовались одноразовые иглы для трепанобиопсии длиной 100 мм и диаметром 11–15G с применением одноразового 20 мл шприца. При этом в разовые шприцы заранее добавляли 1 мл физиологического раствора с гепарином, исходя из расчета – 50 ед. гепарина на 1 мл получаемого аспирата костного мозга. Заранее рекомендуется иметь 3–4 готовых к использованию шприца. Аспират забирался в стерильный флакон с 10 мл гепаринизированного физиологического раствора с конечной концентрацией гепарина 50 единиц на 1 мл костного мозга.

Выделение мононуклеарной фракции аутологичных клеток из аспирата костного мозга. В условиях стерильного бокса проводилось выделение мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга с последующим выполнением дальнейших операций в ламинарном шкафу биологической защиты IIa класса защиты, при соответствующей экипировке персонала (стерильные перчатки, хирургические костюмы, маски, шапочки, стерильные халаты, бахилы). Полученный аспират костного мозга разводился физиологическим раствором в соотношении 1:3 и пипеткой или степпером наслаивался в пробирки BD Vacutainer, на градиент плотности фиколл-урографин 1.077 г/мл, либо предварительно уже разлитый в стерильные прозрачные полипропиленовые пробирки на 50мл с закрывающимися крышками типа Falcon. Необходимо строгое соблюдение

соотношения раствора градиента к суспензии костного мозга как 1:1–1:2. Пробирки помещались в термостатированную центрифугу на 30 минут при $T=22^{\circ}\text{C}$ со значением g (ускорение) равным 400 и центрифугировали. Полученное «интерфазное кольцо» из моноклеарных клеток пипеткой снимали с градиента, переносили в стерильную 50 мл пробирку типа Falcon с закрывающейся пробкой, но не более 35 мл, добавляли физиологический раствор до 50 мл, центрифугировали 5 минут с ускорением 400g при $T=22^{\circ}\text{C}$. После центрифугирования пипеткой полностью убирали надосадочную жидкость, добавляли 1 мл физиологического раствора, аккуратно ресуспензировали и забирали аликвоту 50 мкл для подсчета клеточного состава и жизнеспособности. Оставшуюся суспензию клеток доводили до 50 мл физиологическим раствором и центрифугировали 5 минут с ускорением 400g при $T=22^{\circ}\text{C}$. Пипеткой полностью убирали надосадочную жидкость. Добавляли 30 мл питательной среды RPMI-1640, ресуспензировали клеточный осадок и переносили в два пластиковых культуральных флакона, площадью по 25 см².

Адгезия (платинг) моноклеарной фракции на пластике. Клеточную суспензию инкубировали 30 минут в CO₂-инкубаторе с концентрацией CO₂ 5% при $T=37^{\circ}\text{C}$. Пипеткой снимали неадгезированную суспензию клеток в новую стерильную пробирку на 50 мл, добавляли физиологический раствор до 50 мл, центрифугировали 5 минут с ускорением 400g при $T=22^{\circ}\text{C}$. Затем полностью убирали надосадочную жидкость, добавляли 1мл физиологического раствора, аккуратно ресуспензировали клеточный осадок и забирали аликвоту 50 мкл для подсчета клеточного состава и жизнеспособности. Повторяли отмывку в 50 мл физиологического раствора. Концентрировали клетки в 1 или 2 мл физиологического раствора, доводя концентрацию до $2,5 \times 10^7$ клеток/мл. Затем перемещали клеточную суспензию в шприцы и запаивали в стерильные транспортировочные пакеты.

Метод получения моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга из периферической крови. Рекомбинантный человеческий G-CSF (Grasvalva, Израиль) вводился подкожно в дозе 3,3–5,0 мкг/кг веса в сутки общим количеством пять инъекций. До и после мобилизации G-CSF у пациентов забиралась венозная кровь. На шестые сутки пациентам проводилась процедура аппаратного цитофереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS+, США). Использовалась программа PBSC (получение периферических стволовых клеток), параметры циркуляции и рециркуляции (recirculation № 2, recirc ratio 1/3). МНК из сепарированной крови выделяли на градиенте плотности фиколла/верографина ($\rho = 1,078$ г/л), дважды отмывали в забуференном физиологическом растворе (ЗФР), подсчитывали количество. Жизнеспособность клеток тестировалась трепановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98% для каждого трансплантата.

Второй этап - картирование ЛЖ с помощью системы NOGA и выявления акинетичных, гипокинетичных рубцовых областей миокарда ЛЖ (этот этап начинался сразу после забора костного мозга и продолжался примерно около 1 часа).

Третий этап - имплантация МФККМ в ишемизированный сегмент миокарда левого желудочка.

Общая длительность процедуры (картирование и введение клеток) в среднем составляла 59 ± 19 минут, продолжительность флюороскопии – 11 ± 6 минут. Среднее количество точек необходимое для построения 3D реконструкции эндокардиальной поверхности левого желудочка составило 90 ± 22 точек. В каждый ишемизированный сегмент у каждого пациента вводилось по десять инъекций клеток объемом 0,2 мл. Среднее число аутологичных клеток, введенных каждому пациенту насчитывало $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составила $2,5 \pm 1,6\%$.

Этический комитет. Это исследование проведено в соответствии с протоколом и стандартными операционными процедурами. Данные процедуры гарантируют строгое соблюдение следующих документов согласно Good Clinical Practice: 1. ICH Harmonized

Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996. 2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 3. Declaration of Helsinki, concerning medical research in humans (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects, Helsinki 1964, amended Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edinburgh, 2000).

Протокол, согласительная форма и другие документы, касающиеся объекта исследования, рассмотрены и утверждены независимыми членами Этического Комитета ННИИПК имени академика Е.Н. Мешалкина. Дата утверждения 15 февраля 2007 года, протокол № 10.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка данных исследования проводилась средствами интегрированной статистической системы Statistica 10.0 for Windows. В ходе статистического анализа данных использовались методы, относящиеся к следующим основным разделам математической статистики:

- предварительная обработка данных, описательная статистика: графический анализ данных, расчет основных числовых статистических характеристик;

- анализ таблиц сопряженности: таблицы частот, критерий однородности – Пирсона с поправкой Йетса для оценки статистической значимости отличий в значениях качественного показателя (фактора) в нескольких группах;

- статистическая проверка гипотез: непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney - U Test) для сравнения значений показателя (фактора) в двух независимых группах наблюдений, непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) для сравнения значений показателя (фактора) в зависимых группах наблюдений, ранговый дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA) для сравнения значений показателя (фактора) в нескольких зависимых группах наблюдений;

- ранговый корреляционный анализ: расчет рангового множественного коэффициента конкордации (concordance) для измерения степени взаимосвязи между значениями показателя (фактора), измеренными в разные моменты времени;

- однофакторная и многофакторная логистическая регрессия (Cox regression) использовалась для выявления независимых предикторов всех причин смертности. Выживаемость пациентов оценивалась с помощью лог-рангового критерия (log-rank test) и выражалась графически по методу Kaplan-Meier.

В ходе исследования для проверки статистических гипотез был установлен единый уровень значимости $\alpha=0,05$.

Оценка безопасности применения эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга и ее влияние на клиническое течение у больных ИБС при сохранной и умеренно сниженной фракции выброса левого желудочка

В данное исследование были включены 48 больных с ФВ ЛЖ $\geq 36\%$ с постинфарктным кардиосклерозом, диффузным атеросклеротическим или дистальным поражением коронарных артерий, с возвратной стенокардией после ранее выполненного коронарного шунтирования ($n=21$), у которых выполнение операции прямой реваскуляризации технически не представлялось возможным. Всем больным было применено комплексное лечение – эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией (антиагреганты, β -блокаторы, и-АПФ, АРА, нитраты, статины). **Цель:** оценка безопасности применения эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга на ее влияние на клиническое течение ИБС.

Первичная конечная точка: клиническая безопасность эндомиокардиального введения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга.

Вторичные конечные точки: функциональный класс стенокардии, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, функция левого желудочка (по результатам ЭхоКГ), изменение миокардиального дефекта перфузии, изменение вольтажа с последующим эндомиокардиальным картированием (униполярный вольтаж), тест 6-ти минутной ходьбы, качество жизни.

Клинико-функциональная характеристика больных. Средний возраст больных составил $58,6 \pm 1,6$ лет. В исследовании участвовало 42 (87,5%) мужчин и 6 (12,5%) женщин. Из анамнеза, все больные перенесли ИМ в разные сроки до операции, подтвержденные клинико-инструментальными методами исследования. Количество ИМ (ПИКС) составило $1,4 \pm 0,1$, из них Q (+) ИМ составили 40 (83,4%) больных и Q (-) ИМ 8 больных (16,6%). Из сопутствующей патологии доминировали ГБ и ожирение соответственно 36(75,5%) и 34(70,8%).

Клинические результаты. Первичная конечная точка.

Во время выполнения эндомиокардиальной имплантации МФККМ ни один больной не имел интраоперационных осложнений. В раннем и отдаленном послеоперационном периоде через 12 и 36 месяцев, согласно результатам ЭХОКГ в динамике, данных за травматическое повреждение ЛЖ не было. Лабораторные показатели, такие как активность креатинкиназы, время накопления и пиковый уровень тропонина I оставались неизменными. Все больные были выписаны из стационара на 3-5 сутки.

Неблагоприятные события раннего и отдаленного послеоперационного периода

Общая летальность на этапе 36-месячного контроля составила 14,5% (7 больных), из них от СН умерло через 12 месяцев 4,1% (2 больных), через 36 месяцев 8,3% (4 больных). 6,2% (3 больных) погибли от внесердечных причин (несчастный случай, ЖКК и ОНМК). Функция выживаемости в данной группе представлена ниже графически по методу Kaplan-Meier (все причины летальности (рис.2) и только СН (рис.3)).

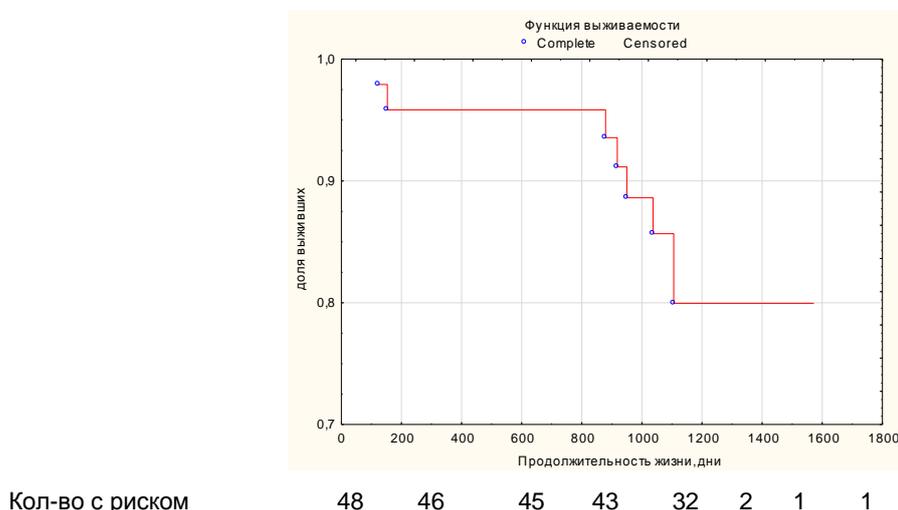


Рис 2. Выживаемость пациентов за период наблюдения 36 месяцев (график Kaplan Meier) (все причины летальности)

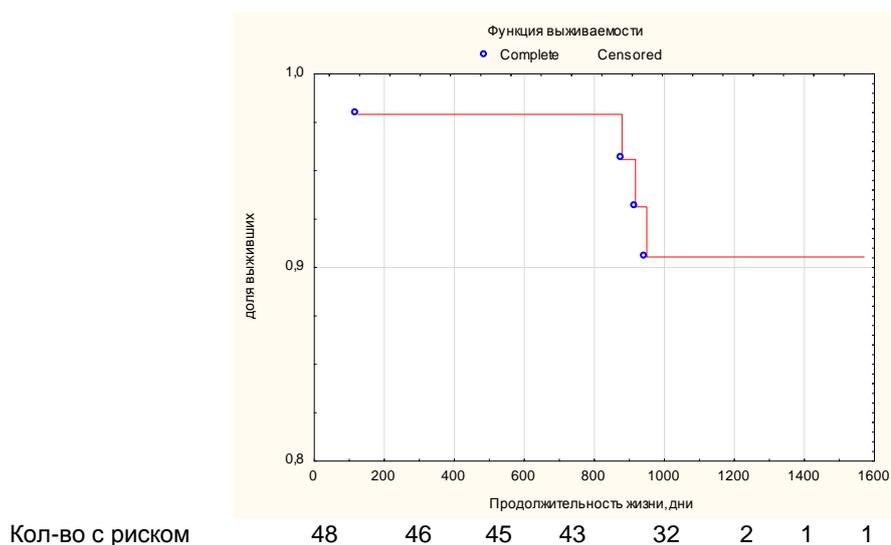


Рис. 3. Выживаемость пациентов за период наблюдения 36 месяцев (график Kaplan Meier) (причина летальности СН)

Показатель мгновенного риска (Hazard Function) с первых дней находится на низком уровне до 1143 дня (в границах 0,0005) и повышается к 1429 дню до максимального уровня 0,0045 (рис.4).

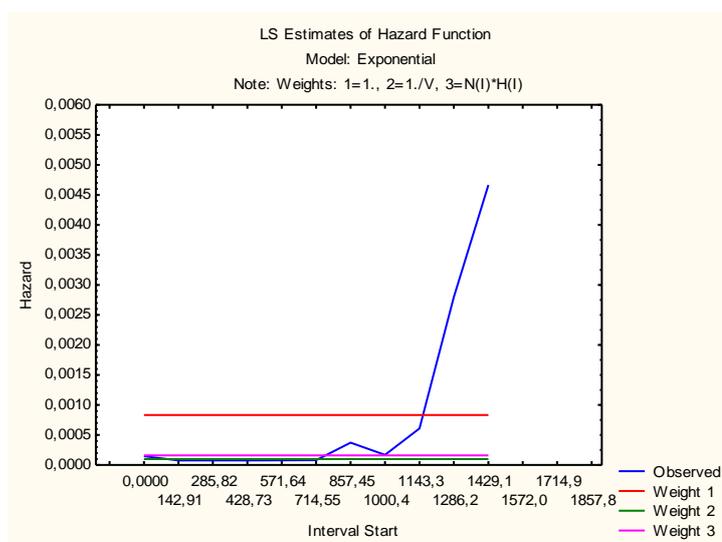


Рис. 4. Функция мгновенного риска

Оценка продолжительности жизни пациентов после операции была выполнена с построением таблицы времен жизни. Данные полученные при ее изучении указывают на то, что на начальном этапе больные после эндомиокардиальной имплантации МФККМ с вероятностью равной 1 проживают больше 1442 дней, а на последнем двенадцатом интервале 71 день с вероятностью равной 0,5.

Вторичные конечные точки. Динамика клинических показателей

При контрольном обследовании отмечено статистически значимое улучшение ФК стенокардии через 6 месяцев в 38 (78,6%) ($p=0,0006$) случаев, через 12 месяцев у 34(69,7%) ($p=0,001$) и через 36 месяцев у 26 (48,5%) ($p=0,02$) пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателя функционального класса стенокардии (CCS)

ФК СН	Период			
	исходно (n=48)	6 мес. (n=45) *	12 мес. (n=45) ≠	36 мес. (n=41) #
0	0	1(2,2%)	3(6,7%)	3(7,3%)
1	0	12(26,7%)	11(24,4%)	1(2,5%)
2	5(10,4%)	28(62,2%)	23(51,1%)	21(51,2%)
3	42(87,5%)	4(8,9%)	8(17,8%)	16(39,0%)
4	1(2,1%)	0	0	0

Примечание: достоверность относительно исходных данных: * $p=0,0006$; ≠ $p=0,001$; # $p=0,02$

Класс ХСН (NYHA) повысился также статистически значимо через 6 месяцев у 34(69,8%) ($p=0,001$); 12 месяцев у 29(59,1%) ($p=0,002$) и через 36 месяцев у 17 (26,9%) ($p=0,05$) пациентов (табл.2).

Таблица 2. Динамика показателя функционального класса стенокардии (NYHA)

ФК ХСН	Период			
	исходно (n=48)	6 мес. (n=45) *	12 мес. (n=45) ≠	36 мес. (n=41) #
I	2 (4,2%)	4(8,8%)	7(15,6%)	4(9,8%)
II	5(10,4%)	34(75,6%)	26(57,8%)	13(31,7%)
III	41(85,4%)	7(15,6%)	12(26,6%)	24(58,5%)

Примечание: достоверность относительно исходных данных: * $p=0,001$; ≠ $p=0,002$; # $p=0,05$

Расстояние, пройденное вовремя 6-минутного теста ходьбы после эндокардиальной имплантации МФККМ, на этапе 6, 12 и 36-ти месячного контроля возросло с исходных $255,2\pm 17,4$ метров до процедуры до $354,1\pm 16,5$ ($p=0,0005$) и $357,8\pm 17,9$ ($p=0,0003$) и $317,1\pm 16,6$ ($p=0,03$) метров соответственно (табл.3).

Таблица 3. Динамика показателя 6-ти минутного теста ходьбы

Показатель	M±m				P*
	исходно	6 месяцев	12 месяцев	36 месяцев	
6-мин. тест	$255,2\pm 17,4$	$354,1\pm 16,5$	$357,8\pm 17,9$	$317,1\pm 16,6$	0,03

Примечание: * достоверность относительно исходных данных через 36 месяцев

Динамика функциональных показателей

Функция левого желудочка оценивалась по данным ЭХОКГ. ФВ ЛЖ, как и показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО, степени МР и давления в стволе легочной артерии (рЛА) остались практически неизменными на протяжении 6 месячного, 12 и 36 месячного контроля (табл. 4).

Таблица 4. Клинико-функциональные показатели у обследованных больных ($M \pm m$), в течение периода наблюдения.

Показатель	Период				P*
	исходно (n=48)	6 мес. (n=45)	12 мес. (n=45)	36 мес. (n=41)	
ФВ ЛЖ, %	52,2±0,9	52,0 ±1,9	50,0 ±2,1	51,6 ±1,5	0,89
КДО ЛЖ, мл	134,7±9,1	152,5±10,1	148,7±5,7	145,1±10,2	0,55
КСО ЛЖ, мл	71,9±6,4	79,7±3,8	78,4±7,1	76,5±9,3	0,16
КДР ЛЖ, см	5,2±0,1	4,4±0,1	4,8±0,1	5,2±0,1	0,60
УО, мл	68,5±3,6	72,9±6,2	70,7±4,5	68,7±4,0	0,81
МР	1,1±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,33
р ЛА, мм.рт.ст	28,3±0,9	30,1±0,7	30,8±0,9	29,4±1,0	0,13

*Примечание: *достоверность относительно исходных данных*

Перфузия миокарда по данным сцинтиграфии с Tc99-MIBI

Миокардиальная перфузия оценивалась по результатам 2-х этапной перфузионной сцинтиграфии и выполнялась с целью выявления участков миокарда с нарушенной перфузией. В течение 36 месяцев суммарный индекс перфузии в покое и при нагрузке имел тенденцию к положительной динамике относительно исходных данных соответственно ($p=0,02$ и $p= 0,03$) (табл. 5, рис. 5).

Таблица 5. Данные сцинтиграфии миокарда, в баллах ($M \pm m$)

Этап исследования	Показатель		
	В покое	При нагрузке	Разница показателей
исходно	19,4±2,2	22,8±1,7	-3,6±0,8
6 мес. после лечения	17,7±2,4	18,7±1,9	-1,7±0,8
12 месяцев после лечения	15,3±4,1	18,1±4,4	-2,5±1,0
36 месяцев после лечения	15,1±3,0	18,1±3,3	-2,5±1,1
P*	0,02	0,03	0,03

*Примечание: *достоверность исходно и 36 месяцев после лечения*

распределение (число точек в сегменте) незначительно отличалось от первоначального картирования. Общий униполярный вольтаж (UV) увеличился с исходных $13,3\pm 4,4$ mV до $16,0\pm 5,3$ через 12 месяцев ($p=0,07$), и в дальнейшем наблюдался незначительный рост данных показателей в течении 36 месяцев. В тех сегментах, в которые МФККМ не вводилась, униполярный вольтаж оставался практически неизменным на протяжении 36 месяцев ($15,7\pm 4,8$ mV и $16,4\pm 4,8$ mV; $p=0,3$). Как видно ниже из рис. 6: А – до начала лечения, отмечается зона нарушения перфузии (красный цвет) на фоне миокарда с нормальной перфузией (сиреневый цвет); Б – через 12 месяцев и В – через 36 месяцев после лечения, отмечается улучшение перфузии миокарда в ранее нарушенных участках (уменьшение зоны красного цвета).

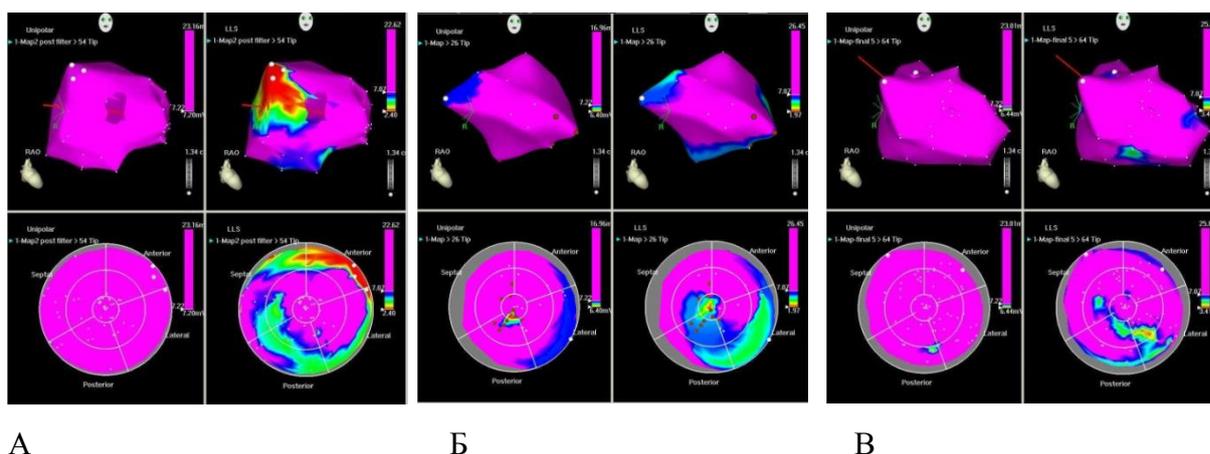


Рис 7. Данные электрофизиологического исследования миокарда больной Д., 48 лет. А – до начала лечения; Б – через 12 месяцев после имплантации МФККМ, В – через 36 месяцев после имплантации МФККМ.

Качество жизни

Показатели качества жизни отражают статистически значимую динамику улучшения всех показателей в первые 6 месяцев, которая сохранялась до 12 месяцев несколько снижаясь к концу 36 месячного наблюдения, но без возврата к исходному уровню (табл.6, рис.8).

Таблица 6. Результаты расчетов основных показателей качества жизни по критерию Фридмана

Показатель	M±m				P
	исходно	6 мес.	12 мес.	36 мес.	
PF	33,17±1,88	53,62±3,07	55,17±2,89	45,18±2,80	0,0000037
RP	6,67±2,92	30,17±6,13	39,66±6,27	35,71±8,18	0,00036
BP	41,10±2,22	67,10±2,49	65,69±2,97	52,61±4,09	0,0000016
GH	41,07±2,10	49,34±2,31	48,07±2,10	50,25±2,75	0,014
VT	50,33±2,30	68,97±2,05	65,86±2,14	56,64±4,06	0,0000032
SF	59,07±2,51	87,28±2,48	86,86±2,53	77,64±3,57	0,0000098
RE	35,20±1,53	69,52±1,96	69,59±3,06	51,89±3,59	0,0000011
MH	59,73±2,21	72,93±1,81	69,93±1,88	70,00±2,35	0,00007

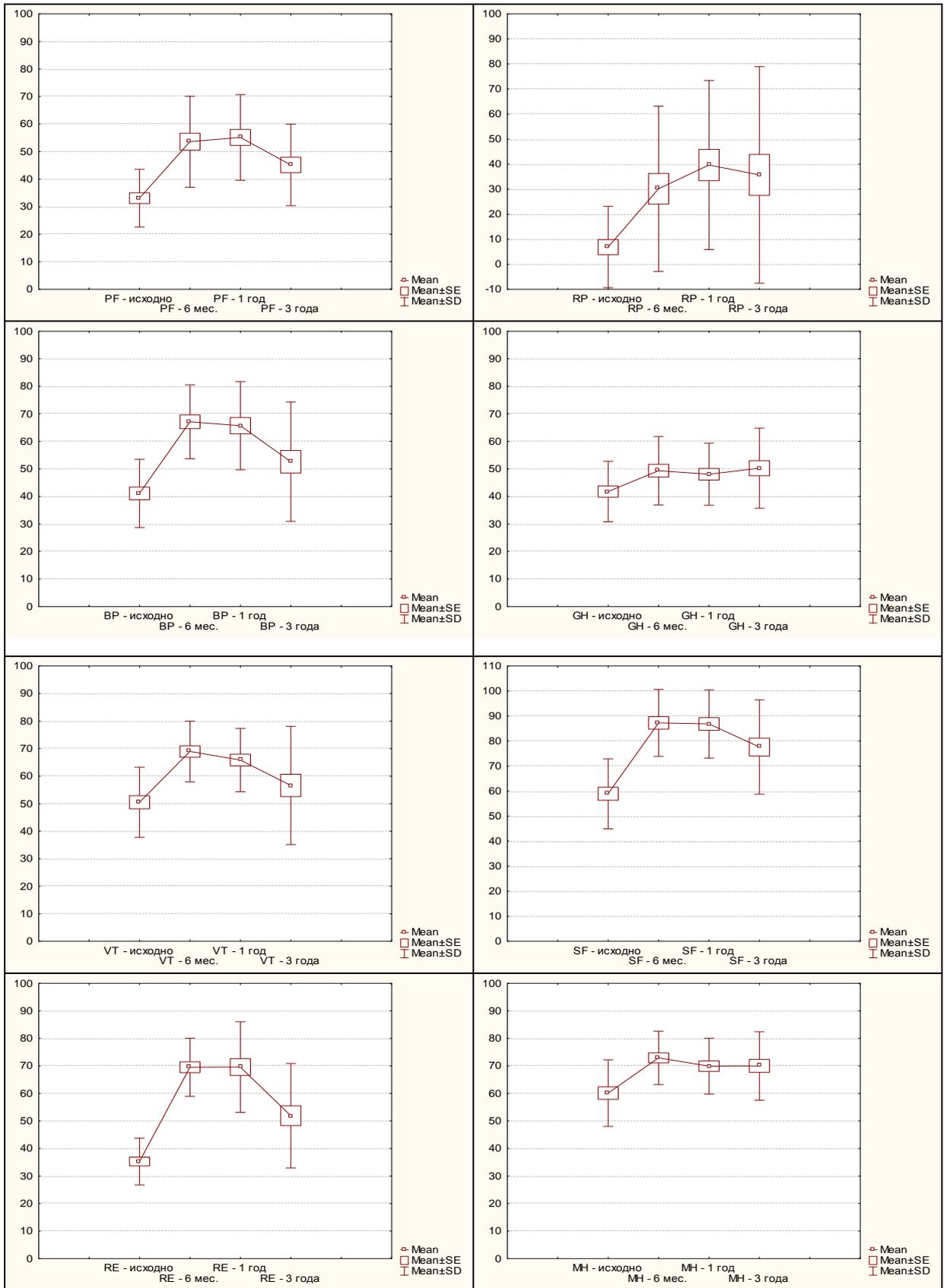


Рис 8. Графики Бокса-Вискера изменения показателей качества жизни

Клинико-функциональная оценка эффективности эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга при выраженной ишемической дисфункции миокарда

В данное исследование включены больные с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (n=107), которые были рандомизированы на две группы: I группа - 55 больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, которым выполнялась эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией и II группа - 52 больных, получавших только современную медикаментозную терапию. Медикаментозная терапия СН и ИБС, была одинаковой в обеих группах. Медикаментозная терапия существенно не отличалась в течение периода наблюдения, за исключением дозы нитратов.

Цель исследования: оценка клинико-функциональной эффективности лечения больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, после эндомиокардиальной имплантации МФККМ в сочетании с медикаментозной терапией и при изолированном медикаментозном лечении.

Клинико-функциональная характеристика больных с эндомиокардиальной имплантацией МФККМ в сочетании с медикаментозной терапией

В данный фрагмент исследования вошли 55 больных (I группа): с постинфарктным кардиосклерозом (n=30), диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, с возвратной стенокардией после ранее выполненного коронарного шунтирования (n=25), в лечении которых использовалась эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией.

Первичная конечная точка: оценка эффективности эндомиокардиальной имплантации МФККМ на 6, 12 и 36 месячном этапе исследования. Клиническим параметром, определяющим первичную конечную точку, явилась дистанция, проходимая во время теста 6-минутной ходьбы

Вторичные конечные точки: безопасность применения МФККМ, функциональный класс стенокардии, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, функция левого желудочка (по результатам ЭХОКГ), изменение миокардиального дефекта перфузии, изменение вольтажа с последующим эндомиокардиальным картированием (униполярный вольтаж), качество жизни.

Соотношение принявших участие в исследовании мужчин/женщин составило соответственно 49/6 (89,1/10,9%), а средний возраст пациентов $57 \pm 1,1$ лет. Количество ИМ (ПИКС) составило $1,6 \pm 0,1$. Из сопутствующей патологии доминировали ГБ и ожирение соответственно 47(77,1%) и 35 (63,6%) больных. Всем больным проводилась стандартная медикаментозная терапия, направленная на уменьшение проявлений стенокардии и сердечной недостаточности.

Клинические результаты. Первичная конечная точка

Расстояние, пройденное вовремя 6-ти минутного теста ходьбы после эндомиокардиальной имплантации МФККМ, на этапе 6, 12 и 36-ти месячного контроля значительно возросло с исходных $215,7 \pm 11,0$ метров до процедуры до $302,1 \pm 10,6$ ($p=0,0000001$) и $304,3 \pm 13,0$ ($p=0,00001$) и $281,1 \pm 14,6$ ($p=0,006$) метров соответственно (табл.7).

Таблица 7. Динамика показателя 6-ти минутного теста ходьбы

Показатель	M±m				P*
	исходно (n=55)	6 мес. (n=51)	12 мес. (n=43)	36 мес. (n=32)	
6-мин. тест	$215,7 \pm 11,0$	$302,1 \pm 10,6$	$304,3 \pm 13,0$	$281,1 \pm 14,6$	0,006

Примечание: * достоверность относительно исходных данных через 36 месяцев

Вторичные конечные точки

Во время выполнения эндомиокардиальной имплантации МФККМ ни один больной не имел интраоперационных осложнений. Ранний послеоперационный период также протекал без осложнений. Лабораторные показатели, такие как активность креатинкиназы и уровень тропонина I оставались неизменными.

Динамика клинических показателей

Функциональный класс стенокардии достоверно улучшился через 6 месяцев у 25 (49,0%) больных ($p=0,00004$), через 12 месяцев у 26 (50,9%) ($p=0,00003$) и через 36 месяцев у 20 (46,5%) пациентов ($p=0,003$) (табл. 8).

Таблица 8. Динамика показателя функционального класса стенокардии

ФК СН	Период			
	исходно (n=55)	6 мес. (n=51) *	12 мес. (n=43) ≠	36 мес. (n=32) #
0	-	1(1,9%)	2(4,6%)	1(3,1%)
1	-	10(19,7%)	9(20,9%)	7(21,8%)
2	21(38,2%)	31(60,8 %)	24(55,8%)	10(31,3%)
3	32(58,2%)	9(17,6%)	8(18,6%)	14(43,8%)
4	2(3,6%)	-	-	-

Примечание: достоверность относительно исходных данных: * $p=0,00004$; ≠ $p=0,00004$; # $p=0,00003$

Класс ХСН (NYHA) повысился статистически значимо через 6 месяцев у 19(30,5%) больных ($p=0,0003$); 12 месяцев у 23(29,2%) ($p=0,001$) и через 36 месяцев у 27(21,8%) пациентов ($p=0,005$) (табл.9).

Таблица 9. Динамика показателя функционального класса стенокардии (NYHA)

ФК ХСН	Период			
	исходно (n=55)	6 мес. (n=51) *	12 мес. (n=43) ≠	36 мес. (n=32) #
I	-	4(7,8%)	7(16,2%)	5(15,6%)
II	7(12,7%)	18(35,2%)	11(25,6%)	6(18,8%)
III	47(85,5%)	29(56,8%)	25(58,1%)	21(65,6%)
IV	1(1,8%)	-	-	-

Примечание: достоверность относительно исходных данных: * $p=0,0003$; ≠ $p=0,001$; # $p=0,005$

Динамика функциональных показателей

Функция левого желудочка в целом улучшилась на всех этапах контроля. ФВ ЛЖ увеличилась в среднем с исходных $25,4\pm 0,7\%$ до $31,6\pm 1,1\%$ через 36 месяцев ($p=0,01$); КДР и УО левого желудочка ($p=0,009$ и $p=0,03$) (табл. 10).

Таблица 10. Клинико-функциональные показатели у обследованных больных ($M \pm m$), в течение периода наблюдения

Показатель	ФВ ЛЖ <35 %				P*
	исходно (n=55)	6 мес. (n=51)	12 мес. (n=43)	36 мес. (n=32)	
ФВ ЛЖ, %	25,4±0,7	30,0±0,1	31,4±1,1	31,6±1,1	0,01
КДО ЛЖ, мл	242,7±9,0	227,5±8,2	215,9±9,4	210,5±10,8	0,02
КСО ЛЖ, мл	179,1±0,2	162,6±8,2	154,6±7,4	145,6±8,7	0,002
КДР ЛЖ, см	6,4±0,2	6,4±0,1	6,4±0,1	6,1±2,9	0,009
УО, мл	64,9±2,3	64,6±2,3	58,1±3,8	65,7±3,5	0,03
МР	1,6±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1	1,5±0,1	0,03
рЛА, мм рт. ст.	40,7±1,8	40,3±1,8	40,5±5,0	38,9±2,4	0,03

Примечание: * достоверность относительно исходных данных через 36 месяцев

Показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов также статистически значимо снижались от исходных 242,7±9,0 мл и 179,1±7,7 мл до 210,5±10,8 мл и 145,6±8,7 мл через 36 месяцев соответственно ($p=0,02$ и $p=0,002$).

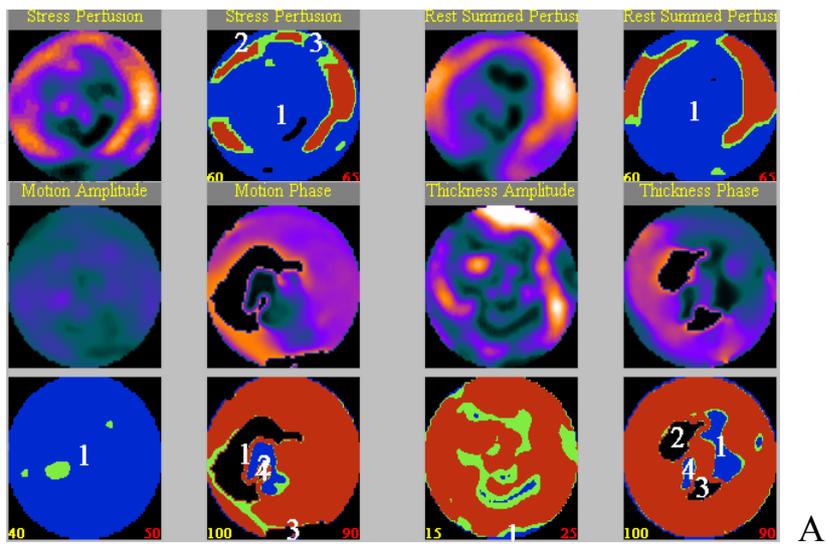
Показатели перфузия миокарда по данным сцинтиграфии с Tc99-MIBI

Суммарный индекс перфузии в покое улучшился в течение 6 месяцев (с 28,6±1,5 до 25,4±1,3) и оставался практически неизменным через 36 месяцев- 26,2±2,5. В ходе нагрузки также отмечалась практически одинаковая с результатами в покое тенденция (исходно 31,3±1,6, через 6 месяцев 27,1±1,4, ($p=0,01$) и 29,1±2,1 через 12 месяцев) с ее сохранением в течение 36 месяцев; (табл. 11) рисунок 9.

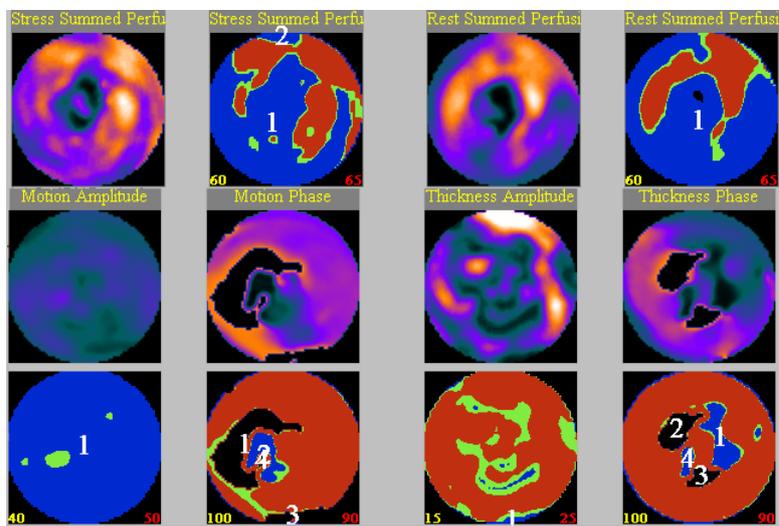
Таблица 11. Данные сцинтиграфии миокарда у обследованных больных, в баллах ($M \pm m$)

Этап исследования	Показатель		
	В покое	В ходе нагрузки	Разница показателей
Исходно	28,6±1,5	31,3±1,6	-3,3±0,6
6 месяцев	25,4±1,3	27,1 ±1,4	-1,8±0,5
12 месяцев	26,8±2,7	29,4±2,2	-2,4±1,2
36 месяцев	26,2±2,5	29,1±2,1	-2,3±1,1
P*	0,04	0,05	0,05

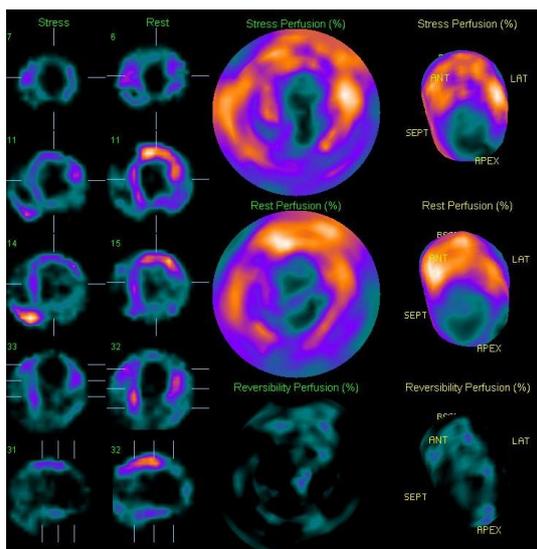
Примечание: *достоверность исходно и 36 месяцев после лечения



А



Б



В

Рис. 9. Данные двухэтапной перфузионной скintiграфии миокарда больного А., 58 лет. А – до начала лечения, Б – через 12 месяцев, В – через 36 месяцев после лечения, улучшение перфузии миокарда в ранее нарушенных участках (увеличение и сохранение зоны красного цвета).

Данные электроанатомического картирование левого желудочка

Электроанатомическое картирование ЛЖ проводилось больным через 6, 12 и 36 месяцев. На всех контрольных этапах его проведения общее число точек и их распределение (число точек в сегменте) незначительно отличалось от первоначального картирования. Общий униполярный вольтаж (UV) увеличился с исходных $9,1 \pm 2,4$ mV до $14,2 \pm 3,2$ через 12 месяцев ($p=0,03$), в основном, за счет увеличенного вольтжа в тех сегментах, в которые были имплантирована МФККМ ($5,6 \pm 1,2$ mV изначально и $11,2 \pm 2,1$ mV через 12 месяцев; $p=0,006$) и в дальнейшем наблюдался незначительный рост данных показателей в течении 36 месяцев. В тех сегментах, в которые МФККМ не вводилась, униполярный вольтаж оставался практически неизменным на протяжении 36 месяцев ($14,3 \pm 3,2$ mV и $15,6 \pm 2,8$ mV; $p=0,2$). Как видно ниже из рис. 10: А – до начала лечения, отмечается зона нарушения перфузии (красный цвет) на фоне миокарда с нормальной перфузией (сиреневый цвет), Б – через 12 месяцев, В – через 36 месяцев после лечения, улучшение перфузии миокарда в ранее нарушенных участках (уменьшение зоны красного цвета).

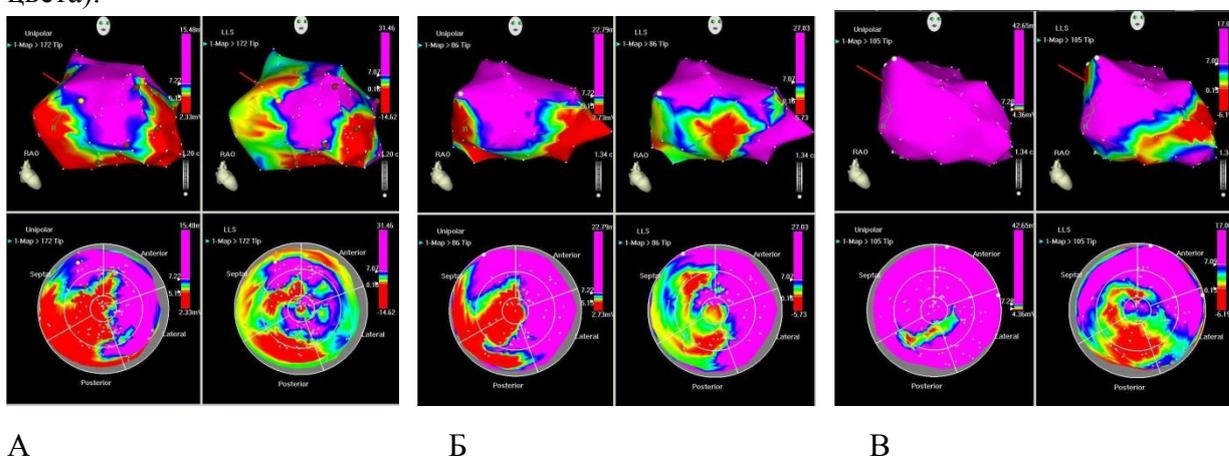


Рис. 10. Данные электрофизиологического исследования миокарда, больной И., 58 лет, А – до начала лечения; Б – через 12 месяцев после имплантации МФККМ, В – через 36 месяцев после имплантации МФККМ.

Качество жизни

Ниже представлены статистические результаты расчетов по критериям Фридмана (табл. 12) изменения показателей качества жизни. Как видно, со временем все изучаемые показатели имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным показателям (рис.11).

Таблица 12. Результаты расчетов основных показателей качества жизни по критерию Фридмана (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ группа МФККМ)

Показатель	M \pm m				p – значение	W
	исходно	6 мес.	12 мес.	36 мес.		
PF	23,18 \pm 2,15	39,41 \pm 2,47	43,84 \pm 2,91	41,09 \pm 3,46	0,0000011	0,4
RP	5,0 \pm 2,28	31,86 \pm 4,60	31,98 \pm 5,66	17,19 \pm 5,77	0,0000021	0,29
BP	42,31 \pm 2,21	63,88 \pm 2,45	69,23 \pm 3,43	57,63 \pm 3,88	0,0000034	0,34
GH	32,98 \pm 1,58	40,22 \pm 2,16	40,74 \pm 2,63	41,31 \pm 2,75	0,0058	0,13
VT	45,18 \pm 1,99	56,86 \pm 2,65	57,33 \pm 2,62	57,97 \pm 2,66	0,0000014	0,32
SF	54,56 \pm 2,82	76,80 \pm 2,90	76,16 \pm 3,40	71,81 \pm 3,36	0,0000026	0,47
RE	36,00 \pm 1,29	61,53 \pm 2,29	63,02 \pm 2,68	48,53 \pm 3,65	0,0000076	0,65
MH	64,15 \pm 1,55	71,29 \pm 1,55	70,23 \pm 1,73	71,00 \pm 1,99	0,0000039	0,37

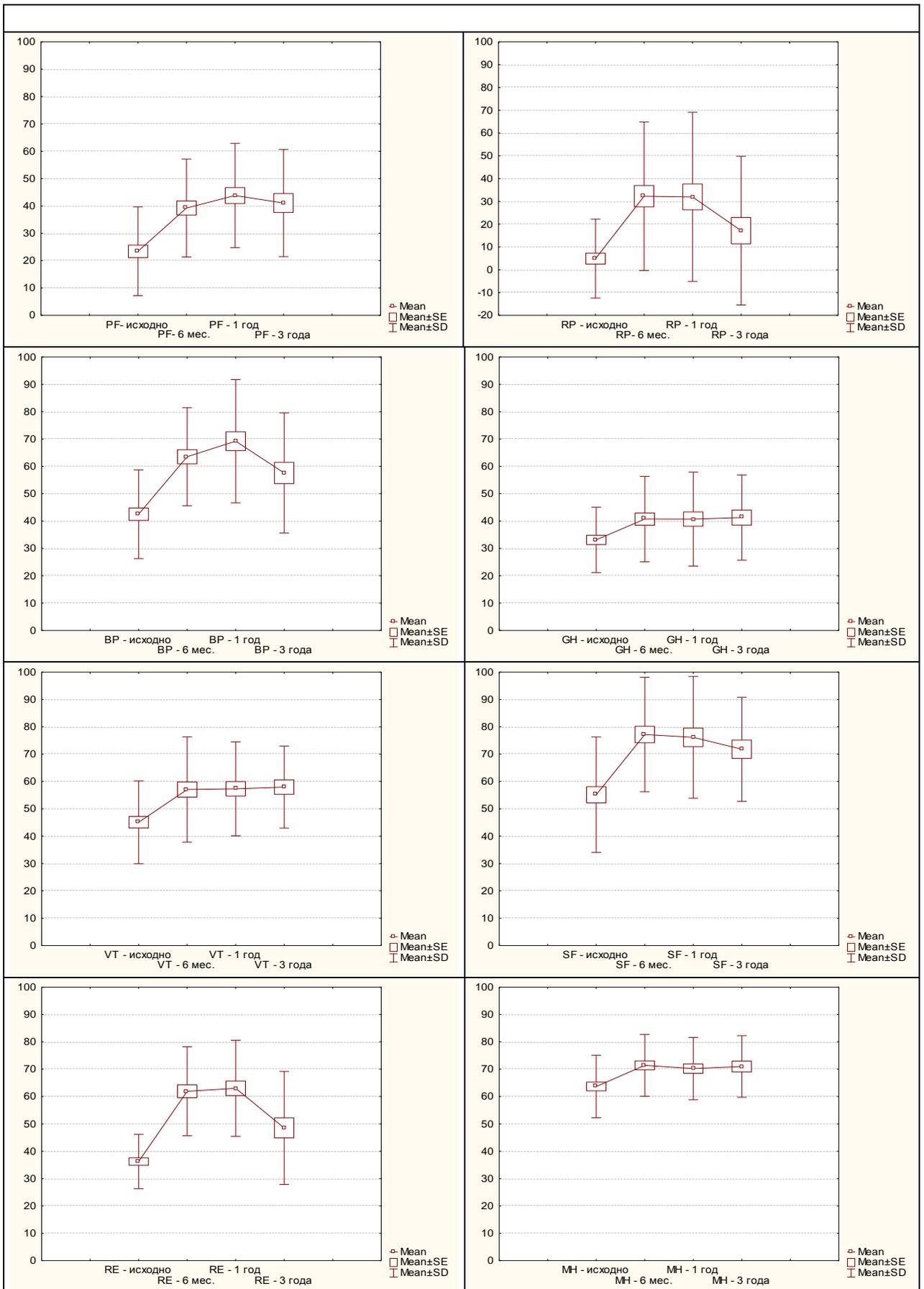


Рис. 11. Графики Бокса-Вискера изменения показателей качества жизни (группа МФКМ ФВ ЛЖ $\leq 35\%$)

Неблагоприятные события раннего и отдаленного послеоперационного периода

Общая летальность за 36 месяцев наблюдения составила 23 больных (41,8%). За время 6-ти месячного наблюдения смертность от СН составила 5,4% (3 больных), еще 1 (1,8%) больной умер от внесердечных причин. После 12-ти месяцев летальность от вышеуказанных причин составила соответственно 14,5% (8 больных) и 3(5,4%), еще одному больному выполнена операция ортотопической трансплантации сердца (1,8%) и, наконец, через 36 месяцев от СН умерло 32,7% (19) и 4 (7,2%) больных погибло от внесердечных причин (2 несчастных случая, 1 случай онкопатологии и ОНМК).

Клинико-функциональная характеристика больных с изолированной медикаментозной терапией

В данный фрагмент исследования методом рандомизации вошли 52 больных. Все больные получали стандартную антиангинальную терапию и терапию, направленную на уменьшение проявлений сердечной недостаточности и стенокардии (антиагреганты, бета/блокаторы, и-АПФ, АРА, антагонисты кальция, нитраты, диуретики, статины).

Первичная конечная точка: оценка эффективности, изолированной современной медикаментозной терапии на 6, 12 и 36 месячном этапах исследования. Клиническим параметром, определяющим первичную конечную точку, явилась дистанция, проходимая во время теста 6-минутной ходьбы.

Вторичные конечные точки: функциональный класс стенокардии, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, функция левого желудочка (по результатам ЭХОКГ), качество жизни.

Соотношение принявших участие в исследовании мужчин/женщин составило соответственно 45/7 (86,5/13,5%), а средний возраст больных $58,0 \pm 1,4$ лет. Количество ИМ (ПИКС) составило $1,8 \pm 0,2$. Из сопутствующей патологии доминировали ГБ и ожирение соответственно 25 (48,5%) и 23 (45,7%) больных.

Первичная конечная точка

Расстояние, пройденное во время 6-минутного теста ходьбы после эндокардиальной имплантации МФККМ, на этапе 12-ти и 36-ти месячного контроля возросло статистически незначимо с исходных $219,5 \pm 13,7$ метров до процедуры до $230,2 \pm 12,8$ ($p=0,9$) и $249,5 \pm 14,5$ ($p=0,2$) метров соответственно (табл. 13).

Таблица 13. Динамика показателя 6-ти минутного теста ходьбы

Показатель	M±m			P*
	исходно (n=52)	12 мес. (n=44)	36 мес. (n=33)	
6-мин. тест	219,5±13,7	230,2±12,8	249,5±14,5	0,2

Примечание: * достоверность относительно исходных данных через 36 месяцев

Вторичные конечные точки. Динамика клинических показателей

Функциональный класс стенокардии несколько улучшился через 12 месяцев у 11 (13,9%) ($p=0,06$), через 36 месяцев у такого же количества больных (27,2%) ($p= 0,03$) пациентов (табл. 14).

Таблица 14. Динамика показателя функционального класса стенокардии

ФК СН	Период		
	исходно (n=52)	12 мес. (n=44) ≠	36 мес. (n=33) #
0	-	8(18,8%)	5(15,7%)
1	14(26,9%)	3(6,9%)	6(18,7%)
2	6(11,6%)	11(25,6%)	10(31,3%)
3	29(55,7%)	18(41,8%)	12(34,3%)
4	3(5,8%)	4(6,9%)	-

Примечание: достоверность относительно исходных данных: ≠p=0,06; # p=0,03

Класс ХСН (NYHA) через 12 месяцев улучшился статистически незначимо у 10 (3,7%) больных (p=0,9), а к 36 месяцам у 6,9% пациентов (p= 0,9) (табл. 15).

Таблица 15. Динамика показателя функционального класса стенокардии (NYHA)

ФК ХСН	Период		
	исходно (n=52)	12 мес. (n=44) ≠	36 мес. (n=33) #
I	-	-	-
II	6(11,6%)	4(9,3%)	4(12,5%)
III	40(76,9%)	35(79,4%)	21(63,3%)
IV	6(11,5%)	5(11,3%)	8(24,2%)

Примечание: достоверность относительно исходных данных: ≠p=0,9; # p=0,9

Динамика функциональных показателей

Функция левого желудочка в целом статистически незначимо улучшилась на всех этапах контроля: в среднем с исходных 27,7±1,2% до 32,6±2,3% через 36 месяцев (p =0,11; табл.16).

Таблица 16. Клинико-функциональные показатели у обследованных больных, (M ± m) за периоды наблюдения

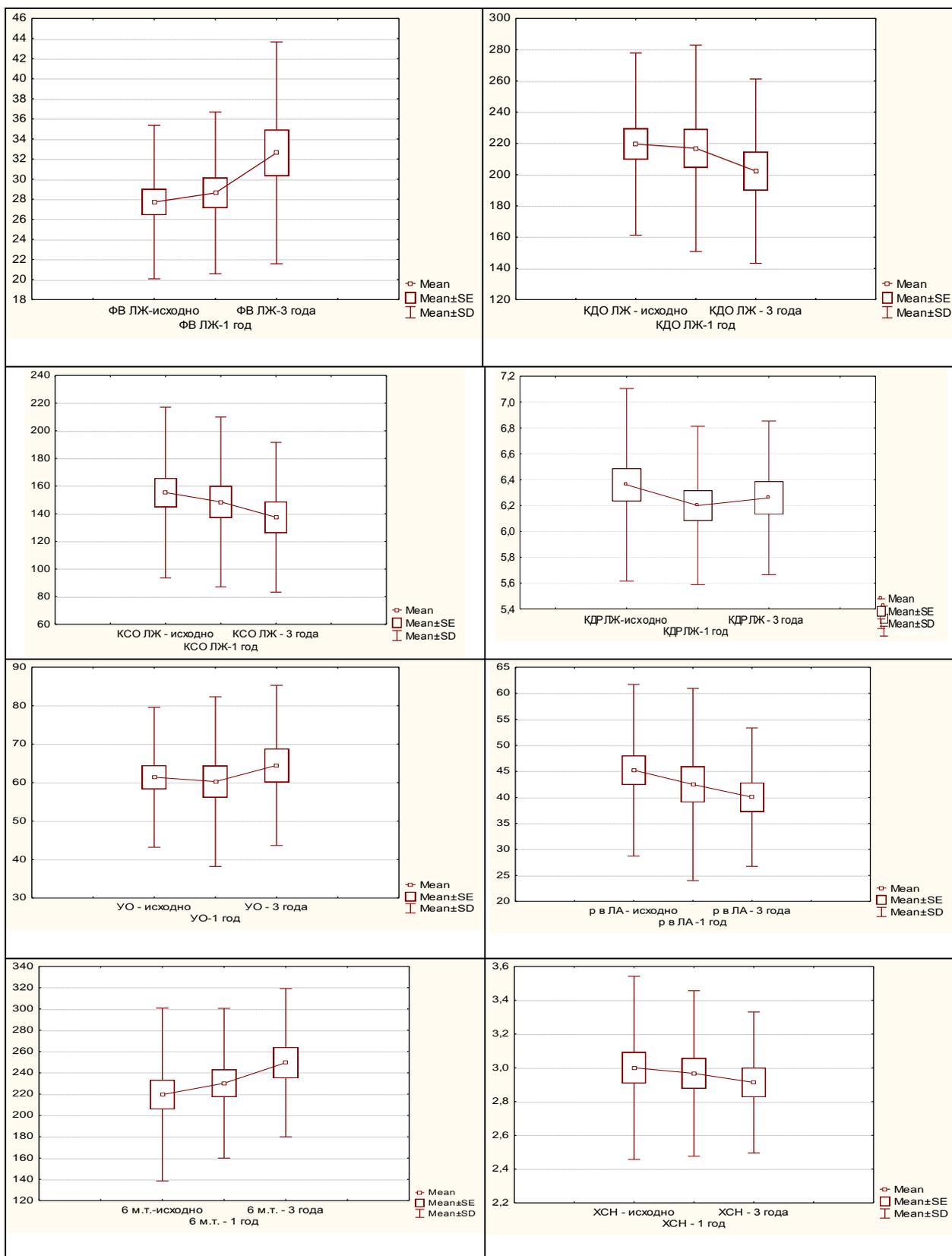
показатель	Период			P*
	исходно (n=52)	12 месяцев (n=44)	36 месяцев (n= 33)	
ФВ ЛЖ, %	27,7±1,2	28,6 ±1,5	32,6±2,3	0,11
КДО ЛЖ, мл	219,5±9,8	216,8±12,2	202,2±12,3	0,2
КСО ЛЖ, мл	155,3±10,4	148,5±11,4	137,4±11,2	0,3
КДР ЛЖ, см	6,3±0,1	6,2±0,1	6,2±0,1	0,6
УО, мл	61,3±3,0	60,2±4,0	64,4±4,3	0,5
рЛА мм рт. ст.	45,2 ± 2,7	42,4 ± 3,4	40,0 ± 2,7	0,6

*Примечание: * достоверность относительно исходных данных через 36 месяцев*

Конечный диастолический размер и ударный объем левого желудочка оставались практически неизменными (p=0,2 и p=0,3 соответственно). Показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов уменьшались от исходных 219,5±9,8

мл и $155,3 \pm 10,4$ мл до $202,2 \pm 12,3$ мл ($p=0,3$) и $137,4 \pm 11,2$ мл через 36 месяцев соответственно ($p=0,3$).

Характеристики основных клинико-функциональных характеристик (рис. 13), отражают динамику уменьшения показателей ФК СН, улучшение результата 6-минутного теста и прирост ФВ ЛЖ. ФК ХСН и объемные показатели левого желудочка остались практически неизменными.



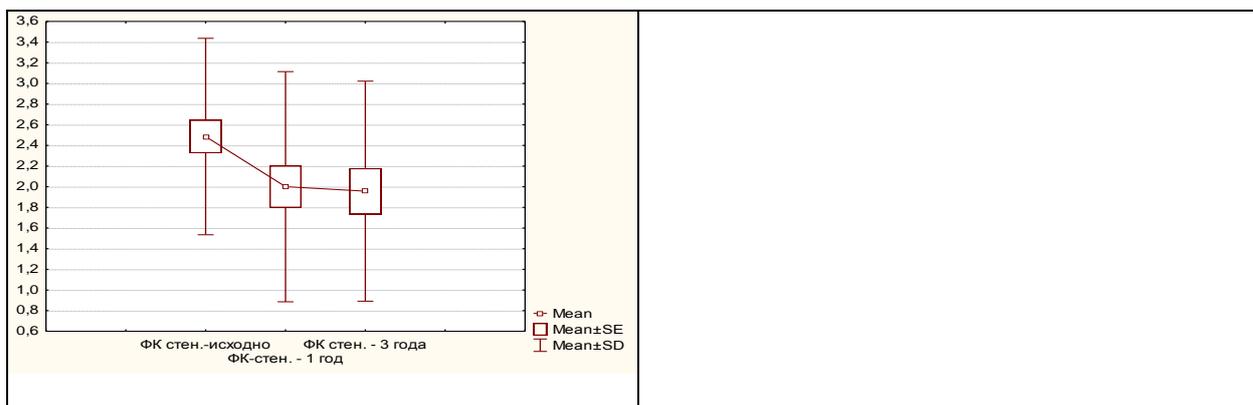


Рис.13. Характеристика клинико-функциональных показателей пациентов медикаментозной группы с ФВ $\leq 35\%$

Качество жизни

За весь период наблюдения различия статистически значимы только по показателям РF (физическое функционирование), VT (жизненная активность). По остальным показателям не наблюдается статистически значимых улучшений через 12 и 36 месяцев контрольных наблюдений (табл.17).

Таблица 17. Результаты расчетов по критерию Фридмана (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ медикаментозная группа)

Показатель	M±m			p – значение	W
	Исходно	12 мес.	36 мес.		
PF	20,71±2,23	34,00±3,39	36,96±3,85	0,0094	0,2
RP	29,29±4,29	24,17±5,42	36,96±7,84	0,31	0,05
BP	43,77±3,37	50,70±5,33	53,13±6,01	0,054	0,12
GH	35,00±2,49	35,67±3,18	40,61±3,31	0,95	0,0021
VT	28,00±2,62	35,17±2,76	41,30±2,67	0,00056	0,33
SF	48,34±1,02	48,50±1,29	47,57±1,90	0,7	0,015
RE	36,49±5,54	43,57±7,17	45,04±9,28	0,94	0,0024
MH	50,69±2,75	51,80±2,85	53,91±2,87	0,63	0,02

Неблагоприятные события раннего и отдаленного периода наблюдения

За время 12-ти и 36-ти месячного наблюдения летальность от СН составила 15,2% (8 больных) и 36,5% (19 больных) соответственно.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА

Следующим этапом исследования выполнен сравнительный межгрупповой анализ выживаемости, клинико-функциональных показателей и качества жизни пациентов I и II групп.

Цель исследования: оценка летальности, функционального и клинического статуса пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, которым была выполнена имплантация МФКМ в сочетании с современной медикаментозной терапией и получавших только изолированную медикаментозную терапию.

Первичная конечная точка: сравнение всех причин летальности в двух группах.

Вторичные конечные точки: предикторы причин смертности: тест 6-ти минутной ходьбы (респондеры - количество пациентов, увеличивших разницу на 50 метров между исходными и контрольными данными), функциональный класс стенокардии, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, функция левого желудочка (по результатам ЭХОКГ), качество жизни.

Отдаленные результаты. Первичная конечная точка

Первым этапом анализа выживаемости была создана таблица времен жизни, позволяющая оценить время жизни пациентов после выполненной операции. Данные полученные при ее изучении показывают на то, что больные после эндомиокардиальной имплантации МФКМ в сочетании с современной медикаментозной терапией (I группа) с вероятностью равной 1 проживают больше 1269 дней, а больные с изолированной медикаментозной терапией (II группа) 1165 дней (разница -104 дня) (первый интервал). Эта положительная прогностическая динамика относительно больных первой группы несколько уменьшается со временем, тем не менее сохраняет положительный баланс на протяжении всех двенадцати интервалов. К концу исследования разница между первой и второй группой составляет 9 дней (соответственно 119 и 110 дней) при вероятности доли выживших соответственно равной 0,5 и 0,6.

Ниже представлен следующий критерий – функция мгновенного риска (Hazard Function), (рис.14) для больных первой и (рис.15) для больных второй группы.

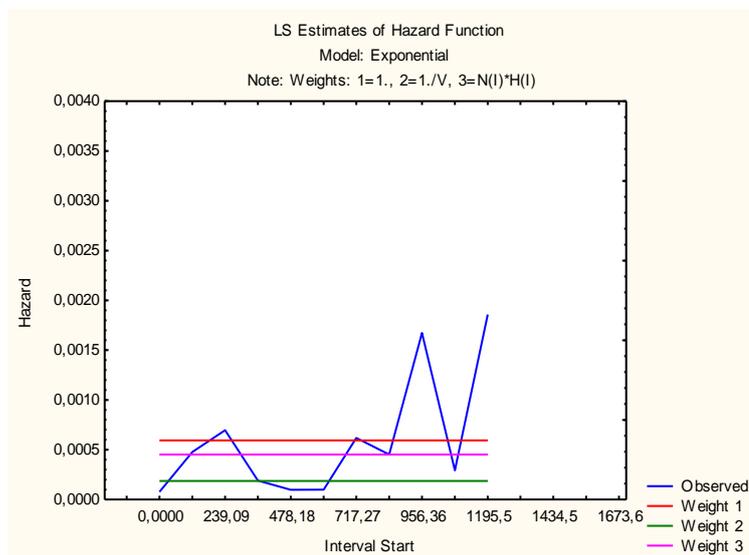


Рис. 14. Функция мгновенного риска для больных первой группы

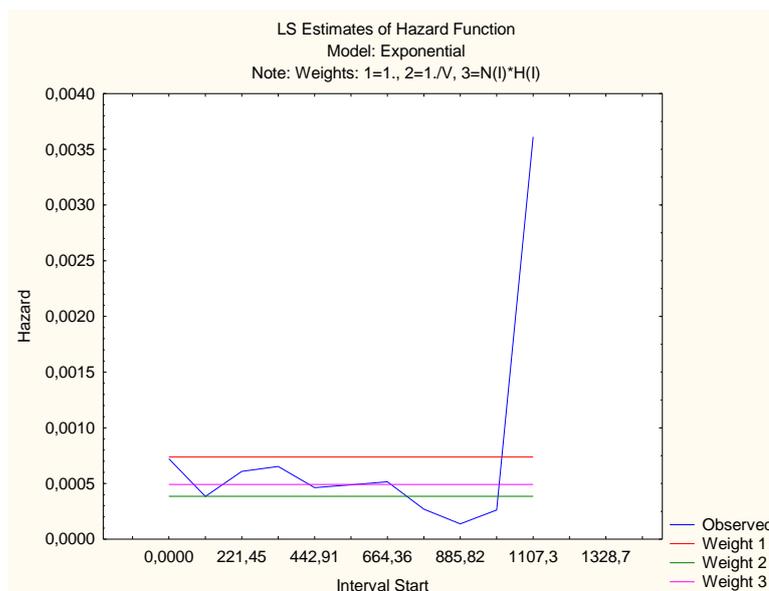
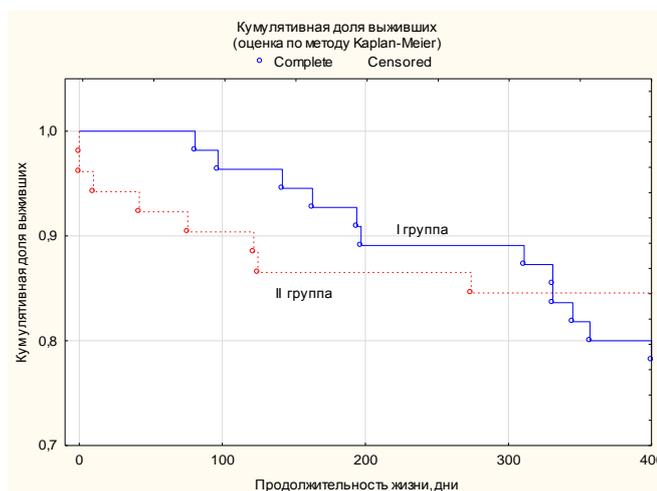


Рис. 15. Функция мгновенного риска для больных второй группы

Как видно из выше представленных графиков у больных первой группы в первые дни риск смерти низкий (0,0001), который затем повышается до 239 дня (0,0007), затем падает достигая минимума к 600 дню (0,0002), после вновь увеличивается вплоть до 956 дня (0,0016) и опять снижается к 1000 дню (0,0003) с последующим его максимальным повышением к 1200 дню до уровня вероятности смерти 0,0018. Во второй группе риск наступления летального исхода находится на постоянном уровне до 1000 дня (в границах 0,0004-0,0007) с последующим его резким повышением к 1107 дню (0,0035).

Общая летальность в течение 12 месяцев наблюдения в обеих группах составила 20 больных (18,6%): в I группе -21,8% (12 пациентов) по сравнению с 15,3% (8 пациентов) во II группе (log-rank test, $p=0,51$; рис. 16)



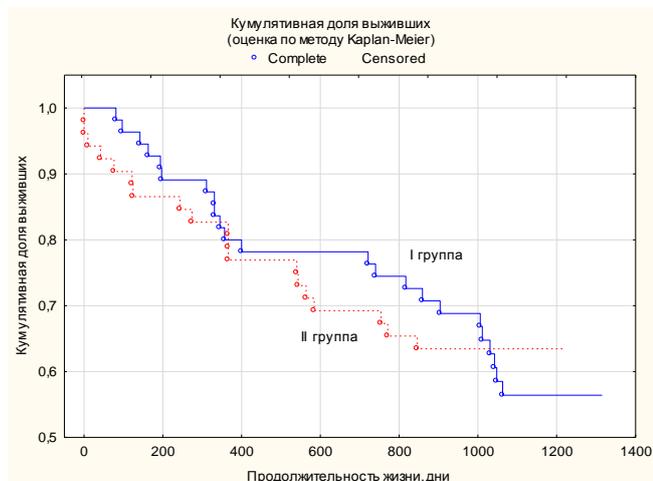
Кол-во с риском

I группа	55	54	51	45
II группа	52	48	46	43

Рис. 16. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 12 месяцев (график Kaplan Meier).

В период с 12 до 36 месяцев, общая летальность в I группе составила 25,5% (11 пациентов), во II группе – 25,0% (11 пациентов). Таким образом, за период наблюдения 36

месяцев, в группе МФКМ в сочетании с современной медикаментозной терапией погибло 41,8% (23 пациента) по сравнению с 36,5% (19 пациентов) в группе с изолированным медикаментозным лечением (log-rank test, $p=0,71$; рис. 17).

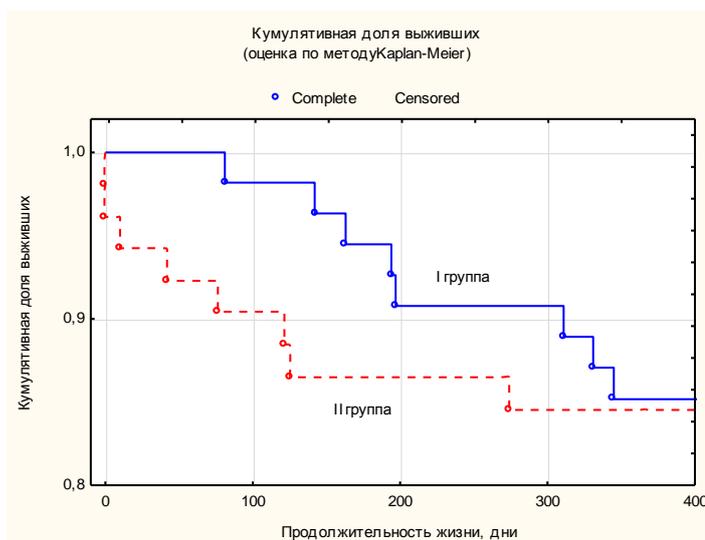


Кол-во с риском

I группа	55	51	43	39	25	4	1
II группа	52	46	38	34	33	2	1

Рис. 17. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 36 месяцев (график Kaplan Meier).

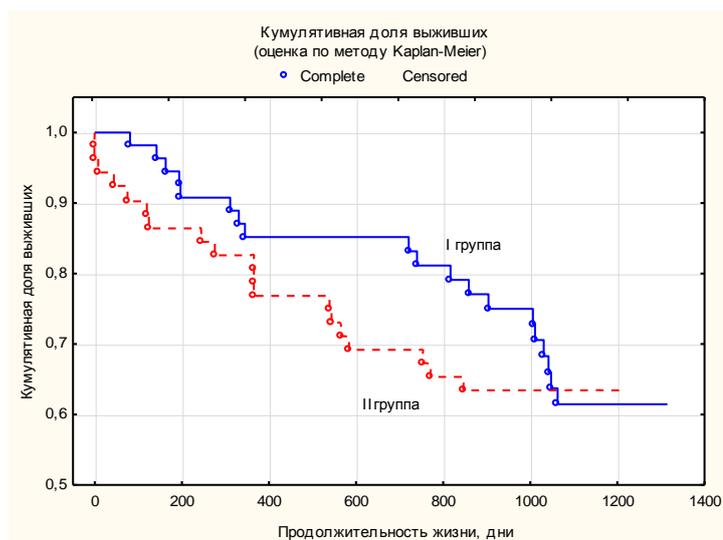
Среди всех причин летальности выявлено преобладание смертности от прогрессирования СН составило 71,4% от всех 42 случаев смерти в обеих группах (по 8 случаев через 12 месяцев (log-rank test, $p=0,81$; рисунок 18) и по 19 случаев через 36 месяцев, соответственно: в первой группе 82,6% и во второй группе 100% (log-rank test, $p=0,80$; рис. 18).



Кол-во с риском

I группа	55	54	51	45
II группа	52	48	46	43

Рис.18. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 12 месяцев (график Kaplan Meier) (причина летальности СН).



Кол-во с риском

I группа	55	51	43	39	25	4	1
II группа	52	46	38	34	33	2	1

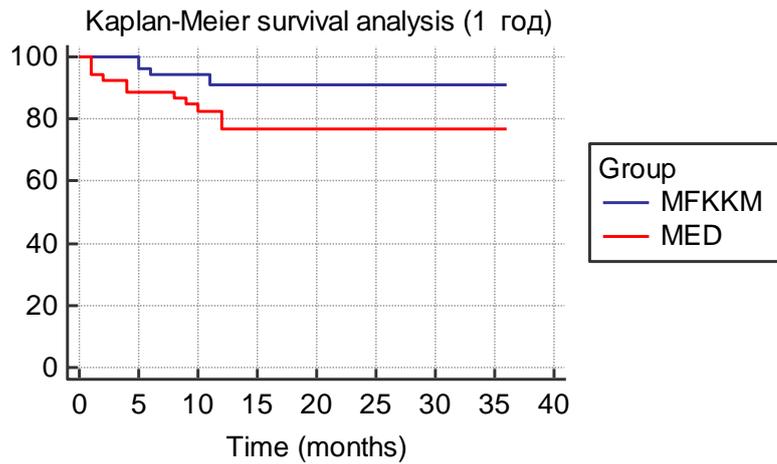
Рис. 19. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 36 месяцев (график Kaplan Meier) (причина летальности СН).

Кроме этого 4 (9,5%) пациента первой группы погибли от внесердечных причин (1 (2,3%) – ОНМК, 1 (2,3%) - онкопатология и 2(3,6%) - несчастный случай) (табл. 18).

Таблица 18. Структура причин смерти у пациентов двух групп

Причина смерти	группа I (n= 55)	группа II (n= 52)
Внезапная смерть, n (%)	0	0
Интраоперационная смерть, n (%)	0	0
Смерть от прогрессирования СН, n (%)	19 (82,6)	19 (100)
Внесердечные причины смерти, n (%)	4 (17,4)	0
Неизвестные причины смерти, n (%)	0	0
Общая смертность, n (%)	23 (41,8)	19 (36,5)

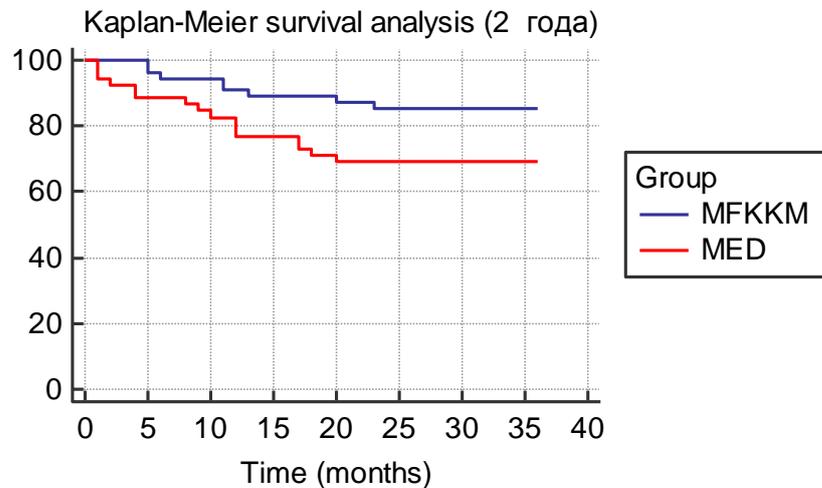
Учитывая выше изложенные кумулятивные данные, полученные при использовании метода Kaplan Meier, нами в этом же формате было проведено построение модели, наиболее точно оценивающей годовую функцию вероятности выживания в каждой группе (Survival probability) (рис.20,21,22).



Number at risk

Time (months)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Group: MFKKM	55	53	52	49	48	45	42	36	0
Group: MED	52	46	43	40	36	34	33	33	0

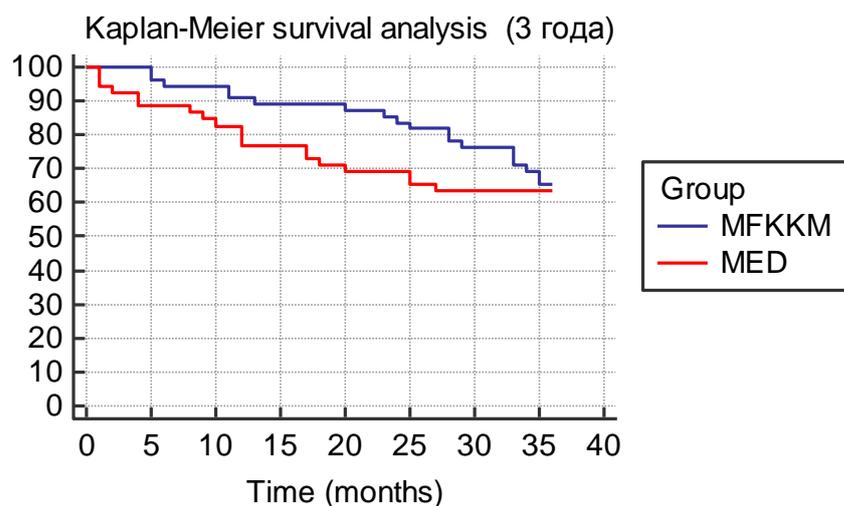
Рис. 20. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 12 месяцев (Survival probability график Kaplan Meier) (причина летальности СН).



Number at risk

Time (months)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Group: MFKKM	55	53	52	49	48	45	42	36	0
Group: MED	52	46	43	40	36	34	33	33	0

Рис. 21. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 24 месяца (Survival probability график Kaplan Meier) (причина летальности СН).



Number at risk

Group: MFKKM

55 53 52 49 48 45 42 36 0

Group: MED

52 46 43 40 36 34 33 33 0

Рис. 22. Выживаемость пациентов в двух группах за период наблюдения 36 месяцев (Survival probability график Kaplan Meier) (причина летальности СН).

На этапе первого и второго года наблюдения вероятность выживания у больных первой группы статистически значимо выше аналогичного показателя второй группы: (log-rank test, $p=0,0461$; рис. 29 и log-rank test, $p=0,0391$; рис. 30 соответственно) и только к концу третьего года эта разница теряет статистическую достоверность (log-rank test, $p=0,5459$; рис. 31)

Независимыми предикторами летальности по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса, являлись КДР ЛЖ (ОР 1,97 (1,33—2,94), $p=0,00052$), КСО ЛЖ (ОР 1,00 (1,00—1,01), $p=0,017$), УО ЛЖ (ОР 0,98 (0,96—1,00), $p=0,026$), рЛА (ОР 1,02(0,99-1,04), $p=0,051$) и многофакторного анализа только КДР ЛЖ (ОР 4,4 (1,77-9,67), $p=0,0014$ (табл. 19).

Таблица 19. Результаты регрессионного анализа Кокса по выявлению факторов риска летальности

Факторы риска	Однофакторный		Многофакторный	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	P
Возраст	0,98 (0,94-1,02)	0,33	-	-
Пол (М/Ж)	2,03 (1,97-2,21)	0,99	-	-
ГБ	0,93 (0,73-1,19)	0,60	1,05 (0,81-1,37)	0,66
ФК СН по ССС	0,89 (0,60-1,32)	0,58	0,76 (0,49-1,17)	0,21
ФК СН по НУНА	0,85 (0,41-1,74)	0,66	0,64 (0,30-1,35)	0,64
ФВ ЛЖ	0,96 (0,91-1,01)	0,14	1,06 (0,97-1,17)	0,16
КДО ЛЖ	1,00 (0,99-1,00)	0,10	1,04 (0,85-1,26)	0,67
КСО ЛЖ	1,00 (1,00-1,01)	0,017	0,95 (0,78-1,16)	0,64
КДР ЛЖ	2,1 (1,38-3,24)	0,00052	4,40 (1,77-9,67)	0,0014
УО ЛЖ	0,98 (0,96-1,00)	0,026	0,92 (0,76-1,12)	0,45
р ЛА	1,02 (0,99-1,04)	0,051	1,02 (0,99-1,05)	0,10

Вторичные конечные точки. Респондеры и нереспондеры.

Согласно результатам теста 6-ти минутной ходьбы к исходу 12-ти и 36-ти месячного наблюдения, соответственно 27(62,7%) и 21 (68,7%) ($p < 0,001$) пациентов I группы были респондерами, в остальных случаях не было выявлено увеличения этого показателя. Во второй группе пациентов (медикаментозное лечение) на данных этапах исследования респондерами являлись соответственно 14 (31,8%) и 9 (27,7%) пациентов ($p < 0,02$).

Динамика клинико-функциональных показателей

Для сравнения значений клинико-функциональных показателей в обеих группах исходно, через 12 месяцев и через 36 месяцев наблюдений использовался критерий Манна-Уитни. Результаты расчетов приведены ниже в табл. 20.

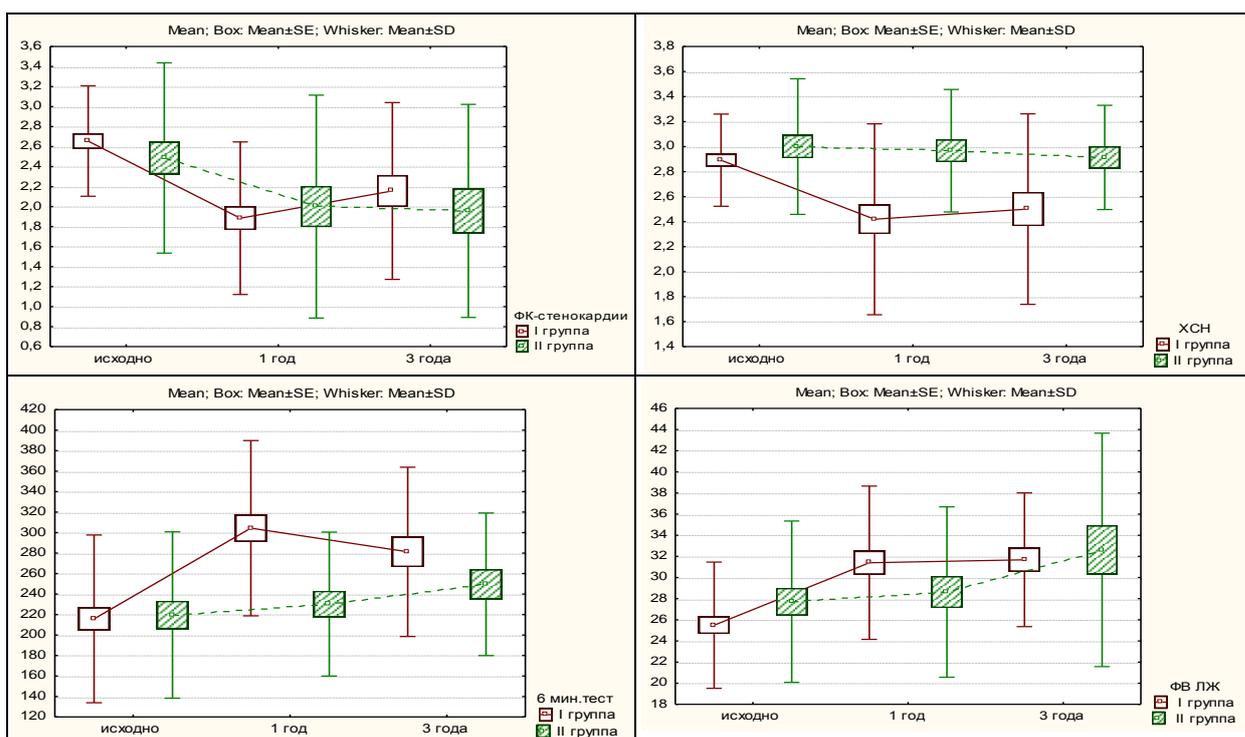
Таблица 20. Результаты расчетов по критерию Манна-Уитни: сравнение с исходными показателями

Исходно			
Показатель	M±m		p-значение
	I группа	II группа	
ФК СН	2,65±0,07	2,49±0,16	0,67
ФК ХСН	2,89±0,05	3,00±0,09	0,28
6 мин. тест	215,76±11,04	219,54±13,73	0,91
ФВ ЛЖ	25,49±0,81	27,71±1,29	0,051
КДО ЛЖ	243,74±8,98	219,57±9,86	0,052
КСО ЛЖ	179,12±7,70	155,31±10,44	0,036
КДР ЛЖ	6,46±0,16	6,36±0,13	0,18
УО	64,94±2,38	61,39±3,07	0,67
p в ЛА	41,22±1,83	45,23±2,79	0,28
12 месяцев			
Показатель	M±m		p-значение
	I группа	II группа	
ФК СН	1,88±0,12	2,00±0,20	0,26
ФК ХСН	2,42±0,12	2,97±0,09	0,0016
6 мин. тест	304,30±13,04	230,20±12,83	0,00018
ФВ ЛЖ	31,40±1,11	28,62±1,50	0,30
КДО ЛЖ	219,48±7,99	216,89±12,27	0,53
КСО ЛЖ	152,87±7,63	148,53±11,41	0,64
КДР ЛЖ	6,38±0,10	6,20±0,12	0,18
УО	66,59±2,40	60,25±4,09	0,14
p в ЛА	43,21±2,16	42,48±3,43	0,42

36 месяцев			
Показатель	M±m		p-значение
	I группа	II группа	
ФК СН	2,16±0,16	1,96±0,22	0,55
ФК ХСН	2,50±0,13	2,91±0,09	0,035
6 мин. Тест	281,19±14,61	249,52±14,51	0,19
ФВ ЛЖ	31,68±1,12	32,62±2,30	0,83
КДО ЛЖ	210,45±8,60	202,26±12,30	0,45
КСО ЛЖ	143,61±8,56	137,44±11,29	0,46
КДР ЛЖ	6,02±0,22	6,26±0,13	0,67
УО	66,83±2,85	64,47±4,34	0,46
p в ЛА	43,75±2,76	40,04±2,77	0,43

Статистически значимо между исходными значениями показателей в обеих группах отличались ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Через 12 месяцев наблюдений статистически значимо отличаются в исследуемых группах показатели ХСН и 6-минутный тест. Во второй группе среднее значение ХСН (2,97) выше, чем в первой (2,42). По показателю 6-минутного теста: среднее значение во второй группе (230,2), чем в первой (304,3). Через 36 месяцев наблюдений статистически значимые отличия при уровне значимости 0,05 наблюдаются только по показателю ХСН.

Ниже на рис. 23 также отражены изменения основных клинико-функциональных показателей через 12 и 36 месяцев контрольного наблюдения. Обе группы практически мало отличаются по клинико-функциональным показателям, за исключением показателей ФК ХСН и 6-минутного теста в первой группе, которые улучшаются к 12 месяцам наблюдения, но к концу 36 месячного наблюдения сохраняется положительная динамика только показателя ФК ХСН.



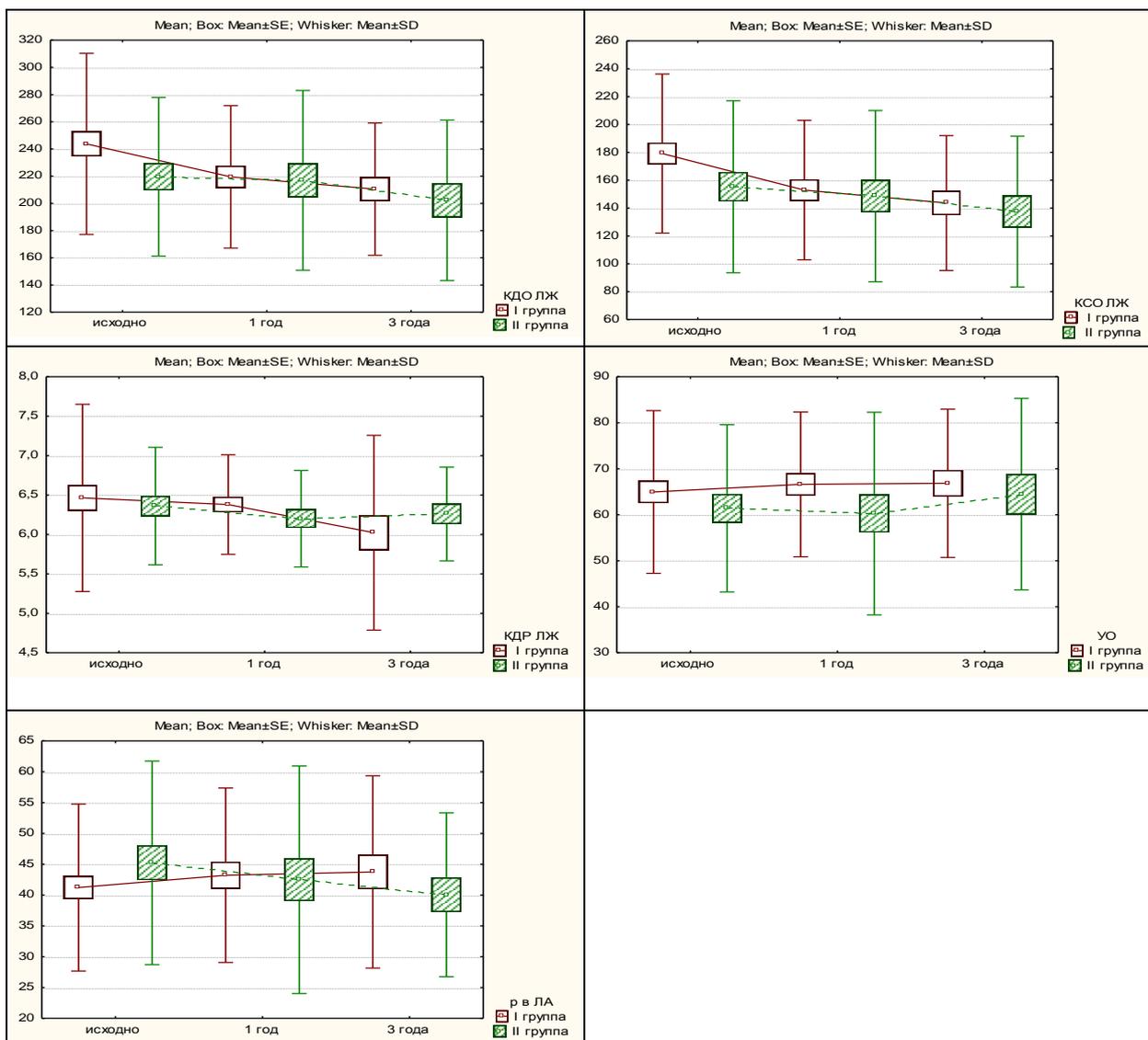


Рис.23. Графики Бокса-Вискера изменения основных клинко-функциональных показателей (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ МФКМ и медикаментозная группы)

Для проверки гипотезы о статистической значимости отличий между показателями в первой и второй группах с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ исходно, через 12 месяцев и через 36 месяцев наблюдений использовался критерий хи-квадрат Пирсона. В табл. 21 приведены результаты расчетов по критерию.

Таблица 21. Результаты расчетов по критерию хи-квадрат сравнения показателей у больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$: медикаментозная и после имплантации МФКМ

Показатель	Период	p-значение
ФК СН	исходно	0,051
ФК ХСН	исходно	0,062
ФК СН	12 месяцев	0,056
ФК ХСН	12 месяцев	0,0097
ФК СН	36 месяцев	0,56
ФК ХСН	36 месяцев	0,046

Исходно показатели ФК СН и ХСН не отличаются статистически значимо при уровне значимости 0,05. Через 12 и через 36 месяцев наблюдений статистически значимо отличается показатель ХСН. Аналогичные выводы были получены в результате применения критерия Манна-Уитни.

Динамика качества жизни

Для оценки изменения качества жизни между больными, после эндомиокардиальной имплантации МФККМ в сочетании с современным медикаментозным лечением (I-я группа) и получавшими только медикаментозное лечение (II группа) с течением времени (контрольные наблюдения: исходно, через 12 месяцев, через 36 месяцев) применялся критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney - U Test). Сравнивались приросты показателей качества жизни: разница между показателем через 12 месяцев наблюдений и исходным показателем; разница между показателем через 36 месяцев наблюдений и исходным показателем.

В табл. 22 представлены статистические результаты расчетов прироста показателей качества жизни через 12 месяцев.

Таблица 22. Результаты расчетов по критерию Манна-Уитни: прирост показателя качества жизни через 12 месяцев

Показатель	M±m		p-значение
	I группа	II группа	
PF	20,00±2,70	12,83±3,20	0,092
RP	27,33±5,75	-6,67±4,31	0,0002
BP	25,56±3,59	4,53±4,83	0,00011
GH	7,40±2,18	-1,00±3,12	0,051
VT	11,63±2,29	6,17±4,29	0,2
SF	22,00±2,86	0,03±1,57	0,00000011
RE	27,72±2,46	6,60±7,72	0,011
MH	6,79±1,65	-0,60±2,74	0,0068

В первой группе статистически значимо улучшился показатель качества жизни: RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), средний прирост значения показателя через 12 месяцев после операции составил 27,33, а во второй, наоборот, наблюдается ухудшение показателя RP через 12 месяцев медикаментозного лечения, обусловленное ухудшением эмоционального фона. Аналогичная ситуация наблюдается по показателям GH (общее состояние здоровья) и MH (психическое здоровье). Показатели PF (физическое функционирование), BP (интенсивность боли), VT (жизненная активность), SF (социальное функционирование), RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) в абсолютном выражении увеличились в обеих исследуемых группах через 12 месяцев наблюдений. Однако, улучшение по показателям PF, BP, SF и RE в первой группе значительно больше, чем в второй. По этим показателям наблюдается статистически значимая разница приростов по группам при уровне значимости 0,05.

Через 36 месяцев наблюдений по сравнению с исходным состоянием улучшаются показатели качества жизни по обеим группам (за исключением VT). В первой группе в абсолютном выражении улучшение значений показателей больше, однако, статистическая значимость отличий при уровне 0,05 не наблюдается (не достигнута) за исключением показателя SF (табл.23)

Таблица 23. Результаты расчетов по критерию Манна-Уитни: прирост показателя качества жизни через 36 месяцев

Показатель	M±m		p-значение
	I группа	II группа	
PF	15,00±3,64	14,35±3,96	0,91
RP	10,94±6,64	6,52±5,02	0,97
BP	12,59±3,74	9,57±4,86	0,6
GH	5,25±2,76	2,78±2,58	0,49
VT	9,22±2,60	15,22±3,66	0,28
SF	13,81±2,97	-0,91±2,19	0,00066
RE	12,44±3,57	5,61±7,45	0,35
MH	6,87±1,90	0,35±0,26	0,025

ВЫВОДЫ

1. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией является клинически безопасным методом лечения больных с хронической ишемической болезнью сердца.

2. Установлено достоверное улучшение функционального класса стенокардии после имплантации МФККМ у больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда: через 12 месяцев у 26 (50,9%) ($p=0,00003$), через 36 месяцев у 20 (46,5%) пациентов ($p=0,003$), а также повышение функционального класса ХСН (NYHA) через 12 месяцев у 23(29,2%) ($p=0,001$) и через 36 месяцев у 27(21,8%) пациентов ($p=0,005$).

3. Расстояние, пройденное больными с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (МФККМ) во время прохождения 6-ти минутного теста ходьбы статистически значимо возросло на всех контрольных этапах исследования с исходных $215,7 \pm 11,0$ метров до процедуры до $302,1 \pm 10,6$ ($p=0,0000001$) и $304,3 \pm 13,0$ ($p=0,00001$) и $281,1 \pm 14,6$ ($p=0,006$) метров, через 6,12 и 36 месяцев соответственно.

4. Установлена положительная динамика ЭХОКГ показателей после эндомиокардиальной имплантации МФККМ в группе пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$: отмечен прирост ФВ ЛЖ по сравнению с исходными данными ($25,4 \pm 0,7\%$ и $31,6 \pm 1,1\%$) через 36 месяцев; КДО и КСО также значимо снижались на этом этапе в сравнении с исходными значениями ($242,7 \pm 9,0$ мл и $179,1 \pm 7,7$ мл до $210,5 \pm 10,8$ мл и $145,6 \pm 8,7$ мл) соответственно ($p < 0,05$).

5. По данным двухэтапной сцинтиграфии через 6 и 12 месяцев после эндомиокардиальной имплантации МФККМ установлено достоверное уменьшение глубины и площади дефектов перфузии миокарда с улучшением показателей суммарного индекса перфузии в покое и при нагрузке, с дальнейшей их стабилизацией на этапе 36-ти месячного контроля во всех исследованиях.

6. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ по результатам электроанатомического картирования левого желудочка, отражающего перфузию миокарда, показала улучшение общего униполярного вольтажа (UV) через 12 месяцев в группе с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$

(МФККМ) с исходных $9,1 \pm 2,4$ mV до $14,2 \pm 3,2$ ($p=0,03$) с дальнейшим незначительным ростом данных показателей в течении 24 и 36 месяцев.

7. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ улучшает основные показатели качества жизни: физического функционирования (PF), интенсивности боли (BP), повседневной деятельности (RE) и социального функционирования (SF), вне зависимости от исходной степени выраженности ишемической дисфункции. Статистически значимая величина коэффициента конкордации свидетельствует о высокой степени согласованности изменений показателей качества жизни, измеренных в контрольные моменты времени (исходно, через 6 месяцев, через 12 и 36 месяцев).

8. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ оказывает влияние на снижение летальности от сердечной недостаточности у пациентов ХИБС в группе с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. После её выполнения на протяжении двух лет значительно улучшается прогноз продолжительности жизни больных с последующим снижением статистической значимости отличий. В медикаментозной группе функция мгновенного риска резко повышается к 1107 дню и превышает аналогичный показатель первой группы в 2 раза (0,0035 против 0,0018).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндомиокардиальная имплантация моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга в лечении пациентов с ишемической дисфункцией сердца может быть использована в качестве компонента комплексной терапии больных ИБС, независимо от исходной функции левого желудочка.

2. Показаниями к выполнению клеточной терапии являются: давность инфаркта миокарда более 12 месяцев; выраженные клинические симптомы сердечной недостаточности; резистентность к максимальной медикаментозной терапии и отсутствие выбора для стандартной реваскуляризации.

3. Противопоказаниями к выполнению клеточной терапии являются: возможность для чрезкожного коронарного вмешательства, стентирования коронарной артерии, хирургического ремоделирования левого желудочка или кардиальной ресинхронизирующей терапии; геморрагические симптомы; выраженные почечная и печеночная недостаточность; тромб в полости левого желудочка по данным ЭХОКГ; изменение аортального клапана с его стенозированием; протезирование аортального клапана, фибрилляция предсердий; наличие онкозаболеваний.

4. С учетом динамики достижения максимального клинико-функционального эффекта, пациентам с выраженной дисфункцией миокарда после двух лет имплантации МФККМ возможно рассмотрение вопроса о выполнении повторного курса клеточной терапии.

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

ПУБЛИКАЦИИ В ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ ИЗДАНИЯХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ В ДЕЙСТВУЮЩЕМ ПЕРЕЧНЕ ВАК

1. Чернявский А.М. Сравнительный анализ выживших пациентов с ишемической болезнью сердца и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка после хирургического и медикаментозного лечения /Марченко А.В., Кливер Е.Н., Доронин Д.В., Антропова Т.В., Коледа Н.В., Волокитина Т.Л., Прохорова Д.С., Чармадов М.В., Эфендиев В.У. // **Ж. Патология кровообращения и кардиохирургия.** №1. 2009, С.65-70.
2. Сергеевичев Д.С. Молекулярный анализ экспрессии генов семейства VEGF в мононуклеарных клетках костного мозга человека после плеттинга /Ларионов П.М., Субботин Д.В., Новрузов Р.Б., Кливер Е.Н., Караськов А.М. // **Ж. Патология кровообращения и кардиохирургия.** - №1.- 2010, С.70-75.
3. Pocushalov E. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study/ Romanov A., Chernyavsky A., Larionov P., Terekhov I, Artyomenko S., Poveshenko O., Kliver E., Shirokova N., Karaskov A., Dil N. // **Journal of Cardiovascular Translational Research.** 2010. Vol. 3. № 2. С. 160-168.
4. Кливер Е.Н. Результаты трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда/ Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Ларионов П.М., Субботин Д.В. // **Ж. Вестник НГУ. Биология, клиническая медицина.** Т. 9. № 2. 2011, С.169-175.
5. Кливер Е.Н. Результаты трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с ишемической болезнью сердца/ Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Ларионов П.М., Субботин Д.В., Кливер Е.Э. // **Ж. Вестник НГУ. Биология, клиническая медицина.** Том 9. № 3. 2011, С.77-84.
6. Pokushalov E. Cardiac Resynchronization Therapy and Bone Marrow Cell Transplantation in Patients with Ischemic Heart Failure and Electromechanical Dyssynchrony: A Randomized Pilot Study/ Romanov A., Prohorova D., Chernyavsky A., Larionov P., Terekhov I., Artyomenko S., Kliver E., Shirokova N., Karaskov A., Corbucci G., Dib N. // **Journal of Cardiovascular Translational Research.** № 4. 2011, С. 767-778.
7. Кливер Е.Н. Отдаленные результаты трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда /Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Романов А.Б., Субботин Д.В., Ларионов П.М. // **Ж. Вестник НГУ. Биология, клиническая медицина.** Том 10. № 3. 2012, С. 105-112.
8. Кливер Е.Н. Клинический анализ отдаленных результатов трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с ишемической болезнью сердца /Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Романов А.Б., Субботин Д.В. // **Ж. Вестник НГУ. Биология, клиническая медицина.** Том 11. № 4. 2013. С. 91-97
9. Чернявский А.М. Результаты интрамиокардиального введения мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / Покушалов Е.А., Кливер Е.Н., Романов А.Б., Терехов И.Н., Кливер Е.Э. // **Ж. Вестник трансплантологии и искусственных органов.** Том 15, № 3, 2013, С.83-92.
10. Кливер Е.Н. Трехгодовые результаты трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов ишемической болезнью сердца со сниженной фракцией выброса левого желудочка/ Кливер Е.Э. // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** 2014. № 6. Режим доступа <http://www.ngmu.ru/cozo/mos>.

11. Кливер Е.Н. Трехгодовые результаты трансэндокардиального введения моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью/ Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Романов А.Б., Субботин Д.В. // **Ж. Вестник НГУ. Биология, клиническая медицина**. Том 12 № 4. 2014.С. 38-44.
12. Чернявский А.М, Отдаленные результаты клеточной терапии ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью/ Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Кливер Е.Н., Романов А.Б. // **Ж. Сердце**. Том 14 № 1. 2015. С. 19-24.
13. Кливер Е.Н. Трехлетние результаты эндокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга пациентам ишемической болезнью сердца с нормальной фракцией выброса левого желудочка/ Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н. // **Ж. Патология кровообращения и кардиохирургия**. № 1. 2015. С. 59-65.
14. Кливер Е.Н. Клинико-морфологический анализ применения моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга при эндомиокардиальной имплантации у больного с выраженной ишемической дисфункцией миокарда левого желудочка/ Чернявский А.М., Кливер Е.Э. Покушалов Е.А., Волков А.М. // **Ж. Вестник трансплантологии и искусственных органов**, Том 17. № 1. 2015 С. 126-132
15. Кливер Е.Н. Сравнительный анализ клинико-функциональных показателей, качества жизни и выживаемости пациентов ИБС с выраженной ишемической дисфункцией до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики/ Кливер Е.Э. // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. 2015. № 3. Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1770

ПРОЧИЕ ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чернявский А.М. Шестимесячные результаты эндокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца/ Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Ефанова О.С., Романов А.Б. /XII ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, том 9. № 3, 2008, С.59-59.
2. Чернявский А.М. Шестимесячные результаты эндокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток у пациентов с рецидивом стенокардии после прямой васкуляризации миокарда при нормальной сократительной способности миокарда левого желудочка / Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Ларионов П.М., Ефанова О.С., Романов А.Б./ Шестые научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, «Новые технологии в сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии» с международным участием, Новосибирск, 2008, С. 56-56.
3. Покушалов Е.А. Результаты интрамиокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью с помощью системы NOGA/ Романов А.Б., Чернявский А.М., Артеменко С.Н., Шугаев П.Л., Туров А.Н. Ларионов П.М., Кливер Е.Н., Ефанова О.С /Шестые научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, «Новые технологии в сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии» с международным участием, Новосибирск, 2008, С.125-125.
4. Кливер Е.Н. Эндокардиальная имплантация моноклеарной фракции аутологичных стволовых клеток красного костного мозга у пациента с ИБС: 6-месячные результаты исследования / Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Ларионов П.М. // **Ж. Сибирский медицинский журнал**. №1. Том 24, 2009.С. 76-
5. Ефанова О.С. Годовые результаты сравнительного клинико-инструментального анализа пациентов с ИБС и низкой сократительной способностью миокарда левого

желудочка при различных методах лечения / Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Чернявский А.М.//Ж. Сибирский медицинский журнал. -Т.24.- № 1.- 2009, С.62-62.

6. Чернявский А.М. Эффективность эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных стволовых клеток у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка / Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Ларионов П.М. // Ж. Сибирский медицинский журнал. -Т.24.- № 1.- 2009, С.76-76

7. Чернявский А.М. Клиническая оценка эффективности эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных стволовых клеток у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка/ Покушалов Е.А., Кливер Е.Н., Романов А.Б., Ларионов П.М. /Материалы ежегодной сессии Научного центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, 2009. с. 51-51.

8. Чернявский А.М. Отдаленные результаты эндокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных стволовых красного костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца / Покушалов Е.А., Кливер Е.Н., Романов А.Б., Ларионов П.М./ Материалы ежегодной сессии Научного центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, 2009. С. 52-52.

9. Кливер Е.Н. Отдаленные результаты эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции клеток костного мозга больных ишемической болезнью сердца с нормальной фракцией выброса левого желудочка/ Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н., Ларионов П.М.// Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии», Кемерово 2010. С.136-137.

10. Кливер Е.Н. Отдалённые результаты эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции клеток костного мозга у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка / Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Пятого Всероссийского Съезда трансплантологов, г.Москва. – Том XII. – 8-10 октября 2010г. С 252-253.

11. Кливер Е.Н. Клиническое применение эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции клеток костного мозга у больных ИБС с выраженной дисфункцией левого желудочка / Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н., Ларионов П.М. //Ж.Сибирский медицинский журнал. № 2. Выпуск 1. Том 25, 2010.С. 164-165

12. Кливер Е.Н. Трансэндокардиальная клеточная кардиомиопластика у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда / Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Волков А.М. //Ж. Здравоохранение Кыргызстана №.2,2012 Кыргызская республика, С. 38-41.

13. Кливер Е.Н. Отдаленные результаты имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток красного костного мозга у пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка при ишемической болезни сердца / Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Волков А.М. /XI Евразийский симпозиум «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзозекологического воздействия на внутреннюю среду организма по вопросам фундаментальной и прикладной медицины» г. Чолпон-Ата. Киргизия. 2012, С.91-92

14. Кливер Е.Н. Трансэндокардиальная клеточная кардиомиопластика у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда / Чернявский А.М., Покушалов А.Б., Кливер Е.Э., Волков А.М. //Ж. Хирургия, морфология, лимфология. Т. 9, №.17.2012. Кыргызская республика, С.53-54

15. Romanov A.B. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: A randomized study/ Pokushalov E,

Cherniavskiy A, Kliver E, Karaskov A, Dib N.// Journal of the American College of Cardiology. 2011; Vol. 57 (14 Suppl 1): Abstract E241.60th Annual Scientific Session and Expo ACC. 11, 2 - 5 April 2011, New Orleans.

16. Romanov A. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure/ Pokushalov E, Artemenko S, Larionov P, Terehov I, Kliver E. // European Heart Journal. 2009; Vol. 30 (Suppl 1):504, Abstract P3097. European Society of Cardiology Congress 2009, 29 August - 2 September 2009, Barcelona, Spain.

17. Romanov A. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: A randomized study/ Pokushalov E, Cherniavskiy A, Larionov P, Terekhov I, Kliver E. // European Journal of Heart Failure. 2010; Vol. 9 (Suppl 1): S60-S61, Abstract 404. Heart Failure Congress 2010. 29 May - 1 June 2010, Berlin, Germany.

Соискатель

Е.Н. Кливер