

© Коллектив авторов, 2012  
УДК 616.12-009.72-08-039.73-06

А.С. Немков, С.А. Белый, Ю.А. Нестерук, С.Н. Бурнос, В.И. Лукашенко,  
В.А. Крейль, А.Е. Кобак

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М. Седов) «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

**Ключевые слова:** клеточная терапия, аутологичные мононуклеары костного мозга, качество жизни, опросник.

**Введение.** Использование аутологичных мононуклеаров костного мозга (АМКМ) в клинической практике началось благодаря работам В. Strauer в 2002 г. [15]. Доказана эффективность применения этого метода у больных с ишемической [3, 5, 16] и дилатационной [7, 14] кардиомиопатиями с высоким функциональным классом (ф. кл.) сердечной недостаточности. Однако остается малоизученной проблема использования аутологичных мононуклеаров костного мозга в лечении больных со стенокардией. Лишь единичные работы на протяжении последнего десятилетия были посвящены этой теме [10, 13].

Первое клиническое исследование у больных с рефрактерной стенокардией, которым невозможно выполнить прямую реваскуляризацию миокарда, принадлежит S. Wang [18], который наблюдал 112 человек после интракоронарного введения АМКМ. Через 3 и 6 мес значительно уменьшилось число приступов стенокардии, улучшились такие показатели, как количество используемого нитроглицерина, функциональный класс стенокардии, перфузия миокарда.

Не обнаружено исследований, в которых АМКМ использовались бы в лечении больных с рецидивом стенокардии после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Эта проблема является актуальной, так как через 10 лет после операции АКШ проходимость шунтов из внутренней грудной артерии составляет 85–95%, в то время как проходимость венозных шунтов — лишь 38–45% [12]. Таким образом, с увеличением числа оперированных больных каждый год растет число больных с рецидивом стенокардии после АКШ. Зачастую таким больным невозможно выполнить полную реваскуляризацию миокар-

да методом ангиопластики и стентирования, а летальность при повторном открытом оперативном вмешательстве втрое больше первичного [2].

Цель исследования — изучение влияния интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга у больных со стенокардией на качество жизни:

- с дистальным поражением коронарного русла, которым невозможно выполнить прямую реваскуляризацию миокарда;
- больным с неполной реваскуляризацией миокарда, которым было выполнено стентирование 1–2 коронарных артерий;
- больных с рецидивом стенокардии после АКШ.

Больные с выраженной сердечной недостаточностью, низкой фракцией выброса (ФВ), расширенным левым желудочком (ЛЖ) были исключены из исследования.

**Материалы и методы.** В основную группу вошли 17 человек, которым АМКМ были введены интракоронарно в период с 2008 по 2010 г. Контрольную группу составили 10 человек. Сравнительная характеристика больных из основной и контрольной группы по возрасту, полу, характеру поражения коронарных артерий и сопутствующей патологии представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, в основной группе преобладают больные с двухсосудистым и трехсосудистым поражениями, что обусловило увеличение функционального класса стенокардии в этой группе. Все больные получали адекватную медикаментозную терапию, подобранную ранее и не меняющуюся в ходе исследования.

Всем больным были выполнены следующие исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование. Нагрузочный тест проводили больным со II и III ф. кл. стенокардии. Больным с IV ф. кл. стенокардии нагрузочный тест не проводился. Для оценки качества жизни больных как в основной, так и в контрольной группе использовали опросник SF-36, который состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование (Physical Functioning — PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение бытовых нагрузок; ролевое функ-

Таблица 1

### Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=10)
Мужчины	14 (83%)	9 (90%)
Женщины	3 (17%)	1 (10%)
Средний возраст, лет	60,2±9	62,5±7
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе	1,2±0,8	1,4±0,7
Стенокардия напряжения (ф. кл.)	2,9±0,4	2,3±0,5
Нагрузочный тест (Mets)	4,6	4,6
Нитроглицерин (табл./нед)	28	7
Гипертоническая болезнь	12 (70%)	5 (50%)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (12%)	1 (10%)
Курят	7 (41%)	3 (30%)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,5	4,6
Рецидив стенокардии после АКШ	6 (35%)	4 (40%)
Дистальное поражение коронарного русла	8 (47%)	—
Неполная реваскуляризация миокарда	3 (18%)	6 (60%)
Средний диастолический размер ЛЖ (мм)	51,6±2	52±4
Средний систолический размер ЛЖ (мм)	35,8±2	36,5±4
Средняя ФВ (%)	57,2±4	60,3±5
Однососудистое поражение	4 (23,5%)	6 (60%)
Двухсосудистое поражение	9 (53%)	3 (30%)
Трехсосудистое поражение	4 (23,5%)	1 (10%)

ционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP) — влияние физического состояния на повседневную профессиональную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей); интенсивность боли (Bodily pain — BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; общее состояние здоровья (General Health — GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; жизненная активность (Vitality — VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным; социальное функционирование (Social Functioning — SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; психическое здоровье (Mental Health — MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Таким образом, все больные для оценки качества жизни заполняли опросник SF-36. Больным из основной группы также была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ) для оценки метаболизма и перфузии миокарда.

**Результаты и обсуждение.** За время наблюдения через год в основной и контрольной группе умерло по одному человеку, таким образом, в основной группе смертность составила 6%, в контрольной — 10%, что, в целом, соответствует статистическим данным [16]. Через год в основной группе отмечалось снижение медианы функционального класса стенокардии по классификации Канадского кардиологического общества с III до II ф. кл. ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе через год, напротив, отмечалось увеличение медианы стенокардии со II до III ф. кл. ( $p > 0,05$ ), несмотря на то, что большей половине больных в этой группе было произведено стентирование 1–2 коронарных артерий (неполная реваскуляризация миокарда).

По данным нагрузочных тестов, медиана метаболических единиц в основной группе через год увеличилась с 4,6 до 7,0 ( $p > 0,05$ ), тогда как в контрольной группе через год медиана метаболических единиц не изменилась и составляла 4,6 ( $p > 0,05$ ). Медиана количества таблеток нитроглицерина в неделю, принимаемого больными, через год уменьшилась значительно в основной группе с 28 до 7 таблеток ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе осталась без изменения — 7 таблеток ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

По данным суточного мониторирования, не было достоверного увеличения частоты желудочковых экстрасистол через год как в основной, так и в контрольной группах.

По данным опросника качества жизни SF-36, на вопрос: «Как бы Вы в целом оценили свое

здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?» были получены следующие ответы (табл. 3).

Из таблицы видно, что в основной группе 88% больных отметили улучшение после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга, тогда как в контрольной группе только 1 (10%) человек отметил улучшение самочувствия, половина больных не наблюдали динамики в самочувствии, а 40% больных увидели некоторое ухудшение.

На рис. 1 отражены исходные показатели качества жизни по каждой шкале у больных из основной и контрольной групп. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье. Как видно, группы сопоставимы по всем шкалам, но показатель BP в контрольной группе несколько лучше, что коррелирует с меньшим функциональным классом стенокардии в этой группе.

Таблица 2

**Динамика выраженности стенокардии у больных основной группы после внутрикоронарного введения АМКМ и контрольной группы после консервативного лечения через год**

Показатели	Основная группа (n=17)				p	Контрольная группа (n=10)				p
	До исследования		Через 1 год			До исследования		Через 1 год		
	Медиана	Интервал	Медиана	Интервал		Медиана	Интервал	Медиана	Интервал	
Стенокардия напряжения (ф. кл.)	3	3–3	2	1–2	<0,001	2	2–3	3	1–3	>0,05
Метаболические единицы (Mets)	4,6	4,6–7,0	7,0	4,6–7,0	>0,05	4,6	4,6–7,0	4,6	4,6–7,0	>0,05
Нитроглицерин (табл./нед)	28	14–70	7	1–7	<0,05	7	0–21	7	1–21	>0,05

Таблица 3

**Общая оценка состояния здоровья основной группы после внутрикоронарного введения АМКМ и контрольной группы после консервативного лечения через год**

Варианты ответов	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=10)
Значительно лучше, чем год назад	7 (35%)	1 (10%)
Несколько лучше, чем год назад	8 (53%)	–
Примерно такое же, как год назад	2 (12%)	5 (50%)
Несколько хуже, чем год назад	–	4 (40%)
Гораздо хуже, чем год назад	–	–

Через один год в основной группе отмечено значительное улучшение качества жизни по всем шкалам. Как видно из графика, наибольший прирост получили такие показатели, как PF, отражающее переносимость физических нагрузок, RP, обусловленное физическим состоянием, показывающее влияние физического состояния на выполнение повседневной работы. Был проведен корреляционный анализ между шкалой ВР

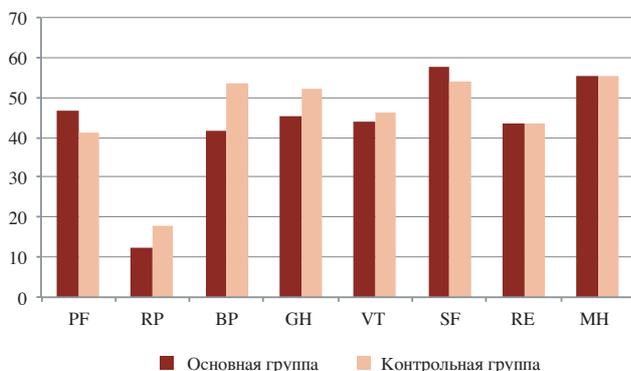


Рис. 1. Исходные показатели качества жизни по каждой шкале у больных из основной и контрольной групп.

и функциональным классом стенокардии напряжения. По непараметрическому методу Спирмена была выявлена прямая сильная корреляционная зависимость (коэффициент ранговой корреляции Спирмена=0,756,  $p=0,48$ ). Таким образом, шкала ВР в опроснике SF-36 хорошо отражает уменьшение функционального класса стенокардии больного. В основной группе через год шкала ВР приблизилась к показателю удовлетворительного здоровья за счет уменьшения стенокардитических болей (рис. 2).

В контрольной группе, напротив, через год отмечается незначительное улучшение по шкалам PF и RF, обусловленное физическим состоянием, а показатель шкалы ВР изменился в негативную сторону, что коррелирует с увеличением функционального класса стенокардии в этой группе (рис. 3).

Таким образом, графически сравнение шкал качества жизни в основной и контрольной группе через 1 год свидетельствует о существенном улучшении в основной группе показателей, характеризующих физическое состояние (рис. 4).

По данным ОФЭКТ, через один год в основной группе было отмечено снижение медианы зоны гипоперфузии миокарда с 13,5 до 10,1% ( $p>0,05$ ).

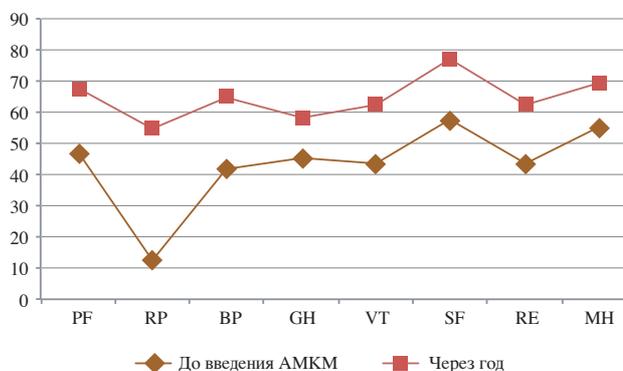


Рис. 2. Показатели качества жизни по каждой шкале больных основной группы исходно и через один год после введения АМКМ ( $p<0,005$ ).

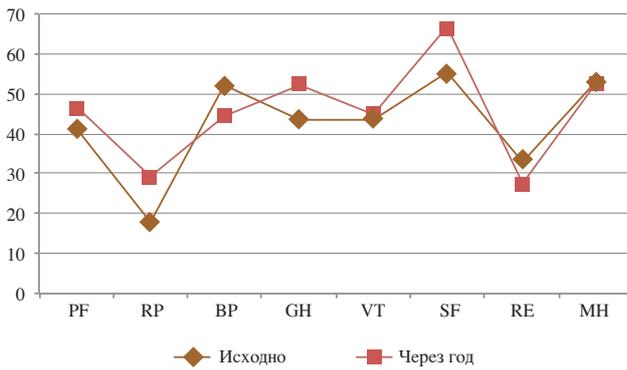


Рис. 3. Показатели качества жизни по каждой шкале больных контрольной группы изначально и через 1 год ( $p > 0,3$ ).

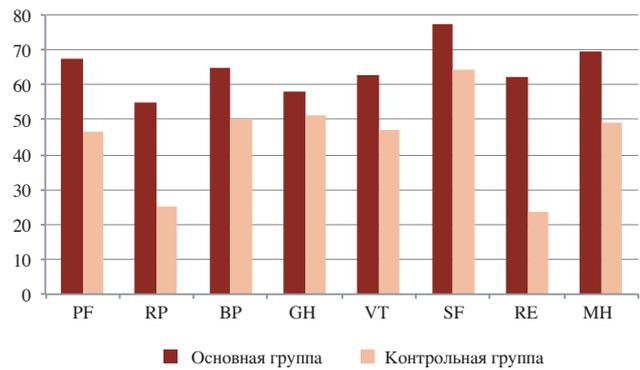


Рис. 4. Показатели качества жизни по каждой шкале у больных из основной и контрольной групп через 1 год.

По данным ПЭТ, отмечается улучшение перфузии во всех сегментах миокарда ЛЖ через год после имплантации АМКМ (табл. 4).

Интракоронарное введение АМКМ снижает функциональный класс стенокардии, количество используемого нитроглицерина, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает перфузию и метаболизм миокарда, не вызывает увеличение числа желудочковых аритмий. В то же время, у больных, получающих только медикаментозную терапию, в ходе прогрессирования основного заболевания увеличивается функциональный класс стенокардии напряжения, снижается толерантность к физическим нагрузкам.

По данным D.Kirklin [11], у больных с поражением коронарных артерий и без дисфункции ЛЖ жизненный прогноз является относительно благоприятным, и выживаемость составляет в среднем 75% через 5 лет, 60% — через 10 лет и 45% — через 15 лет [11]. Поэтому на первый план выходит такой показатель, как «качество жизни, связанное со здоровьем» (health related quality of life, HRQL) больного. HRQL оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус [1]. В настоящее время качество жизни является самостоятельным критерием оценки эффективности лечения [9, 17]. Анализ литературы показал, что опросник SF-36 представляется оптимальным для оценки качества жизни в кардиологии. Вопросы SF-36 ориентированы в основном на изучение физического состояния больного. Опросник обладает хорошей валидностью и воспроизводимостью, прогнозирует динамику стенокардии, лучше отражает истинную клиническую тенденцию заболевания [4, 6, 17]. В ходе исследования отмечено, что функциональные показатели хорошо коррелируют с данными

Таблица 4

#### Посегментарная оценка перфузии миокарда с помощью ПЭТ

Сегмент ЛЖ	До введения АМКМ	Через год
Средний сегмент:		
передней стенки	70,73	85,87
боковой стенки	79,57	98,17
межжелудочковой перегородки (МЖП)	82,50	100
нижней стенки	80,66	99,95
Верхушка		
	68,22	87,81
Базальный сегмент:		
передней стенки	69,98	83,12
боковой стенки	69,74	84,78
МЖП	62,47	67,90
нижней стенки	65,67	75,72

опросника SF-36, который показал значительное улучшение качества жизни у больных из основной группы через год по всем шкалам (достоверность  $p < 0,005$ ), тогда как качество жизни в контрольной группе улучшилось незначительно, а по такому показателю, как BP, достоверно коррелирующему с функциональным классом стенокардии, даже уменьшилось.

**Выводы.** 1. Интракоронарное введение аутологичных мононуклеаров костного мозга у больных со стенокардией, в лечении которых исчерпаны все возможности оперативного и медикаментозного лечения, является эффективным.

2. Опросник SF-36 представляется оптимальным для оценки качества жизни больных после проведения клеточной терапии.

3. Шкала интенсивность боли в опроснике SF-36 имеет прямую сильную корреляционную зависимость с функциональным классом стенокардии по

классификации Канадского кардиологического общества.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Б.Ю. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качественная клин. практика.—2002.—№ 1.—С. 53–57.
2. ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery // JACC.—2004.—Vol. 44.—P. 213–310.
3. Akara A.R., Durdua S., Arat M. et al. Five-year follow-up after transepical implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy // Eur. J. Cardiothorac. Surg.—2009.—Vol. 36.—P. 633–643.
4. Bouchet C., Guillemin F., Paul-Dauphin A., Briançon S. Selection of quality of life measures for a prevention trial: a psychometric analysis // Control Clin. Trials.—2000.—Vol. 21.—P. 30–43.
5. Diederichsen A.C., Moller J.E., Thayssen P. et al. Changes in left ventricular filling patterns after repeated injection of autologous bone marrow cells in heart failure patients // Scand. Cardiovasc. J.—2010.—Vol. 44, Issue. 3.—P. 139–145.
6. Falcoz P.E., Chocron S., Mercier M. et al. Comparison of the Nottingham Health Profile and the 36-item health survey questionnaires in cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg.—2002.—Vol. 73.—P. 1222–1228.
7. Fischer-Rasokat U., Assmus B., Seeger F.H., Honold J. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // Circ. Heart Fail.—2009.—Vol. 2.—Issue. 5.—P. 417–423.
8. Guyatt G., Feeny D., Patrick D. Issues in quality of life measurement in clinical trials // Control clinical trials.—1991.—Vol. 12.—P. 81–90.
9. Hawthor G., Richardson J., Osborne R., McNeil H. The assessment of quality of life (AQoL) instrument construction, initial validation & utility scaling.—West-Heidelberg, Australia Center for health program evaluation, 1997.—P. 2, 5–6, 9.
10. Hossne N.A., Invitti A.L., Buffolo E. et al. Refractory angina cell therapy (ReACT) involving autologous bone marrow cells in patients without left ventricular dysfunction: a possible role for monocytes // Cell Transplant.—2009.—Vol. 18, Issue. 12.—P. 1299–1310.
11. Kirklin J., Barratt-Boyes B. Cardiac Surgery.—3 ed.—NY: Wiley Elsevier Science, UK, 2003.—P. 353.
12. Loop F.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M. et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events // N. Engl. J. Med.—1986.—Vol. 314.—P. 1–6.
13. Reyes G., Allen K., Alvarez P., Alegre A. et al. Mid term results after bone marrow laser revascularization for treating refractory angina // BMC Cardiovasc. Disord.—2010.—Vol. 10, Issue. 1.—P. 42.
14. Schannwell C.M., Yousef M., Basalyk C.M. et al. Düsseldorf-ABCD Trial (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) // Circ.—2008.—Vol. 118.—P. 716.
15. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Intrakoronare, humane autologe Stammzelltransplantation zur Myokardregeneration nach Herzinfarkt // Dtsch. Med. Wsch.—2001.—Bd. 26.—S. 932–938.
16. Strauer B., Yousef M., Schannwell C. et al. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study // Eur. J. Heart Fail.—2010.—Vol. 12, Iss. 7.—P. 721–729.
17. Vanderzee K.I., Sanderman R., Heyink J. A comparison of two multidimensional measures of health status: the Nottingham Health Profile and the Rand 36-Item Health Survey 1.0. // Quality Life Res.—1996.—Vol. 5.—P. 165–174.
18. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina // Cardiology.—2010.—Vol. 117, Issue. 2.—P. 140–147.

Поступила в редакцию 11.11.2011 г.

A. S. Nemkov, S. A. Bely, Yu. A. Nesteruk, S. N. Burnos, V. I. Lukashenko, V. A. Krejl, A. E. Kobak

#### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER STEM CELL THERAPY

The main group included 17 patients with distal lesion of the coronary bed in whom the performance of complete direct myocardium revascularization was not possible. The autologous bone marrow mononuclears were administered to the main group patients at the period from 2008 to 2010. The control group consisted of 10 patients given standard medicamentous therapy. A year later in the main group patients there was a decrease of median of the functional stenocardia class, median of metabolic units by the data of loading tests, median of the number of nitroglycerin pills for a week taken by the patients as compared with the control group. By the data of OECT and PECT a year later in the main group there was an improved perfusion in all the myocardium segments. In the control group on the contrary there was negative dynamics in all the indices in question.