

Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики

Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Кливер Е.Э.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск)

Quality of life of CHD patients with normal and moderately lowered left ventricular ejection fraction before and after endomyocardial cellular cardiomyoplasty

Kliver E.N., Cherniavsky A.M., Kliver E.E.

Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в лечении которых использовалась методика эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) с применением навигационной системы NOGA в сочетании с современной медикаментозной терапией.

Материалы и методы. Больные ИБС ($n = 48$) составили две группы в соответствии с исходно имеющейся у них ФВ ЛЖ: I группа с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n = 30$); II группа с ФВ ЛЖ $36-49\%$ ($n = 18$). Всем пациентам проводилось лечение с использованием эндомиокардиальной имплантации МФККМ в комбинации с современной медикаментозной терапией ИБС. Аспирация костного мозга для получения МФККМ была осуществлена из гребня подвздошной кости под местной анестезией в день процедуры имплантации клеток по стандартной методике. Другим методом получения МФККМ было выделение из периферической крови после введения рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Grasalva, Израиль). В каждый ишемизированный сегмент миокарда вводилось по десять инъекций клеток объемом 0.2 мл. Среднее число аутологичных клеток, введенных каждому пациенту, равнялось $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составила $2.5 \pm 1.6\%$. Определение качества жизни проводилось с использованием опросника SF-36 на всех этапах контроля (исходно, 6 мес, 1 год и 3 года).

Результаты. В обеих группах ни один пациент не имел интраоперационных осложнений. Больные были выписаны из стационара на 3–5-е сутки. На всех этапах контроля все изучаемые показатели качества жизни имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным данным у пациентов обеих групп. По полной функциональной связи (W) наиболее значимыми являлись: PF (физическое функционирование) ($W = 0.54$), RE (эмоциональное состояние) ($W = 0.72$), SF (социальное функционирование) ($W = 0.48$).

Закключение. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией способствует улучшению показателей качества жизни пациентов с ИБС с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка на протяжении всех трех лет наблюдения независимо от ее исходной величины.

Ключевые слова: клетки костного мозга, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 10.03.2020
Принята 05.04. 2020

*Автор, ответственный за переписку
Кливер Елена Николаевна: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: ekliver@mail.ru

Received 10.03.2020
Accepted 05.04.2020

*Corresponding author
Kliver Elena Nikolayevna: Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russia.
E-mail: ekliver@mail.ru

ABSTRACT

Aim. Evaluation of quality of life of coronary heart disease (CHD) patients with normal and lowered left ventricular ejection fraction (LVEF) treated by endomyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells (ABMMCs) by using the NOGA cardiac navigation system in combination with modern drug therapy.

Materials and methods. CHD patients ($n=48$) were divided into two groups according to their initial LVEF: group I patients had LVEF $\geq 50\%$ ($n = 30$), while in group II it was $36-49\%$ ($n = 18$). All patients underwent endomyocardial implantation of ABMMCs combined with modern drug therapy of CHD. Bone marrow aspiration to obtain ABMMC was performed from the iliac crest under regional anesthesia on the day of cell implantation according to a standard technique. Another option for obtaining ABMMCs was isolation from peripheral blood after administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (Grasvalva, Israel). Each ischemic segment of the myocardium got 10 injections of cells of 0.2 ml volume. The average number of autologous cells injected into every patient was $41 \pm 16 \times 10^6$. The fraction of CD34/CD45-positive cells amounted to $2.5 \pm 1.6\%$. Quality of life was evaluated using the SF-36 Health Survey at all stages of control (baseline, 6 months, 1 year and 3 years).

Results. No intraoperative complications were observed in both groups. The patients were discharged from the hospital on 3rd–5th day. At all stages of control all studied indicators of quality of life demonstrated a statistically significant improvement in relation to the baseline data in patients of both groups. As for complete functional relationship (W), the most significant parameters were as follows: PF (Physical Functioning) ($W = 0.54$), RE (Role-Emotional) ($W = 0.72$), SF (Social Functioning) ($W = 0.48$).

Conclusion. Endomyocardial implantation of ABMMCs supported by modern drug therapy facilitates the parameters of quality of life improvement in CHD patients with normal and moderately lowered LVEF during 3-year follow-up irrespective of its baseline value.

Keywords: bone marrow cells, coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из важнейших медицинских проблем настоящего времени. Учитывая распространённость данного заболевания среди людей трудоспособного возраста, а также тяжесть потенциальных осложнений, оно оказывается частой причиной летальности, а также частичной либо полной утраты трудоспособности населения [1–3]. Особое внимание среди кардиологов вызывают вопросы выбора оптимальных методов лечения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, особенно тех, кто ранее уже перенес операции аортокоронарного шунтирования, а также больных, которым по тем или иным объективным причинам выполнить хирургическое вмешательство уже не представляется возможным. В последнее время в клиническую практику стали внедряться новые перспективные медицинские технологии для лечения пациентов с ИБС, одной из которых является эндомиокардиальная имплантация клеток костного мозга [4–8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения с применением интрамиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) в сочетании с современной медикаментозной терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракци-

INTRODUCTION

Nowadays coronary heart disease (CHD) continues to be one of the most important medical problems. Given the prevalence of this disease among people of working age, as well as the severity of potential complications, it turns out to be a frequent cause of mortality, as well as temporal and complete disability of the population [1–3]. Particular attention among cardiologists is drawn to the choice of optimal methods of treatment for patients with post-infarction cardiosclerosis; especially those who have previously undergone coronary artery bypass surgery; as well as patients who, for one or another objective reason, are no longer able to be operated on. Recently, new promising medical technologies have been introduced into clinical practice for the treatment of patients with CHD one of which is endomyocardial implantation of bone marrow cells [4–8].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the immediate and long-term results of treatment using endomyocardial implantation of the autologous bone marrow-derived mononuclear cells (ABMMCs) in combination with modern drug therapy in CHD patients with normal and moderately reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) by assessing quality of life.

MATERIALS AND METHODS

The study included patients with CHD ($n = 48$) who, according to their LVEF, were divided into two

ей выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) посредством проведения оценки качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли пациенты с ИБС ($n = 48$), которые в соответствии с исходно имеющейся у них ФВ ЛЖ были разделены на две группы: I группа с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n = 30$); II группа с ФВ ЛЖ $36\text{--}49\%$ ($n = 18$). Все больные получали лечение с использованием интрамиокардиальной имплантации МФКМ в комбинации с современной медикаментозной терапией ИБС согласно текущим международным рекомендациям (табл. 1).

Критерии включения: инфаркт миокарда в анамнезе давностью 12 мес и более до момента включения в исследование; дефект перфузии миокарда по данным 2-этапной перфузионной скинтиграфии (радиоактивный маркер ^{99m}Tc).

Критерии исключения: возможность прямой реваскуляризации (ангиопластика со стентированием и/или аортокоронарное шунтирование); стеноз аортального клапана или его протезирование; предшествующее хирургическое remodelирование левого желудочка или ресинхронизирующая терапия; ранее имплантированный электрокардиостимулятор; онкология; тяжелая почечная или печеночная дисфункция.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использовалось два метода получения МФКМ: 1) посредством забора костного мозга по стандартной методике под местной

анестезии; group I with LVEF $\geq 50\%$ ($n = 30$); group II with LVEF $36\text{--}49\%$ ($n = 18$). All patients underwent endomyocardial implantation of ABMMCs in combination with modern CHD drug therapy according to current international guidelines (Table 1).

Inclusion criteria: myocardial infarction in past medical history of 12 months or more prior; myocardial perfusion defect according to 2-stage perfusion scintigraphy (^{99m}Tc radioactive marker).

Exclusion criteria: the possibility of direct revascularization (angioplasty with stenting and/or coronary artery bypass surgery); aortic valve stenosis or prosthetics; prior left ventricular surgical remodeling or resynchronizing therapy; previously implanted cardiac pacemaker; oncology; severe renal or hepatic dysfunction.

The study was performed in accordance with the Good Clinical Practice standards and principles of the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the local ethics committee of the Meshalkin National Medical Research Center. Prior to inclusion in the study, all participants received written informed consent to participate in the study.

The study used two methods for obtaining ABMMCs: 1) by taking bone marrow from the iliac crest anesthetized regionally on the day of cell implantation in accordance with the standard technique. Bone marrow-derived mononuclear cells were isolated by centrifugation in a Ficoll density gradient (density (ρ) = 1.077; Ficoll-Paque Plus, Amersham Pharmacia Biotech) followed by three-stage washing, cells were resuspended in heparinized saline; 2) isolation from peripheral blood after subcutaneous administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (Grasvalva, Israel) at a dose of $3.3\text{--}5.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ of body mass per day with a total of five injections. Before and after the G-CSF mobilization, venous blood was taken

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентов, включенных в исследование ($n/\%$)

Table 1. Drug therapy of patients enrolled in the study ($n/\%$)

Препараты / Drugs	I группа / Group I ($n = 30$)	II группа / Group II ($n = 18$)
Антиагреганты / Antiplatelets	30/100	18/100
β -блокаторы / β -blockers	19/63.3	13/72.2
иАПФ* / ACEi*	25/83.3	14/77.7
Статины / Statins	28/93.3	16/88.8
Нитраты / Nitrates	19/63.3	12/40.0
Диуретики / Diuretics	10/33.3	7/38.8

* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
Angiotensin converting enzyme inhibitors.

анестезией из гребня подвздошной кости в день процедуры имплантации клеток. Мононуклеарные клетки костного мозга изолировались путем центрифугирования в градиенте плотности фикола (плотность (ρ) = 1.077; Ficoll-Paque Plus, Amersham Pharmacia Biotech) с последующей трехэтапной отмывкой, клетки ресуспендировались в гепаринизированном физиологическом растворе; 2) выделение из периферической крови после подкожного введения рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) (Grasalva, Израиль) в дозе 3.3–5.0 мкг/кг массы тела в сутки общим количеством пять инъекций. До и после мобилизации ГКСФ у пациентов забиралась венозная кровь. На шестые сутки больным проводилась процедура аппаратного цитафереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS+, США). Использовалась программа PBSC (получение периферических стволовых клеток), параметры циркуляции и рециркуляции — recirculation N 2, recirculation ratio 1/3. Мононуклеарные клетки костного мозга сепарированной крови выделяли в градиенте плотности фикола/верографина (ρ = 1.078 г/л), дважды отмывали в забуференном физиологическом растворе, подсчитывали количество. Жизнеспособность клеток тестировалась трепановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98 % для каждого трансплантата. Среднее значение введенных каждому пациенту аутологичных клеток равнялось $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составляла 2.5 ± 1.6 %.

Основные клинические показатели на этапе госпитализации были сопоставимы в обеих группах (табл. 2).

Анализ различных параметров качества жизни включал в себя все восемь шкал опросника SF-36: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье — и проводился всем больным до и по-

from patients. On the sixth day, patients underwent cytopheresis procedure on a blood cell separator (Haemonetics MCS+, USA). PBSC (peripheral blood stem cell preparation) donation program was used, circulation and recycling parameters — recirculation No. 2, recirculation ratio 1/3. The mononuclear bone marrow-derived cells of the separated blood were isolated in a gradient of Ficoll/Verografin density (ρ = 1.078 g/l), washed twice in buffered saline, and their amount was counted. Cell viability was tested with trypan blue (exclusion method) and reached more than 98% for each graft. The average value of autologous cells injected to each patient was $41 \pm 16 \times 10^6$. The CD34/CD45-positive cell fraction was 2.5 ± 1.6 %.

The main clinical indicators at the stage of admission to hospital were comparable in both groups (Table 2).

Analysis of different quality of life parameters included all eight scales of the SF-36 Health Survey: Physical Functioning, Role-Physical Functioning, Bodily Pain, General Health, Vitality, Social Functioning, Role-Emotional and Mental Health and was carried out in all patients before and after endomyocardial implantation of ABMMCs at previously defined stages of the study (baseline, 6 months, 1 year and 3 years).

The following indicators were evaluated: Physical Functioning (PF); Role-Physical Functioning (RP); Bodily Pain (BP); General Health (GH); Vitality (VT); Social Functioning (SF); Role-Emotional (RE); Mental Health (MH).

Further, after the appropriate grouping of scales, two basic indicators were evaluated — Physical Health (PH) and Mental Health (MH).

Statistical results are represented by mean values for longitudinal parameters or as numbers/percentages for category parameters. In the processing of the obtained material, a rank multiple correlation coefficient was used — the concordance coefficient W , which assesses the correlation relationship between observations in groups. The W coefficient

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных

Table 2. Baseline clinical characteristics of patients

Показатель / Indicator	I группа / Group I (n = 30)	II группа / Group II (n = 18)
Возраст (лет) / Age (years)	60.2 ± 1.6	57.1 ± 1.7
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	27/3	15/3
Сахарный диабет (n/%) Diabetes mellitus (n/%)	8 (26.6)	3 (20)
Гипертоническая болезнь (n/%) Hypertension (n/%)	24 (80)	12 (80)
Ожирение (n/%) Obesity (n/%)	20 (67)	14 (78)

сле эндомиокардиальной имплантации МФКМ на ранее определенных этапах исследования (исходно, 6 мес, 1 год и 3 года).

Количественно оценивались следующие показатели: физическое функционирование (Physical Functioning — PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP); интенсивность боли (Bodily Pain — BP); общее состояние здоровья (General Health — GH); жизненная активность (Vitality — VT); социальное функционирование (Social Functioning — SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE); психическое здоровье (Mental Health — MH).

Далее, после соответствующей группировки шкал оценивались два базовых показателя — «Физический компонент здоровья» (Physical Health — PH) и «Психологический компонент здоровья» (Mental Health — MH).

Статистические результаты представлены средними значениями для продолжительных параметров или как числа/проценты для параметров категорий. В обработке полученного материала использовался ранговый множественный коэффициент корреляции — коэффициент конкордации W (concordance), оценивающий корреляционную взаимосвязь между наблюдениями в группах. Коэффициент W изменяется в диапазоне от 0 до 1. Нулевое значение соответствует отсутствию взаимосвязи между наблюдениями в группах, единица — полной функциональной взаимосвязи. Оценка изменений качества жизни с течением времени внутри групп (контрольные наблюдения: исходно, через 6 мес, через 12 мес, через 36 мес) проведена с применением критерия парных сравнений Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) и рангового дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA). Величина $p < 0.05$ считалась статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во время проведения кардиомиопластики пациенты обеих групп не имели интраоперационных осложнений. По данным выполненного в динамике ряда эхокардиографических исследований в раннем послеоперационном периоде травматических повреждений ЛЖ зарегистрировано не было. Лабораторные показатели активности креатинкиназы, пикового уровня тропонина I оставались неизменными. Все пациенты были выписаны из стационара в течение первой недели послеоперационного периода. Нарушений ритма сердца, по результатам суточного хол-

varies from 0 to 1. A zero value corresponds to no relationship between observations in groups, one — to a complete functional relationship. The assessment of changes in quality of life over time within groups (control observations: at baseline, after 6 months, after 12 months, after 36 months) was carried out using the Wilcoxon's matched pairs rank test and Friedman's ANOVA rank variance analysis. $p < 0.05$ evaluation was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

During cardiomyoplasty, patients in both groups had no intraoperative complications. According to a number of dynamic echocardiographic test, no traumatic injuries of left ventricle (LV) were recorded in the early postoperative period. Laboratory indicators of creatine kinase activity, peak level of troponin I remained unchanged. All patients were discharged from hospital during the first week of the postoperative period. According to the results of the daily Holter monitoring conducted 1 and 3 years after the procedure, no heart rhythm disorders were recorded as well.

During the first year of the study the quantity of fatal outcomes according to complete observations (death was caused by a cardiovascular disease) was equal in both groups: 1 person each in absolute terms, that was in patients with LVEF $\geq 50\%$ — 3.3%, with LVEF of 36–49% — 5.5%. After 3 years of follow-up, this indicator was 2 (6.6%) cases in the first group and 4 (22.0%) in the second group respectively. When comparing lethality in groups by using chi-square test, statistically significant differences were revealed in groups ($p = 0.02$) (Table 3).

In the first group, over the entire follow-up period, all the quantitative parameters of quality of life showed statistically significant improvement with respect to baseline values, but the highest values for complete functional relationship (W) were for: PF (Physical Functioning), BP (Bodily Pain), RE (Role-Emotional) (Table 4).

Evaluation of changes of quality of life over time in relation to baseline data within the group showed that all the studied parameters also had statistically significant improvement with a slight decrease by the period of 3 years of observation, but did not reach baseline, thus maintaining positive dynamics (Table 5).

In the second group, also over the entire observation period all quantitative parameters of quality of life had statistically significant improvement with respect to baseline values, with the exception of RP (Role Functioning). As for the complete functional

теровского электрокардиографического мониторинга, проведенного через 1 и 3 года после процедуры, также не было зарегистрировано.

В течение первого года исследования количество летальных исходов по полным наблюдениям (смерть наступила в результате сердечно-сосудистого заболевания) было равное в обеих группах: по 1 человеку в абсолютном выражении, что составило у больных с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ — 3.3 %, с ФВ ЛЖ 36–49 % — 5.5 %. Через 3 года наблюдения данный показатель составил 2 (6.6 %) случая в первой группе и 4 (22.0 %) во второй группе соответственно. При сравнения летальности в группах на основе критерия хи-квадрат выявлены статистически значимые отличия по группам ($p = 0.02$) (табл. 3).

В первой группе на всем временном отрезке наблюдения все изучаемые количественные показатели качества жизни продемонстрировали статистически значимое улучшение по отношению к исходным значениям, но наибольшие значения по полной функциональной связи (W) имели: PF (физическое функционирование), BP (интенсивность боли), RE (эмоциональное состояние) (табл. 4).

Оценка изменений качества жизни с течением времени по отношению к исходным показателям внутри группы показала, что все изучаемые параметры также имели статистически значимое улучшение с небольшим снижением к периоду 3 лет наблюдения, но не достигли исходного уровня, таким образом сохраняя положительную динамику (табл. 5).

Во второй группе также на всем временном отрезке наблюдения все изучаемые количественные показатели качества жизни имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным значениям, за исключением показателя RP (ролевое функционирование). По полной функциональной связи (W) наиболее значимыми являлись: PF (физическое функционирование), RE (эмоциональное состояние) и SF (социальное функционирование) (табл. 6).

relationship (W), the most significant were: PF (Physical Functioning), RE (Role Emotional) and SF (Social Functioning) (Table 6).

The assessment of quality of life changes over time in relation to the baseline indicators within the group also showed a positive statistically significant dynamics of changes in almost all studied parameters, with the exception of RF (Role-Physical Functioning) indicator (Table 7).

In recent years, the development of cardiac surgery is proceeding at a rapid pace, methods of interventional cardiology are being improved. However, myocardial infarction and subsequent chronic heart failure (CHF) have both been and remain one of the main causes of mortality in most countries of the world [1–3]. In this regard, in recent scientific research, the study of the problem of providing highly specialized medical care to patients with diffuse coronary arteries' lesions and a distal bed incompetence to which, despite the advances of coronary surgery, traditional methods of invasive myocardial revascularization do not apply [4].

In our study we examined the patients with normal and moderately reduced LVEF ($\geq 50\%$ and 36–49%), who underwent endomyocardial implantation of ABMMCs in combination with modern drug therapy, which is to date the only method aimed at reducing symptoms of heart failure progression, improving quality of life and disease prognosis in CHD patients [1, 5]. The patient's quality of life (QOL) is one of the new criteria for assessing the treatment efficacy — it has become widespread in recent years in countries with a high level of medical development [9].

The QOL definition is based on the concept of health proposed by the World Health Organization: "Health is the complete physical, social and psychological well-being of a person, and not just the absence of a disease." In studies looking for an optimal treatment strategy, especially for chronic diseases,

Таблица 3. Результаты сравнения летальности по группам на основе критерия хи-квадрат (случаев / %)

Table 3. Results of comparison of lethality by groups based on chi-square test (cases / %)

Группа / Group	n	6 мес / 6 months		12 мес / 12 months		36 мес / 36 months		p
		Полн.* Compl.*	Ценз.** Cens.**	Полн. Compl.	Ценз. Cens.	Полн. Compl.	Ценз. Cens.	
ФВ ЛЖ / LVEF 36–49 %	18	1 / (5.5)	1 / (5.5)	1 / (5.5)	1 / (5.5)	4 / (22.0)	1 / (5.5)	0.02
ФВ ЛЖ / LVEF $\geq 50\%$	30	1 / (3.3)	—	1 / (3.3)	—	2 / (6.6)	—	

* Полное наблюдение. / Complete observation.

** Цензурированное наблюдение. / Censored observation.

Таблица 4. Результаты расчетов основных показателей качества жизни (баллы) по критерию Фридмана (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) ($M \pm m$)**Table 4.** Results of calculations of the main indicators of quality of life (scores) according to the Friedman's ANOVA test (LVEF $\geq 50\%$) ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Исходно Baseline	6 мес 6 months	12 мес 12 months	36 мес 36 months	<i>p</i>	<i>W</i>
PF	33.17 $\pm$ 1.88	53.62 $\pm$ 3.07	55.17 $\pm$ 2.89	45.18 $\pm$ 2.80	0.0000037	0.54
RP	6.67 $\pm$ 2.92	30.17 $\pm$ 6.13	39.66 $\pm$ 6.27	35.71 $\pm$ 8.18	0.00036	0.22
BP	41.10 $\pm$ 2.22	67.10 $\pm$ 2.49	65.69 $\pm$ 2.97	52.61 $\pm$ 4.09	0.0000016	0.53
GH	41.07 $\pm$ 2.10	49.34 $\pm$ 2.31	48.07 $\pm$ 2.10	50.25 $\pm$ 2.75	0.014	0.12
VT	50.33 $\pm$ 2.30	68.97 $\pm$ 2.05	65.86 $\pm$ 2.14	56.64 $\pm$ 4.06	0.0000032	0.46
SF	59.07 $\pm$ 2.51	87.28 $\pm$ 2.48	86.86 $\pm$ 2.53	77.64 $\pm$ 3.57	0.0000098	0.48
RE	35.20 $\pm$ 1.53	69.52 $\pm$ 1.96	69.59 $\pm$ 3.06	51.89 $\pm$ 3.59	0.0000011	0.72
MH	59.73 $\pm$ 2.21	72.93 $\pm$ 1.81	69.93 $\pm$ 1.88	70.00 $\pm$ 2.35	0.00007	0.26

Таблица 5. Изменения основных показателей качества жизни по критерию Вилкоксона (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$)**Table 5.** Changes in the main quality of life indicators according to the Wilcoxon's matched pairs rank test (LVEF $\geq 50\%$)

Показатель Indicator	Исходно и 6 мес Baseline and 6 months	Исходно и 12 мес Baseline and 12 months	Исходно и 36 мес Baseline and 36 months
PF	0.000006	0.000007	0.00042
RP	0.0021	0.00032	0.0037
BP	0.000008	0.000006	0.018
GH	0.0033	0.018	0.0025
VT	0.000008	0.000077	0.06
SF	0.000007	0.000008	0.00015
RE	0.000003	0.000008	0.00098
MH	0.000011	0.00096	0.0023

Таблица 6. Результаты расчетов основных показателей качества жизни по критерию Фридмана (ФВ ЛЖ 36–49 %) ($M \pm m$)**Table 6.** Calculation results of the main quality of life indicators according to the Friedman's ANOVA test (LVEF 36–49%) ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Исходно Baseline	6 мес / 6 months	12 мес / 12 months	36 мес / 36 months	<i>p</i>	<i>W</i>
PF	31.67 $\pm$ 3.05	53.44 $\pm$ 3.25	51.56 $\pm$ 2.80	52.31 $\pm$ 2.87	0.00023	0.5
RP	5.56 $\pm$ 3.23	20.31 $\pm$ 6.54	15.63 $\pm$ 5.98	17.31 $\pm$ 10.36	0.37	0.08
BP	39.33 $\pm$ 2.53	65.56 $\pm$ 3.92	68.44 $\pm$ 4.07	55.77 $\pm$ 5.66	0.0032	0.35
GH	39.17 $\pm$ 3.99	48.63 $\pm$ 4.55	50.00 $\pm$ 2.40	48.77 $\pm$ 4.63	0.041	0.21
VT	47.78 $\pm$ 3.73	63.56 $\pm$ 3.23	60.31 $\pm$ 2.64	60.38 $\pm$ 3.86	0.002	0.38
SF	59.00 $\pm$ 3.30	86.31 $\pm$ 2.99	80.94 $\pm$ 2.54	73.00 $\pm$ 4.61	0.00067	0.44
RE	36.67 $\pm$ 2.52	72.38 $\pm$ 3.43	66.00 $\pm$ 0.00	53.38 $\pm$ 6.00	0.00004	0.59
MH	63.56 $\pm$ 2.46	73.50 $\pm$ 2.94	72.88 $\pm$ 2.64	68.00 $\pm$ 2.86	0.012	0.28

Оценка изменений качества жизни с течением времени по отношению к исходным показателям внутри группы также показала положительную статистически значимую динамику изменений практически по всем изучаемым параметрам, за исключением показателя RP (ролевое функционирование) (табл. 7).

В последние годы развитие кардиохирургии идет быстрыми темпами, совершенствуются методы интервенционной кардиологии. Однако инфаркт миокарда и последующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как были, так и остаются одной из главных причин летальности в большинстве стран мира [1–3]. В связи с этим в научных исследованиях последнего времени на первый план выходит изучение проблемы оказания высокоспециализированной медицинской помощи больным с диффузным поражением коронарных артерий и несостоятельным дистальным руслом, которым, несмотря на достижения в области коронарной хирургии, не применимы традиционные методы прямой реваскуляризации миокарда [4].

В нашем исследовании были изучены больные с нормальной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$ и $36–49\%$), в лечении которых использовалось эндомиокардиальное введение МФКМ в сочетании с современной медикаментозной терапией, являющейся на сегодняшний день единственным методом, направленным на уменьшение симптомов прогрессирования сердечной недостаточности, улучшение качества жизни и прогноза заболевания у пациентов с ИБС [1, 5]. Качество жизни (КЖ) больного — один из новых критериев оценки эффективности лечения, получивший в последние годы широкое распространение в странах с высоким уровнем развития медицины [9].

QOL is widely used as a reliable indicator in evaluating therapy outcomes. Even in cases where radical treatments are used and the disease can be eliminated, an important outcome of treatment is the patients' own assessment of the comfort of their condition which can vary over a wide range depending on the side effects of the intervention. In this regard, QOL takes on the importance of one of the main criteria for successful treatment. The studies [10, 11] carried out also in CHD patients after endomyocardial implantation of mononuclear cells with a follow-up of up to 12 months showed an improvement in QOL as determined by the Seattle Angina Questionnaire.

Our study uses the SF-36 Health Survey. In the group of patients with LVEF 50% or more over time, all the parameters had a statistically significant improvement in regard to the baseline, but the largest values for complete functional relationship (*W*) were in PF, BP, RE. In the group of patients with LVEF 36–49%, almost all parameters had positive statistically significant changes, with the exception of RP. By complete functional relationship (*W*), the most significant were PF, RE and SF.

CONCLUSION

In CHD patients with normal and moderately reduced LVEF ($\geq 50\%$ and $36–49\%$), over time all the parameters of quality of life had a statistically significant improvement in relation to the baseline data. Their positive dynamics persisted throughout the 36-month follow-up regardless of the initial LVEF values.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 7. Изменения показателей качества жизни по критерию Вилкоксона (ФВ ЛЖ $36–49\%$)

Table 7. Changes in quality of life indicators according to the Wilcoxon's matched pairs rank test (LVEF $36–49\%$)

Показатель Indicator	Исходно и 6 мес Baseline and 6 months	Исходно и 12 мес Baseline and 12 months	Исходно и 36 мес Baseline and 36 months
PF	0.0008	0.00098	0.0057
RP	0.042	0.1	0.6
BP	0.0012	0.00077	0.036
GH	0.028	0.013	0.032
VT	0.0017	0.00098	0.013
SF	0.00043	0.001	0.015
RE	0.00065	0.00098	0.075
MH	0.0037	0.0049	0.12

Определение КЖ основано на понятии здоровья, предложенном Всемирной организацией здравоохранения: «Здоровье — это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания». В исследованиях, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, особенно хронических заболеваний, КЖ широко применяется как надежный индикатор при оценке результатов терапии. Даже в случаях, когда используются радикальные методы лечения и болезнь удается устранить, важным итогом лечения является собственная оценка больным комфортности своего состояния, которая может изменяться в широком диапазоне в зависимости от побочных эффектов вмешательства. В этой связи КЖ приобретает значение одного из основных критериев успешного лечения. В исследованиях [10, 11], проведенных также у пациентов с ИБС после эндомиокардиального введения мононуклеарных клеток со сроком наблюдения до 12 мес, отмечено улучшение качества жизни, определенное с помощью Сизтлского опросника по стенокардии.

В проведенном нами исследовании использован опросник качества жизни SF-36. В группе

больных с ФВ ЛЖ 50 % и более со временем все изучаемые показатели имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным, но наибольшие значения по полной функциональной связи (W) были у PF, BP, RE. В группе больных с ФВ ЛЖ 36–49 % практически все показатели имели положительные статистически значимые изменения, за исключением RP. По полной функциональной связи (W) наиболее значимыми являлись PF, RE и SF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИБС с нормальной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (≥ 50 % и 36–49 %) со временем все изучаемые показатели качества жизни имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным данным. Их положительная динамика сохранялась на протяжении всего 36-месячного периода наблюдения независимо от исходной ФВ ЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н. и др. Влияние полиморфизма гена каспазы 8 на риск развития и течение хронической сердечной недостаточности // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. Т. 17, № 4. С. 45–49.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (исследование Эпоха, госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. 2011. Т. 12, № 2. С. 63–68.
4. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Микрохирургия коронарных артерий. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 144 с.
5. Конопляников М.А., Кальсин В.А., Аверьянов А.В. Стволовые клетки для терапии ишемической болезни сердца: достижения и перспективы // Клини. практика. 2012. Т. 3, № 3. С. 63–77.
6. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А. и др. Трехлетние результаты эндокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца с нормальной фракцией выброса левого желудочка // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19, № 1. С. 59–65.
7. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А. и др. Трансендокардиальная клеточная кардиомиопластика у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клин. медицина. 2011. Т. 9, № 3. С. 77–83.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. et al. (2010). *Chronic Heart Failure*. Moscow: GEOTAR-Media, 336 p. In Russ.
2. Berezikova E.N., Pustovetova M.G., Shilov S.N. et al. (2013). Effect of caspase 8 gene polymorphism on the risk for developing and course of chronic heart failure. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*, 17 (4), 45–49. In Russ
3. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. (2011). The true prevalence of chronic heart failure in the European Part of the Russian Federation (Epoch Study, hospital stage). *Heart Failure*, 12 (2), 63–68. In Russ.
4. Akchurin R.S., Shiryaev A.A. (2012). *Microsurgery of Coronary Arteries*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 144 p. In Russ.
5. Konoplyannikov M.A., Kalsin V.A., Averyanov A.V. (2012). Stem cells for the therapy of ischemic heart disease: advances and prospects. *Clinical Practice*, 3 (11), 63–77.
6. Kliever E.N., Cherniavsky A.M., Pokushalov Ye.A. et al. (2015). 3-year outcomes of endocardial implantation of autologous bone marrow cells in CAD patients with normal ejection fraction value. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 19 (1), 59–65.
7. Kliever E.N., Cherniavsky A.M., Pokushalov Ye.A. et al. (2011). Result of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with coronary heart disease. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 9 (3), 77–83.

8. Киргизова М.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133+ клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Рос. кардиол. журн. 2016. № 3. С. 80–86.
9. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») // Науч.-практ. ревматология. 2008. № 1. С. 36–48.
10. Fuchs S., Kornowski R., Weisz G. et al. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97 (6). P. 823–829. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.132
11. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina // Cardiology. 2010. Vol. 117 (2). P. 140–147. doi: 10.1159/000320217
8. Kirgizova M.A., Ryabov V.V., Suslova T.E. et al. (2016). Long-term clinical results of autologous CD133+ bone marrow cells transplantation in ST elevation myocardial infarction patient. *Russian Journal of Cardiology*, 3, 80–86. In Russ.
9. Amirdjanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. (2008). SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Rheumatology Science and Practice*, 1, 36–48.
10. Fuchs S., Kornowski R., Weisz G. et al. (2006). Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 97 (6), 823–829. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.132
11. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. (2010). Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology*, 117 (2), 140–147. doi: 10.1159/000320217.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кливер Елена Николаевна — д-р мед. наук, врач-кардиолог Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск).

Чернявский Александр Михайлович — д-р мед. наук, профессор, и.о. директора, руководитель Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск).

Кливер Евгений Эдуардович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск).

Образец цитирования: Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Кливер Е.Э. Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 74–83.

ABOUT THE AUTHORS

Kliver Elena Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Center for Aorta and Coronary Arteries Cardiac Surgery, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk).

Cherniavsky Aleksandr Mikhailovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Center for Aorta and Coronary Arteries Cardiac Surgery, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk).

Kliver Evgeniy Eduardovich — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk).

Citation example: Kliver E.N., Cherniavsky A.M., Kliver E.E. (2020). Quality of life of CHD patients with normal and moderately lowered left ventricular ejection fraction before and after endomyocardial cellular cardiomyoplasty. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 74–83.