

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-112-120

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ КОСТНОГО МОЗГА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА Результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования (TAMIS)

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

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

Цель. Оценить безопасность трансплантации аутологичных моноклеаров костного мозга при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в комбинированном лечении ишемической болезни сердца у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью. **Материалы и методы.** За период с 2013-го по 2016 г. в работу включено 117 пациентов, соответствующих установленным критериям. Рандомизация в группы наблюдения: группа 0 – группа контроля (операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) и интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl), группа 1 – операция АКШ и интрамиокардиальное введение аутологичных моноклеаров костного мозга (АМНКМ), группа 2 – операция АКШ, интрамиокардиальное и внутривенное введение АМНКМ. В указанных группах проведена оценка: клинических, лабораторных (КФК МВ, миоглобин, тропонин I, НСТ, Нб, К+, АВС), инструментальных (нагрузочные тесты – ишемические изменения, жизнеугрожающие нарушения ритма, эхокардиография, speckle tracking (оценка степени деформации миокарда) – наличие дополнительных зон гипо-, акинезии, коронарография) данных. Выполнен анализ частоты послеоперационных осложнений (гидроторакс, гидроторакс, нарушения ритма); длительности пребывания в реанимационном отделении, длительности пребывания в стационаре (койко-день) и другие показатели. Через 6 и 12 месяцев оценивали общую летальность, крупные кардиальные события – развитие острого инфаркта миокарда, желудочковые нарушения ритма, онкологическую настороженность. Номер в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02059512. **Результаты.** Статистический анализ показал отсутствие статистически достоверных различий в группах наблюдения по сравниваемым критериям. **Заключение.** Трансплантация аутологичных моноклеаров костного мозга при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в комбинированном лечении ишемической болезни сердца является безопасным методом.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, аутологичные моноклеары костного мозга, реперфузионное повреждение миокарда, ишемическая болезнь сердца, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, сердечная недостаточность, клиническое исследование.

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

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

ASSESSMENT OF SAFETY OF ADDITIONAL TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS IN THE COMBINED TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Results from a randomized, blind, placebo-controlled trial (TAMIS)

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

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to assess the safety of transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells when performing coronary artery bypass grafting in the combined treatment of ischemic heart disease in patients with coronary and heart failure. **Materials and methods.** During the period from 2013 to 2016 years 117 patients, who meet the established criteria, were included in the work. Randomization was performed in observation groups: group 0 – control group (coronary artery bypass grafting (CABG) and intramyocardial administration of a 0.9% NaCl solution), group 1 – CABG surgery and intramyocardial administration of autologous bone marrow mononuclear cells (ABMMS), group 2 – CABG surgery and intramyocardial and intragraft administration of ABMMS. Clinical, laboratory – CPK MB, myoglobin, troponin I, HCT, Hb, K⁺, ABC; instrumental (stress tests, echocardiography, speckle tracking, coronary angiography) data were evaluated in these groups. The analysis of the frequency of postoperative complications (hydrothorax, hydropericardium, rhythm disturbances) was performed; the length of stay in the intensive care unit, the length of stay in the hospital and other indicators. After 6 and 12 months, the overall mortality was assessed, major cardiac events – the development of acute myocardial infarction, ventricular arrhythmias, oncological alertness. Number in international register clinical trials Clinical Trial.gov Identifier: NCT02059512. **Results.** Statistical analysis showed no statistically significant differences in the observation groups for the compared criteria. **Conclusion.** Transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells during aorto-coronary bypass surgery in the combined treatment of coronary heart disease is a safe method.

Key words: coronary artery bypass grafting, autologous bone marrow mononuclear cells, reperfusion myocardial damage, ischemic heart disease, diastolic dysfunction of the left ventricular myocardium, heart failure, clinical study.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительное и успешное изучение регенераторных свойств организма при использовании различных видов клеточного материала, до настоящего момента в научной среде продолжают споры о безопасности применения, в частности, аутологичных мононуклеаров костного мозга (АМНКМ) в лечении патологии сердечно-сосудистой системы [1–2].

В рамках рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования TAMIS (Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease, ClinicalTrial.gov Identifier:NCT02059512) была выполнена комплексная оценка безопасности комбинированного лечения ишемической болезни сердца при сочетании операции аорто-коронарного шунтирования и трансплантации АМНКМ у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью. Исследование проведено после одобрения этического комитета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Работа завершена в

рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, грант по теме «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018 г.)».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в рамках данного исследования проанализированы данные 408 пациентов, поступивших в клинику ПСПбГМУ с 2013-го по 2016 год.

Потенциальными участниками данного исследования становились все пациенты, за указанный период времени поступающие в кардиохирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России для планового выполнения операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и имеющие, по данным ангиографического исследования, 3 и более стенозированных коронарных артерий, с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, наличием диастолической дисфункции миокарда левого же-

лудочка, отсутствием дополнительной кардиальной патологии (аневризма левого желудочка, клапанная патология). Окончательное решение о включении каждого конкретного пациента в данное исследование определялось с учетом следующих критериев:

- мужчины и женщины от 18 до 80 лет;
- пациенты со стенокардией напряжения III–IV ФК;
- пациенты, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

- непереносимость гепарина и гидроксиэтилкрахмала (HES);
- наличие патологии щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- сопутствующая патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет;
- инфекционные заболевания;
- одновременное участие в другом исследовании;
- беременность;
- тяжелое психическое расстройство;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Учитывая вышеизложенные критерии, в дальнейшую работу включено 117 пациентов.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, функциональному классу стенокардии напряжения и наличию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, а также таким показателям, как стадия гипертонической болезни, степень артериальной гипертензии, давность анамнеза ИБС и наличие семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), курению, количеству перенесенных ОИМ.

Согласно дизайну исследования, наблюдение проводилось в следующих группах. Группа 0 (46 человек) – группа контроля. Сюда вошли пациенты, которым выполнялась операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) и интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl. Группа 1 (34 человека) – пациентам выполнялась операция АКШ и интрамиокардиальное введение АМНКМ. Группа 2 (37 человек) – операция аортокоронарного шунтирования дополнялась интрамиокардиальным и внутришунтовым введением АМНКМ.

Рандомизация в группы наблюдения проведена согласно таблице случайных чисел.

Экзфузия костного мозга производилась в условиях операционной, в положении пациента лежа на спине, под общей анестезией до кожного разреза из грудины, в объеме 70 мл в пакеты для консервации крови «TERUFLEX 450/400» (Terumo). В качестве стабилизатора использовался раствор гепарина 5000 Ед на 100 мл 0,9% раствора NaCl. Таким образом, в одном шприце на 7 мл костного мозга приходилось 3 мл 0,9% раствора NaCl и 150 Ед гепарина (15 Ед/мл).

Мононуклеарная взвесь была получена методом осаждения в градиенте плотности гидроксиэтилкрахмала.

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

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

Оценка клеточного состава мононуклеарной фракции производилась с помощью цитофлуориметрии.

Указанные действия проводились параллельно с выполнением основного этапа оперативного вмешательства.

Мононуклеарная фракция была готова к моменту наложения дистальных анастомозов на коронарные артерии.

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

Интрамиокардиальная трансплантация осуществлялась трансэпикардиально по 0,2 мл на 1 см², 1 мл 5 точек, всего 10 точек в бассейне кровоснабжения левой коронарной артерии от проксимальных до дистальных участков.

На разных этапах проведения работы потери в группах составили: в группе 0 – 10 человек, в группе 1 – 3 человека, в группе 2 – 3 человека. Это те пациенты, с которыми не удалось связаться через 12 месяцев после проведенного хирургического лечения, и соответственно, какая-либо информация по ним отсутствует. Повторно были обследованы: в группе 0 – 36 человек, в группе 1 – 25 человек, в группе 2 – 23 человека. С целью получения максимально достоверного результата статистический анализ сравнимых параметров был проведен именно на этом объеме материала. Остальные пациенты чувствуют себя удовлетворительно, но по различным причинам повторно обследованы не были.

Согласно дизайну исследования, была проведена оценка следующих параметров: оценка риска неблагоприятного исхода предстоящего оперативного вмешательства по шкале EuroScore II; оценка интраоперационных показателей – активированное время свертывания (АВС), гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), K+ по окончании искусственного кровообращения (ИК) и по окончании операции; восстановление сердечного ритма по завершении основного этапа операции (дефибрилляция/ самостоятельное восстановление); время ИК; время аноксии; объем отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода; уровень КФК МВ, миоглобина, тропонина I в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода;

параметры ЭХОКГ и speckle tracking на 7–14-е сутки послеоперационного периода (оценка сократительной способности миокарда – наличие дополнительных зон гипо-, акинезии по сравнению с исходными данными); частота послеоперационных осложнений (гидроторакс, гидроперикард, нарушения ритма); длительность пребывания в реанимационном отделении; длительность пребывания в стационаре (койко-день).

В качестве интегральных показателей оценивались общая летальность, возникновение жизнеугрожающих состояний (развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ), желудочковых нарушений ритма, онкологическая настороженность) в сроки наблюдения 6 и 12 месяцев от момента хирургического вмешательства.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Работа проведена после утверждения протокола этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

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

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

Качественные показатели рассчитаны при помощи критериев Пирсона (χ^2) и Фишера.

Количественные показатели оценены критериями Краскела–Уоллиса и Вилкоксона.

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно SYNTAX Score, степень выраженности коронарной патологии была сходной в группах наблюдения ($p = 0,97$). По данным шкалы EuroScore II, пациенты не отличались по риску неблагоприятного исхода предстоящего оперативного вмешательства ($p = 0,24$). Всем пациентам выполнено коронарное шунтирование с количеством дистальных анастомозов в среднем 3,2 в группах наблюдения. Исходная фракция выброса левого желудочка в группах наблюдения в среднем составила 56,6–62,1%.

По объему и особенностям оперативного вмешательства не отмечено достоверных отличий в группах.

Оценка безопасности трансплантации АМНКМ как дополнительной методики оперативного вмешательства была проведена по изложенным ниже критериям.

Данные динамики интраоперационных показателей ABC, Hb, Ht, K^+ по окончании искусственного кровообращения и в конце оперативного вмешательства не имели достоверного статистического различия в группах наблюдения ($p = 0,6$) (рис. 1).

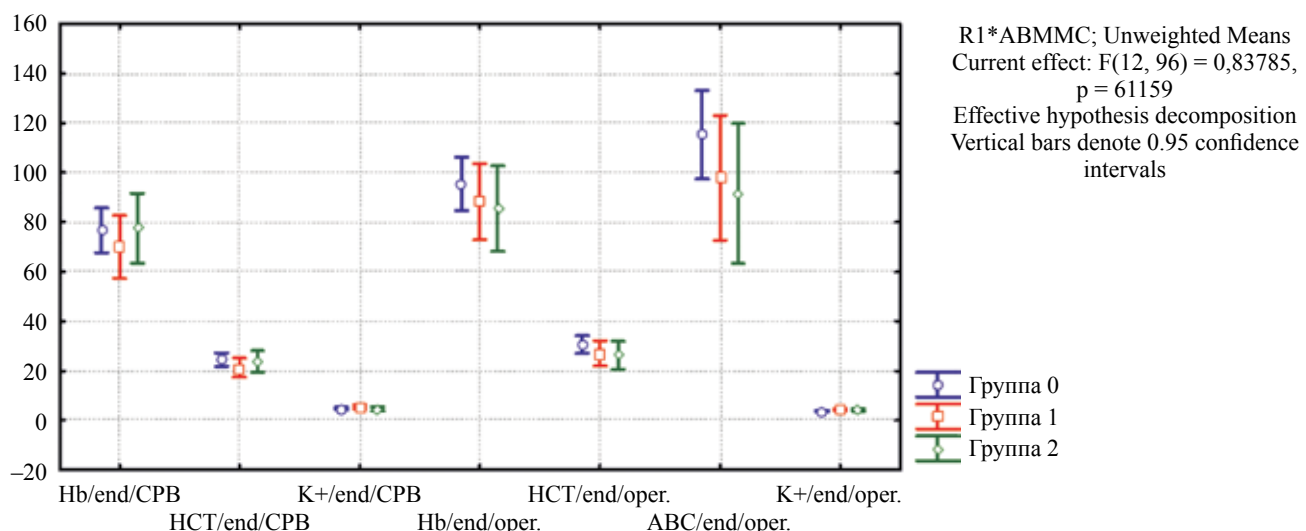


Рис. 1. График динамики интраоперационных показателей ABC; Hb, Ht, K^+ на момент окончания ИК и в конце оперативного вмешательства: ABC – активированное время свертывания; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; K^+ – калий; end CPB – показатель в конце искусственного кровообращения; end oper – показатель в конце операции

Fig. 1. Graph of the dynamics of intra-operative indicators ABC; Hb, Ht, K^+ at the time of termination of CPB and at the end of surgical intervention

Такие данные, как восстановление сердечного ритма после завершения основного этапа оперативного вмешательства (самостоятельное/дефибриляция), время искусственного кровообращения, также не имели достоверной статистической разницы в группах наблюдения.

Динамика отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки представлена на рис. 2 (p = 0,3).

На 2-е сутки послеоперационного периода с уменьшением объема отделяемого дренажи удалялись.

Динамика тропонина I, КФК МВ, миоглобина на первые сутки, и далее на третьи сутки послеоперационного периода не имела статистически достоверных различий в группах наблюдения (p = 0,6) (рис. 3).

Данные ЭХОКГ на 7–14-е сутки послеоперационного периода подтвердили отсутствие дополнительного повреждающего воздействия, в том числе в отношении синдрома ишемии–реперфузии, костномозговых клеток как при интрамиокар-

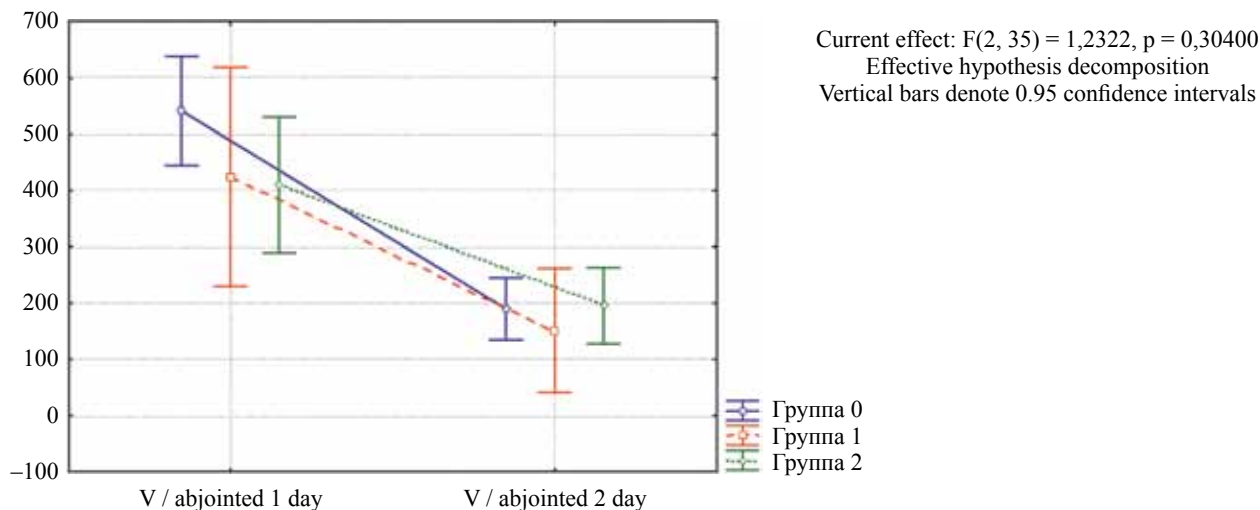


Рис. 2. График динамики отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода: V abjoined 1 day – объем отделяемого, 1-е сутки послеоперационного периода; V abjoined 2 day – объем отделяемого, 2-е сутки послеоперационного периода

Fig. 2. Graph of the dynamics of discharge by drainage in the 1st and 2nd day of the postoperative period

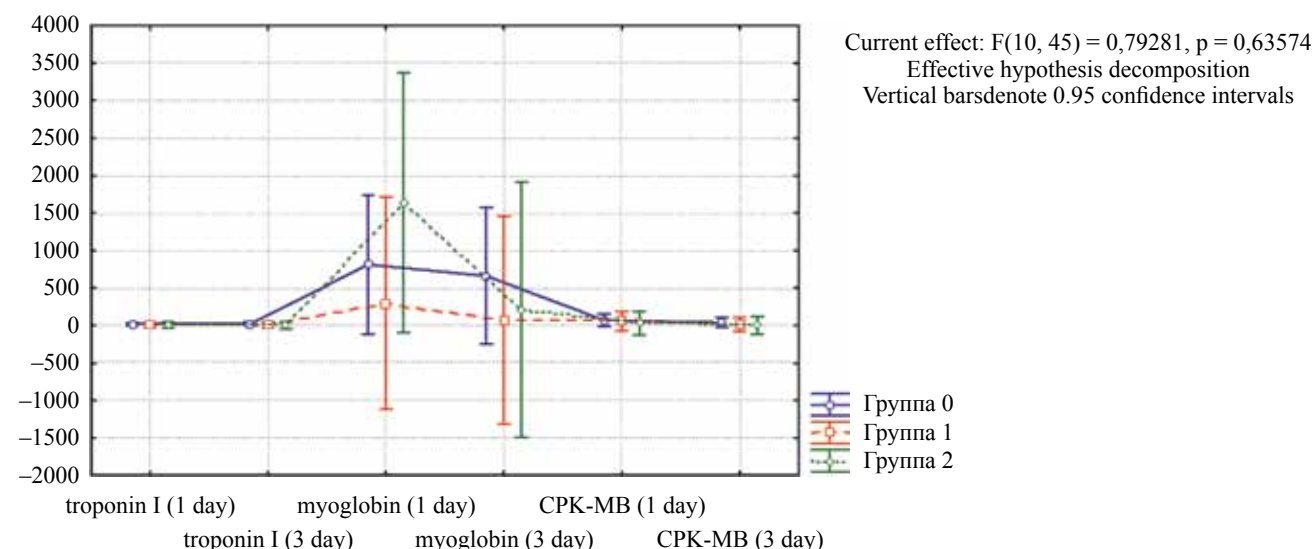


Рис. 3. График динамики маркеров повреждения миокарда в группах наблюдения на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода: Тропонин I – тропонин I; Миоглобин – миоглобин; CPK-MB – КФК-MB; 1 day/3 day – 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода

Fig. 3. Graph of the dynamics of markers of myocardial damage in the observation groups on days 1 and 3 of the postoperative period

диальном, так и при внутрисосудистом введении ($p > 0,05$). Дополнительные зоны гипо-, акинезии по сравнению с исходными данными зарегистрированы не были, что подтверждено в том числе при проведении speckle tracking, за исключением 2 пациентов из контрольной группы, перенесших интраоперационный ОИМ. Клинический пример данных speckle tracking и его соотношение с исходным поражением сосудов коронарного русла и объемом оперативного вмешательства представлен на рис. 4.

Частота встречаемости осложнений в послеоперационном периоде в группах наблюдения представлена в табл. 1.

Также не было отмечено каких-либо масштабных кардиальных событий, как то: переносимый интраоперационный ОИМ, связанный с введением клеточного материала.

Длительность пребывания в реанимационном отделении (РО) в послеоперационном периоде, в стационаре (койко-день) также не имела статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$) (табл. 2).

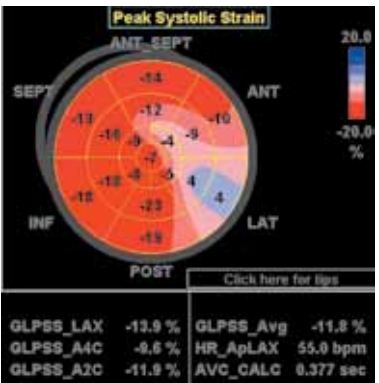
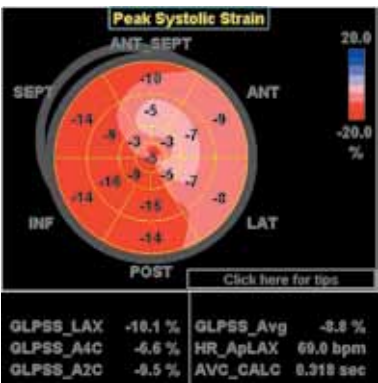
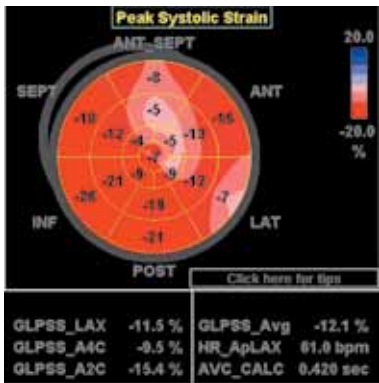
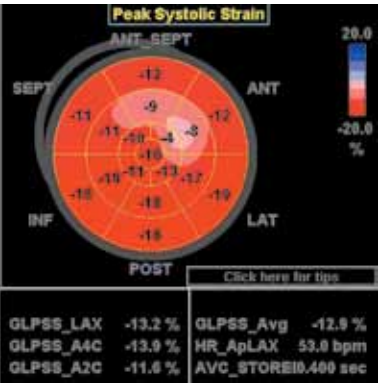
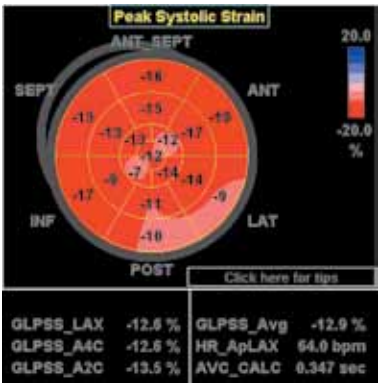
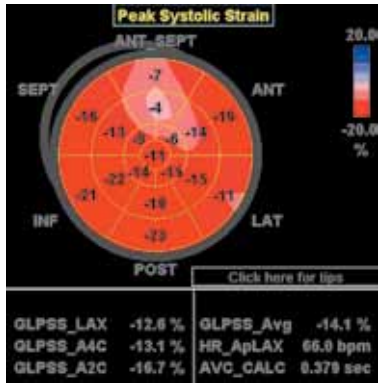
Исходные данные	12-е сутки послеоперационного периода	Через 12 мес. после операции
		
<p>Пациент М. КГ: ПМЖВ ЛКА – ср/3, ДА ПМЖВ ЛКА – устье, ОВ ЛКА – пр/3, ПКА – устье. Тип правый. Диффузные изменения в коронарных артериях. Syntax Score 33,5 Операция: МКШ ПМЖВ ЛКА, АКШ ВТК ОВ ЛКА, ПКА. Интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl. Аноксия – 64 мин. Время ИК – 138 мин</p>		
Исходные данные	12-е сутки послеоперационного периода	Через 12 мес. после операции
		
<p>Пациент Д. КГ: ПМЖВ ЛКА – пр/3, ВТК ОВ ЛКА – ср/3, ПКА – ср/3. Тип правый. Диффузные изменения в коронарных артериях. Syntax Score 31 Операция: МКШ ПМЖВ ЛКА, ПКА, ЗМЖВ ОВ ЛКА Интрамиокардиальное введение АМНКМ, бассейн ПМЖВ ЛКА. Аноксия – 65мин. Время ИК – 124 мин</p>		

Рис. 4. Динамика показателей speckle tracking ЭХО КГ. ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ДА ПМЖВ ЛКА – диагональная артерия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ВТК ОВ ЛКА – ветвь тупого края огибающей ветви левой коронарной артерии; ЗМЖВ ОВ ЛКА – задняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия; АКШ – аортокоронарный шунт; МКШ – маммаро-коронарный шунт; пр/3 – проксимальная треть; ср/3 – средняя треть

Fig. 4. Dynamics of indicators of speckle tracking. Coronary angiography: LAD – the middle third, diagonal branch LAD – proximal third; LCX – proximal third; RCA – proximal third. Right type. Diffuse changes in the coronary arteries

Таблица 1

Частота осложнений послеоперационного периода в группах наблюдения
The frequency of postoperative complications in the observation groups

	Группа 0 n = 36		Группа 1 n = 25		Группа 2 n = 23		p
Гидроторакс, n/%	3	8,1	4	16	3	13,04	0,6
Гидроперикард, n/%	0	–	1	4	2	8,7	0,2
Рестернотомия, n/%	1	2,7	1	4	0	–	0,6
Нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде, n/%							>0,05
ФП	8	21,6	4	16	9	39,1	
ТП	4	10,8	0	–	0	–	

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий.

Note. AF – atrial fibrillation, AF – atrial flutter.

Таблица 2

Длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении, в клинике
Duration of stay of patients in the intensive care unit, in the clinic

	Группа 0 n = 36		Группа 1 n = 25		Группа 2 n = 23		p
Длительность пребывания в РО (дни)*	3,9±2,2	2–14	3,1 ± 1,7	2–8	3,3 ± 1,8	2–10	0,1
Койко-день*	36,8 ± 11,2	14–68	32,8 ± 13,9	17–72	38,4 ± 15,2	19–78	0,1

Примечание. * – ср. знач ± St.Dev./интервал.

Note. * – Average value ± St.Dev./interval.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в отношении трансплантации различного вида клеточного материала у пациентов с ИБС продолжаются уже более 15 лет. Однако ряд вопросов обсуждается до настоящего времени. Безопасность трансплантации костномозговых клеток при выполнении АКШ подтверждается в работах Lehtinen [13]. Исследование по оценке безопасности и эффективности применения комбинированного лечения (коронарного шунтирования и интрамиокардиального введения стволовых клеток CD133+) проведено в кардиохирургическом центре Ростока (PERFECT trial) [14]. Авторами не было обнаружено осложнений, связанных с комбинированным лечением. Отчетливый эффект проводимой терапии отмечен в группе наиболее тяжелых больных, с выраженной сердечной недостаточностью.

Среди них можно выделить следующие: безопасность трансплантации, тип клеточного материала, методика выделения необходимой фракции, способ применения, объем вводимых клеток. К настоящему моменту каждому из этих вопросов посвящены десятки исследований. Но тем не менее однозначного ответа не получено. Именно поэтому, с учетом опыта использования АМНКМ в комплексной терапии па-

циентов с различной кардиальной патологией [3–8] с 2003 года, было принято решение о проведении рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования. Работа получила международную регистрацию ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02059512 и проведена согласно утвержденному протоколу. Следует отметить, что исследований, оценивающих эффект клеточной терапии и аортокоронарного шунтирования у больных с сохранной фракцией изгнания, ранее не проводилось в рандомизированных исследованиях.

Обозначенная в данной статье тема является одним из разделов работы по оценке безопасности и эффективности трансплантации АМНКМ у пациентов с ИБС, осложненной наличием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Основу составила комплексная оценка безопасности различных показателей, как на этапе рандомизации пациентов, так и далее в интраоперационном и послеоперационном ведении пациентов. Особое внимание было уделено интраоперационным показателям гемодинамики, лабораторным показателям, связанным с проведением искусственного кровообращения и анестезиологического пособия, проявлению системной воспалительной реакции, а также оценке

синдрома ишемии–реперфузии, в том числе с помощью тканевой доплерометрии speckle tracking. Указанная методика speckle tracking ЭХОКГ анализирует количественную оценку функции миокарда путем математического анализа движения отдельных сегментов левого желудочка в разные фазы сердечного цикла. Проведенные исследования показали большую чувствительность данной методики к ранним изменениям сократимости левого желудочка [9–11]. Указанные данные подтверждены в ходе нашей работы.

Согласно литературным данным, частота встречаемости указанных осложнений при подобных операциях варьирует: $30 \pm 10\%$.

Согласно

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

Обозначим через n_1 объем выборки, n_2 – объем выборки в контроле. В тестовой группе наблюдений в $k = 2/3$ раз больше. Разность тестовой и контрольной частот $\varepsilon = p_1 - p_2$ [15].

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

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

ВЫВОДЫ

Исследование TAMIS показало безопасность дополнительной трансплантации АМНКМ (интрамиокардиальной и/или внутрисосудистой) при выполнении операции аортокоронарного шунтирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wahid FSA, Ismail NA, Wan Jamaludin WF, Muhamad NA, Mohamad Idris MA, Lai NM. Efficacy and Safety of Autologous Cell-based Therapy in Patients with No-option Critical Limb Ischaemia: A Meta-Analysis. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018; 13 (4): 265–283.
2. Li R, Li XM, Chen JR. Clinical efficacy and safety of autologous stem cell transplantation for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Aug 1; 12: 1171–1189.
3. Nemkov A, Sedov V, Belyi S, Rizkova D, Nesteruk J, Lukashenko V et al. Changes of myocardial viability according to positron emission tomography after intracoronary application of stem bone marrow cells. *The Journal of cardio-vascular surgery*. 2014 April; 55 (suppl 2 to № 2): 57–58.
4. Нестерук ЮА, Немков АС, Белый СА, Рыжкова ДВ, Калениченко АВ, Комок ВВ. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13; 3 (51): 23–28. Nesteruk YuA, Nemkov AS, Belyj SA, Ryzhkova DV, Kalenichenko AV, Komok VV. Ocenka dinamiki krovosnabzheniya i metabolizma miokarda posle intrakoronarnogo vvedeniya autologichnyh mononuklearov kostnogo mozga. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocykulyaciya*. 2014; 13; 3 (51): 23–28.
5. Комок ВВ, Белый СА, Гриненко ОА, Немков АС. Клеточные технологии в комбинированном лечении ишемической болезни сердца. *Практическая медицина*. 2015; 3–2 (88): 10–16. Komok VV, Belyj SA, Grinenko OA, Nemkov AS. Kletochnye tekhnologii v kombinirovannom lechenii ishemicheskoy bolezni serdca. *Prakticheskaya medicina*. 2015; 3–2 (88): 10–16.
6. Немков АС, Белый СА, Комок ВВ, Атмадзас КА, Филатов ВИ, Рыжкова ДВ. Имплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга как первый этап комплексного хирургического лечения ишемической болезни сердца в сочетании с аортокоронарным шунтированием (клиническое многолетнее наблюдение). *Вестник хирургии имени Грекова*. 2015; 174.6: 85–88. Nemkov AS, Belyj SA, Komok VV, Atmadzas KA, Filatov VI, Ryzhkova DV. Implantaciya autologichnyh mononuklearov kostnogo mozga kak pervyj etap kompleksnogo hirurgicheskogo lecheniya ishemicheskoy bolezni serdca v sochetanii s aortokoronarnym shuntirovaniem (klinicheskoe mnogoletnee nablyudenie). *Vestnik hirurgii imeni Grekova*. 2015; 174.6: 85–88.
7. Nemkov A, Belyi S, Komok V, Grinenko O, Bunenkov N. Correction of coronary endothelial dysfunction is a possible accessory mechanism for cellular therapy of the heart. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016 June; 5 (2): 33–39.
8. Белый СА, Комок ВВ. Клеточная терапия ХСН – современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2018; 58 (S4): 46–54. Belyj SA, Komok VV. Kletochnaya terapiya HSN – sovremennoe sostoyanie problemy. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S4): 46–54. DOI: 10.18087/cardio.2442.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16 (3): 233–270.
10. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016; 37 (15): 1196–1207.

11. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21 (10): 1138–1144.
 12. Franchi F, Cameli M, Taccone FS. Assessment of left ventricular ejection fraction in critically ill patients at the time of speckle tracking echocardiography: intensivists in training for echocardiography versus experienced operators. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Nov; 84 (11): 1270–1278. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12249-8.
 13. Lehtinen M, Pätälä T, Vento A. Prospective, randomized, double-blinded trial of bone marrow cell transplantation combined with coronary surgery – perioperative safety study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 19 (2014): 990–996. DOI:10.1093/icvts/ivu265.
 14. Steinhoff G, Nesteruk J, Wolfien M. Cardiac Function Improvement and Bone Marrow Response – Outcome Analysis of the Randomized PERFECT Phase III Clinical Trial of Intramyocardial CD133+ Application After Myocardial Infarction. *EBioMedicine.* 2017 Aug; 22: 208–224. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.07.022.
 15. Sample Size Calculation in Clinical Research. Eds. Shein Chung Chow. 2008 by Taylor and Francis Group, LLC.
- Статья поступила в редакцию 10.01.2019 г.
The article was submitted to the journal on 10.01.2019*