

На правах рукописи

ДОНАКАНЯН СЕРГЕЙ АГВАНОВИЧ

**АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
КОРОНАРНОГО РУСЛА**

(14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

МОСКВА

2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, академик РАН
доктор медицинских наук, член-корр. РАН

Бокерия Леонид Антонович
Бокерия Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Хубулава Геннадий Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий 1 кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова МО РФ (по специальности 14.01.26 – «серечно-сосудистая хирургия»).

Ковалев Сергей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель кардиохирургического центра, заведующий отделением кардиохирургии №2 БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» (по специальности 14.01.26 – «серечно - сосудистая хирургия»).

Чарчян Эдуард Рафаэлович - доктор медицинских наук, профессор, член - корреспондент РАН, заведующий отделением реконструктивно - восстановительной серечно - сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (по специальности 14.01.26 – «серечно - сосудистая хирургия»).

Ведущая организация:

ГБУЗ «Научно - исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «10» апреля 2020 г. в «14-00» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «Национальный медико-исследовательский Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан « 09» марта 2020 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

Введение

Актуальность проблемы

Изучение результатов экспериментальных исследований свидетельствуют, о способности клеток костного мозга индуцировать мио и ангиогенез, способствовать восстановлению поврежденного сегмента миокарда, что в последующем приводит к улучшению функции сердца. Высокой способностью к дифференциации обладают мультипотентные зрелые стволовые клетки костного мозга. Так же имеются клинические сообщения, в которых при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в инфарктную зону (в зону рубца) вводилась моноклеарная фракция аутологичных стволовых клеток костного мозга, что в дальнейшем показало улучшение функциональных характеристик сердца и улучшило кровоснабжение миокарда. В современной медицине, значительно продвинулись в изучении механизмов развития и распределения, введенных в миокард стволовых клеток, изучены и определены методы получения и выделения необходимой фракции клеток из пунктата костного мозга. При этом до сих пор проходят активные дискуссии по решению проблемы самого эффективного и безопасного способа доставки клеток в миокард, какие именно клетки наиболее эффективны для улучшения реваскуляризации миокарда. Приходя к заключению, можно сказать, что, применение стволовых клеток для лечения последствий инфаркта миокарда перспективное, новое, и не смотря на большую активность в этом направлении остается малоизученным методом лечения ИБС.

Нельзя не сказать о том что, в мире мало сообщений по одномоментному применению лазерных систем в сочетании с введением АСККМ при коррекции нарушения перфузии миокарда, и большей части они экспериментального характера; а в Отечественных публикациях

практически отсутствуют. Исходя из сказанного, крайне актуальным для научного, полноценного обоснования, экспертной обоснованной оценки показателей и выявление возможностей дальнейшего клинического внедрения сочетанного использования двух методов лечения пациентов с периферическим поражением сосудов сердца - трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с имплантацией АСККМ в хирургию ишемической болезни сердца. Вышесказанное явилось основным для выполнения данной научной работы и предопределило его цель и задачи.

Цель: Улучшение качества жизни больных хронической ишемической болезнью сердца с многососудистым и периферическим поражением коронарного русла с помощью сочетанного использования трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации и введения АСККМ.

Для достижения указанной цели были сформулированы **задачи:**

1. Обосновать научными методами использование метода одномоментной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации и трансплантации аутологичных стволовых клеток у больных хронической ишемической болезнью сердца с периферическим поражением коронарного русла.
2. Провести оценку клинической эффективности и безопасности применения новой технологии к лечению пациентов с дистальным поражением коронарного русла путем анализа основных клинических показателей в раннем послеоперационном периоде.
3. Изучить отдаленные результаты основных показателей гемодинамики сердца и качества жизни пациентов после применения сочетанной методики трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации и имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга.

4. Определить показания для включения и исключения пациентов при выполнении трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с имплантацией моноклеарной фракции стволовых клеток.
5. Разработать клинический подход и технику хирургического лечения больных с многососудистым и периферическим поражением коронарного русла по новой технологии.
6. Оценить уровень перфузии миокарда на основании проведенных инструментальных методов обследования после выполнения процедуры трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с имплантацией моноклеарной фракции стволовых клеток.

Научная новизна исследования

1. Впервые в Российской Федерации сформулированы основные научные принципы современного применения методики трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга, в том числе в сочетании с частичным аортокоронарным шунтированием, что позволило применить этот метод в научно-клинической практике и разработать принципиальные рекомендации по его использованию в лечении пациентов с множественным, диффузным, поражением коронарных артерий, входящих в группу высокого риска по неблагоприятному исходу при стандартном аортокоронарном шунтировании.
2. По комплексу клинических параметров оценена и подтверждена эффективность неоваскуляризации с применением методик АКШ и ТМЛР в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции стволовых клеток аутологичного костного мозга.
3. Впервые в России изучены клинические результаты различного уровня воздействия и проведено научное обоснование технических параметров

представленной технологии трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга: в частности, оптимальные значения показателей импульсного режима лазерного воздействия, количественные параметры клеточной терапии. Применение предлагаемых диапазонов значений в рамках используемого подхода обеспечивает оптимальные условия минимального повреждения тканей при выполнении не прямой реваскуляризации миокарда, что впервые подтверждается клинико-функциональными показателями групп пациентов.

4. Впервые в клинической практике Российской Федерации продемонстрирован клинический результат лечения пациентов с дистальным поражением коронарных артерий, с помощью технологии позволяющей выполнить более эффективную реваскуляризацию миокарда.
5. На основании полученных данных выявлено, что предложенная технология для лечения больных хронической ишемической болезнью сердца с дистальным поражением артерий при помощи ТМЛР и введения АСККМ, не вызывает изменений в миокарде как при инфаркте, увеличивает показатели перфузии сегментарную сократимость и фракцию выброса левого желудочка в отдаленном периоде.
6. Впервые в России было проведено научно-обоснованное наблюдение за пациентами из группы многососудистого поражения коронарных артерий, в том числе с проявлениями МФА, на основании которого установлено статистически достоверное положительное влияние используемого комплексного лечебного подхода на состояние этой группы больных в отдаленном периоде, оцененное как по клинико-

лабораторным параметрам, так и по показателям качества жизни и степени адаптации этих пациентов.

Практическая значимость

1. Впервые в Российской Федерации предложен безопасный, оригинальный способ непрямой реваскуляризации миокарда с взаимно стимулирующим эффектом – трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда и имплантации стволовых клеток для лечения больных хронической ишемической болезнью сердца, МФА и сочетанной мультиорганной патологией.
2. На основании проведенного исследования был разработан клинический протокол хирургического этапа лечения, отработаны параметры лазерного импульса и имплантации клеточного материала, которые рекомендованы в рамках разработанного способа лечения данной группы больных.
3. Показана безопасность и клиническая эффективность предложенного комбинированного метода лечения больных с дистальным поражением коронарных сосудов группы высокого риска по неблагоприятному исходу.
4. Сформулированы критерии отбора пациентов для использования альтернативных методов хирургического лечения пациентов с периферическим и диффузным поражением коронарных артерий, на основании которых были разработаны клинические критерии включения и исключения в отношении использования метода ТМЛР в сочетании с интрамиокардиальным введением АСККМ.
5. Полученные показатели обследования пациентов, дают разрешение на внедрение в практическое здравоохранение

Российской Федерации технологии трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга, как метода хирургического лечения пациентов с ИБС и множественным дистальным поражением коронарных артерий.

Положения, выносимые на защиту.

1. Способ трансмиокардиального лазерного воздействия в комбинации с трансплантацией моноклеарных стволовых клеток аутологичного костного мозга является безопасным методом лечения пациентов страдающих ишемической болезнью сердца с периферическим поражением коронарного русла.
2. Применение предложенного комплекса лечения как в сочетании с операцией АКШ, так и изолированно, существенно улучшает клиническое состояние пациентов, а в отдаленном периоде, и качество жизни, повышая уровень социализации и снижая инвалидизацию больных.
3. Концепция альтернативного хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и дистальным поражением коронарных артерий является патогенетически обоснованной и может быть рекомендована к внедрению в учреждениях практического здравоохранения Российской Федерации соответствующего профиля.

Работа выполнена в Отделении хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева (директор и зав. отделением академик РАН Л.А.Бокерия), в рамках Целевой комплексной темы.

Название Целевой комплексной темы:

«Разработка алгоритмов и новых методов обобщающих исследований по новейшим направлениям альтернативных способов лечения сердечно сосудистых заболеваний 01201375010. Руководитель комплексной темы академик РАН Л.А.Бокерия.»

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на ежегодных сессиях ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых учёных (2016, 2017, 2019гг), Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (2016, 2017, 2018гг), международных конгрессах TCTRussia (Москва, 2018), 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (Москва, 2018 г.),

Публикации результатов исследования.

По результатам работы опубликовано 28 печатных работ, в том числе 16 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 1 патент. Опубликованный материал достаточно полно отражает содержание диссертации. Объем и структура работы: Диссертационная работа изложена на 239 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (включающего 80 отечественных и 380 иностранных источника). Иллюстративный материал представлен 15 таблицами, 49 рисунками и диаграммами.

Основное содержание работы.

Настоящее исследование проведено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения

Российской Федерации за период с октября 2012 г. по апрель 2018 г. Обследовано 174 пациента с ишемической болезнью сердца.

Критерии включения:

Пациенты с ишемической болезнью сердца с признаками многососудистого и периферического поражения коронарного русла, которым невозможно применить методы (АКШ/ЧКВ) прямой реваскуляризации.

Критерии исключения:

Активный миокардит, желудочковая тахикардия неконтролируемая антиаритмической терапией, прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии, поражение ствола ЛКА, сопутствующая кардиальная патология, уровень гликированного гемоглобина более 10 мкм/моль/л, клинически значимый гепатит или заболевания почек, гемодинамическая нестабильность с необходимостью поддержки катехоламинами до хирургического вмешательства и искусственной вентиляции легких. Снижение ФВ менее 40%. Сопутствующая кардиальная патология. Сопутствующие заболевания (экстракардиальные), с дестабилизацией состояния.

174 пациента: 24 (17 мужского пола/7 женского пола; 71/29%) в группе трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) в сочетании с введением стволовых клеток по новой методике (группа **ТМЛР+АСККМ**); 50 (38 мужского пола/12 женского пола; 76/24%) АКШ (шунтирование 1-2 сосудов) с применением ТМЛР и введением аутологичных стволовых клеток костного мозга (группа **АКШ+ТМЛР+АСККМ**); 100 (88 мужского пола/12 женского пола; 88/12%) в контрольной группе пациентов с изолированным АКШ (группа **АКШ**).

Возраст: от 37 лет до 74 лет, пациентов старше 70 лет n=9.

Средний возраст на момент первичной госпитализации: в группе трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация и введением стволовых клеток 56 (95% CI 49 до 63) лет; в группе АКШ в сочетании с ТМЛР и введением стволовых клеток 59 (95% CI 51 до 67) лет, в контрольной группе – пациентов с АКШ 60,5 (95% CI 50 до 70,8) лет

Период наблюдения:

Длительность наблюдения: 6 месяцев + 1 год + отдаленный результат [mean (95% CI)] группа ТМЛР+аутологичные стволовые клетки: 38,7 (95% CI от 8 до 70,1) месяцев; группа АКШ+ТМЛР+аутологичные стволовые клетки 41 (95% CI от 13,4 до 54,7) месяцев; контрольная группа - АКШ: 61,2 (от 9,1 до 84,3) месяцев

Методы исследования

Нами была разработана программа обследования пациентов, которая использовалась во всех группах. Исследования проводились в условиях одного Центра по единому плану независимо от группы, в которую был включен больной. В целом, программа включала в себя следующие методы диагностики:

1. Клиническое обследование пациента с определением ФК СН и класса стенокардии, выявлением сопутствующих заболеваний.
2. Лабораторную диагностику с проведением как стандартных тестов при подготовке пациента к кардиохирургическому вмешательству, так и специальных методик по программе.
3. При необходимости забора аутологичных клеток костного мозга проводилась соответствующая диагностика и подготовка к манипуляции.
4. 12-канальная стандартная электрокардиограмма
5. Тесты с физической нагрузкой: Тредмил тест (по модифицированному протоколу «Balke protocol»), тест с 6-минутной ходьбой

6. 24 часовое амбулаторное мониторирование электрокардиограммы (холтеровское мониторирование)
7. Методы рентгенологической диагностики, в том числе вентрикулография и коронарография
8. Допплерэхокардиография трансторакальная и, при необходимости, трансэзофагальная.
9. Магнитно-резонансная томография (Стресс МРТ)
10. Сцинтиграфия миокарда
11. Дуплексное сканирование периферических сосудов: бассейна брахиоцефальных сосудов, сосудов конечностей и других по индивидуальным показаниям.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных результатов была нами проведена на компьютере с помощью пакета программ приложения MS Office 365 на ПК версии 15.0.4701.1002, программы «Statistica 12.0 StatSoft».

Изучение полученных результатов предусматривало использование комбинационных таблиц, графиков, диаграмм и аналитической обработки материала.

Учитывая разное количество пациентов в группе и малые группы для исследования новой методики, нами преимущественно использовались методы непараметрической статистики. Результаты были представлены как Me; IQR (медиана; интерквартильный размах). Интерквартильный размах определялся как разница между 75 и 25 квартилем. Для проверки на нормальность распределений наблюдаемых признаков использовался критерий Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения результаты были представлены как $M \pm \sigma$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение).

Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах и определения различий между ними использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (англ. Mann-Whitney U-test) - статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками.

Для выявления различий между группами по частоте встречаемости различных признаков использовали точный тест Фишера (F-тест) — тест статистической значимости, используемый в анализе таблиц сопряжённости для выборок маленьких размеров и критерий хи-квадрат χ^2 . Для сопоставления повторных измерений использовались методы дисперсионного анализа с оценкой по критерию Ньюмана-Кейлса. Проводился также дисперсионный анализ с оценкой равенства медиан с использованием критерия Краскела — Уоллиса (англ. Kruskal — Wallis one-way analysis of variance). В ходе анализа использовались три уровня p-value: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, что соответствует 95%, 99% и 99,9% возможности статистической ошибки.

Хирургический этап лечения по группам.

При сравнительном анализе хирургического этапа лечения (таблица 1. Параметры хирургического этапа лечения в группах)

Таблица 1. Параметры хирургического этапа лечения в группах

Параметр	ТМЛР+ АСККМ	АКШ+ТМЛР +АСККМ	АКШ
Длит-ть операции (мин.) Median (IQR; min-max)	120 (67; 90-198)	246 (108; 150-522)	270 (90;138-576)
Время ИК (мин), Median (IQR; min-max)	Не проводилось	72,4 (42;18-148)	96,5 (75;34-262)
Длительность ТМЛР (мин.) Median (IQR; min-max)	19,5 (8; 7-31)	16,9 (6; 3-18)	Не проводилось

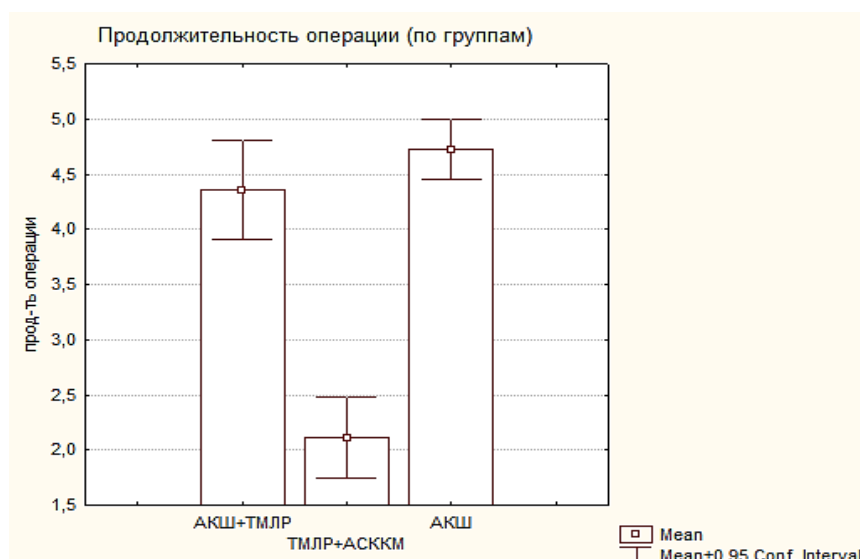
Длительность ИВЛ (часов) Median (IQR; min-max)	18 (6,1; 12-28)	22 (9,5; 36-96)	24 (7; 96-110)
Длительность нахождения в ОРИТ (дней) Median (IQR; min-max)	1 (3; 1-7)	3 (2; 1-4)	3,5 (1; 1,5-20)
Длительность госпитализации Median (IQR; min-max)	9 (2,0; 7-14)	12,5 (5,5; 9-14,5)	11,5 (3-37; 5,5)
Ранняя до 3 суток послеоперационная летальность, n (%)	0	1	1 (1%)
Госпитальная летальность, n (%)	0	0	0
Шунтов, n	Не проводилось	2,2 (1,0; 1-3)	3 (1-5; 1,5)
Осложненное послеоперационное течение на госпитальном этапе n (%)	3/24 (12,5%)	7/50 (14%)	11/100 (11%)
Средний показатель высокочувствительного Тропонина I	1,84 мк/моль/л	2,03 мк/моль/л	1,79 мк/моль/л
Сегментов применения ТМЛР, n Median (IQR; min-max)	4 (1; 1-4)	3 (1,5; 1-3)	Не проводилось
Anterior	8 (53%)	7 (87.5%)	
Anteriolateral	10 (67%)	6 (75%)	
Posterolateral	2 (13%)	4 (50%)	
Lateral	8 (53%)	0	
Posterior	2 (13%)	0	
Apex	9 (60%)	2 (25%)	
Inferior	0 (0%)	5 (62.5%)	

Лазерных каналов, n/pt	28÷5,32	22÷3,28	Не проводилось
Мощность лазера Median (IQR; min-max)	40 (5,0; 35-40)	37,5 (5,0; 35-40)	Не проводилось
Базовая ФВ ЛЖ Median (IQR; min-max)	66 (7,0; 40-75)	56,5 (11,5; 44-70)	61 (37-65; 12,5)
NYHA класс (при госпитализации)	3 (1; 2-3)	2,50 (1,0; 2-3)	3 (0-4; 1)
Класс стенокардии (при госпитализации)	3,4 (0; 3-3)	3,3 (2; 1-3)	3,3 (2; 1-3)
Baseline CD34 + cell count (/μL) Объем стволовых клеток Mean ÷ Std.Dev.(min-max)	4,8÷2,43 (от 2 до 10)	4,02÷3,4 (от 1 до 20)	Не проводилось
Общее количество введенных в миокард моноклеарных клеток в 1 мл (mean)	96,15÷51,02*10 ⁶	31,8*10 ⁶	Не проводилось
Harvest Concentrated CD34+ cells(/μL) (mean)	0,09*10 ⁶	0,1*10 ⁶	Не проводилось
Concentrated CD133+ cells(/μL) (mean)	0,19*10 ⁶	0,22*10 ⁶	Не проводилось

Все операции проводились в условиях специализированной кардиохирургической операционной. Продолжительность операции в целом по группам имела статистически достоверные различия ($p=0,00001$) (Рисунок 1. Продолжительность операции по группам). Наибольшим образом отличались группа ТМЛР+АСККМ (2,15÷0,65 час) и группы с планом операции, включающим АКШ (группа АКШ+ТМЛР+АСККМ 4,35÷1,23 час и группа АКШ 4,72÷1,39 час).

Рисунок 1. Продолжительность операции по группам.

прод-ть операции: KW-H(2;174) = 36,4785; $p = 0,00000001$; F(2;174) = 24,7305; $p = 0,0000$

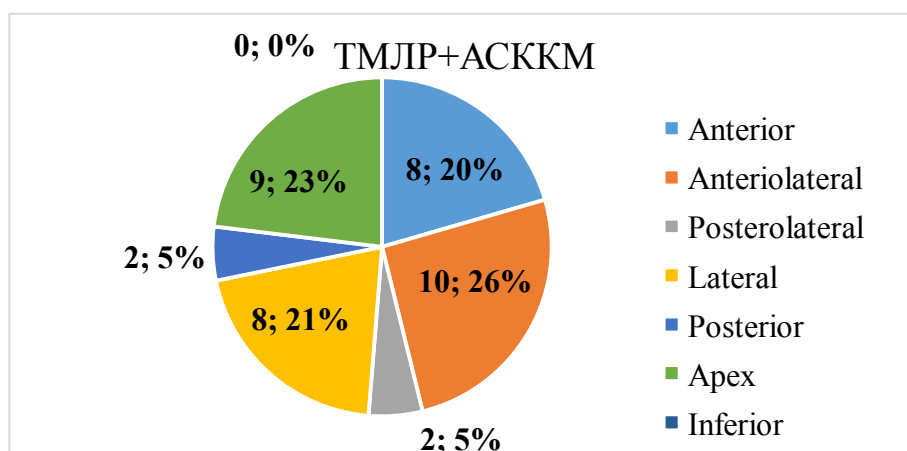


Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация проводилась в группе ТМЛР+АСККМ с использованием в среднем $28 \div 5,32$ n/pt каналов ($p < 0,00001$) лазером мощностью 800-1000 W, с скоростью 45 мс (IQR 5,0) ($p > 0,05$); и в группе АКШ+ТМЛР+АСККМ $22 \div 3,28$ n/pt лазерных каналов с мощностью лазера 800-1000 W, с скоростью 45 мс (5,0). Скорость лазерного импульса подбиралась интраоперационно и индивидуально для каждого пациента, под контролем ЧП-ЭХО КГ, с учетом того что, канал, создаваемый с помощью CO2 лазера должен быть сквозным и достигать полости левого желудочка.

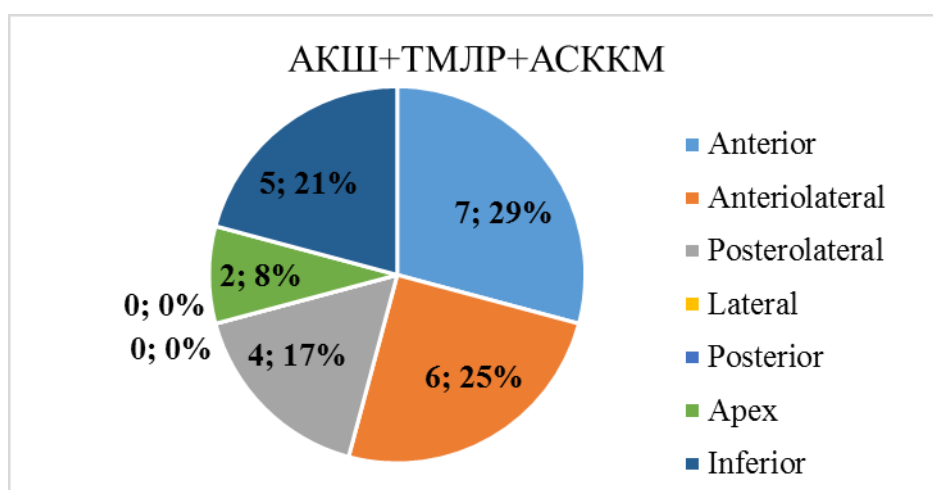
При применении ТМЛР в группе ТМЛР+АСККМ медиана сегментов воздействия лазерной реваскуляризацией составила 4 (IQR 1; от 1 до 4); а в группе АКШ+ТМЛР+АСККМ была менее объемной – 3 сегмента (IQR 1,5; от 1 до 3). Распределение ТМЛР воздействия по сегментам представлено на (Рисунок 2. А, Б. Сегменты применения ТМЛР. А. Группа ТМЛР+АСККМ Б. Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ).

Рисунок 2. Сегменты применения ТМЛР.

А. Группа ТМЛР+АСККМ



Б. Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ



Количество введенных стволовых клеток CD34 + cell count (/μL) не имел статистически достоверных различий ($p=0,42$) составил в группе ТМЛР+АСККМ $4,8 \pm 2,43/\mu\text{L}$ (от 2 до 10) и группе АКШ+ТМЛР+АСККМ $4,02 \pm 3,4/\mu\text{L}$ (от 1 до 20) с большим средним объемом в группе ТМЛР+АСККМ. Общее количество введенных в миокард моноклеарных клеток в 1 мл (mean) также было несколько больше в группе ТМЛР+АСККМ ($32,9 \cdot 10^6/\mu\text{L}$) по сравнению с группой

АКШ+ТМЛР+АСККМ ($31,8 \cdot 10^6/\mu\text{L}$). Harvest Concentrated CD34+ cells(μL) (mean) в группе ТМЛР+АСККМ составила $0,09 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ против $0,1 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ в группе АКШ+ТМЛР+АСККМ; такое же соотношение было и в отношении Concentrated CD133+ cells у пациентов с ТМЛР+АСККМ $0,19 \cdot 10^6$ (μL) и $0,22 \cdot 10^6$ (μL) у больных с проведённым вмешательством в объеме АКШ+ТМЛР+АСККМ.

Ранние послеоперационные осложнения были представлены в группе ТМЛР+АСККМ у 3/24 пациентов (12,5%), ранний послеоперационный период сопровождался сердечной недостаточностью, которую удалось корригировать повышением доз кардиотропной поддержки и имплантацией внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК). В группе АКШ+ТМЛР+АСККМ у семи пациентов (7/50-14%) ранний послеоперационный период сопровождался сердечной недостаточностью, которую удалось корригировать повышением доз кардиотропной поддержки и имплантацией внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК). В группе АКШ осложненный послеоперационный период протекал у 11/100 (11%) больных.

Анализ результатов лечения в раннем послеоперационном периоде - на госпитальном этапе основывался на динамическом изучении основных показателей. Так, проведенные расчеты интегрированного параметра ФВ ЛЖ в до-, после операционном этапе и при выписке (таблица 2. Фракция выброса ЛЖ на госпитальном этапе лечения больных) показали небольшую динамику, однако при поступлении ФВ в группе пациентов с АКШ была наиболее низкой ($58,14 \div 8,91\%$) по сравнению с другими группами (ТМЛР+АСККМ $62,64 \div 9,73\%$, АКШ+ТМЛР+АСККМ $64,0 \div 7,38\%$).

Таблица 2. Фракция выброса ЛЖ на госпитальном этапе лечения больных.

	ТМЛР+АСККМ	АКШ+ТМЛР+АСК КМ	АКШ
ФВ до операции, % Mean÷StdDv	62,64÷9,73	64,0÷7,38%	58,14÷8,91
ФВ после операции, % Mean÷StdDv	65,50÷ 7,79	61,55÷8,18	55,55÷8,18
ФВ при выписке, % Mean÷StdDv	62,50÷7,33	61,92÷7,08	57,52÷10,82

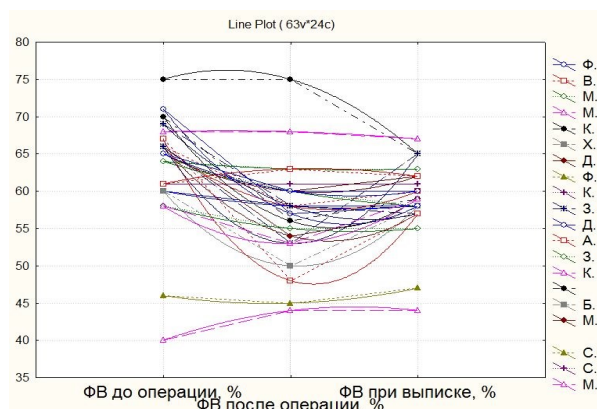
В тоже время ФВ ЛЖ у пациентов группы ТМЛР+АСККМ показала наилучшую динамику в послеоперационном периоде (ТМЛР+АСККМ 65,50÷7,79%). При выписке ФВ ЛЖ была также выше в группе ТМЛР+АСККМ. Учитывая малый объем группы, нами были проведены сравнительный анализ медиан и показателей каждого случая, который подтвердил эту тенденцию (рис 3. Динамика ФВ ЛЖ по группам в госпитальный период. А-1, А-2. группа ТМЛР+АСККМ. Б. Группа ТМЛР+АКШ+АСККМ. В. Группа АКШ).

При анализе медиан с использованием критерия К-W мы получили статистически достоверные различия между показателями ФВ до операции ($p=0,02$) по сравнению с ФВ после операции и при выписке, которые, в свою очередь не отличались ($p=0,9$). Тем не менее, отличительной особенностью групп ТМЛР+АСККМ и АКШ является повышение ФВ ЛЖ к моменту выписки из стационара.

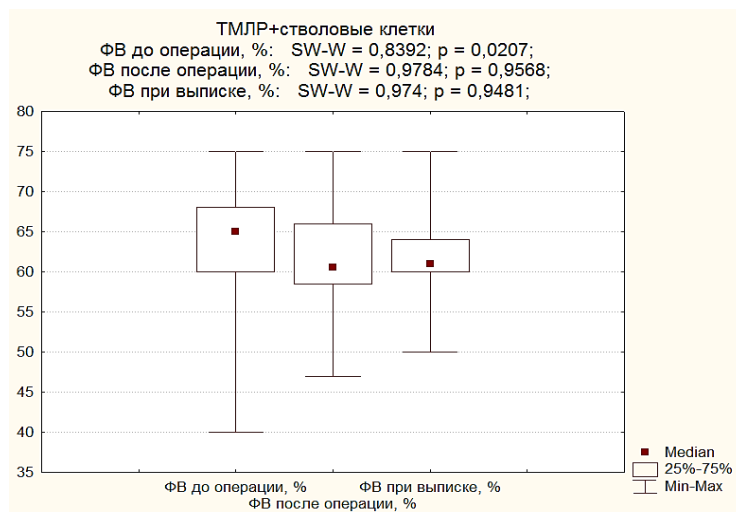
Проведенный анализ каждого случая внутри группа ТМЛР+АСККМ показывает отсутствие ухудшения ФВ у 14/24 пациентов с минимальной ФВ 58%; отрицательную динамику у 4/24 больных с уровнем ФВ от 66

до 68 % и повышение ФВ у 6/24 пациентов с динамикой в одном случае от 40 до 61%.

Рисунок 3. Динамика ФВ ЛЖ по группам в госпитальный период. А-1. Группа ТМЛР+АСККМ. (сравнительный анализ медиан и показателей каждого случая)



А-2. Группа ТМЛР+АСККМ.

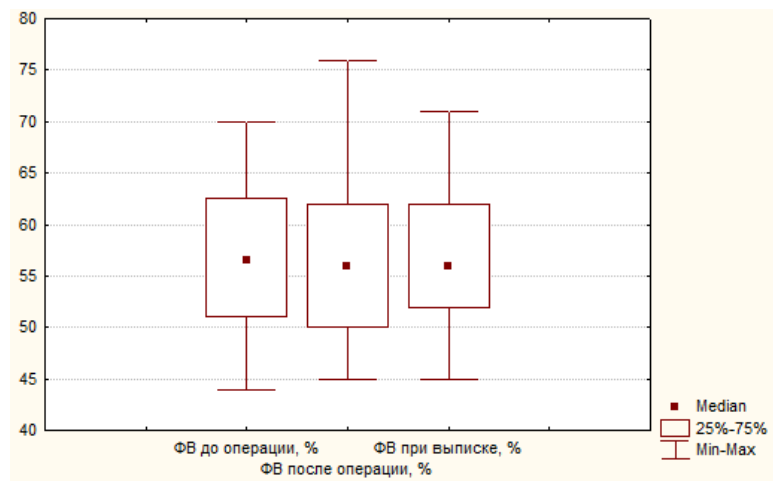


Б. Группа ТМЛР+АКШ+АСККМ.

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance

ANOVA Chi Sqr. (N = 50, df = 2) = ,2333333 p = ,88988

Coeff. of Concordance = ,00376 Aver. rank r = -,0294

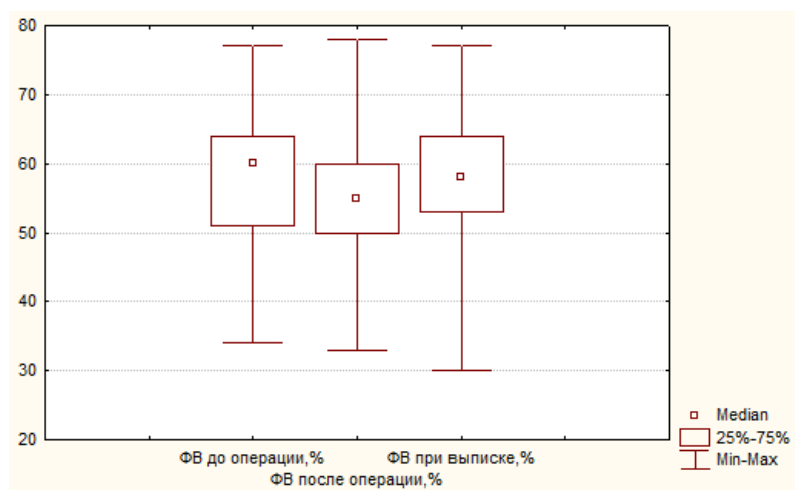


В. Группа АКШ.

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance

ANOVA Chi Sqr. (N = 100, df = 2) = 9, 196172 p = ,01007

Coeff. of Concordance = ,05748 Aver. rank r = ,04555



При сравнительном анализе динамики ФВ до операции и в раннем после операционном периоде в группах АКШ+ТМЛР+АСККМ и группе АКШ в зависимости от количества шунтов (Рисунок 4. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов, перенесших АКШ в зависимости от количества шунтов. А. Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ. Б. Группа АКШ.) выявлен более высокий уровень ФВ ЛЖ в группе АКШ при 1 шунте (АКШ+ТМЛР+АСККМ Me 62% vs АКШ Me 54%, p=0,01)

положительной динамикой показателя после операции и при выписке в группе с включением в комплекс лечения ТМЛР+АСККМ и отрицательной его динамикой в группе со стандартно проведенным вмешательством АКШ. У пациентов с 2 наложенными шунтами в целом сохраняется та же тенденция (АКШ+ТМЛР+АСККМ 56%-57%-56% vs АКШ 58,5%-55%-58%), однако в группе больных с 3 шунтами позиция меняется — и становится более неблагоприятной в случае 3 шунтированных артерий в группе с включением ТМЛР и АСККМ. Тем не менее, медиана ФВ в группе АКШ+ТМЛР+АСККМ не снижается менее 50%.

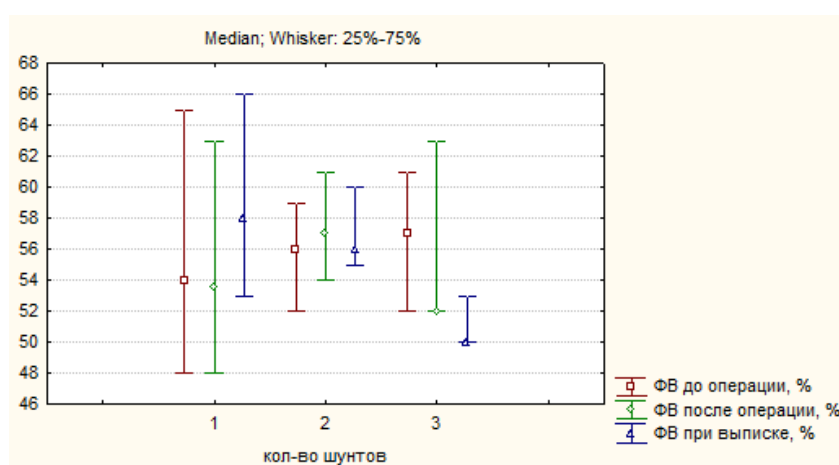
Рисунок 4. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов, перенесших АКШ в зависимости от количества шунтов.

А. Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ

ФВ до операц, %: KW-H(2;50) = 0,3377; p = 0,8446; f(2;26) = 0,651; p = 0,5298

ФВ после операции %: KW-H (2;50) • 0,2494; p • 0,8827; F(2;26) 0,0742; p = 0,9287

ФВ при выписке, %: KW-H(2;50) =2,4372; p =0,2883; f(2;26) =0,3326; p = 0,7200

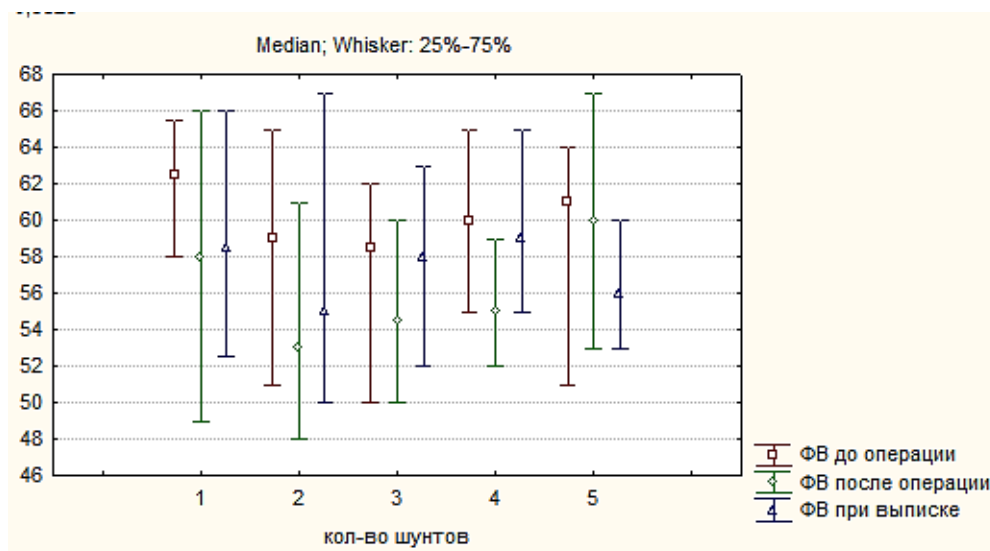


Б. Группа АКШ

ФВ до операц, %: KW-H(4;100) = 3,2268; $p = 0,5206$; $F(4;75) = 0,8641$; $p = 0,4895$

ФВ после операции %: KW-H(4;100) = 2,4153; $p = 0,6599$; $f(4;75) = 0,7163$; $p = 0,5834$

ФВ при выписке, %: KW-H(4;100) = 2,6176; $p = 0,6237$; $f(4;75) = 1,0601$; $p = 0,3823$



Учитывая изменение геометрии ЛЖ у пациентов с ИБС, по данным ЭХО КГ исследования нами были проведен сравнительный анализ параметров систолического и диастолического измерения линейных и объемных показателей ЛЖ в различных группах. Проведенный анализ групп (таблица 3 А, Б, В., Параметры ЛЖ в систолу и диастолу) показал более выраженное изменение медиан параметров диастолического объема, которое было статистически достоверным ($p < 0,05$) по сравнению с систолическими показателями ($p > 0,05$). Учитывая небольшой объем выборки, нами были пранализированы динамика в до- и послеоперационном периодах у каждого пациента (Рисунок 5 (А, Б, В). Параметры ЛЖ в систолу и диастолу). Изучение индивидуальной динамики выявило практическое отсутствие изменений КСО у части больных групп ТМЛР+АСККМ и АКШ и более выраженное уменьшение систолического объема у больных группы АКШ+ТМЛР+АСККМ. Однако, во всех группах наблюдалась положительная динамика

диастолического объема, которая была значительная у пациентов групп ТМЛР+АСККМ (д\о 141,6÷41,54 и п\о 127÷26,01мл) и АКШ+ТМЛР+АСККМ (д\о 144,16 ÷28,25 мл и п\о 113,8÷54,15 мл).

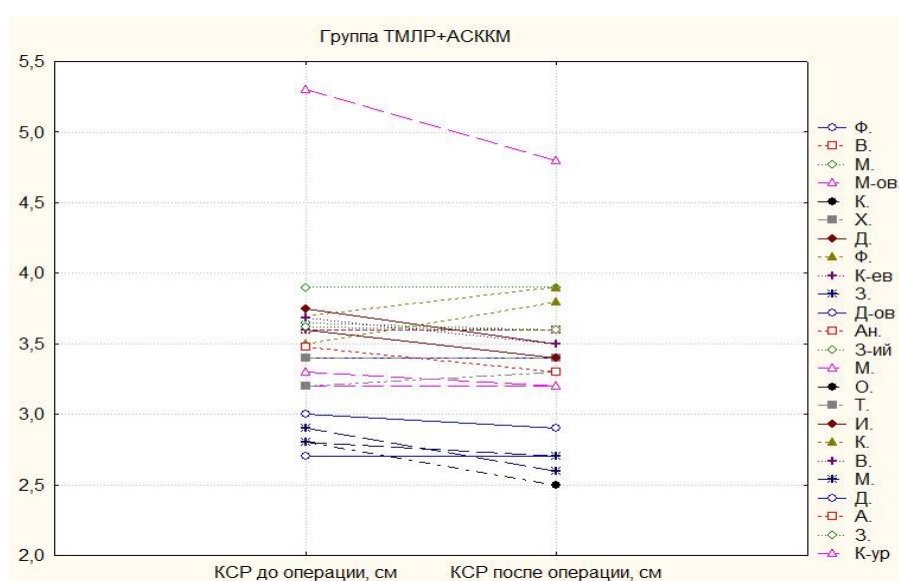
Таблица 3. Параметры ЛЖ в систолу и диастолу (А. Группа ТМЛР+АСККМ, Б. Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ)

А. Группа ТМЛР+АСККМ

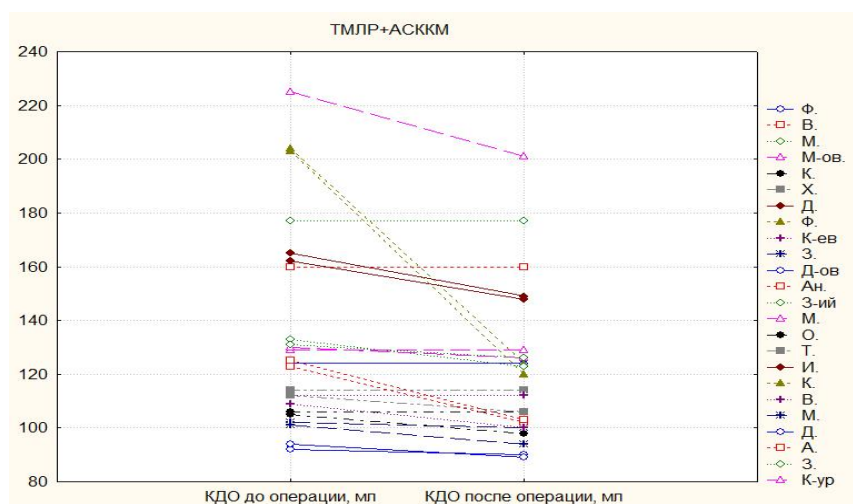
Группа ТМЛР+АСККМ	Mean	Median	Minimum	Maximum	25,00th	75,0th	Std.Dev.	Quartile
КСР до операции, см	3,49	3,65	2,70	5,30	3,20	3,60	0,665	0,400
КДО до операции, мл	141,6	140,5	92,00	227,0	112,0	162,0	41,54	50,00
КСР п/о, см	3,39	3,40	2,70	3,90	3,20	3,60	0,406	0,400
КДО п/о, мл	127,0	127,0	92,00	177,0	106,0	148,0	26,01	42,00

Рисунок 5. Параметры ЛЖ в систолу и диастолу (А (1,2). Группа ТМЛР+АСККМ, Б. (1,2) Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ, В (1,2) Группа- АКШ)

А-1 Показатели КСР до и после операции



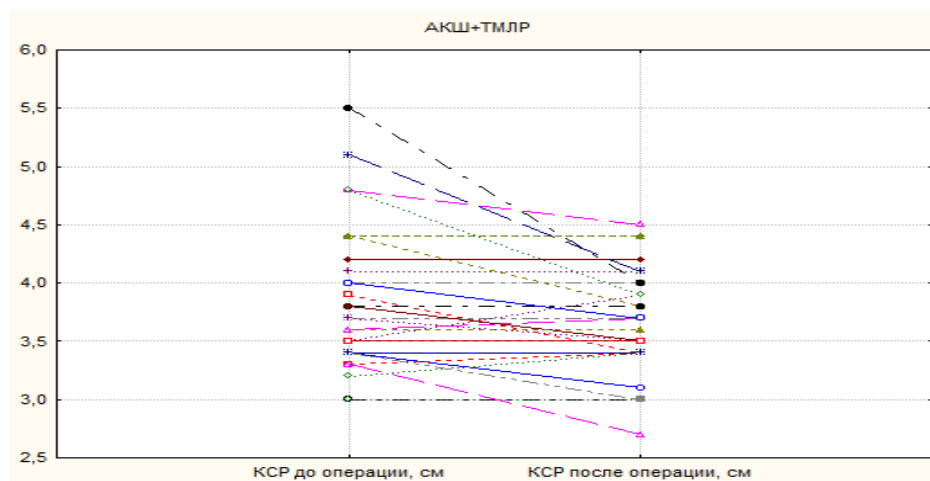
А-2 Показатели КДО до и после операции



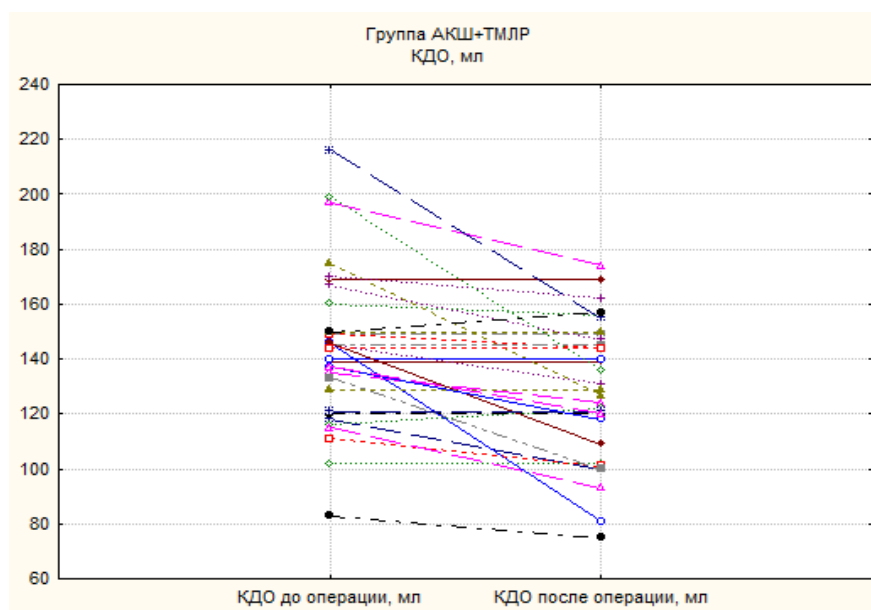
Б. Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ

АКШ+ТМЛР+АСККМ	Mean	Median	Minimum	Maximum	25,000th	75,000th	Std.Dev.	Quartile
КСР до операции, см	5,07	3,60	3,00	44,00	3,40	4,15	7,1285	0,7500
КДО до операции, мл	144,16	144,50	83,00	216,00	125,00	155,00	28,251	30,000
КСР п/о, см	3,65	3,60	2,70	4,50	3,40	4,00	0,4441	0,6000
КДО п/о, мл	113,82	124,00	1,18	174,00	100,00	149,00	50,146	49,000

Б-1 Показатели КСР до и после операции



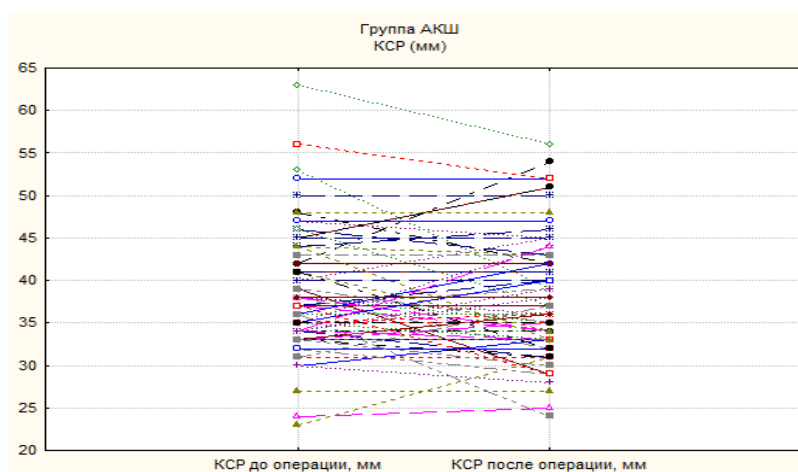
Б-2 Показатели КДО до и после операции



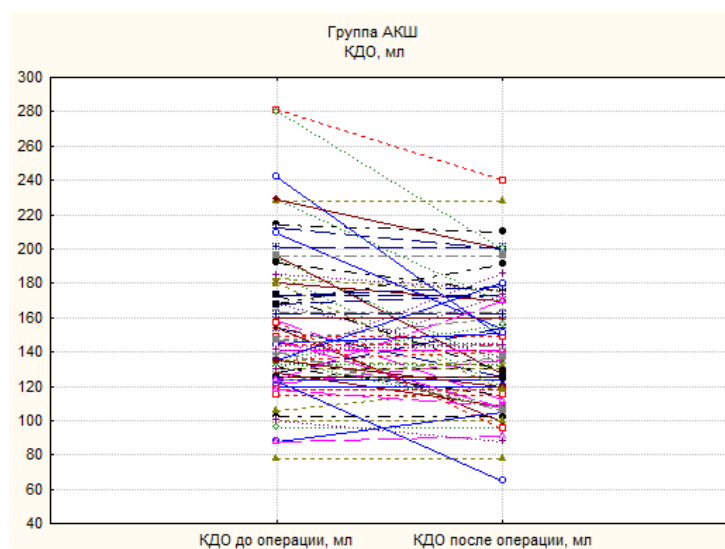
В. Группа АКШ

АКШ	Mean	Median	Minimum	Maximum	25,000th	75,000th	Std.Dev.	Quartile
КСР до операции, см	3,7875	3,60	2,3	6,30	3,30	4,15	0,6971	0,85
КДО до операции, мл	152,75	141,00	78,00	281,00	126,50	173,00	40,74	46,50
КСР п/о, см	3,735	3,50	2,40	5,60	3,300	4,200	0,6944	0,9000
КДО п/о, мл	142,01	138,50	65,00	240,00	118,0	169,50	35,178	51,500

В. -1 Показатели КСР до и после операции



В-2 Показатели КДО до и после операции



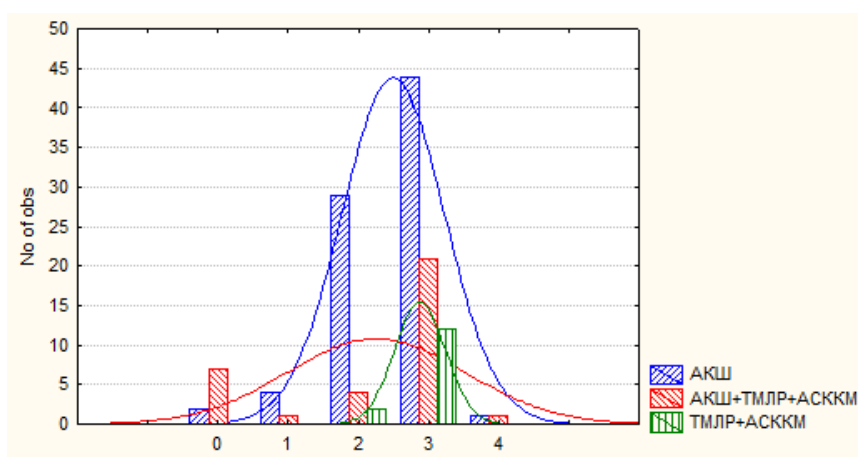
При анализе параметров ЛЖ по данным МРТ в до- и после операционном периоде в группе ТМЛР+АСККМ, параметры систолического объема и фракции выброса ЛЖ не имели достоверных различий (средние значения ФВ до операции 52% после операции 49% $p>0,05$; систолического объема соответственно 50 мл до операции и 48 мл после операции $p>0,05$). Однако в послеоперационном периоде статистически достоверно уменьшается диастолический объем полости ЛЖ (средние значения КДО до операции 123 ± 56 мл, после операции 109 мл; $p<0,05$) (Таблица 4. Результаты магнитно-резонансной томографии в до- и послеоперационном периоде).

Таблица 4. (Результаты магнитно-резонансной томографии в до и послеоперационном периоде)

ТМЛР+АСККМ	До операции	После операции	p
КДО ЛЖ, ml	123÷56	109÷50	<0,05
КСО ЛЖ, ml	50÷26	48÷27	NS
ФВ (EF), %	52÷21	49÷22	NS

Одним из основных клинических параметров, определяющих состояние больного с ИБС, является класс стенокардии (рис 6. Распределение пациентов по классам стенокардии), на который оказывает влияние весь комплекс лечебных мероприятий.

Рисунок 6. (Распределение пациентов по классам стенокардии (при анализе методом SW-W $p < 0,001$)



В группе ТМЛР+АСККМ при госпитализации класс стенокардии был выше: ТМЛР+АСККМ: SW-W = 0,4285; $p = 0,000002$; Mean = 2,8571; StdDv = 0,3631; Max = 3; Min = 2
 АКШ+ТМЛР+АСККМ: SW-W = 0,6971; $p = 0,0000004$; Mean = 2,2353; StdDv = 1,2567; Max = 4; Min = 0
 АКШ: SW-W = 0,7523; $p = 0,0000$; Mean = 2,475; StdDv = 0,7287; Max = 4; Min = 0

Изучение динамики класса стенокардии у пациентов выявило статистически достоверные различия между группами ($p < 0,00001$).

Таким образом, в случаях сложного подхода к прямой реваскуляризации миокарда или невозможности его проведения, используемые методики лазерной реваскуляризации и введения АСККМ могут либо дополнять хирургическое лечение в виде 1 или 2 шунтированных коронарных артерии или использоваться изолированно в сложных клинических ситуациях для улучшения состояния пациента.

Основные (краткие) результаты лечения по группам с использованием новой методики.

Группа ТМЛР+АСККМ

1. Среднее количество каналов ТМЛР у пациентов в группе составило 28
2. Количество введенных в миокард моноклеарных клеток в 1 мл в среднем составило: общее количество ($32,9 \cdot 10^6$), CD34+клетки ($0,09 \cdot 10^6$), CD133+клетки ($0,19 \cdot 10^6$)
3. Госпитальная летальность 0%.
4. У трёх пациентов (12,5%) ранний послеоперационный период сопровождался сердечной недостаточностью, которую удалось скорректировать повышением доз кардиотропной поддержки и имплантацией внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК)

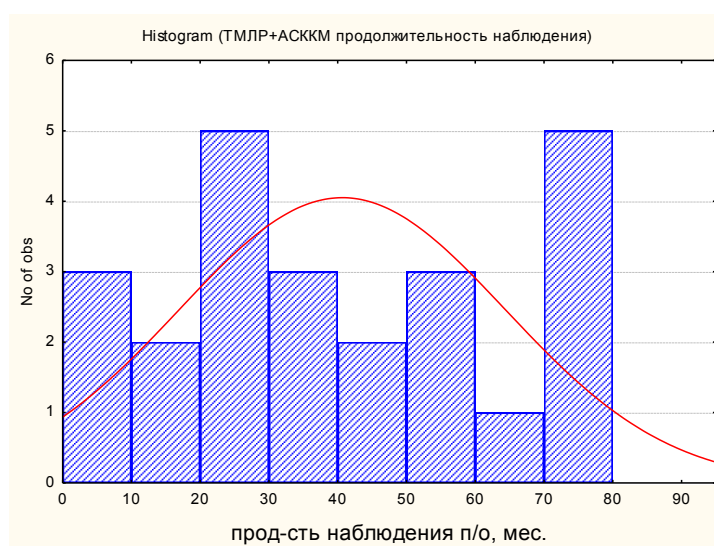
Группа АКШ+ТМЛР+АСККМ

1. Среднее количество наложенных шунтов 2,2
2. Среднее количество сформированных каналов 22
3. Количество имплантированных моноклеарных клеток в 1 мл в среднем составило: общее количество ($31,8 \cdot 10^6$), CD34+клетки ($0,1 \cdot 10^6$), CD133+клетки ($0,22 \cdot 10^6$)
4. Госпитальная летальность составила 2%
5. У семи пациентов (14%) ранний послеоперационный период сопровождался сердечной недостаточностью, которую удалось скорректировать повышением доз кардиотропной поддержки и имплантацией внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК).

Изучение состояния пациентов в среднем и отдаленном периодах

С учетом важности оценки результатов лечения по методике ТМЛР+АСККМ, представляем данные длительности наблюдения за пациентами этой группы (Рисунок 7. Длительность наблюдения в группе ТМЛР+АСККМ).

Рисунок 7. Длительность наблюдения в группе ТМЛР+АСККМ



Анализ класса стенокардии в группе ТМЛР+АСККМ зарегистрировал статистически достоверное ($p < 0.001$) снижение его средних значений с 3,4 до 1,4 (табл 5. Отдалённые результаты хирургического лечения пациентов группы ТМЛР+АСККМ).

Таблица 5. Отдалённые результаты хирургического лечения пациентов группы ТМЛР+АСККМ

Группа ТМЛР+АСККМ	До операции	Через 6 мес.	Через 1 год	P^{**}
Класс стенокардии	3.4±0.5	1.4±0.6	1.7±0.7	<0.001
Кол-во принимаемых препаратов кардиоваскулярной направленности*, в месяц	349±118	201±92	134±85	0.001

Нитраты в пересчете на количество таблеток нитроглицерина, в месяц	22.1±20.4	1.4±3.9	2.2±3.6	0.02
Количество обращений в клинику с жалобами на боли в области сердца и в грудной клетке.	3,1±2.6	2,2±1.4	1,9±0.2	<0.001

*все пациенты получали лечение в соответствии с Российскими и международными рекомендациями по лечению ИБС

р** до операции vs через 1 год после операции

Аналогичные изменения были зарегистрированы и в группе АКШ+ТМЛР+АСККМ (Таблица 6. Результаты хирургического лечения пациентов группы АКШ+ТМЛР+АСККМ).

Таблица 6. Результаты хирургического лечения пациентов группы АКШ+ТМЛР+АСККМ

	До операции	Через 6 мес.	Через 1 год	<i>p</i>
Класс стенокардии	3.3±0.4	1.2±0.4	1.6±0.4	<0.05**
Количество принимаемых препаратов кардиоваскулярной направленности*, в месяц	356±129	198±79	123±92	<0.05**
Нитраты в пересчете на количество таблеток нитроглицерина, в месяц	26.1±25.4	3.4±2.9	3.2±2.6	<0.05**
Количество обращений в клинику с жалобами на боли в области сердца и в грудной клетке.	2.9±2.3	1.5±0.8	0.4±0.35	<0.05**

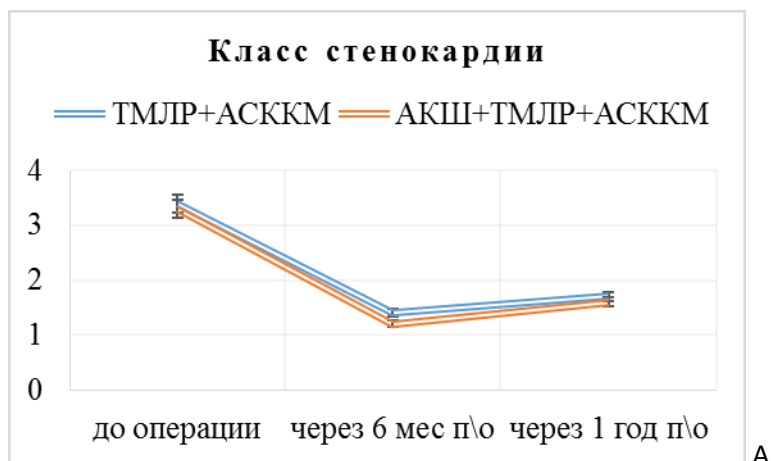
*все пациенты получали лечение в соответствии с Российскими и международными рекомендациями по лечению ИБС

р** до операции vs через 1 год после операции

Также статистически достоверными в группе ТМЛР+АСККМ были изменения, касающиеся количества принимаемых препаратов в целом ($p=0.001$), в том числе нитратов ($p=0.02$); а также частота госпитализаций в клинику с жалобами на боли в области сердца ($p<0.001$). (Рисунок 8. А,

Б, Динамика клинического состояния пациентов групп ТМЛР+АСККМ и АКШ+ТМЛР+АСККМ).

Рисунок 8. Динамика клинического состояния и объема принимаемых нитратов у пациентов групп ТМЛР+АСККМ - (А) и АКШ+ТМЛР+АСККМ-(Б).

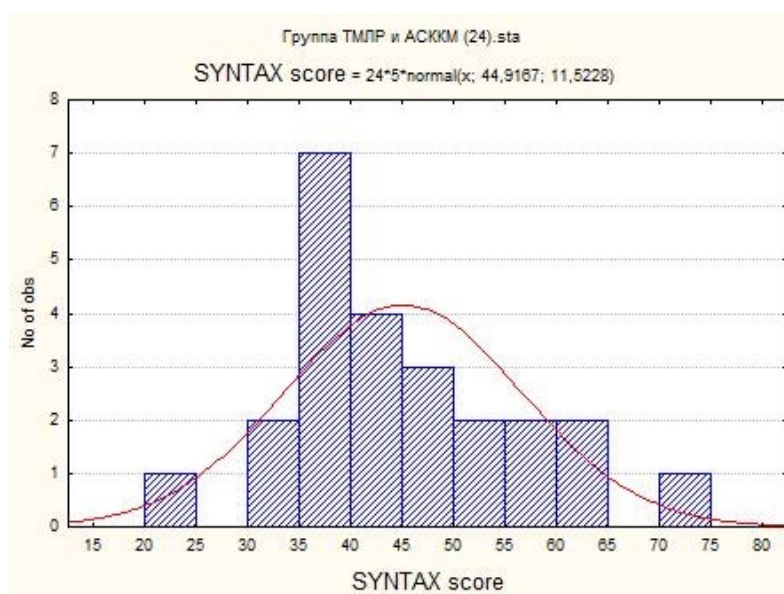


Улучшение состояния пациентов в клинической практике сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке. Так, по данным нагрузочных тестов, у всех пациентов группа ТМЛР+АСККМ зарегистрировано увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение ФК стенокардии до I-II-III класса.

В группе ТМЛР+АСККМ снижение дозировок нитратов в пересчете на нитроглицерин наблюдалось у 84,5% пациентов с 22.1 ± 20.4 в месяц до 10.4 ± 3.9 в месяц, и, в среднем, оно составило 13,7 таблеток в месяц ($p < 0.02$). У четырех пациентов в два раза была снижена дозировка нитратов.

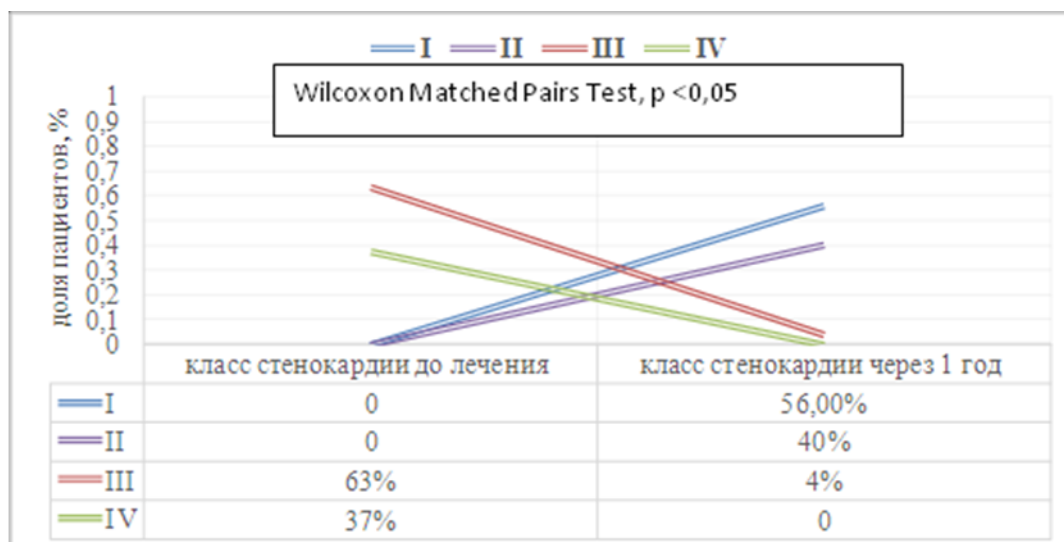
При этом обращает на себя внимание распределение баллов по шкале SYNTAX Score в дооперационном периоде в этой же группе: 22\24 (95%) пациентов имели уровень выше 32 баллов и вошли в группу высокого риска (Рис. 9. Распределение пациентов в соответствии с уровнем риска по шкале SYNTAX Score).

Рисунок. 9. Распределение пациентов в соответствии с уровнем риска по шкале SYNTAX Score в дооперационном периоде.



Динамика класса стенокардии через 1 год после хирургического лечения в группе ТМЛР+АСККМ (рис 10. Динамика класса стенокардии через 1 год после хирургического лечения в группе ТМЛР+АСККМ) показала статистически достоверные положительные результаты (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p < 0,05$):

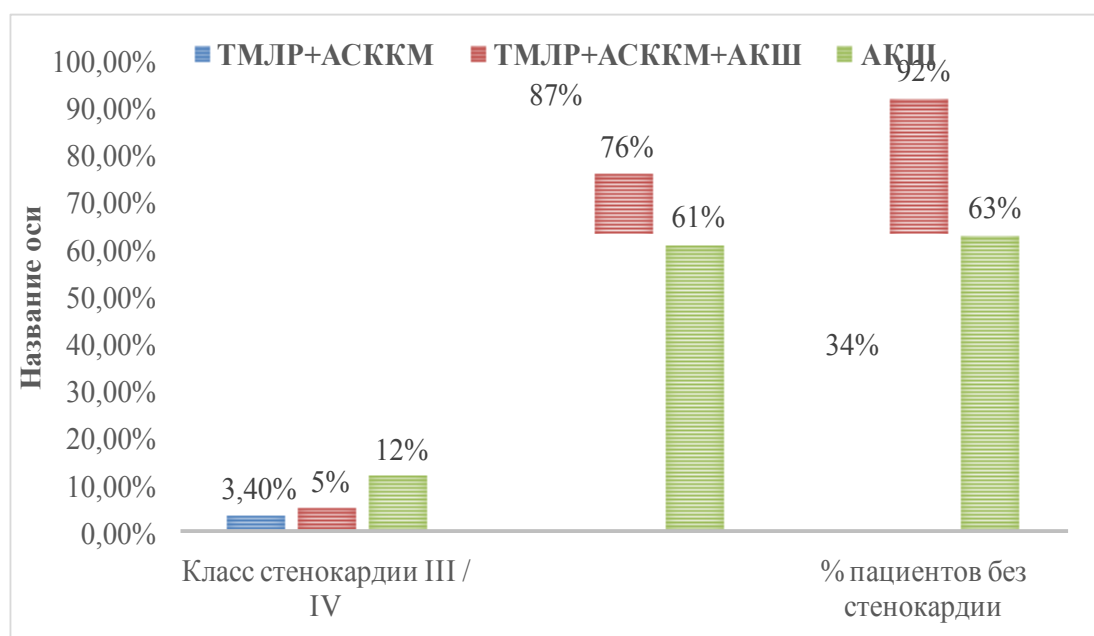
Рисунок 10. Динамика класса стенокардии через 1 год после хирургического лечения в группе ТМЛР+АСККМ (Wilcoxon Matched Pairs Test, $p < 0,05$).



В отдаленном послеоперационном периоде после проведения ТМЛР+АСККМ, уменьшение класса стенокардии более чем на 2 позиции регистрировалось у 70,8% (17\24) пациентов и 29,2% (7\24) больных отмечали отсутствие признаков стенокардии. При этом до 92% больных с сахарным диабетом отмечали купирование симптомов стенокардии.

В группе АКШ+ТМЛР+АСККМ средний ФК стенокардии был достоверно ниже от исходного уровня и оставался практически неизменным в течение всего периода наблюдения. Уменьшение класса стенокардии (Рисунок 11. Сравнительный анализ класса стенокардии у пациентов в отдаленном периоде по группам) более чем на 2 уровня отмечалось у 76% обследованных в отдаленные сроки после вмешательства. 92% пациентов не регистрировали приступы стенокардии. У 25 пациентов в два раза была снижена дозировка нитратов

Рисунок 11. Сравнительный анализ класса стенокардии у пациентов в отдаленном периоде по группам.



Динамика функционального класса также имела тенденцию к улучшению, однако в группе ТМЛР+АСККМ она проявлялась после 3 месяца наблюдения: так, при предоперационных значениях ФК 3.4 ± 0.5 спустя 3 месяца после выполнения процедуры наблюдалось снижение ФК до 1.2 ± 0.6 . Тем не менее, к шестому месяцу, в исследуемой группе, данный критерий незначительно вырос до 1.7 ± 0.9 , такое развитие сохранялось и при оценке результатов спустя 12, 24 и 36 месяцев (2.8 ± 0.1 , 2.82 ± 1.1 и 2.79 ± 0.9 соответственно) после ТМЛР+АСККМ.

Изучение результатов эхокардиографического исследования в группе ТМЛР+АСККМ подтвердило отсутствие снижения сократительной способности миокарда ЛЖ: при контроле через 6 и 12 месяцев, по данным трансторакальной ЭхоКГ, ФВ ЛЖ не снизилась, и, в среднем, составила $63 \pm 12,6\%$ ($p > 0,15$). В группе АКШ+ТМЛР+АСККМ при контроле через 9 и 12 месяцев по данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ не снизилась (в среднем $61,9\%$) и составляла: при выписке $61,92 \pm 7,08\%$

через год, соответственно, $59\% \pm 2,6$ ($p = 0,1$). Изучение толщины компактного слоя миокарда по данным МРТ (Таблицы 6 и 7) показали положительное его изменение по сравнению с теми же показателями до операции.

Таблица 6. Толщина компактного слоя миокарда до операции

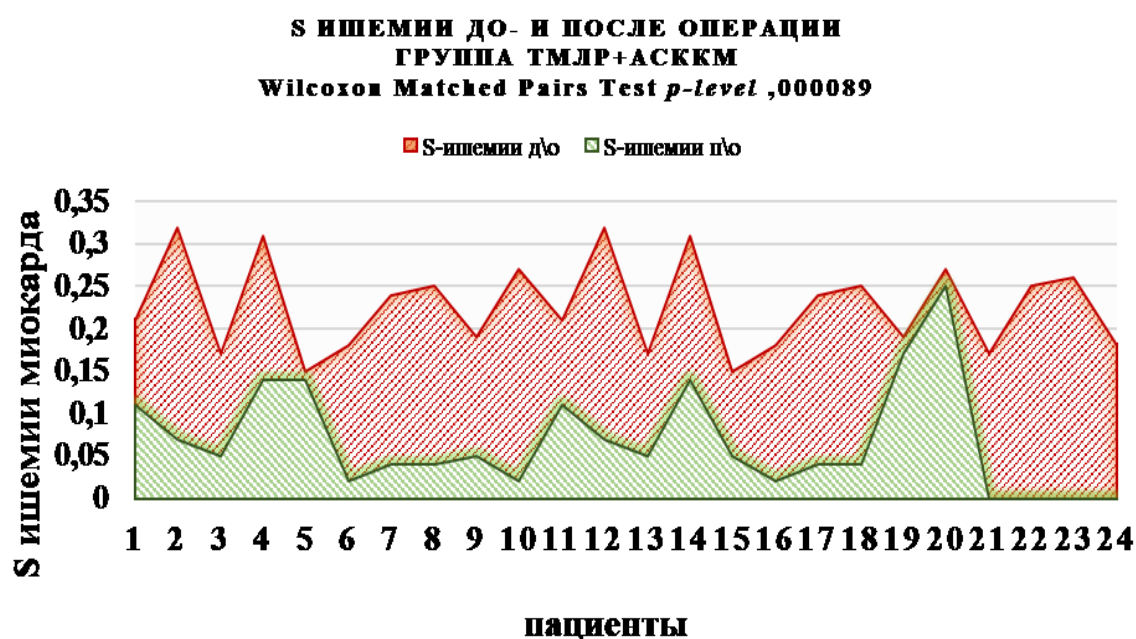
До хирургическог о лечения	Верхняя треть (базальный уровень)		Средняя треть		Нижняя треть			Верхушка	
	диа	сис	диа	сис		диа	сис	диа	сис
Передняя. ЛЖ	5,2÷2,4	8÷2,1	4,1÷1,7	6,1÷2,3	передняя	3,4÷3,2	5,2÷1,5	4,1÷2,5	6,4÷3,1
Передне-боковая	5,2÷2,35	7,3÷2,2	4,2÷2,1	8,2÷3,2	Боковая	5,1÷2,2	6,2÷2,4		
Задне-боковая.	5,3÷3,4	7,2÷1,9	4,1÷2,3	7,3÷3,1	Задняя	4,18÷3,7	6,16÷2,4		
Задняя	5,23÷3,1	7,3÷2,1	4,1÷2,2	7,2÷2,1	МЖП	6,2÷4,1	8,4÷3,5		
Задне-перегород	6,28÷3,14	7,2÷1,9	6,1÷2,5	7,14÷2,1					
Передне-перегор	7,2÷2,76	8,2÷2,1	6,15÷2,1	7,2÷1,6					

Таблица 7. Толщина компактного слоя миокарда после операции

После хирургич лечения	Верхняя треть (базальный ур)		Средняя треть		Нижняя треть			Верхушка	
	диа	сис	диа	сис		диа	сис	диа	сис
Передняя. ЛЖ	8,3÷3,2	10,3÷1,5	5,2÷2,1	6,4÷3,2	передняя	6,2÷3,4	8,2÷1,9	7÷3,2	9,1÷3,4
Переднее-боковая	7,1÷1,8	11,2÷2	6,3÷3,5	8,5÷3,6	Боковая	7,4÷5,2	12÷1,1		
Задне-боковая.	8,2÷2,9	11,1÷1,9	5,8÷4,5	9,5÷2,4	Задняя	6,3÷4,1	11,1÷2,1		
Задняя	7,4÷3,2	12,1÷2,3	4,9÷3,9	9,2÷3,9	МЖП	8,1÷2,4	12,2÷0,1		
Задне-перегород	9,3÷4,2	11,1÷2,2	6,4÷3,9	9,4÷3,9					
Передне-перегор	9,3÷4,5	11,1÷3,4	6,4÷4,1	8,2÷3,6					

При радиоизотопном контроле ишемизированных сегментов миокарда у пациентов групп ТМЛР+АСККМ и АКШ+ТМЛР+АСККМ определялось достоверное их уменьшение (Wilcoxon Matched Pairs test, $p = 0,0002$), как в количественном, так и в качественном значении в сочетании со значимыми улучшениями перфузии миокарда по сравнению с дооперационными показателями (Рисунок 45. Площадь ишемии у пациентов группы ТМЛР+АСККМ до – и после хирургического лечения).

Рисунок 12. Площадь ишемии у пациентов группы ТМЛР+АСККМ до- и после хирургического лечения



В целом, в группе ТМЛР+АСККМ регистрировались участки сниженной перфузии миокарда в покое и нагрузке, до вмешательства, в количестве 24 (IQR 2), после вмешательства (при исследовании в периоде от 6 до 70 мес.) у $n=4$ пациентов 2,0 (IQR 1,5).

На основании проведенного анализа и данных опубликованной литературы, использование трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий мы можем сформулировать современную концепцию хирургической помощи этой группе больных: целью хирургической помощи является максимально возможная реваскуляризация миокарда. При наличии пораженных коронарных артерий, которые могут быть подвергнуты наложению шунтов, проводится аортокоронарное шунтирование. В тех зонах поражения миокарда, которые обеспечиваются коронарными артериями с невозможностью выполнения шунтирования или с высоким риском его проведения по другим показателям, шунтирование дополняется трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией. Использование имплантации моноклеарной фракции аутологичного костного мозга оказывает значительное положительное влияние на результаты лечения и может быть рекомендовано как один из основных компонентов хирургического лечения.

Таким образом, при обобщении клинических результатов нашего исследования и на основании опыта использования трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации мы определенно можем отнести разработанную технологию трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга как технологию, которую целесообразно использовать при лечении ишемической болезни сердца с периферическим поражением коронарного русла: в частности, в процессе работы были определены оптимальные значения показателей импульсного режима лазерного воздействия, а также количественные

параметры клеточной терапии. Применение предлагаемых диапазонов значений в рамках используемого подхода создает наилучшие условия для непрямой реваскуляризации миокарда при минимальном повреждении тканей, что было впервые подтверждено клинико-функциональными характеристиками, полученными при исследовании наших пациентов в процессе лечения и наблюдения. На основании нашего опыта мы можем рекомендовать внедрение в практическое здравоохранение данной методики, которая показала положительные клинические результаты.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная методика трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией моноклеарной фракции аутологичного костного мозга является научно-обоснованной технологией, которую рекомендовано применять при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с дистальными поражениями коронарных артерий
2. Клиническая эффективность и безопасность сочетанного применения ТМЛР и АСККМ по предлагаемой методике в рамках используемого подхода создает наилучшие условия для непрямой реваскуляризации миокарда при минимальном повреждении тканей, что подтверждается клинико-функциональными характеристиками комплекса клинических параметров, полученными при исследовании пациентов в раннем и среднеотдаленном послеоперационном периодах.
3. Сочетание ТМЛР и АСККМ, как изолированно, так и в комплексе с процедурой АКШ, представляет собой современную высокоэффективную систему по лечению пациентов с диффузным поражением коронарного русла, которая способствует увеличению

выживаемости больных, улучшению качества их жизни, что может непосредственно повлиять на снижение экономических затрат, связанных с временной и стойкой утратой трудоспособности, а также затрат на многократное обследование, амбулаторное и стационарное лечение.

4. На основании проведенного исследования, достоверно установлено, что, после проведенного лечения (ТМЛР+АСККМ) у пациентов значительно снижается зависимость от приема нитроглицерина, препаратов кардиальной направленности, и повышается толерантность к физической нагрузке. В группе ТМЛР+АСККМ снижение дозировок нитратов в пересчете на нитроглицерин наблюдалось у 84,5% пациентов с 22.1 ± 20.4 в месяц до 10.4 ± 3.9 в месяц, и, в среднем, оно составило 13,7 таблеток в месяц ($p < 0.02$). У четырех пациентов в два раза была снижена дозировка нитратов.

5. Разработанные показания и противопоказания отбора пациентов для лечения по новой методике (Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация в сочетании с имплантацией стволовых клеток) являются оптимальными и снижают риск ранних послеоперационных осложнений.

6. На основании проведенных инструментальных методов обследования (сцинтиграфия миокарда, Стрес-МРТ), выявлено значительное увеличение перфузии миокарда в сегментах левого желудочка, подвергшихся воздействию лазера и имплантации стволовых клеток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения ТМЛР в сочетании с АСККМ рекомендуется следующая методика хирургического лечения: использование эпидуральной анестезии; насыщение антиаритмическими препаратами; использование переднебоковой торакотомии при изолированном ТМЛР+АСККМ; в сочетании с АКШ ТМЛР+СК выполняется после наложения и пуска кровотока по шунтам, перед окончанием ИК; стволовые клетки вводятся в соответствующую зону миокарда ЛЖ по 0,2 мкл за одну инъекцию; в ОРИТ охранный седация, профилактика нарушений ритма
2. Для проведения лечения по предлагаемой методике рекомендуется использовать следующие критерии отбора пациентов:

Критерии включения.

- 1) Возраст 18-75 лет
- 2) ФВ ЛЖ > 40%
- 3) Стабильная стенокардия напряжения III-IV ФК
- 4) Толщина стенки ЛЖ ≥ 8 мм
- 5) Диффузное поражение коронарных артерий
- 6) Невозможность выполнения АКШ и/или ТЛБАП и стентирования КА.
- 7) Невозможность выполнения полной реваскуляризации
- 8) Общее количество мононуклеаров из пунктата костного мозга более $15 \cdot 10^6/\text{мл}$

Критерии исключения.

- 1) Заболевания костного мозга
- 2) Острый коронарный синдром или острый инфаркт миокарда
- 3) Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации III-IV ФК по NYHA
- 4) Жизнеугрожающие аритмии
- 5) Сахарный диабет с гликированным HbA1C > 10%;
- 6) Хроническая печеночно-почечная недостаточность с креатинином более 180 мг/л, увеличением АЛТ/АСТ в 5 раз выше нормы

3. При выполнении трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с имплантацией аутологичных моноклеарных стволовых клеток при лечении ИБС с периферическим поражением коронарных артерий рекомендуются к применению следующие оптимальные значения показателей импульсного режима лазерного воздействия [количество сегментов воздействия лазерной реваскуляризацией 4 при изолированном воздействии и 3 при сочетании с процедурой АКШ, используя в среднем $28 \div 5,32$ n/pt каналов лазером мощностью 800-1000 W, с скоростью 45 (от 40 до 50) мс.

4. Скорость лазерного импульса рекомендуется подбирать интраоперационно и индивидуально для каждого пациента, под контролем ЧП-ЭХО КГ, с учетом того что, канал, создаваемый с помощью СО₂ лазера должен быть сквозным и достигать полости левого желудочка}, а также количественные параметры клеточной терапии [стволовые клетки рекомендуется вводить в концентрации до 50-70 млн. после нанесения лазерных перфораций, рядом с лазерными каналами, в среднем по 0,2 мкл за каждую инъекцию; в случаях проведения АСККМ

в сочетании с ТМЛР без АКШ, объем введения увеличивается, и составляет, в среднем, $96,15 \div 51,02 \cdot 106$ (от $39 \cdot 106$ до $216 \cdot 106$).

5. Для подбора оптимальной медикаментозной терапии среди пациентов прошедших хирургическое лечение по новой методике (ТМЛР+АСККМ) необходимо провести пробы с физической нагрузкой, а так же провести оценку функционального состояния миокарда в различные сроки после операции. Оптимальным методом оценки перфузии и определения объема ишемии, является сцинтиграфия миокарда.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Бокерия Л.А., Петросян К.В., Соболев А.В., Вартанов П.В., Бокерия О.Л., Донаканян С.А., Голубев Е.П., Караев А.В., Лосев В.В. Интраоперационная шунтография – четырехлетний опыт наблюдения. *Анналы хирургии*. 2019; 24 (1):100-108.
2. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация – состояние проблемы. Бокерия Л.А., Донаканян С.А. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2019; 20 (2): 88-99.
3. Отдаленные результаты операций изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Испирян А.Ю. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2019; 20 (4): 334-340.
4. Отдаленные результаты состояния кардиореспираторной системы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. Глушко Л.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Петросян А.Д., Зубко

А.В. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (7-8): 602-609.

5. Intermediate results of RENAISSANCE Trial: Randomized open clinical comparative study of alternative methods for incomplete myocardial revascularization in patients with coronary artery disease Petrosyan A.D., Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Shvarts V.A., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B., Glushko L.A., Zubko A.V. В книге: The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery conference proceedings. 2018. С. 35.

6. Long-term results of isolated Transmyocardial Laser Revascularization procedures combined with intramyocardial injection of autologous bone marrow stem cells in patients with diffuse lesions of coronary artery Bokeriya L.A., Petrosyan A.D., Bokeriya O.L., Shvarts V.A., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B., Ispiryan A.Yu. В книге: The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery conference proceedings. 2018. С. 7.

7. Рандомизированное открытое одноцентровое сравнительное клиническое исследование альтернативных стратегий хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца при невозможности полной реваскуляризации миокарда Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Петросян А.Д., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Глушко Л.А., Зубко А.В. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2018; 19 (4): 495-502.

8. Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Петросян К.В., Соболев А.В., Вартанов П.В., Бокерия О.Л., Донаканян С.А., Голубев Е.П., Караев А.В., Лосев В.В. Интраоперационная шунтография: оптимальный метод оценки проходимости коронарных шунтов и дальнейшего улучшения

результатов хирургической реваскуляризации миокарда Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 60 (3): 233-241.

9. Влияние временной биатриальной электрокардиостимуляции на профилактику фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Жугинисов Д.Ш., Гафуров Ф.С. Анналы аритмологии. 2018; 15 (2): 123-132.

10. Промежуточные непосредственные результаты альтернативных хирургических стратегий лечения больных хронической ишемической болезнью сердца при невозможности полной реваскуляризации миокарда Петросян А.Д., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Глушко Л.А., Зубко А.В. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; 18 (6): 211.

11. Отдаленные результаты изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с введением аутологичных стволовых клеток костного мозга Донаканян С.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б., Зубко А.В., Санакоев М.К., Шварц В.А., Петросян А.Д. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; 18 (6): 64.

12. 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 Bockeria L.A., Bockeria O.L., Petrosyan A.D., Shvartz V.A., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B. Russian Open Medical Journal. 2017; 6 (2): 205.

13. Возможность подбора дезагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизма гена CYP2C19.

Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф., Шварц В.А., Коасари А.К., Донаканян С.А. Терапевтический архив. 2016; 88 (5): 47-54.

14. Непосредственные результаты операций изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (6): 42-52.

15. 20-летний опыт клинического применения ТМЛР с использованием СО2 лазера. Петросян А.Д., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Сигаев И.Ю., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Старостин М.В. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (3): 52.

16. Способ реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца. Патент № 2614196. 2017 г. Патент. Бокерия Л.А. Бокерия О.Л. Петросян А.Д. Донаканян С.А. Биниашвили М.Б.

17. "RENAISSANCE"- Рандомизированное клиническое исследование результатов различных стратегий хирургического лечения ИБС при неполной реваскуляризации миокарда. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Петросян А.Д., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (6): 235.

18. Непосредственные результаты операций изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением стволовых клеток костного мозга. Л.А. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (6): 235.

19. 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 Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Макаренко В.Н., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Александрова С.А., Березницкий В.С., Петросян А.Д. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015; 16 (6): 244.
20. Возможности применения стволовых клеток в лечении ишемической болезни сердца Бокерия Л.А., Донаканян С.А. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2014. Т. 15. № 6. С. 29-39.
21. Современные подходы к хирургическому лечению многососудистого поражения коронарного русла Бокерия Л.А., Донаканян С.А. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2013; 14 (6): 20-29.
22. Перспективы применения стволовых клеток в лечении многососудистого поражения коронарного русла Бокерия Л.А., Донаканян С.А. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2013; 14 (6): 29-37.
23. Безопасность применения эндометриальных регенераторных клеток в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью Ле Т.Г., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В., Донаканян С.А., Ichim Т.А., Patel А.А., Богин В.И. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2012; 13 (6) 187.
24. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация. Обоснование применения метода и механизмы действия лазерного излучения на биологические ткани. Л.А. Бокерия., С.А. Донаканян., М.Б.

Биниашвили., Р.К. Закаргая. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (7-8): 549-556.

25. Реконструкция полости левого желудочка и повторная реваскуляризация миокарда на работающем сердце у пациента после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения В.Ю. Мерзляков, А.И. Скопин, С.К. Мамедова, И.В. Ключников, М.Ф. Абаджян, А.А. Бешимов, С.А. Донаканян. Бюллетень НЦССХ 2019; 20 (9–10): 703–848.

26. Клинический случай: успешное лечение феохромоцитомы у больного с ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования Бокерия Л.А., Донаканян С.А., Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Климчук И.Я., Макаренко В.Н., Авдеева Т.Ф. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61 (4): 345-352.

27. Long-term results of isolated transmyocardial laser revascularization in combination with the intramyocardial autologous bone marrow stem cells injection O. L. Bockeria., A. D. Petrosyan., V. A. Shvartz., S. A. Donakanyan., M. B. Biniashvili., M. A. Sokolskaya., A. Y. Ispiryan., L. A. Bockeria. Lasers in Medical Science <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02925-y>

28. Коронарное шунтирование на работающем сердце с использованием композитного кондуита при ОКС без подъема сегмента ST и аневризматическом поражении коронарных артерий. Мерзляков В.Ю., Меликулов А.А., Ключников И.В., Бешимов А.С., Ахмедова М.Ф., Саломов М.А., Донаканян С.А. Бюллетень НЦССХ 2019; 20 (11-12): 1100–1106.