

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-54-66

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА – АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ, ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ КОСТНОГО МОЗГА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО, СЛЕПОГО, ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.В. Комок, Н.С. Буненков, С.А. Белый, В.М. Пизин, В.М. Кондратьев, А.В. Дулаев, А.Е. Кобак, Т.С. Максимова, И.П. Сергиенко, Е.В. Парусова, Л.А. Смирнова, Е.В. Бабенко, Б.В. Афанасьев, А.С. Немков, Г.Г. Хубулава*

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Несмотря на несомненные успехи в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), пока не удастся добиться существенного снижения смертности при данном заболевании. Учитывая это, в настоящий момент повсеместно ведутся работы в отношении исследования новых методик с целью увеличить эффективность уже существующих стандартов. Одной из таких перспективных методик является клеточная/регенеративная терапия аутологичными моноклеарами костного мозга (АМНКМ). Однако несмотря на то что АМНКМ исследуются на протяжении более 10 лет, к настоящему моменту не получено однозначных данных по ряду вопросов. **Цель.** Провести оценку результатов трансплантации АМНКМ при выполнении операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в комбинированном лечении ИБС. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 408 пациентов, поступивших в клинику с 2013-го по 2016 г. для планового хирургического лечения ИБС. В работу включено 117 человек согласно дизайну исследования. Проведена рандомизация в 3 группы: группа 0 – операция АКШ и интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl – контрольная группа, группа 1 – операция АКШ и интрамиокардиальное введение АМНКМ, группа 2 – операция АКШ, интрамиокардиальное и внутривенное введение АМНКМ. Через 12 месяцев выполнена оценка динамики – функционального класса стенокардии напряжения и сердечной недостаточности, ЭхоКГ, speckle tracking (оценка степени деформации миокарда), тредмил-теста, теста с 6-минутной ходьбой, суточного мониторирования ЭКГ, опросников качества жизни, коронарографии. Качественные показатели рассчитаны при помощи критериев Пирсона ( $\chi^2$ ) и Фишера. Количественные показатели – критерии Краскела–Уоллиса и Вилкоксона. Для выявления определенных факторов тяжести и исследования однородности данных – факторный анализ. Для исследования ведущих характеристик, определяющих дифференцировку между группами, проведен дискриминантный анализ. Для анализа дисперсии с учетом различных факторов использовали модель дисперсионного анализа для зависимых выборок – Repeated Measures ANOVA. **Результаты.** В группах наблюдения повсеместно отмечено улучшение как систолической, так и диастолической функции миокарда. Тест с 6-минутной ходьбой показал статистически значимый прирост в группах 1 и 2 по сравнению с контролем: группа 0 –  $315,06 \pm 17,6$  ( $433,54 \pm 20,6$ ), группа 1 –  $319,8 \pm 24,5$  ( $524,4 \pm 28,7$ ), группа 2 –  $329,9 \pm 25,3$  ( $452,7 \pm 29,7$ ) метра. Отмечено значимое уменьшение функционального класса стенокардии напряжения в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной группой. Процент функционирующих коронарных шунтов через 12 месяцев наблюдения составил 87,6% в группе 0, в группах 1 и 2 это соотношение составило 96,2% и 97,3% соответственно. Выявлены предикторы общей эффективности: курение, исходная диастолическая дисфункция миокарда, фракция выброса левого желудочка. **Заключение.** Трансплантация АМНКМ в дополнение к хирургическому лечению ИБС позволяет улучшить сократительную способность миокарда, увеличить толерантность к физическим нагрузкам, увеличить продолжительность функционирования коронарных шунтов в срок

**Для корреспонденции:** Комок Владимир Владимирович. Адрес: 196084, Санкт-Петербург, ул. Смоленская, д. 1, кв. 38. Тел. (904) 632-19-00. E-mail: vladimir\_komok@mail.ru

**For correspondence:** Komok Vladimir Vladimirovich. Address: 1-38, Smolenskaya str., St. Petersburg, 196084, Russian Federation. Tel. (904) 632-19-00. E-mail: vladimir\_komok@mail.ru

наблюдения 12 месяцев. Проведенное исследование показало необходимость проведения этапных аналитических расчетов с целью возможной коррекции дальнейшего выполнения работы.

*Ключевые слова:* клиническое исследование, аортокоронарное шунтирование, реваскуляризация, реперфузионное повреждение, ишемическая болезнь сердца, speckle tracking, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность, аутологичные мононуклеары костного мозга, интрамиокардиальное введение.

## EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF COMBINED TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE – CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING, TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS: A RANDOMIZED, BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

*V.V. Komok, N.S. Bunenkov, S.A. Belyi, V.M. Pizin, V.M. Kondratev, A.V. Dulaev, A.E. Kobak, T.S. Maksimova, I.P. Sergienko, E.V. Parusova, L.A. Smirnova, E.V. Babenko, B.V. Afanasev, A.S. Nemkov, G.G. Khubulava*

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

**Introduction.** Despite the undoubted success in treating patients with coronary heart disease (CHD), it is not yet possible to achieve a significant reduction in mortality in this disease. Taking this in account, at present, studies is being done everywhere on the search of new methods in order to increase the efficiency of existing standards. One of such promising techniques is cellular/regenerative therapy with autologous bone marrow mononuclear cells (AMNCM). However, despite the fact, that AMNCMs have been studied for more than 10 years, clear data, on a number of questions, have not been received, yet. **Aim:** to evaluate the results of AMNCM transplantation during the performance of aorto-coronary bypass surgery (CABG) in the combined treatment of coronary artery disease. **Materials and methods.** The data of 408 patients, admitted to the clinic from 2013 to 2016 years, for planned surgical treatment of coronary artery disease were analyzed. In work enrolled 117 patients, according to the design of the study. Patients were randomized in 3 groups: group 0 – CABG operation and intramyocardial injection of 0.9% NaCl solution, group 1 – CABG operation and intramyocardial injection of AMNCM, group 2 – CABG operation and intramyocardial and intragraft injection of AMNCM. After 12 months an assessment of the dynamic was made – functional class of angina pectoris and heart failure, echocardiography, speckle tracking, treadmill test, 6-minute walk test, daily ECG monitoring, quality of life questionnaires, coronary angiography. Qualitative indicators were calculated using Pearson ( $\chi^2$ ), and Fisher criteria. Quantitative indicators were calculated using criteria Kruskal–Wallis and Wilcoxon. A factor analysis to identify certain severity factors and study data homogeneity was applied. To study the leading characteristics that determine the differentiation between groups, discriminant analysis was chosen. For analysis of variance, taking into account various factors, the model of variance for dependent samples Repeated Measures ANOVA was used. **Results.** In the observation groups, improvement in both systolic and diastolic myocardial function was universally noted. Test with a 6-minute walk showed a statistically significant increase in groups 1 and 2 as compared with the control: group 0 –  $315,06 \pm 17,6$  ( $433,54 \pm 20,6$ ), group 1 –  $319,8 \pm 24,5$  ( $524,4 \pm 28,7$ ), group 2 –  $329,9 \pm 25,3$  ( $452,7 \pm 29,7$ ) meters. A significant decrease in the functional class of angina pectoris in groups 1 and 2 as compared with the control group. The percentage of functioning coronary shunts after 12 months of follow-up was 87,6% in group 0, in groups 1 and 2 this ratio was 96,2% and 97,3% respectively. Predictors of overall effectiveness were identified: smoking, initial diastolic myocardial dysfunction, ejection fraction of the left ventricle. **Conclusion.** AMNCM transplantation, in addition to the surgical treatment of coronary heart disease, can improve myocardial contractility, increase exercise tolerance, and increase the duration of functioning of coronary shunts at the follow-up period of 12 months. The study showed the need for stage-by-stage analytical calculations with the aim of possible correction of further work.

*Key words:* clinical trial, coronary artery bypass grafting, revascularization, reperfusion injury, ischemic heart disease, speckle tracking, diastolic myocardial dysfunction, diastolic heart failure, bone marrow stem cells, intramyocardial injection.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ГНИЦ профилактической медицины, 10 миллионов трудоспособного населения России страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), более трети из них имеют стабильную стенокардию. Экономические потери в результате подобной заболеваемости только за 2016 год превысили 2,7 трлн рублей и составили 3,2% от ВВП стран. В структуре ущерба среди всех болезней системы кровообращения ИБС удерживает первое место (свыше 1 трлн рублей) [1].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни.

Несмотря на несомненные успехи в лечении пациентов с ИБС благодаря современным достижениям рациональной фармакотерапии, разработке и внедрению различных методик восстановления коронарного кровотока – шунтирования, ангиопластики и стентирования коронарных артерий, – пока не удается добиться существенного снижения смертности при данном заболевании.

Согласно статистическим данным, к 2030 году общая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составит около 23,3 млн человек. Для сравнения: в 2002 году этот показатель составил 16,7 млн [2].

The American Heart Association, в свою очередь, на основе проведенного анализа смертности приводит следующие данные: более 2150 американцев умирают от ССЗ ежедневно, при этом в среднем 1 летальный исход приходится на каждые 40 секунд. Обращает на себя внимание, что около 155 тыс. человек, которые умерли от данного вида патологии в 2011 году, были в возрасте менее 65 лет [3].

В Российской Федерации ССЗ являются ведущей причиной смерти населения (вклад в общую смертность составляет 57%). И этот показатель в России является одним из самых высоких в мире. Данный вид патологии – наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ.

Учитывая указанные данные, в целях борьбы с возрастными патологиями в конце XX века в экономически развитых странах были запущены инновационные программы, направленные на развитие приоритетных исследований и практических разработок по регенеративной медицине как одной из перспективных методик для улучшения эффективности уже существующих стандартов.

Столь высокий интерес к регенеративной терапии обусловлен тем, что стволовые клетки стимулируют процессы неоангиогенеза. Подобные процедуры

позволяют улучшить перфузию миокарда, степень локальной и глобальной сократимости, препятствуют ремоделированию миокарда и процессам апоптоза клеток [4–10].

В отношении аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга получены те же результаты [11–14].

Однако, несмотря на то что АМНКМ исследуются на протяжении более 10 лет, к настоящему моменту не получено однозначных данных по ряду вопросов: тип клеточного материала, способы трансплантации, объем вводимого клеточного материала, общая безопасность и эффективность.

Указанные вопросы стимулируют исследователей к новым работам [15–16].

В рамках рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования TAMIS (Transplantation of Autologous bone marrow Mononuclear cells in the combined treatment of coronary heart disease), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02059512) была выполнена комплексная оценка безопасности, эффективности и прогнозируемого результата в комбинированном лечении ишемической болезни сердца (ИБС) при сочетании операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и трансплантации АМНКМ у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка в референсных значениях).

Исследование проведено после одобрения этического комитета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (протокол № 147 от 26.02.2013 г.). Работа завершена в рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, грант по теме: «Совершенствование методов хирургического лечения ИБС с применением клеточных технологий. Платформа «Кардиология и ангиология» (115091630053).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период проведения исследования с 2013-го по 2016 год проанализированы данные 408 пациентов, поступивших в клинику НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России для плановой операции АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) и имеющих, по данным ангиографического исследования, 3 и более ветвей стенозированных коронарных артерий. В исследование вошли 117 человек, соответствующих критериям включения: мужчины и женщины от 18 до 80 лет, наличие стенокардии напряжения III–IV функционального класса, подписание информированного добровольного согласия. Критерии исключения: непереносимость гепарина и гидроксиэтилкрахмала (HES), наличие патологии щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), сопутствующая патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет, инфекционные

заболевания, одновременное участие в другом исследовании, отказ пациента от участия в исследовании. Рандомизация выполнена, согласно таблице случайных чисел, в следующие группы: группа 0 (46 человек) – группа контроля – выполнение операции АКШ и интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl; группа 1 (34 человека) – выполнение АКШ и интрамиокардиальное введение АМНКМ. Группа 2 (37 человек) – АКШ, интрамиокардиальное и внутришунтовое введение АМНКМ (рис. 1).

Окончательный объем полученного материала рассчитан на выборке пациентов, составивших 37 в группе 0, в группах 1 и 2 – 25 и 23 соответственно. Остальные пациенты, включенные в исследование, на момент контрольного обследования чувствовали себя удовлетворительно, но по различным причинам объективные данные по их клиническому состоянию получены не были. Они были исключены из окончательного статистического анализа.

Для оценки безопасности, эффективности, прогнозирования результатов трансплантации АМНКМ в сочетании с АКШ в условиях ИК проведен анализ ряда параметров (табл. 1). Анализ динамики указан-

ных переменных выполнен в установленные дизайном исследования сроки.

Исходно пациенты в группах наблюдения по основным параметрам сравнимы (табл. 2).

Базовое обследование пациента для включения в исследование соответствовало стандартному объему (лабораторному, инструментальному) перед операцией АКШ в условиях ИК.

Риск неблагоприятного исхода предстоящего оперативного вмешательства оценивался согласно шкале EuroScore II.

Все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию согласно международным рекомендациям в зависимости от индивидуальной клинической ситуации. Коррекция проводилась по мере необходимости на протяжении периода госпитализации.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате GE Vivid 7 по стандартной методике.

Структурные показатели, полученные в результате исследования, рассчитаны согласно рекомендациям ASE и EAE 2015 [17].

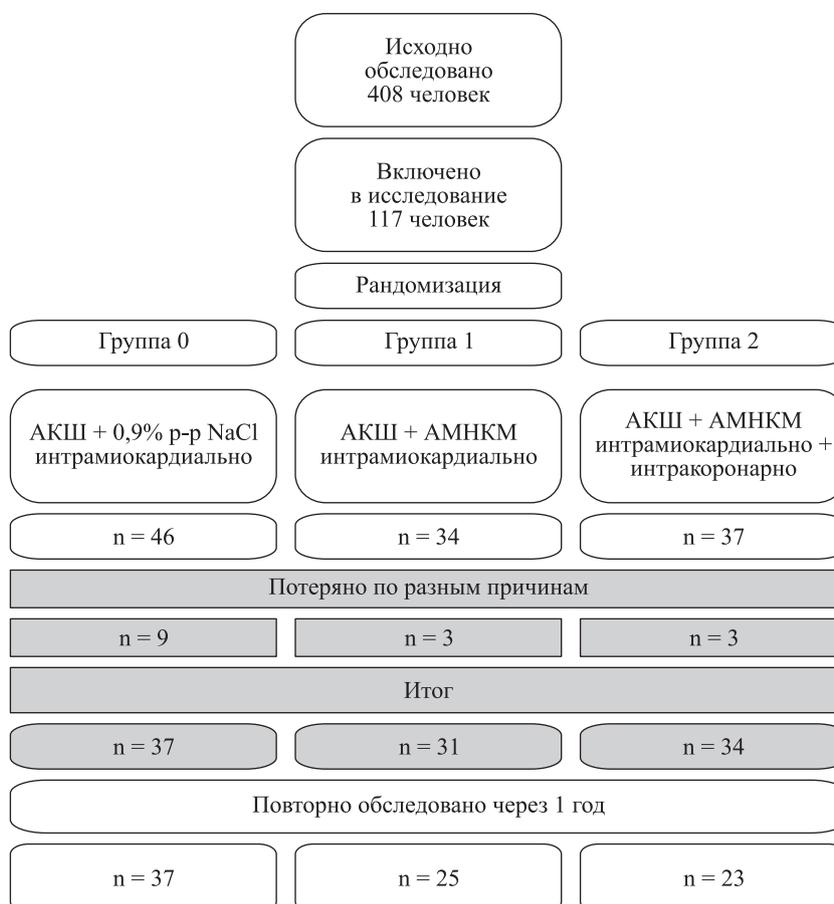


Рис. 1. Дизайн исследования TAMIS (Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease)

Fig. 1. Study design TAMIS (Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease)

Таблица 1

**Разделы клинического исследования**  
**Clinical study sections**

I. Оценка безопасности дополнительной трансплантации АМНКМ	II. Оценка эффективности	III. Прогнозирование результатов лечения (влияние ряда параметров)
1. Оценка риска неблагоприятного исхода предстоящего оперативного вмешательства согласно шкале EuroScore II. 2. Оценка интраоперационных показателей АВС; Hb, Ht, K+ по окончании ИК и по окончании операции. 3. Восстановление сердечного ритма по завершении основного этапа операции (дефибрилляция / самостоятельное восстановление). 4. Время искусственного кровообращения (ИК). 5. Время аноксии. 6. Объем отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода. 7. Уровень КФК МВ, миоглобина, тропонина I в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. 8. Данные ЭхоКГ на 7–14-е сутки послеоперационного периода (оценка сократительной способности миокарда – наличие дополнительных зон гипо-, акинезии по сравнению с исходными данными). 9. Частота послеоперационных осложнений (гидроторакс, гидроперикард, нарушения ритма). 10. Длительность пребывания в реанимационном отделении. 11. Длительность пребывания в стационаре (койко-день).	1. Оценка систолической и диастолической функции миокарда (ЭхоКГ). 2. Оценка данных нагрузочных тестов: тредмил-теста, суточного мониторирования ЭКГ. 3. Оценка данных теста с 6-минутной ходьбой (6MWD). 4. Оценка функционального класса стенокардии напряжения и сердечной недостаточности по NYHA. 5. Оценка качества жизни (Миннесотский опросник, Сизтлский опросник, опросник SF-36). 6. Пройдяемость шунтов через 12 месяцев после проведенного лечения (ангиографическое исследование). 7. Оценка состояния миокарда (до и после лечения) AFI 2D Strain, speckle tracking. 8. Зависимость и продолжительность положительного клинического эффекта от объема введенного клеточного материала.	1. Возраст. 2. Пол. 3. Индекс массы тела. 4. Сахарный диабет. 5. Курение. 6. Семейный анамнез сердечно-сосудистых событий. 7. Длительность анамнеза ИБС. 8. Уровень общего холестерина и его фракций. 9. Уровень лейкоцитоза и СРБ (исходно и динамика снижения в послеоперационном периоде). 10. Уровень креатинина. 11. Наличие/отсутствие экстракардиальной артериопатии. 12. Введение АМНКМ интрамиокардиально или внутрикороноарно. 13. Оценка костного мозга: количество ядросодержащих клеток, CD34+, CD133+.

*Примечание.* АМНКМ – аутологичные мононуклеары костного мозга; АВС – активированное время свертывания; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; КФК МВ – креатинфосфокиназа, МВ-фракция; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СРБ – С-реактивный белок.

*Note.* АМНКМ – autologous bone marrow mononuclear cells; АВС – active clotting time; Hb – hemoglobin; Ht – hematocrit; КФК МВ – creatin phosphokinase, МВ fraction; ИБС – ischemic heart disease; СРБ – C-reactive protein.

Таблица 2

**Базовые характеристики пациентов в группах наблюдения**  
**Basic characteristics of patients in observation groups**

	Группа 0 (n = 37)		Группа 1 (n = 25)		Группа 2 (n = 23)		p
Возраст (лет)	61 ± 8	45–79	61,7 ± 6,8	47–73	59,5 ± 5,4	51–70	0,44
Пол (м/ж)	6/31		4/21		3/20		
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,6 ± 3,59	21,1–34,8	28,05 ± 4,46	22,9–44,8	28,09 ± 3,57	22,5–35,4	0,46
СД	6	16,22%	5	20%	4	17,39%	0,93
ГБ (ст.)							
2	1	2,70%	0	0	0	0	0,52
3	36	97,30%	25	100%	23	100%	
АГ (ст.)							
0	2	5,41%	3	12%	2	8,70%	0,82
1	6	16,22%	5	20%	5	21,74%	
2	14	37,84%	11	44%	7	30,43%	
3	15	40,54%	6	24%	9	39,13%	

	Группа 0 (n = 37)		Группа 1 (n = 25)		Группа 2 (n = 23)		р
Периферическая артериопатия	11	29,73%	4	16%	6	26,09%	0,46
ОИМ до							
1	14	37,84%	17	68%	9	39,13%	0,13
2	4	10,81%	3	12%	6	26,09%	
3	2	5,41%	1	4%	1	4,35%	
Курение	7	18,92%	2	8%	4	17,39%	0,78
Семейный анамнез ССЗ	19	51%	11	44%	10	43,48%	0,78
Дебют ИБС (мес.)	71,9 ± 70,9	6–300	62,9 ± 79,2	5–240	76,9 ± 59,4	6–240	0,11
до 5 лет	23	62,2%	16	64%	12	52,2%	
6–10 лет	8	21,6%	4	16%	8	34,8%	
>10 лет	6	16,2%	5	20%	3	13,04%	
ФК стенокардии напряжения							
3	32	86,49%	23	92%	21	91,30%	0,85
4	3	8,11%	2	8%	1	4,35%	
безболевая	1	2,70%	0	0	1	4,35%	
ФК СН NYHA							
2	29	78,38%	24	96%	21	91,30%	0,24
3	3	8,11%	0	0	0	0	
ОХ (ммоль/л)	4,49 ± 1,08	2,6–6,46	4,5 ± 1,24	3,05–7,69	4,6 ± 1,49	2,3–8,3	0,99
ЛПОНП (ммоль/л)	0,96 ± 0,35	0,41–1,65	0,94 ± 0,5	0,44–1,92	0,77 ± 0,3	0,26–1,34	0,30
ЛПВП (ммоль/л)	2,7 ± 0,89	1,34–4,44	2,58 ± 1,05	1,35–4,4	2,7 ± 1,26	0,76–5,63	0,90
ЛПНП (ммоль/л)	0,98 ± 0,31	0,62–1,73	1,16 ± 0,37	0,65–1,63	1,13 ± 0,29	0,56–1,58	0,20
ТГ (ммоль/л)	2,04 ± 0,68	0,84 ± 3,59	1,69 ± 0,72	0,82–3,35	1,63 ± 0,62	0,57–2,92	0,07
КА	4,07 ± 1,32	2,1–6	3,27 ± 1,9	1,4–7,1	4,5 ± 5,2	1,3–24,4	0,3
Креатинин (мкмоль/л)	0,09 ± 0,02	0,06–0,1	0,09 ± 0,02	0,06–0,15	0,08 ± 0,02	0,06–0,1	0,05
СРБ (мг/л)	5,9 ± 11,07	1–59,3	2,56 ± 1,96	0,7–7,7	5,3 ± 5,38	1–24,4	0,06
СКФ (мл/мин) СКД-ЕРІ	79,89 ± 15,8	49–116	77,6 ± 16,03	42–111	84,2 ± 17,26	49–127	0,05
EuroScoreII	1,3 ± 0,68	0,7–3,6	1,07 ± 0,47	0,55–2,54	1,02 ± 0,4	0,5–1,85	0,24
Нитраты (принимали)	21	56,76%	11	44%	10	43,48%	0,49
Диуретики	5	13,51%	10	40%	3	13,04%	0,07
иАПФ	18	48,65%	9	36%	16	69,57%	0,06
aReAG	5	13,51%	3	12%	4	17,39%	0,86
β-блокаторы	35	94,59%	20	80%	23	100,00%	0,05
антагонисты СА	5	13,51%	6	24%	4	17,39%	0,57
Антиагреганты	18	48,65%	12	48%	9	39,13%	0,75
Статины	27	72,97%	16	64%	15	65,22%	0,7
Антикоагулянты	6	16,22	0	0	2	8,7%	0,1

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; АГ – артериальная гипертензия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; СН – сердечная недостаточность; ОХ – общий холестерин; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; aReAG – антагонисты рецепторов к ангиотензину; антагонисты СА – антагонисты кальциевых каналов.

*Note.* ИМТ – body mass index; СД – diabetes; ГБ – hypertensive disease; АГ – arterial hypertension; ОИМ – acute myocardial infarction; ССЗ – cardiovascular disease; ИБС – angina pectoris; ФК – functional class; СН – heart failure; ОХ – total cholesterol; ЛПОНП – very low density lipoproteins; ЛПВП – high density lipoproteins; ЛПНП – low density lipoproteins; ТГ – triglycerides; КА – atherogenic coefficient; СРБ – C-reactive protein; СКФ – glomerular filtration rate; иАПФ – angiotensin converting enzyme inhibitors; aReAG – angiotensin receptor antagonists; antagonists CA – calcium channels antagonists.

Линейные и объемные показатели левого желудочка ЛЖ рассчитывались с учетом индекса массы тела (ИМТ), то есть учитывались индексы указанных параметров.

Параметры оценки диастолической функции ЛЖ: скорость трансмитрального потока (пик E / пик A) и их соотношение, время замедления пика E (DT), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT).

Дополнительная оценка региональной систолической функции ЛЖ была проведена с помощью приложения автоматического создания функциональных изображений (AFI) на основе функции 2D Strain, осуществляющего расчет деформации ткани миокарда путем отслеживания деформации по двухмерным изображениям. После программной обработки результат был получен в виде 6 секторов (17-сегментная схема), на которой показана максимальная систолическая продольная деформация в условных цветах и числовых значениях, данные о глобальной деформации для каждой проекции и средние значения глобальной деформации для всего ЛЖ. Динамика указанных показателей: исходно при включении пациента в исследование, на 7–14-е сутки послеоперационного периода, через 12 месяцев после проведенного исследования.

Выполнение тредмил-теста было направлено на определение толерантности к физической нагрузке, на выявление клинических и электрокардиографических признаков ишемии миокарда. Пациенту задавалась физическая нагрузка (бегущая дорожка), которая постепенно ступенчато увеличивалась в соответствии с протоколом R. Bruce.

Параллельно регистрировались показатели работы сердца (давление, пульс, электрокардиограмма) и изменения их в зависимости от нагрузки.

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) выполнен по стандартной методике.

Ангиографическое исследование (коронарография) проводилось под местной (S. Lidocaine / S. Novocain 0,5% – 30,0 мл) и внутривенной анестезией (S. Propofol 1% – 200 мл) по методике Сельдингера. Оценка состояния коронарных артерий проводилась в стандартных позициях.

Для оценки тяжести поражения коронарных артерий использовалась шкала SYNTAX Score. На основании суммирования баллов указанной шкалы проведена оценка стратификации риска: группа низкого риска – 0–22 балла, группа промежуточного риска – 23–32 балла, группа высокого риска – >32 баллов.

Оценка параметров качества жизни проведена с использованием специализированных опросников: SF-36, Миннесотский опросник, Сизтлский опросник.

Операция АКШ выполнена согласно стандартной методике в объеме согласно решению Heart Team.

Экسفудия костного мозга производилась в условиях операционной, в положении пациента лежа на спине, под общей анестезией до кожного разреза из грудины, в объеме 140 мл в пакеты для консервации крови «TERUFLEX 450/400» (Terumo). В качестве стабилизатора использовался раствор гепарина 5000 Ед на 100 мл 0,9% раствора NaCl. Таким образом, в одном шприце на 7 мл костного мозга прихо-

дилось 3 мл 0,9% раствора NaCl и 150 Ед гепарина (15 Ед/мл).

Выделение мононуклеарной фракции осуществляли путем осаждения в градиенте плотности гидроксипропилаксидана.

С помощью плазмэкстрактора выполнялось последовательное удаление жировых включений, плазмы, эритроцитов.

Перед трансплантацией осуществлялась дополнительная фильтрация мононуклеарной фракции при помощи стандартной системы для переливания крови и кровозаменителей с нейлоновым жидкостным микрофильтром с минимально возможным диаметром ячейки 200 мкм.

Оценка клеточного состава мононуклеарной фракции производилась с помощью цитофлуориметрии в условиях специализированной лаборатории.

Внутришунтовое введение АМНКМ проводилось после наложения дистальных анастомозов по 5 мл на 1 шунт, экспозиция 15 минут.

Интрамиокардиальная трансплантация осуществлялась трансэпикардially по 0,2 мл на 1 см<sup>2</sup>, 1 мл 5 точек, всего 10 точек в бассейне кровоснабжения левой коронарной артерии от проксимальных до дистальных участков.

Для интрамиокардиального введения как АМНКМ, так и 0,9% раствора NaCl использовался инсулиновый шприц BD Micro-Fine Plus 0,30 mm (30G) × 8 mm.

Полученные данные обработаны с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 7.0). Расчеты произведены с учетом исключения пропусков, которые не учитывались при формировании выводов.

Для определения метода статистической обработки получаемых данных первоначально произведена оценка распределения (нормальное/ненормальное). Методы непараметрической статистики были применены для анализа данных, имеющих распределение, отличное от нормального.

Качественные показатели рассчитаны при помощи критериев Пирсона ( $\chi^2$ ) и Фишера.

Количественные показатели проанализированы критериями Краскела–Уоллиса и Вилкоксона.

Для выявления определенных факторов тяжести и исследования однородности данных – факторный анализ.

Дискриминантный анализ применен для исследования ведущих характеристик, определяющих дифференцировку между группами.

Для анализа дисперсии с учетом различных факторов использовалась модель дисперсионного анализа для зависимых выборок – Repeated Measures ANOVA.

Для оценки статистической достоверности получаемых выводов использовалась величина  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### I. Оценка безопасности дополнительной трансплантации АМНКМ

Трансплантация АМНКМ в сочетании с операцией АКШ в условиях ИК у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью является безопасной методикой [18].

### II. Оценка эффективности

Параметры систолической и диастолической функции миокарда, состояние клапанного аппарата по данным ЭхоКГ через 12 месяцев после проведенного лечения были сопоставимы и не имели статистически достоверных различий.

Схожие данные получены при анализе показателей диастолической функции ЛЖ.

Данные тредмил-теста в динамике имели общую тенденцию к улучшению в группах наблюдения без статистически достоверных различий между груп-

пами наблюдения ( $p = 0,7$ ). Ишемические изменения зарегистрированы в 2 случаях группы 0.

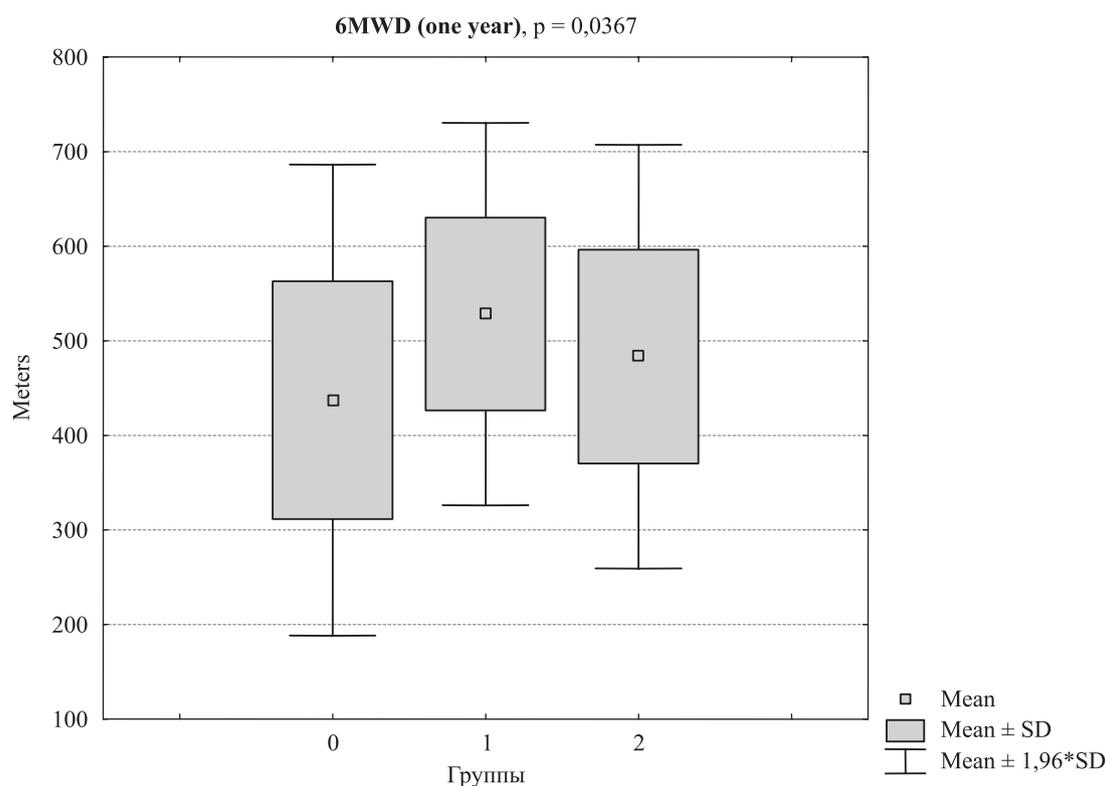
6MWD показал значимую динамику прироста количества пройденных метров в группах 1 и 2 по сравнению с группой 0 ( $p = 0,03$ ) (рис. 2).

При контрольном обследовании данные суточного мониторирования ЭКГ показали наличие ишемических изменений в 2 случаях из группы 0. Нарушений ритма в группах наблюдения отмечено не было.

Функциональные тесты через 12 месяцев отметили II функциональный класс стенокардии напряжения в 8 случаях только в группе 0 ( $p = 0,001$ ).

Рецидив стенокардии напряжения отмечен у 8 пациентов из группы 0. Среднее значение срока рецидива составило  $6,5 \pm 2,9$  (1–11) мес.

Отмечено уменьшение функционального класса сердечной недостаточности (диастолической) в группах наблюдения без значимых различий ( $p = 0,13$ ).



	Исходно		Через 1 год	
Группа 0	$315,06 \pm 17,6$	279,9–350,2	$433,54 \pm 20,6$	392,2–474,9
Группа 1	$319,8 \pm 24,5$	270,8–368,8	$524,4 \pm 28,7$	466,8–581,9
Группа 2	$329,9 \pm 25,3$	279,4–380,5	$452,7 \pm 29,7$	393,3–512,1

Рис. 2. Динамика количества пройденных метров по данным теста с 6-минутной ходьбой (6MWD) в группах наблюдения

\* – ср. знач  $\pm$  St. Dev./интервал

Fig. 2. The dynamic of the number of meters walked according to the 6-minute walk test (6MWD) in the observation groups

\* – Everage value  $\pm$  St. Dev./interval

Улучшение параметров качества жизни в группах наблюдения, по данным опросников SF-36, Сиэтлского и Миннесотского, без значимых различий.

Процент функционирующих коронарных шунтов через 12 месяцев наблюдения составил 87,6% (исходно 113 наложенных шунтов в динамике 99) в группе 0, в группе 1 это соотношение составило 96,2% (79 и 76) и в группе 2 – 97,3% (75 и 73) ( $p = 0,048$ ).

При наличии неработающих коронарных шунтов, регистрации изменений ишемического характера по данным нагрузочных тестов, а также при наличии симптоматики стенокардии напряжения как минимум II функционального класса выполнено стентирование нативных коронарных артерий. В группе 0 – в 5 случаях (13,5%), в группе 1 – в одном случае (4%) ( $p = 0,38$ ).

Показатели speckle tracking не имели достоверных отличий в группах наблюдения в контрольные точки обследования.

### III. Прогнозирование результатов лечения (влияние ряда параметров)

Анализ показал, что курение оказывает значимое влияние на результаты теста 6MWD, а именно на дефицит пройденных метров в группах наблюдения ( $p = 0,048$ ).

Также отмечено влияние исходной ФВ ЛЖ на динамику показателей 6MWD и сочетанное влияние исходной ФВ ЛЖ и давления в легочной артерии на динамику показателей 6MWD.

Клеточный состав полученной моноклеарной фракции не имел статистически достоверных различий в группах наблюдения (табл. 3).

При сравнении методик трансплантации АМНКМ интрамиокардиально и/или внутрикоронарно не было получено статистически достоверных различий между группами.

### ОБСУЖДЕНИЕ

TAMIS (Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease) – это одноцентровое, рандомизированное,

слепое, плацебо контролируемое исследование. Целью исследования было оценить безопасность, эффективность, влияние различных факторов на общий эффект трансплантируемых АМНКМ при хирургическом лечении ИБС. Данная работа была проведена после многолетних исследований в области клеточной/регенеративной медицины. Основой для разработки дизайна послужили ранее выполненные исследования в группах пациентов при лечении хронической ИБС, как изолированно, так и в сочетании с хирургическим лечением (ангиопластика и стентирование, АКШ), а также при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) [19–23].

Положительные результаты получены в отдельной группе наблюдения пациентов с тяжелой систолической СН (дилатационная кардиомиопатия) [24].

Предварительные расчеты указали на необходимую мощность исследования.

Анализ литературных данных указал на ряд параметров, являющихся интегральными для работы подобного типа. В частности, частота встречаемости осложнений при подобных операциях варьирует:  $30 \pm 10\%$ . Согласно

$$n_1 = kn_2, n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\varepsilon - \delta)^2} \left[ \frac{p_1(1 - p_1)}{k} + p_2(1 - p_2) \right]$$

Обозначим через  $n_1$  объем выборки,  $n_2$  – объем выборки в контроле. В тестовой группе наблюдений в  $k = 2/3$  раза больше. Разность тестовой и контрольной частот  $\varepsilon = p_1 - p_2$  [25].

Соответственно, при  $p_1 = 0,2, p_2 = 0,4, \delta = 0,1$ , и получаем  $n_1 = 49,5, n_2 = 33$ . На практике размер контрольной группы равнялся 36, двух тестовых  $25 + 25 = 50$ .

Нулевая гипотеза состоит в том, что частота осложнений в тестовой выборке не превышает частоты в контрольной выборке с пределом эквивалентности  $\delta$ , то есть  $H_0: p_1 < p_2 + \delta$ . Меньше может быть сколько угодно. Альтернативная гипотеза означает, что частота осложнений в тестовой выборке значительно выше контрольной. Соответственно, указанные статистические показатели обладают достоверностью.

Таблица 3

#### Клеточный состав моноклеарной фракции по данным проточной цитофлуориметрии

#### The cell composition of the mononuclear fraction according to flow cytometry

	Группа 1 n = 25		Группа 2 n = 23	
Общий цитоз ( $10^8/л$ )*	20,3 ± 8,9	1–84,5	6,8 ± 3,2	2–12
(%)*	21,04 ± 2,9	16,09–28	20,0 ± 2,7	15–25
CD34+ (%)*	1,16 ± 0,22	0,9–1,57	1,18 ± 0,34	0,8–1,7
CD133+ (%)*	0,4 ± 0,08	0,3–0,5	0,38 ± 1,14	0,2–0,7

\* – ср. знач ± St. Dev./интервал.

\* – Everage value ± St. Dev./interval.

Общие результаты данной работы указали на увеличение эффективности комбинированного лечения ИБС путем сочетания трансплантации АМНКМ и АКШ в условиях ИК. Кроме того, были выявлены общие предикторы неблагоприятного исхода, которые ранее не рассматривались в качестве таковых.

Статистический анализ обозначил отсутствие значимых различий в данных ЭхоКГ, как в отношении систолической, так и в отношении диастолической функции миокарда. Была отмечена общая тенденция к улучшению данных показателей в более значимой степени в группах 1 и 2 без статистически достоверной значимости в сравнении с группой контроля.

В отношении указанных параметров при трансплантации клеточного материала и ранее получали отсутствие значимых различий в сравнении с контрольной группой [26–29].

Учитывая это, в дизайн исследования с целью повышения качества получаемых данных была включена тканевая доплерография (speckle tracking). Метод показал значительное изменение локальной сократительной способности миокарда на 7–14-е сутки (в среднем 10-е сутки) послеоперационного периода. Указанные изменения сопровождались снижением фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ (рис. 3).

Однако проведенный дискриминантный анализ показал отсутствие значимости в указанных изменениях.

Параллельно не было отмечено значимого увеличения маркеров повреждения миокарда (тропо-

нин I, КФК МВ, миоглобин), а данные ЭКГ носили неспецифический характер. Через 12 месяцев при контрольном обследовании speckle tracking ЭхоКГ подтверждала улучшение в зонах реваскуляризации. Статистически достоверных различий в ее параметрах также получено не было.

Данную закономерность связали непосредственно с хирургическим вмешательством в условиях ИК и реперфузией ранее ишемизированных сегментов миокарда (зоны гибернации и станнинга). Различный объем указанных сегментов, особенности индивидуального анатомического строения коронарных артерий, а также различия в хирургической реваскуляризации могли привести к получению незначимых результатов в данных ЭхоКГ.

Этапный анализ получаемых результатов отметил возможность включения диастолической дисфункции ЛЖ как одного из факторов, влияющих на результаты лечения – функциональную состоятельность коронарных шунтов (табл. 4).

При контрольном обследовании в группе 0 диастолическая дисфункция ЛЖ была сохранена в 78,9% случаев, в группе 1 и 2 – в 43,7 и 20% соответственно. При этом у 9 пациентов из 13 с нефункционирующими коронарными шунтами отмечено сохранение диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, то есть у 69,2% ( $p = 0,04$ ).

Итоговые результаты подтвердили влияние диастолической дисфункции левого желудочка на продолжительность функционирования коронарных шунтов вне зависимости от типа операции.

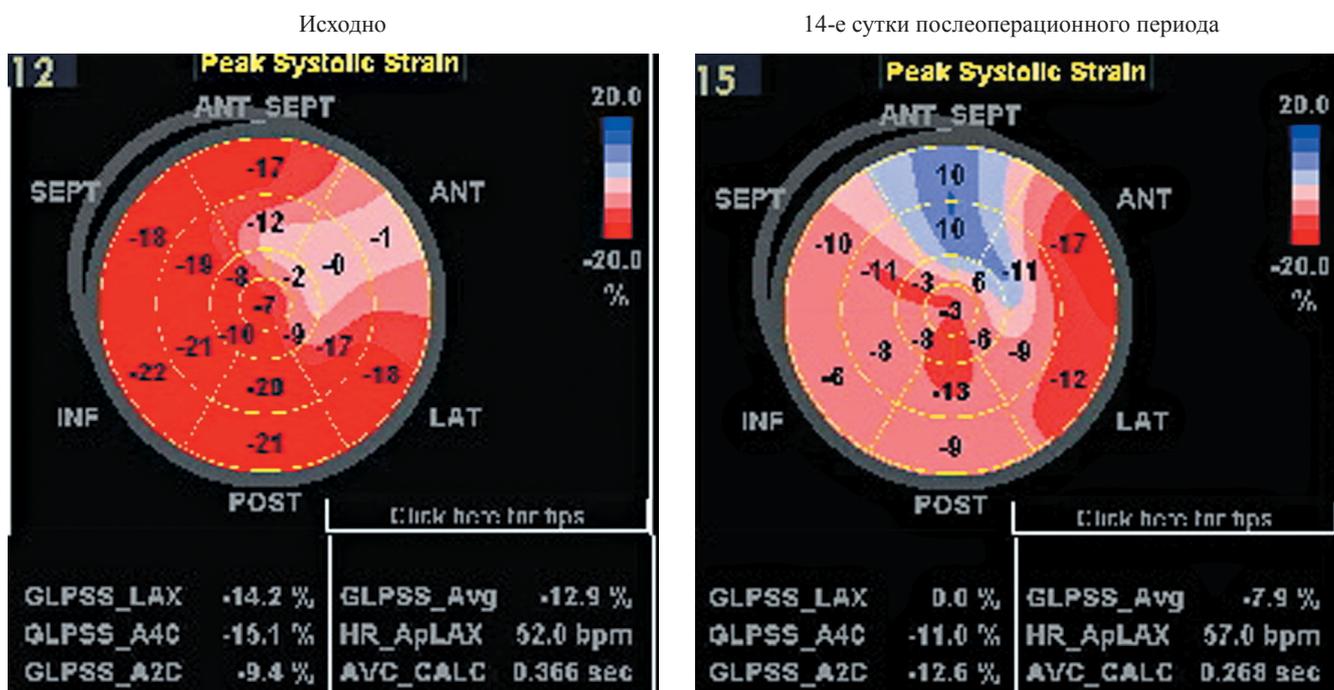


Рис. 3. Динамика speckle tracking ЭхоКГ (исходно и на 14-е сутки послеоперационного периода)

Fig. 3. Dynamic of speckle tracking ECHO CG (initially and on the 14<sup>th</sup> day of the postoperative period)

Таблица 4

**Влияние наличия диастолической дисфункции миокарда по данным ЭхоКГ на функциональную состоятельность коронарных шунтов после операции АКШ**  
**The influence of the presense of the diastolic myocardial dysfunction according to ECHO CG on the functional viability of coronary shunts after CABG surgery**

	Группа 0	Группа 1	Группа 2
Исходное кол-во пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ (n)	19	16	15
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ через 1 год наблюдения (n)	15 (78,9%)	7 (43,7%)	3 (20%)
Кол-во пациентов с нефункционирующими шунтами / при наличии диастолической дисфункции ЛЖ через 1 год наблюдения (n)	10/8	1/0	2/1

В данном случае влияние диастолической дисфункции ЛЖ, по сути, на интегральный показатель – функциональную состоятельность коронарных шунтов – объяснили увеличением эластичности, уменьшением жесткости миокарда, уменьшением количества ишемизированных сегментов, увеличением фракции выброса ЛЖ.

В ранее проведенных исследованиях по использованию АМНКМ указывали на улучшение диастолической функции миокарда [30–31], но ни в одном исследовании не была отмечена взаимосвязь с функциональной состоятельностью коронарных шунтов.

Оценка качества жизни проведена всесторонне с помощью опросников: SF-36, Миннесотский, Ситлский. Основная цель использования всех указанных опросников – получение достоверных и всесторонних результатов. Проведенный статистический анализ не показал значимых различий в группах наблюдения. Результаты связали с возможной ошибкой подобострастия. Данное предположение было сделано, учитывая, что всем пациентам дано указание строго соблюдать предписанные рекомендации (образ жизни, медикаментозная терапия, частота динамического и контрольного обследования) на всех этапах проведения работы. В случае отклонения от данных рекомендаций пациенты предупреждались об исключении из дальнейшего исследования.

Вероятно, для получения адекватных данных в отношении параметров качества жизни необходимо было выделить пациентов, ответивших на терапию (респондеров) и не ответивших (нереспондеров).

Анализ клеточного субстрата и анализ способа введения АМНКМ также не показал статистически достоверных преимуществ. Данные результаты связали с недостаточной выборкой, необходимой для расчета указанных различий. Кроме того, срок наблюдения 12 месяцев, установленный дизайном нашего исследования, был определен как недостаточный для получения информации по значимому различию в эффективности той или иной методики доставки клеточного материала.

Скорее всего, отсутствие статистически достоверных различий в данных, которые ранее подтверждали значимое влияние АМНКМ на общую эффективность

проводимого лечения, связано с небольшой выборкой, не позволяющей выявить малые, но все-таки значимые различия. Кроме того, учитывая проведение данного исследования как рандомизированного, была проведена значимая селективная выборка с целью формирования максимально равнозначных групп. Возможно, при проведении ранее выполненных исследований критерии отбора были мягче. Несмотря на вероятно малую выборку, тем не менее, были получены результаты, ранее не отраженные ни в одном исследовании, что, в свою очередь, имеет более значимые последствия для проведения последующих исследований в данном разделе научной медицины.

## ВЫВОДЫ

Трансплантация АМНКМ в дополнение к операции АКШ позволяет увеличить общую эффективность комбинированного лечения ИБС. В результате проведенного исследования отмечено, что в группах наблюдения с дополнительной трансплантацией указанного вида клеточного материала получена достоверная разница по сравнению с контрольной группой в отношении увеличения толерантности к физическим нагрузкам (6MWD), уменьшения функционального класса стенокардии напряжения, функциональной состоятельности коронарных шунтов. Проведенное исследование показало необходимость проведения этапных аналитических расчетов с целью возможной коррекции дальнейшего выполнения работы.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YA et al.* Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2018; 14 (2): 156–166.
2. *Mathers CD, Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Med.* 2006; 3 (11): 442.

3. *Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS*. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27; 131 (4): 329–322.
4. *Баранов АА, Денисов ИИ, Чучалин АГ*. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 549–550. *Baranov AA, Denisov IN, Chuchalin AG*. Rukovodstvo po pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi. M.: GEOTAR-Media, 2006: 549–550.
5. *Alvares-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM et al*. Fusion of bone marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003; 425: 968–973.
6. *Anversa P, Leri A, Kajstura J*. Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1769–1777.
7. *Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL et al*. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004; 428 (6983): 668–673.
8. *Behbahan IS, Keating A, Gale RP*. Bone Marrow Therapies for Chronic Heart Disease. *Stem Cells*. 2015 Nov; 33 (11): 3212–3227.
9. *Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al*. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 12313–12318.
10. *Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al*. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001; 410: 701–705.
11. *Kaminski A, Steinhoff G*. Current status of intramyocardial bone marrow stem cell transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 20: 119–125.
12. *Patel AN, Geffner L, Vina RF et al*. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005. 130: 1631–1639.
13. *Stamm C, Westphal B, Kleine HD et al*. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003; 361: 45–46.
14. *Zhao Q, Sun Y, Xia L et al*. Randomized study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 1833–1840.
15. *Laguna G, Stefano S, Maroto L et al*. Effect of direct intramyocardial autologous stem cell grafting in the subacute phase after myocardial infarction. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Apr; 59 (2): 259–267. doi: 10.23736/S0021-9509.17.10126-6.
16. *Kurazumi H, Fujita A, Nakamura T*. Short- and long-term outcomes of intramyocardial implantation of autologous bone marrow-derived cells for the treatment of ischaemic heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Mar 1; 24 (3): 329–334. doi: 10.1093/icvts/ivw412.
17. *Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar; 16 (3): 233–270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
18. *Комок ВВ, Буненков НС, Белый СА и др*. Оценка безопасности трансплантации аутологичных мононуклеаров костного мозга в комбинированном лечении ишемической болезни сердца. Результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования (TAMIS). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (2): 112–120. *Комок ВВ, Буненков НС, Белый СА и др*. Otsenka bezopasnosti transplantatsii autologichnykh mononuklearov kostnogo mozga v kombinirovannom lechenii ishemicheskoy bolezni serdtsa. Rezul'taty randomizirovannogo, slepogo, platsebo kontroliruемого issledovaniya (TAMIS). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2019; 21 (2): 112–120. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-112-120>.
19. *Бурнос СН, Немков АС, Белый СА и др*. Фракция выброса и размеры левого желудочка сердца после интракоронарного введения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга у больных ишемической болезнью сердца со сниженной фракцией выброса. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2011; 170 (4): 16–19. *Burnos SN, Nemkov AS, Belyu SA i dr*. Fraktsiya vybrosa i razmery levogo zheludochka serdtsa posle intrakoronarnogo vvedeniya autologichnykh mononuklearykh kletok kostnogo mozga u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa so snizhennoy fraktsiey vybrosa. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2011; 170 (4): 16–19.
20. *Немков АС, Белый СА, Нестерук ЮА и др*. Качество жизни у больных ишемической болезнью сердца после применения клеточной терапии. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2012; 171 (1): 16–20. *Nemkov AS, Belyu SA, Nesteruk YuA i dr*. Kachestvo zhizni u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa posle primeneniya kletochnoy terapii. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2012; 171 (1): 16–20.
21. *Нестерук ЮА, Немков АС, Белый СА*. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13 № 3 (51): 23–30. *Nesteruk YuA, Nemkov AS, Belyu SA*. Otsenka dinamiki krovosnabzheniya i metabolizma miokarda posle intrakoronarnogo vvedeniya autologichnykh mononuklearov kostnogo mozga. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13 № 3 (51): 23–30.
22. *Немков АС, Белый СА, Комок ВВ и др*. Имплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга как первый этап комплексного хирургического лечения ишемической болезни сердца в сочетании с аортокоронарным шунтированием (клиническое многолетнее наблюдение). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2015; 174 (6): 85–88. *Nemkov AS, Belyu SA, Komok VV i dr*. Implantatsiya autologichnykh mononuklearov kostnogo mozga kak pervyy etap kompleksnogo khirurgicheskogo lecheniya ishemicheskoy bolezni serdtsa v sochetanii s aortokoronarnym shuntirovaniem (klinicheskoe

- mnogoletnee nablyudenie). *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2015; 174 (6): 85–88.
23. Nemkov A, Belyu S, Komok V et al. Correction of coronary endothelial dysfunction is a possible accessory mechanism for cellular therapy of the heart. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016. June; 5 (2). P. 33–39.
24. Белый СА, Лукашенко ВИ, Комок ВВ, Хубулава ГГ. Клеточная терапия в комплексном лечении пациента с дилатационной кардиомиопатией. Клиническое наблюдение. *Кардиология*. 2019; 59 (4S). Belyi SA, Lukashenko VI, Komok VV, Khubulava GG. Kletochnaya terapiya v kompleksnom lechenii patsienta s dilatatsionnoy kardiomiopatiey. Klinicheskoe nablyudenie. *Kardiologiya*. 2019; 59 (4S). doi: 10.18087/cardio.2555.
25. Sample Size Calculation in Clinical Research. Eds. Shein Chung Chow. 2008 by Taylor and Francis Group, LLC.
26. Hendriks M, Hensen K, Clijsters C et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation*. 2006; 114: I101e7.
27. Perin EC, Silva GV, Henry TD et al. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am Heart J*. 2011; 161: 1078e87.e3.
28. Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA*. 2012; 307: 1717e26.
29. Perin EC, Silva GV, Zheng Y et al. Randomized, double-blind pilot study of transendocardial injection of autologous aldehyde dehydrogenase-bright stem cells in patients with ischemic heart failure. *Am Heart J*. 2012; 163: 415e21. 21 e1.
30. Schaefer A, Meyer GP, Fuchs M et al. Impact of intracoronary bone marrow cell transfer on diastolic function in patients after acute myocardial infarction: results from the BOOST trial. *European Heart Journal*. 2006; 27: 929–935. doi: 10.1093/eurheartj/ehi817.
31. Yao K, Huang R, Qian J et al. Administration of intracoronary bone marrow mononuclear cells on chronic myocardial infarction improves diastolic function. *Heart*. 2008 Sep; 94 (9): 1147–1153. doi: 10.1136/hrt.2007.137919.

Статья поступила в редакцию 26.08.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 26.08.2019