

На правах рукописи

ПЕТРОСЯН

Андрей Давидович

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСМИОКАРДИАЛЬНОЙ СО₂ ЛАЗЕРНОЙ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С
ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА**

14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, академик РАН

Бокерия Лео Антонович

Официальные оппоненты:

Чарчян Эдуард Рафаэлович – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии. ФГБНУ РНЦХ имени академика Б.В. Петровского.

Ковалев Сергей Алексеевич - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2. Воронежская областная больница № 1.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Защита диссертации состоится «29» января 2021 года в 15-00 часов на заседании Диссертационного совета Д001.015.01 при ФБГУ «НМИЦ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБГУ «НМИЦ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайте www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «28» декабря 2020 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность.

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смертности во всем мире. В 2014 г. от ССЗ умерло более 17 миллионов человек. Из этих случаев смерти свыше 3 миллионов приходится на возрастные группы до 60 лет и в значительной степени могли быть предотвращены. В России от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно умирает более 1 миллиона людей (примерно 700 человек на 100 тыс. населения).

Современные методы лечения ишемической болезни сердца включают в себя консервативную терапию с использованием медикаментозных препаратов, чрескожные (ЧКВ) вмешательства (транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и/или стентирование коронарных артерий) и аортокоронарное шунтирование (АКШ) с применением аппарата искусственного кровообращения или без. Подсчитано, что у 15% - 25% пациентов, которым планируется операция аортокоронарного шунтирования, один и больше значимых артериальных бассейнов реваскуляризировать не удастся в связи с диффузным поражением коронарных артерий. По данным литературы от 1 до 3 % пациентов имеют поражения коронарных артерий, при которых консервативная терапия малоэффективна, а применение каких – либо методов прямой реваскуляризации миокарда технически не представляется возможным.

Поиск альтернативных методов лечения данной категории больных привел к развитию трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации, а затем и в комбинации с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. В 1993 году, на очередном конгрессе сердечно-сосудистых хирургов в

Барселоне трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация официально была признана третьим альтернативным методом реваскуляризации миокарда. В России метод получил признание с 1997 года. Для выполнения перфораций в миокарде во многих исследованиях были использованы самые разнообразные устройства, такие как: электрическая дрель, устройства для выполнения каналов в миокарде, ультразвук, криовоздействие, высокочастотные и радиочастотные воздействия, струя физиологического раствора и лазеры (CO_2 , HeCl , Nd:YAG , Ho:YAG и др.). В клинической практике наиболее широкое применение нашли CO_2 лазер и полупроводниковый Ho:YAG лазер. По результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) безопасности и эффективности ТМЛР в качестве самостоятельного метода лечения данной категории больных, при сравнении с медикаментозной терапии статистически достоверно улучшается качество жизни, функциональный класс стенокардии по Канадской классификации. Также достоверно снижается количество госпитализаций и возврат стенокардии. По данным некоторых РКИ, также улучшается перфузия миокарда. В этих исследованиях использовались как CO_2 лазер, так и полупроводниковый Ho:YAG лазер. Параллельно накапливались данные об эффективности применения стволовых клеток, введенных в миокард.

Предположения о «синергизме» ТМЛР и введении стволовых клеток в миокард позволили провести исследования безопасности и эффективности комбинирования лазерной реваскуляризации миокарда и введения стволовых клеток в миокард. С 2006 года выполнено немало рандомизированных клинических исследований (РКИ) (ASTAMI 2006, REPAIR-AMI 2006, TOPCARE-CHD 2006, BOOST 2009, STAR-heart 2010, FocusHF 2011, SICIPIO 2011, CADUCEUS 2012, POSEIDON 2013)

эффективности и безопасности использования стволовых клеток для лечения ИБС. В этих исследованиях есть различия в виде и концентрации клеток, в методе их доставки. Однако статистически достоверна их эффективность, с улучшением функционального класса стенокардии, качества жизни и т.д. НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ обладает опытом выполнения более 1000 операций ТМЛР – одним из самых больших в России и в мире, в том числе с применением высокомоощного СО₂ лазера, отечественного производства, в комбинации с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. ТМЛР с интрамиокардиальным введением АСККМ выполняются как самостоятельно, так и в дополнение к АКШ. Небольшое количество исследований эффективности комбинирования ТМЛР с интрамиокардиальным введением АСККМ, по данным литературы, говорит об актуальности этой темы. В связи с вышеизложенным, сформулирована цель исследования.

Цель работы.

Оценить результаты выполнения операции трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с применением СО₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга

Задачи.

1. Изучить госпитальные результаты выполнения операций изолированной ТМЛР с введением АСККМ, оценить частоту летальных и не летальных осложнений, определить предикторы их возникновения;
2. Оценить клиническую эффективность операций в отдаленном периоде: выживаемость, частоту реопераций, динамику стенокардии, определить предикторы возникновения этих явлений;
3. Изучить динамику качества жизни по стандартизированным опросникам;

4. Разработать критерии отбора пациентов и протокол для данной операции.

Научная новизна.

Впервые в РФ изучены отдаленные результаты проведения изолированной операции трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с применением CO₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий.

В работе показана положительная динамика клинического статуса пациентов (снижение функционального класса стенокардии напряжения, уменьшение потребности в нитроглицерине пациентов), перенесших операцию ТМЛР с введением АСККМ, устойчивость достигнутых эффектов в течение длительного времени. Также продемонстрирована удовлетворительная безопасность проведения операции с отсутствием летальности в раннем послеоперационном периоде и в отдаленном.

Практическая значимость.

На основании мировых данных и собственного опыта НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, оценена значимость проведения операции ТМЛР с применением CO₂ лазера с интрамиокардиальным введением АСККМ. Выявлено, что пациентам с диффузным поражением коронарных артерий, с вовлечением дистального русла, не являющиеся кандидатами для методов прямой реваскуляризации, с высоким классом стенокардии напряжения, а также отсутствием эффекта на фоне оптимальной медикаментозной (антиангинальной) терапии, возможно проведение данной операции, с удовлетворительной безопасностью, отсутствием летальности и с устойчивым улучшением клинического статуса пациентов в отдаленном периоде.

Положения, выносимые на защиту:

1. Операция ТМЛР с применением CO₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ сопровождается малым числом осложнений и имеет удовлетворительную безопасность. В раннем послеоперационном периоде летальность отсутствовала.
2. В отдаленном периоде после операции ТМЛР с применением CO₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ (4,5 года) отмечается статистически значимое улучшение клинического статуса: значительно снижается функциональный класс стенокардии напряжения, эффект устойчив на протяжении длительного наблюдения ($p < 0,001$). В отдаленном периоде ФВ ЛЖ статистически значимо не изменилась ($p = 0,120$). Выживаемость за время наблюдения 100%. За время наблюдения выявлено 2 случая повторной реваскуляризации, однако в бассейнах коронарных артерий, ранее не имевших гемодинамически значимых стенозов. Повторная реваскуляризация коррелировала с количеством баллов по шкале SYNTAX Score.
3. Отмечается устойчивое улучшение клинического статуса пациентов в отдаленном периоде по данным Сиэтлского опросника стенокардии: статистически значимо изменились шкалы стабильности приступов (SAQ AS) ($p < 0,001$), частоты приступов (SAQ AF) ($p < 0,001$), удовлетворенностью лечением (SAQ TS) ($p = 0,009$) и отношением к болезни (SAQ DP) ($p < 0,001$). По данным Минесотского опросника качества жизни по хронической сердечной недостаточности (MLHF-Q) статистически значимых изменений у этих больных не выявлено ($p = 0,952$).
4. Операция ТМЛР с применением CO₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ показана следующей подгруппе пациентов с ИБС: пациенты с поражением коронарного русла,

которым невозможно проведение прямой реваскуляризации миокарда (АКШ, ЧКВ); у которых сохраняется выраженная клиническая симптоматика заболевания, несмотря на проводимую оптимальную антиангинальную терапию; наличие удовлетворительной сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка не менее 40%); отсутствие другой кардиальной патологии (врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма сердца) требующей хирургической коррекции. Разработан протокол проведения операции: методика воздействия CO₂ лазером и введение АСККМ, включая частоту лазерных каналов и объем вводимых АСККМ в соотношении с площадью поражения миокарда, также особенности подготовки к операции и послеоперационное ведение

Реализация результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и применяются при обследовании и лечении пациентов с диффузным поражением коронарных артерий с вовлечением в атеросклеротический процесс дистального русла в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ. Так же могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров Российской Федерации.

Апробация работы.

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XXII ежегодной сессии в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева 25.05.2018 года, проходящей в рамках 26 Конгресса ASCVTS-2018. Апробация прошла на научной конференции отделения хирургического лечения интерактивной патологии 20.05.2020 года в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 12 работ из них 6 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура диссертации.

Диссертационная работа состоит из 97 страниц машинописного текста, включает в себя введение, 4 главы, обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический список. Работа содержит 9 таблиц, 18 рисунков. Указатель литературы включает 19 отечественных и 115 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 21 пациент с ИБС, диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла, перенесших операцию ТМЛР с применением CO₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ в отделении хирургического лечения интерактивной патологии НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева с 2010 по 2016 год. В исследование вошли 21 пациент с ИБС, тяжелым диффузным поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла, которым была проведена операция ТМЛР в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ в качестве изолированной процедуры с 2010 по 2016 гг., в отделении хирургического лечения интерактивной патологии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Значение, (n = 21)
Пол	
- мужчин, n (%)	18 (90)
- женщин, n (%)	3 (10)
Возраст, лет	55,4 ± 8,6
ИМТ, Ед	30,1 ± 2,9
ССС, класс	3 (3;3)
ХСН по NYHA, класс	3 (3;3)
Перенесенный ИМ, n (%)	12 (60)
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (90)
Периферический атеросклероз, n (%)	12 (60)
Сахарный диабет, n (%)	2 (10)
Курение, n (%)	14 (70)
ХОБЛ, n (%)	1 (5)
Дислипидемия, n (%)	8 (40)
Попытка эндоваскулярной реваскуляризации	6 (30)
КДР, см	5,34 ± 0,54
КСР, см	3,4 (3,2; 3,6)
КДО, мл	125 (117,5; 158,5)
КСО, мл	46,5 (41,5; 55)
ФВ ЛЖ, %	64,5 (60; 67,5)
SYNTAX Score, Ед	45,7 ± 12,4
MLHF-Q, Ед	24 (12; 34)
SAQ PL, Ед	64,5 (40; 74,4)
SAQ AS, Ед	62,5 (50; 80)
SAQ AF, Ед	60 (50; 75)
SAQ TS, Ед	61,9 (54,4; 88,8)
SAQ DP, Ед	33,3 (33; 58)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении значений) или $Me (Q1; Q3)$ при распределении значений отличном от нормального.

Методы

В качестве предоперационной подготовки пациентам была выполнен следующий объем обследований: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, коронароангиография, радионуклидная компьютерная томография (сцинтиграфия) миокарда в покое, лабораторные исследования крови, оценка качества жизни по данным Сиэтлского и Минесотского опросников.

Статистическая обработка.

Исходно определялась нормальность распределения полученных параметров как количественных, так и качественных. Мы использовали одновременно трем критерия: Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W критерий Шапиро-Уилка. Принимали распределение нормальным/отличным от нормального, в случае совпадения одновременно по трем критериям. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Использовались программные пакеты Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA).

Результаты собственных исследований

Непосредственные результаты

Продолжительность операций в нашей группе в среднем составила $1,9 \pm 0,69$ часов. Чаще всего перфорации выполняли в боковую и переднюю стенки, реже в верхушку и заднюю стенку левого желудочка. Медиана объема клеток и их количества составила 3 (3;4) и 91,5 млн. (67; 115) соответственно (таблица 1). Увеличение времени операции не было связано с количеством перфораций (корреляция Спирмена, $r = - 0,09$). Интраоперационно осложнений не наблюдалось.

Таблица 1. Интраоперационные показатели.

Параметр	Значение, (n = 21)
Продолжительность, ч	1,9 ± 0,69
Количество перфораций, Ед	24 ± 5
Частота выполнения перфораций на стенках:	
- боковая, n (%)	19 (95)
- передняя, n (%)	17 (85)
- верхушка, n (%)	12 (60)
- задняя, n (%)	9 (45)
Объем АСККМ, мл	3 (3;4)
Количество АСККМ, млн.	91,5 (67; 115)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении значений) или $Me (Q1; Q3)$ при распределении значений отличном от нормального. АСККМ - аутологичные стволовые клетки костного мозга.

После операции пациенты переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии. В послеоперационном периоде проводился непрерывный мониторинг артериального давления, сатурации, температуры тела, большое значение уделялось данным ЭКГ, а также результатам лабораторных методов исследования - ферменты-маркеры ишемии миокарда (КФК и КФК МВ, Тропонин). По данным ЭКГ признаков ишемии миокарда не выявлено за весь послеоперационный период, проведенный в стационаре.

В раннем послеоперационном периоде наблюдались не летальные осложнения у четырех (20%) пациентов: у трех пациентов — это была дыхательная недостаточность, у одного — сердечная недостаточность. Дыхательную недостаточность рассматривали как осложнение при

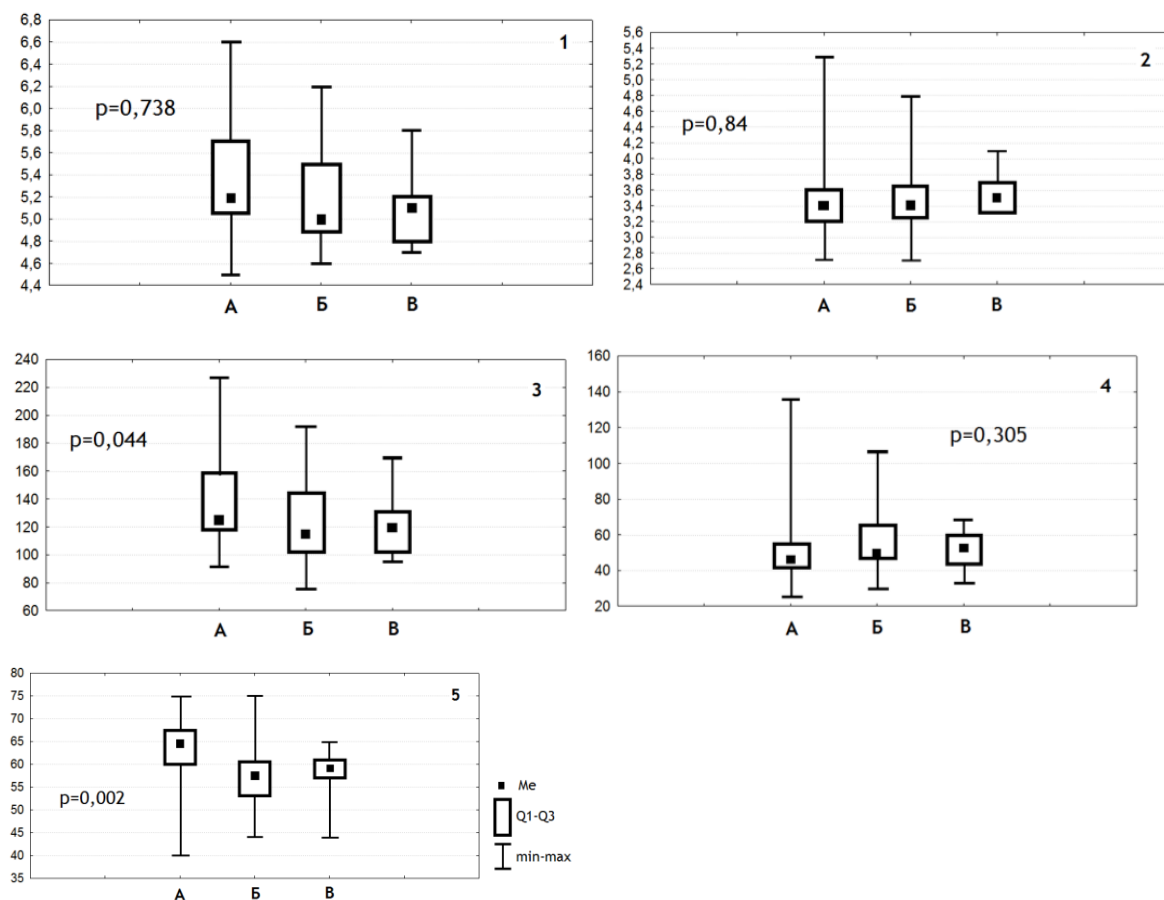
задержке больного на длительной искусственной вентиляции легких более 48 часов. Однако важно отметить, что эти осложнения были курабельными и носили обратимый характер, о чем свидетельствует медиана койко-дней, проведенных пациентами в ОРИТ – 1 (1;1), а средний койко-день, проведенный в стационаре после операции, составил $6,7 \pm 0,7$ соответственно. Какой-либо значимой корреляции с исходно имеющейся патологией дыхательной системы не было выявлено. Значимой корреляции развития любого из перечисленных осложнений с исходными клиническими или интраоперационными параметрами также не было выявлено (таблица 2.).

Таблица 2. Показатели раннего послеоперационного периода

Параметр	Значение, (n = 21)
Койко-дней в ОРИТ	1 (1;1)
Койко-дней после операции до выписки	$6,7 \pm 0,7$
Осложнения:	
- сердечная недостаточность, n	1 (5)
(%)	3 (15)
- дыхательная недостаточность, n (%)	0 (0)
- летальность, n (%)	

После операции отмечалась тенденция к снижению размеров и объемов полостей сердца. В раннем послеоперационном периоде эта динамика все же была незначимая (Рис. 1 – 1, 2, 3, 4).

Рисунок 1. Динамика параметров ЭХО-КГ.



Примечание: 1 – КДР (А – до операции, Б – в первые сутки после операции, В – в день выписки из отделения), 2 – КСР (А – до операции, Б – в первые сутки после операции, В – в день выписки из отделения), 3 – КДО (А – до операции, Б – в первые сутки после операции, В – в день выписки из отделения), 4 – КСО (А – до операции, Б – в первые сутки после операции, В – в день выписки из отделения), 5 – ФВ ЛЖ (А – до операции, Б – в первые сутки после операции, В – в день выписки из отделения).

Отдаленные результаты

Медиана периода наблюдения составила 54 (36;83) месяцев, то есть 4,5 года. Анализ динамики данных ЭХО-КГ, показал отсутствие статистически значимых изменений следующих параметров: КДР ($p=0,967$), КСР ($p=0,204$), КДО ($p=0,852$), КСО ($p=0,125$) ФВ ЛЖ ($p=0,12$).

Медиана значений КДР при выписке из стационара и в отдаленном периоде составила: КДР (см) 5,34($\pm$ 0,54)/5,4($\pm$ 0,53); КСР (см) 3,4 (3,2; 3,6)/3,6 (3,2; 3,8); КДО (мл) 125 (117,5; 158,5)/130 (116,5; 155) КСО (мл) 46,5 (41,5; 55)/51 (41; 66); ФВ ЛЖ 62,5 % (60; 64,5)/61 % (57; 65) соответственно, см. табл. 3.

Таблица 3. Результаты изучаемых инструментальных и клинических параметров у больных после ТМЛР в сочетании с введением АСККМ.

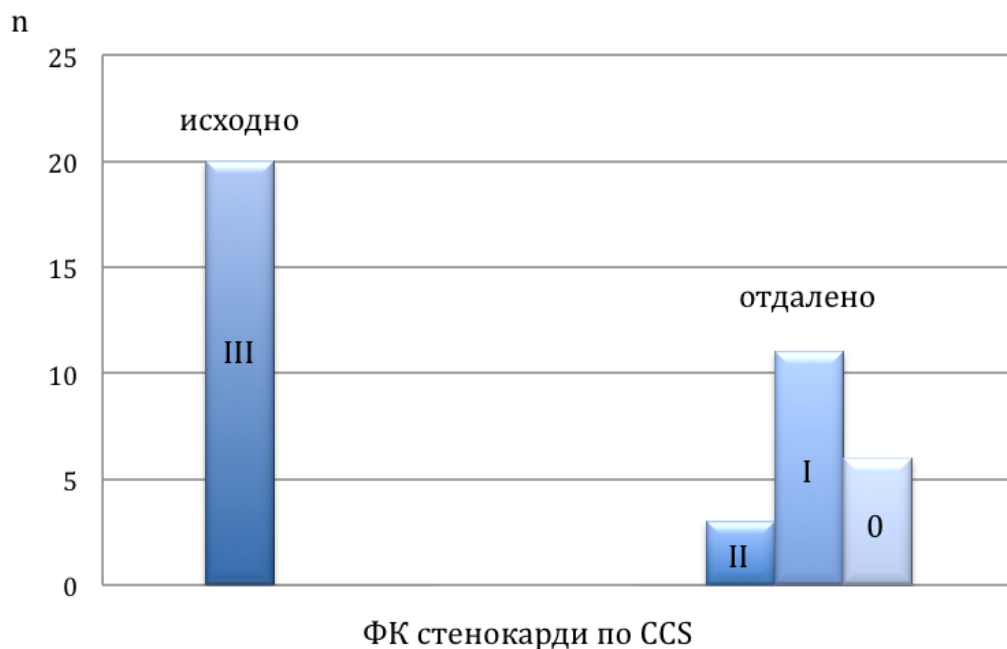
Параметр	Исходно	Отдалено	<i>p</i>
<i>- ЭХО-КГ -</i>			
КДР, см	5,34 $\pm$ 0,54	5,4 $\pm$ 0,53	0,967
КСР, см	3,4 (3,2; 3,6)	3,6 (3,2; 3,8)	0,204
КДО, мл	125 (117,5; 158,5)	130 (116,5; 155)	0,852
КСО, мл	46,5 (41,5; 55)	51 (41; 66)	0,125
ФВ ЛЖ, %	62,5 (60; 64,5)	61 (57; 65)	0,12
<i>- Анализ данных Сиэтлского и Минесотского опросников -</i>			
MLHF-Q	24 (12; 34)	22 (12; 30)	0,952
SAQ PL, ед	64,5 (40; 74,4)	70 (60; 80)	0,181
SAQ AS, ед	62,5 (50; 80)	100 (100; 100)	<0,001
SAQ AF, ед	60 (50; 75)	90 (82; 100)	<0,001
SAQ TS, ед	61,9 (54,4; 88,8)	72 (62,5; 84)	0,009
SAQ DP, ед	33,3 (33; 58)	62,5 (50; 80)	<0,001
<i>Медикаментозная терапия</i>			
Дезагреганты, n (%)	21 (100)	21 (100)	0,987
Бета-блокаторы, n (%)	21 (100)	21 (100)	0,987
Инг АПФ/АРА, n (%)	12 (60)	11 (55)	0,507
Диуретики, n (%)	13 (65)	13 (65)	0,969
БКК, n (%)	4 (20)	3 (15)	0,199
Статины, n (%)	19 (95)	20 (100)	0,214
Нитраты, n (%)	20 (100)	3 (15)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении значений) или Me ($Q1$; $Q3$) при распределении значений отличном от нормального.

Отмечалась интересная динамика по опросникам качества жизни. Данные Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН (MLHF-Q) не выявили статистически значимых изменений у этих больных ($p=0,952$). Однако по результатам Сиэтлского опросника стенокардии (SAQ), статистически значимо изменились шкалы стабильности приступов (SAQ AS) ($p<0,001$), частоты приступов (SAQ AF) ($p<0,001$), удовлетворенностью лечением (SAQ TS) ($p=0,009$) и отношением к болезни (SAQ DP) ($p<0,001$). Без значимой динамики оказалась шкала ограничений физических нагрузок (SAQ PL) ($p=0,181$) см. табл. 3.

Лекарственная терапия практически не изменилась, основные группы препаратов пациенты принимали как исходно, так и продолжили регулярно принимать. Статистически значимо уменьшилось потребление нитратов: всего 3 пациентов в отдаленном периоде принимали данную группу препаратов. см. табл. 3. Также выраженная положительная динамика отмечалась и по классам стенокардии (см. рис. 1). Исходно у всех пациентов отмечалась стенокардия III ФК, в отдаленном периоде - у 3 пациентов II ФК, у 11 – I ФК, у 6 пациентов – не было стенокардии.

Рисунок 1. Представлено распределение по классам стенокардии напряжения (классификация CCS) исходно и в отдаленном периоде у больных после ТМЛР в сочетании с введением АСККМ.



Не менее интересная картина наблюдается по данным проведенной радионуклидной компьютерной томографии, проведенной пациентом в динамике. Как видно в таблице №4, отмечается тенденция к улучшению регионарной перфузии миокарда в зонах, где по исходным данным имелаась ишемия миокарда. В случаях с некоторыми пациентами, эти изменения особенно значимы рис. 1,2. Однако полученные математические данные статистически значимо не подтвердились, вероятнее всего небольшой выборкой пациентов.

Рис. 1 Сцинтиграфия миокарда в покое и с нагрузкой

«А» - до операции, «В» – через 1,6 года

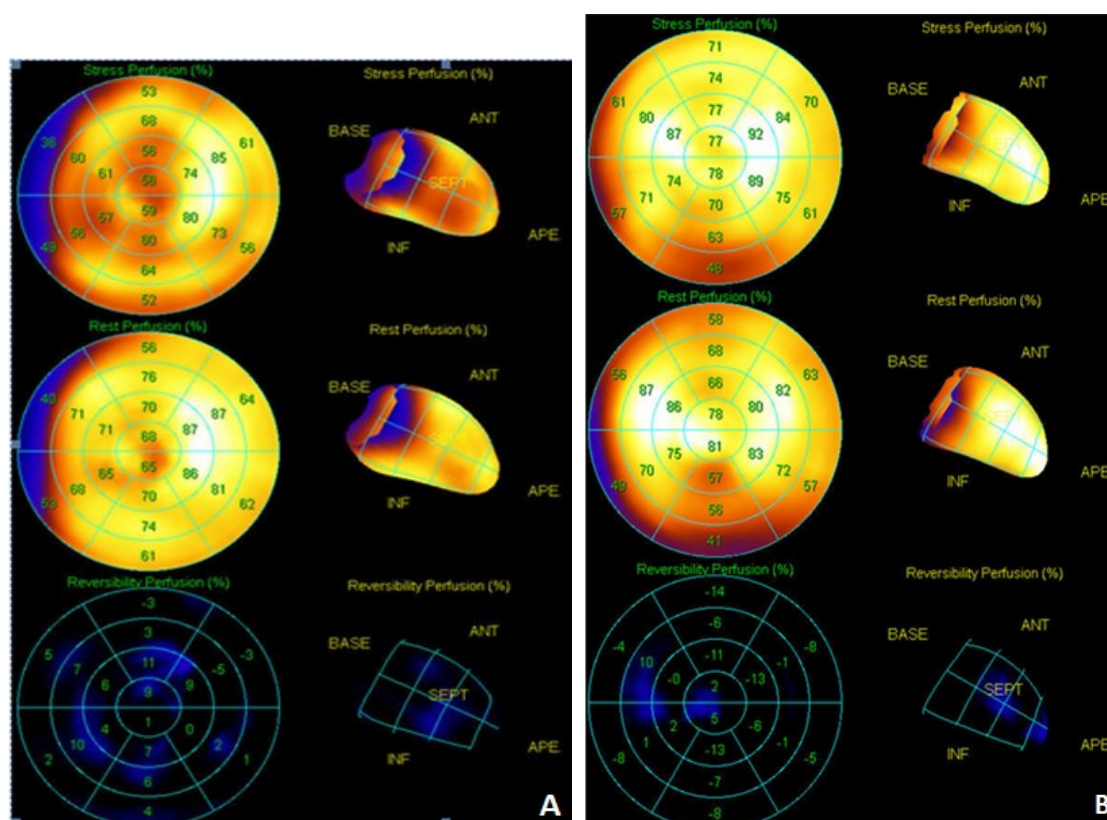


Таблица № 4

Параметр	Значения исходно	Значения в отделенном периоде	Статистическая значимость (p)
SRS	6 (5;13)	7 (5;9)	0,092
SR (%)	8 (6;15)	6 (5;9)	0,256
SSS	18 (12;22)	17 (14;20)	0,362
SS (%)	20 (16;28)	19 (16;22)	0,614
SDS	11 (6;8)	10 (8;11)	0,055
SD (%)	12 (9;13)	10 (7;13)	0,073
Rest extent	2 (2;3)	2 (2;3)	0,771
Stress extent	24 (19;28)	22 (18;26)	0,358
Rest TPD	3 (3;4)	4 (3;4)	0,985
Stress TPD	19 (17;27)	18 (17;26)	0,054

Примечание: индекс нарушения перфузии в покое (Summary Rest Score – SRS), индекс нарушения перфузии при нагрузке (Summary Stress Score – SSS), индекс стрессиндуцированного нарушения перфузии (Summary Difference Score – SDS), представляющий собой разность между суммарными индексами нарушения перфузии на фоне нагрузочной пробы и в покое

Кроме того, в исследуемой группе были изучены клинические исходы, такие как: летальность, повторный ИМ, повторная реваскуляризация миокарда, ОНМК.

Таблица 5. Частота серьезных нежелательных кардиальных событий в отдаленном периоде у больных после ТМЛР в сочетании с введением АСККМ.

Событие	Частота
Летальность, %	0
ИМ, %	0
Повторная реваскуляризация, %	10
ОНМК, %	0

Так, летальность в отдаленном периоде отсутствовала, как и повторные ОИМ и ОНМК. Однако в 2х случаях понадобилась повторная реваскуляризация. Важно отметить, что реваскуляризация проводилась в бассейнах коронарных артерий, в которых вмешательство не проводилось.

В ходе регрессионного анализа среди всех клинических и инструментальных параметров был выявлен лишь один показатель - SYNTAX score, который с высоким уровнем статистической значимости был связан с исходом «повторная реваскуляризация», см. табл. 6.

Таблица 6. Результаты регрессионного анализа связи клинических параметров с исходов повторной реваскуляризации

Параметр	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	t	p
SYNTAX score	0,665	0,181	3,663	0,005
Пол	-0,506	0,248	-2,036	0,072
Время операции	-0,291	0,189	-1,530	0,161
Кол-во перфораций	-0,219	0,250	-0,682	0,519
Возраст	-0,171	0,253	-0,622	0,549
ФВ до операции	-0,157	0,238	-0,557	0,591
Вес	-0,064	0,251	-0,255	0,804
Кол-во АСККМ	0,046	0,214	0,26	0,834
<i>и др.</i>				

Примечание: Adjusted $R^2=0,47$, $p < 0,05$.

Таким образом, антропометрические показатели, пол, а также отличия в количестве перфораций, АСККМ и продолжительности операции не влияли на клинический исход.

Выводы

1. Операция ТМЛР с применением CO_2 лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ сопровождается малым числом осложнений и имеет удовлетворительную безопасность. В раннем послеоперационном периоде летальность отсутствовала.
2. В отдаленном периоде после операции ТМЛР с применением CO_2 лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ (4,5 года) отмечается статистически значимое улучшение клинического статуса: значительно снижается функциональный класс стенокардии напряжения, эффект устойчив на протяжении длительного наблюдения ($p < 0,001$). В отдаленном периоде ФВ ЛЖ статистически значимо не изменилась

($p=0,120$). Выживаемость за время наблюдения 100%. За время наблюдения выявлено 2 случая повторной реваскуляризации, однако в бассейнах коронарных артерий, ранее не имевших гемодинамически значимых стенозов. Повторная реваскуляризация коррелировала с количеством баллов по шкале SYNTAX Score.

3. Отмечается устойчивое улучшение клинического статуса пациентов в отдаленном периоде по данным Сиэтлского опросника стенокардии: статистически значимо изменились шкалы стабильности приступов (SAQ AS) ($p<0,001$), частоты приступов (SAQ AF) ($p<0,001$), удовлетворенностью лечением (SAQ TS) ($p=0,009$) и отношением к болезни (SAQ DP) ($p<0,001$). По данным Минесотского опросника качества жизни по хронической сердечной недостаточности (MLHF-Q) статистически значимых изменений у этих больных не выявлено ($p=0,952$).

4. Операция ТМЛР с применением CO₂ лазера в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ показана следующей подгруппе пациентов с ИБС: пациенты с поражением коронарного русла, которым невозможно проведение прямой реваскуляризации миокарда (АКШ, ЧКВ); у которых сохраняется выраженная клиническая симптоматика заболевания, несмотря на проводимую оптимальную антиангинальную терапию; наличие удовлетворительной сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка не менее 40%); отсутствие другой кардиальной патологии (врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма сердца) требующей хирургической коррекции. Разработан протокол проведения операции: методика воздействия CO₂ лазером и введение АСККМ, включая частоту лазерных каналов и объем вводимых АСККМ в соотношении с площадью поражения миокарда, также особенности

подготовки к операции и послеоперационное ведение.

Практические рекомендации

1. При рассмотрении пациентов на проведение операции ТМЛР с использованием CO₂ лазера, в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ важными критериями являются: сократительная способность миокарда ЛЖ, наличие жизнеспособного миокарда в целевой зоне
2. Проведение операции ТМЛР с использованием CO₂ лазера, в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ воздействие лазером следует в условиях комбинированной анестезии в том числе высокой грудной эпидуральной анестезии (ВГЭА)
3. Операцию ТМЛР с использованием CO₂ лазера, в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ рекомендуется проводить с профилактикой нарушений ритма сердца (введение амиодарона 150 мг перед основным этапом).
4. При проведении операции ТМЛР с использованием CO₂ лазера, в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ воздействие лазером следует проводить в целевой зоне частотой не более 1 воздействия на 1 см².
5. При введении раствора АСККМ в миокард нужно учитывать эффект гидросепарации волокон, в связи с чем, рекомендуется введение в соотношении с ранее сформированными каналами одна инъекция к одному каналу, а также 200 мкл за одну инъекцию

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бокерия Л.А., Петросян А.Д. Трансмиокардиальная CO₂ лазерная реваскуляризация в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2017; 18 (3): 368-379.

2. Бокерия Л.А., Петросян А.Д. Применение методов непрямой реваскуляризации миокарда. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2017; 18 (5): 433-445
3. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Petrosyan A.D., Shwartz V.A., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B., Immediate effects of isolated transmyocardial laser revascularization procedures combined with intramyocardial injection of autologous bone marrow stem cells in patients with terminal stage of coronary artery disease. Russian Open Medical Journal 2017;2 :e 0205.
4. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Непосредственные результаты операции трансмиокардиальной CO₂ лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2016; 17 (6): 235
5. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Сигаев И.Ю., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Старостин М.В. 20 летний опыт применения ТМЛР с использованием CO₂ лазера. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2016; 17 (3): 52.
6. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Макаренко В.Н., Александрова С.А., Березницкий В.С. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2016; 17 (3): 52а.
7. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Макаренко В.Н., Александрова С.А., Березницкий В.С. Оценка перфузии миокарда по данным стресс магнитно-резонансной томографии у пациентов с ИБС до и после операции ТМЛР в сочетании с введением стволовых: клеток костного мозга. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2014; 15 (3): 35.
8. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Базарсадаева Т.С., Волковская И.В., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Еремеева М.В.

Возможности применения гольмиего и CO₂ лазеров для выполнения ТМЛР в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных: стволовых клеток костного мозга. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2014; 15 (3): 35.

9. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ален Л., Ланиган Р.П., С.С. Бабешко, Петросян А.Д. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда в сочетании с введением стволовых клеток костного мозга. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2011; 12 (6): 60.

10. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Глушко Л.А., Зубко А.В. Отдаленные результаты операции трансмиокардиальной CO₂ лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2017; 18 (6): 64.

11. Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, А.Д. Петросян, В.А. Шварц, С.А. Донаканян, М.Б. Биниашвили, Сокольская М.А. Long-term results of isolated transmyocardial laser revascularization in combination with the intramyocardial autologous bone marrow stem cells injection. Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2019 Lasers in Medical Science <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02925-y>

12. Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, А.Д. Петросян, В.А. Шварц, С.А. Донаканян, М.Б. Биниашвили, Л.А. Глушко, А.В. Зубко. Рандомизированное открытое одноцентровое сравнительное клиническое исследование альтернативных стратегий хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца при невозможности полной реваскуляризации миокарда. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно - сосудистые заболевания». 2018; 19 (4): 495-502 DOI: <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2018-19-4-495-502>