

ИШЕМИЯЛЫҚ КАРДИОМИОПАТИЯ КЕЗІНДЕ СҮЙЕК КЕМІГІНІҢ АУТОЛОГИЯЛЫҚ ЖАСУШАЛАРЫМЕН ИНТРАКОРОНАРЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН ОРЫНДАЛУ МҮМКІНДІГІ: ПИЛОТТЫҚ БАҚЫЛАНАТЫН КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУ

А. ТОЛЕГЕНУЛЫ ¹, А.М. МӨНШӨРІПОВА ¹, А.С. СЕЙЛЬГАЗИНОВА ¹,
М.С. ЛАТИПБАЕВА ¹, М.Б. АСКАРОВ ¹, Б.С. АСЕМБЕКОВ ²

¹ «Ұлттық ғылыми медицина орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Сол жақ қарынша (СЖҚ) лақтыру фракциясы төмен ишемиялық кардиомиопатия клиникалық ұсынымдарға негізделген дәрілік терапияға қарамастан, функционалдық резервтің шектелуімен сипатталады. Сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалармен интракоронарлық терапия миокардтың ишемиялық зақымдануы және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қосымша регенеративтік стратегия ретінде қарастырылады.

Мақсаты. Ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушаларды интракоронарлық енгізуден кейінгі техникалық орындалуын, 6 айлық қауіпсіздігін және зерттеушілік функционалдық өзгерістерді бағалау.

Материалдар мен әдістер. Бұл бір орталықты пилоттық бақыланатын когорттық зерттеуге ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын 20 пациент енгізілді. Он пациентке сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалармен интракоронарлық терапия және дәрілік терапия жүргізілді, ал 10 пациент тек дәрілік терапия алды.

Нәтижелер. Скринингтен өткен 27 пациенттің 20-сы зерттеуге енгізілді, әр топта 10 пациенттен болды. 6 айда СЖҚ лақтыру фракциясының орташа мәні жасушалық терапия когортында $30.2 \pm 7.6\%$ -дан $40.4 \pm 10.0\%$ -ға өзгерді, ал бақылау тобында $32.2 \pm 9.9\%$ -дан $28.5 \pm 6.7\%$ -ға өзгерді. NT-proBNP сәйкесінше 686.4 ± 358.6 -дан 381.7 ± 168.1 пг/мл-ге және 1134.2 ± 1939.5 -тен 1242.6 ± 1737.4 пг/мл-ге өзгерді. 6 минуттық жүру қашықтығы сәйкесінше 96.7 м және 33.2 м-ге артты. NYHA класы жасушалық терапия когортында 2.7 ± 0.5 -тен 1.8 ± 0.6 -ға төмендеді, ал бақылау тобында өзгеріссіз қалды. Ауыр клиникалық оқиғалар хабарланған жоқ.

Қорытынды. Сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушаларды интракоронарлық енгізу техникалық тұрғыдан орындалатын әдіс болды және 6 ай ішінде хабарланған ауыр жағымсыз оқиғалармен байланысты болмады. Жүрек қызметі мен функционалдық көрсеткіштерде қолайлы өзгерістер байқалды, алайда нәтижелер зерттеушілік сипатта қалады және тиімділік туралы түпкілікті тұжырым жасауға негіз болмайды. Толық жасушалық өнім сипаттамасы, пациент деңгейіндегі деректер және қауіпсіздікті қатаң бағалау қамтылған әрі қарайғы рандомизацияланған зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: ишемиялық кардиомиопатия, жүрек жеткіліксіздігі, сүйек кемігі жасушалары, интракоронарлық инфузия, дің жасушаларын трансплантациялау, пилоттық жоба.

Кіріспе. СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген ишемиялық кардиомиопатия созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің, физикалық жүктемеге төзімділіктің төмендеуінің және қайталамалы ауруханаға жатқызудың маңызды себептерінің бірі болып табылады [1-3]. Ол әдетте миокард инфарктісінен немесе созылмалы коронарлық артерия ауруынан кейін дамиды және өміршең миокардтың жоғалуымен, орынбасушы фиброзбен, қарыншаның қолайсыз ремоделденуімен және систолалық функцияның үдемелі төмендеуімен сипатталады [4,5]. Қазіргі клиникалық нұсқаулықтарға негізделген дәрілік терапия нәтижелерді жақсартқанымен, көптеген пациенттерде оңтайландырылған емге қарамастан функционалдық резервтің шектелуі және тұрақты симптомдар сақталады [6].

Регенеративті және жасушалық тәсілдер ишемиялық жүрек ауруы мен жүрек жеткіліксіздігін емдеудегі қосымша стратегиялар ретінде зерттеліп келеді [7]. Бастапқы тұжырымдамалар енгізілген жасушалар зақымдалған миокардты тікелей алмастыруы мүмкін деп болжаған; алайда қазіргі түсіндіру неғұрлым сақ және негізінен жанама биологиялық әсерлерге басымдық береді [8]. Оларға паракриндік сигнал беру, қабынуды модуляциялау, ангиогенез, эндотелийдің қалпына келуі және жасушадан тыс везикулалар арқылы жүретін жасушааралық коммуникация жатады [9]. Осындай биологиялық негіздемеге қарамастан, созылмалы ишемиялық кардиомиопатиядағы клиникалық нәтижелер біркелкі емес болып қалуда [10].

Сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімдер клиникалық тұрғыдан тартымды, себебі олар аллогендік иммундық үйлесімсіздікті болдырмайды және қалыптасқан катетерлік тәсілдер арқылы енгізілуі мүмкін [11]. Интракоронарлық енгізу интервенциялық кардиологияда техникалық тұрғыдан таныс әдіс болып табылады және ишемияға ұшыраған миокард аймақтарына жасушаларды өңірлік жеткізуге мүмкіндік беруі мүмкін [12]. Сонымен қатар, жасушаларды интракоронарлық енгізу процедураға байланысты асқынуларды, аритмияларды, қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғаларды және коронарлық қан ағымына немесе тромбозға байланысты ықтимал асқынуларды қамтитын жүйелі қауіпсіздік мониторингін қажет етеді [13,14].

Бұл саланың негізгі шектеулерінің бірі сүйек кемігінен алынған жасушалық өнімдердің биологиялық гетерогенділігі болып табылады [15]. Жасуша дозасы, өміршеңдігі, стерильдігі, фенотипі, өсіру жағдайлары және потенциалға байланысты сипаттамалары зерттеулер арасында айтарлықтай ерекшеленуі және нәтижелердің қайталанғыштығына тікелей әсер етуі мүмкін [16,17]. Бұл әсіресе созылмалы ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттер үшін маңызды, өйткені жас, қант диабеті, қабыну және айқын ремоделдеу аутологиялық прогениторлық жасушалардың функциясының бұзылуымен байланысты болуы мүмкін [18,19].

Осы зерттеу СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізудің бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық тәжірибесін сипаттайды. Зерттеудің мақсаты осы тәсілдің техникалық орындалуын және 6 айлық кезеңдегі тіркелген қауіпсіздігін бағалау, сондай-ақ сол жақ қарынша функциясындағы, NT-proBNP деңгейіндегі, NYHA функционалдық класындағы және 6 минуттық жүру қашықтығындағы зерттеушілік өзгерістерді сипаттау болды.

Материалдар мен әдістер.

Этикалық аспектілер

Зерттеу Ұлттық ғылыми медициналық орталығының жергілікті этикалық комитетімен мақұлданды (2021 жылғы 27 тамыздағы № 2 хаттама). Барлық қатысушылардан жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды. Зерттеу Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді.

Зерттеу дизайны және жүргізілген орны

Бұл бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық зерттеу «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ базасында «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» жобасы аясында жүргізілді. Зерттеуге ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген пациенттер енгізілді. Пациенттер екі когортаға бөлінді: дәрілік емге қосымша сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалармен интракоронарлық жасушалық терапия алған интервенциялық когорта және тек дәрілік ем алған бақылау когортасы.

Жүргізілген зерттеу пилоттық бақыланатын когорталық зерттеу болғандықтан, негізгі назар техникалық орындалу мүмкіндігін және клиникалық қауіпсіздікті бағалауға бағытталды. Жүрек функциясындағы, биомаркер деңгейлеріндегі және функционалдық статустағы өзгерістер зерттеушілік нәтижелер ретінде бағаланды.

Қатысушылар

Зерттеуге енгізу үшін верификацияланған ишемиялық кардиомиопатиясы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ пациенттер скринингтен өтті. Енгізу критерийлеріне 30–74 жас аралығы, трансторакальды эхокардиография бойынша СЖҚ лақтыру фракциясының төмендеуі, бұрын жүргізілген коронарлық ревааскуляризация, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің симптомдары және ауру ұзақтығының кемінде 12 ай болуы кірді.

Шығару критерийлеріне белсенді немесе күдікті қатерлі ісік, В немесе С гепатиті маркерлерінің оң болуы, АИТВ-инфекциясы, белсенді инфекция, клиникалық маңызды зертханалық ауытқулар, декомпенсацияланған соматикалық ауру, жүктілік немесе лактация, зерттеу рәсімдерін орындау мүмкін еместігі және қатысудан бас тарту кірді.

Барлығы $n=27$ пациент скринингтен өтті. Жеті пациент ісік маркерлерінің жоғарылауы, В/С гепатиті маркерлерінің оң болуы немесе декомпенсацияланған қант диабеті себебінен шығарылды. Қорытынды зерттеу когортасына $n=20$ пациент енгізілді, оның ішінде $n=10$ пациент жасушалық терапия когортасында және $n=10$ пациент бақылау когортасында болды.

Интервенция

Интервенциялық когортадағы пациенттерге сүйек кемігі аспирациясы жүргізілді, одан кейін сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнім институционалдық өңдеуден және дақылдаудан өткізілді. Дайындалған жасушалық өнім интракоронарлық жолмен енгізілді. Интракоронарлық жеткізу созылмалы жүрек жеткіліксіздігі мен ишемиялық кардиомиопатияға арналған стандартты дәрілік емге қосымша процедура ретінде орындалды. Егер сүйек кемігі аспирациясы, аутологиялық жасушалық өнімді дайындау және жоспарланған интракоронарлық енгізу толық орындалса, интервенция техникалық тұрғыдан орындалуы мүмкін деп анықталды.

Бақылау емі

Бақылау когортасындағы пациенттер жасушалық өнім енгізусіз дәрілік ем алды. Негізгі жүрек жеткіліксіздігіне қарсы ем ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген пациенттерге клиникалық практикада қолданылатын стандартты фармакологиялық емді қамтыды, оның ішінде клиникалық көрсетілімдерге сәйкес бета-блокаторлар, ілмекті диуретиктер, минералокортикоидты рецептор антагонистері, ангиотензин-түрлендіруші фермент тежегіштері немесе ангиотензин

рецепторларының блокаторлары, сакубитрил/валсартан және натрий-глюкоза котранспортері-2 тежегіштері қолданылды.

Клиникалық және аспаптық бағалау

Бастапқы сипаттамаларға жас, ишемиялық кардиомиопатия, СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$, артериялық гипертензия, бұрын болған миокард инфарктісі, жүрекшелер фибрилляциясы, 2 типті қант диабеті, бұрын жүргізілген коронарлық ангиография, бұрын жасалған PCI немесе стенттеу, бұрын жасалған коронарлық артерияларды шунттау және имплантацияланған жүрек құрылғыларының, соның ішінде CRT-D және ICD болуы кірді.

СЖҚ лақтыру фракциясын, сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемін және сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемін бағалау үшін трансторакальды эхокардиография қолданылды. Функционалдық және клиникалық статус NYHA функционалдық класы және 6 минуттық жүру қашықтығы арқылы бағаланды. NT-proBNP жүрек жеткіліксіздігінің ауырлығын көрсететін биомаркер ретінде өлшенді. Бұл айнымалылар бастапқы кезеңде, 3 айда және 6 айда бағаланды.

Жүректің магниттік-резонанстық томографиясы

Гадолиниймен жүректің магниттік-резонанстық томографиясы интервенциялық когортадағы пациенттердің бір бөлігінде жүргізілді. CMR техникалық тұрғыдан мүмкін болған жағдайда миокард құрылымы мен ремоделденуін бағалау үшін қосымша бейнелеу әдісі ретінде қолданылды. Сериялық CMR деректері толық болмағандықтан және кейбір зерттеулер құрылғыға байланысты артефактілермен шектелгендіктен, CMR нәтижелері формалды салыстырмалы соңғы нүкте ретінде қолданылмады.

Нәтижелерді бағалау

Бастапқы нәтижелер интракоронарлық аутологиялық сүйек кемігінен алынған жасушалық терапияның техникалық орындалу мүмкіндігі және 6 айлық бақылау кезеңіндегі тіркелген клиникалық қауіпсіздік болды. Қауіпсіздік нәтижелеріне барлық себептерден болатын өлім, процедураға байланысты өлім, миокард инфарктісі, инсульт, жүрек жеткіліксіздігіне байланысты қайта госпитализация, ірі жүрек-қантамырлық жағымсыз оқиғалар, ауыр аритмия және қайталама реваскуляризация кірді.

Зерттеушілік нәтижелерге бастапқы кезеңнен 6 айға дейінгі СЖҚ лақтыру фракциясының, сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемінің, сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемінің, NT-proBNP деңгейінің, NYHA функционалдық класының және 6 минуттық жүру қашықтығының өзгерістері кірді.

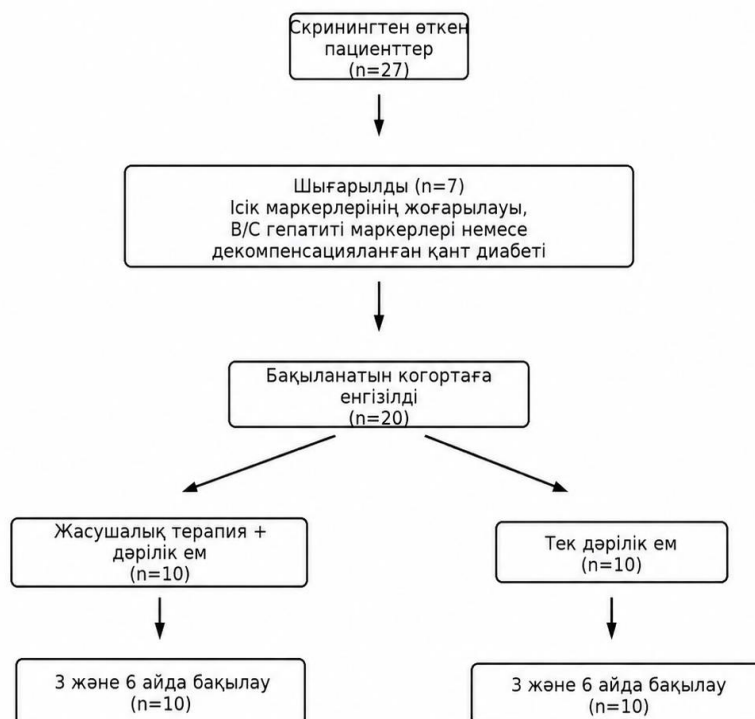
Статистикалық талдау

Талдау IBM SPSS Statistics 24.0 нұсқасында жүргізілді. Үздіксіз айнымалылар орташа мән \pm стандартты ауытқу түрінде, ал категориялық айнымалылар n/N (%) түрінде ұсынылды. Когорталар арасындағы бастапқы теңгерімсіздік абсолюттік айырмашылықтар, категориялық айнымалылар үшін тәуекел айырмашылықтары және үздіксіз айнымалылар үшін стандартталған орташа айырмашылықтар арқылы сипаттамалық түрде бағаланды. Бастапқы кезеңдегі және 6 айдағы зерттеушілік когортааралық салыстырулар үшін Уэлчтің t-тесті қолжетімді топтық орташа мәндер, стандартты ауытқулар және іріктеме көлемдері негізінде есептелді.

Нәтижелер.

Қатысушылар ағыны

Жиырма жеті пациент скринингтен өтті. Жеті пациент ісік маркерлерінің жоғарылауы, В/С гепатиті маркерлерінің анықталуы немесе декомпенсацияланған қант диабеті себебінен зерттеуден шығарылды. Зерттеуге жиырма пациент енгізілді, оның ішінде 10 пациент жасушалық терапия когортасына және 10 пациент бақылау когортасына бөлінді (Сурет 1).



Сурет 1. Қатысушылар ағыны.

Осы бөлініске сәйкес, зерттеуге ишемиялық кардиомиопатиясы және СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын $n=20$ пациент енгізілді (Кесте 1), жасушалық терапия және бақылау топтарында 10 пациенттен болды. Артериялық гипертензия негізгі топтағы $n=8$ (80,0%) пациентте және бақылау тобындағы $n=10$ (100,0%) пациентте анықталды. Анамнезінде миокард инфарктісін әр топтағы $n=8$ (80,0%) пациент өткерген. Жүрекшелер фибрилляциясы жасушалық терапия тобындағы $n=2$ (20,0%) пациентте және бақылау тобындағы $n=1$ (10,0%) пациентте тіркелді. 2 типті қант диабеті сәйкесінше $n=1$ (10,0%) және $n=5$ (50,0%) пациентте кездесті. Бұрын тері арқылы коронарлық араласу негізгі топтағы 6 (60,0%) пациентке және бақылау тобындағы $n=8$ (80,0%) пациентке жүргізілген, ал аортокоронарлық шунттау сәйкесінше $n=5$ (50,0%) және $n=1$ (10,0%) пациентке орындалған. Имплантацияланған кардиологиялық құрылғылар жасушалық терапия тобындағы $n=2$ (20,0%) пациентте және бақылау тобындағы барлық $n=10$ (100,0%) пациентте болды. CRT-D құрылғылары сәйкесінше $n=2$ (20,0%) және $n=1$ (10,0%) пациентте орнатылған, ал ICD тек бақылау тобында $n=2$ (20,0%) пациентте анықталды. NT-proBNP бастапқы деңгейі жасушалық терапия тобында $686,4 \pm 358,6$ пг/мл, ал бақылау тобында $1134,2 \pm 1939,5$ пг/мл құрады.

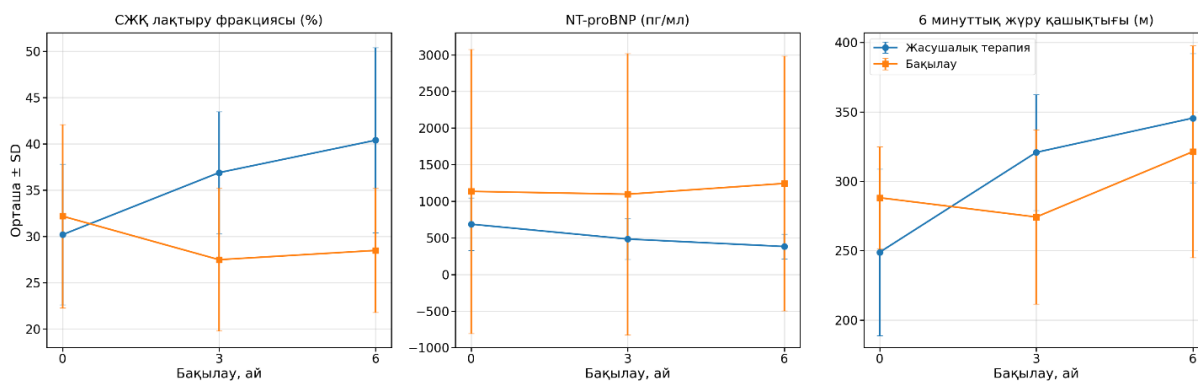
Кесте 1. Бастапқы сипаттамалар.

Сипаттама	Жасушалық терапия (n=10)	Бақылау тобы (n=10)
Жасы, жыл	61.7 ± 8.1	56.8 ± 9.3
Ишемиялық кардиомиопатия	10/10 (100)	10/10 (100)
СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$	10/10 (100)	10/10 (100)
Артериялық гипертензия	8/10 (80)	10/10 (100)

Бұрын болған миокард инфарктісі	8/10 (80)	8/10 (80)
Жүрекшелер фибрилляциясы	2/10 (20)	1/10 (10)
2 типті қант диабеті	1/10 (10)	5/10 (50)
Коронарлық ангиография жүргізілген	10/10 (100)	10/10 (100)
Бұрын жүргізілген PCI/стенттеу	6/10 (60)	8/10 (80)
Бұрын жүргізілген коронарлық артерияларды шунттау	5/10 (50)	1/10 (10)
Кез келген имплантацияланған кардиологиялық құрылғы	2/10 (20)	10/10 (100)
Кардиоресинхрондаушы терапия функциясы бар дефибриллятор	2/10 (20)	1/10 (10)
Имплантацияланатын кардиовертер-дефибриллятор	0/10 (0)	2/10 (20)
Бастапқы NT-proBNP деңгейі, пг/мл	686.4 ± 358.6	1134.2 ± 1939.5

6 айлық бақылау кезеңінен кейін (Кесте 2, Сурет 2) жасушалық терапия тобында СЖҚ лақтыру фракциясының 30,2±7,6%-дан 40,4±10,0%-ға дейін жоғарылағаны (+10,2 п.п.) байқалды, ал бақылау тобында бұл көрсеткіш 32,2±9,9%-дан 28,5±6,7%-ға дейін төмендеді (-3,7 п.п.). Сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемі негізгі топта 23,4 мл-ге, ал бақылау тобында 9,0 мл-ге азайды. Сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемі жасушалық терапия тобында 39,8 мл-ге төмендесе, бақылау тобында 11,8 мл-ге артты.

Негізгі топта NT-proBNP деңгейі 686,4±358,6 пг/мл-ден 381,7±168,1 пг/мл-ге дейін төмендеді (-304,7 пг/мл), ал бақылау тобында 1134,2±1939,5 пг/мл-ден 1242,6±1737,4 пг/мл-ге дейін жоғарылады (+108,4 пг/мл). NYHA бойынша орташа функционалдық класс жасушалық терапия тобында 2,7±0,5-тен 1,8±0,6-ға дейін төмендеді, ал бақылау тобында елеулі өзгерістер байқалмады (сәйкесінше 2,6±0,5 және 2,6±0,5).



Сурет 2. СЖҚ лақтыру фракциясының, NT-proBNP деңгейінің және 6 минуттық жүру қашықтығының траекториялары.

6 минуттық жүру қашықтығы негізгі топта 96,7 м-ге артты (248,8±60,1 м-ден 345,5±46,6 м-ге дейін), ал бақылау тобында 33,2 м-ге артты (288,1±36,7 м-ден 321,3±76,3 м-ге дейін).

Кесте 2. Зерттеушілік эхокардиографиялық, биомаркерлік және функционалдық нәтижелер.

Көрсеткіш	Когорта	Бастапқы кезең	3 ай	6 ай	6 айлық өзгеріс
-----------	---------	----------------	------	------	-----------------

СЖҚ лақтыру фракциясы, %	Жасушалық терапия	30.2 ± 7.6	36.9 ± 6.6	40.4 ± 10.0	+10.2 п.п.
СЖҚ лақтыру фракциясы, %	Бақылау	32.2 ± 9.9	27.5 ± 7.7	28.5 ± 6.7	-3.7 п.п.
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	Жасушалық терапия	212.8 ±55.7	205.9 ±58.3	189.4 ± 52.8	-23.4 мл
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	Бақылау	216.4 ±60.5	224.2 ±72.1	207.4 ± 72.1	-9.0 мл
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	Жасушалық терапия	148.3 ±42.9	133.6 ±49.5	108.5 ± 49.1	-39.8 мл
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	Бақылау	134.7 ±54.4	159.0 ±66.0	146.5 ± 62.9	+11.8 мл
NT-proBNP, пг/мл	Жасушалық терапия	686.4 ± 358.6	483.8 ± 276.1	381.7 ± 168.1	-304.7 пг/мл
NT-proBNP, пг/мл	Бақылау	1134.2 ± 1939.5	1095.8 ± 1920.3	1242.6 ± 1737.4	+108.4 пг/мл
NYHA класы	Жасушалық терапия	2.7 ± 0.5	2.4 ± 0.5	1.8 ± 0.6	-0.87
NYHA класы	Бақылау	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.5	0.00
6 минуттық жүру қашықтығы, м	Жасушалық терапия	248.8 ±60.1	320.8 ±41.8	345.5 ± 46.6	+96.7 м
6 минуттық жүру қашықтығы, м	Бақылау	288.1 ±36.7	274.2 ±62.9	321.3 ± 76.3	+33.2 м

Топаралық талдау (Кесте 3) бастапқы кезеңде топтар арасында СЖҚ лақтыру фракциясы ($p=0,619$), соңғы диастолалық көлем ($p=0,891$), соңғы систолалық көлем ($p=0,543$), NT-proBNP деңгейі ($p=0,490$), NYHA функционалдық класы ($p=0,660$) және 6 минуттық жүру қашықтығы ($p=0,098$) бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтар болмағанын көрсетті.

6 айлық бақылаудан кейін СЖҚ лақтыру фракциясы жасушалық терапия тобында бақылау тобымен салыстырғанда жоғары болды (айырмашылық 11,9 пайыздық тармақ, 95% СА 3,8–20,0, $p=0,007$). Сондай-ақ NYHA функционалдық класы бойынша жасушалық терапия тобының пайдасына айырмашылықтар анықталды (айырмашылық - 0,8, 95% СА -1,3-тен -0,3-ке дейін, $p=0,005$).

6 айлық бақылаудан кейін соңғы диастолалық көлем ($p=0,533$), соңғы систолалық көлем ($p=0,150$), NT-proBNP деңгейі ($p=0,153$) және 6 минуттық жүру қашықтығы ($p=0,406$) бойынша статистикалық тұрғыдан мәнді топаралық айырмашылықтар анықталған жоқ, дегенмен өзгерістердің бағыты жасушалық терапия тобында анағұрлым қолайлы болды.

Кесте 3. Бастапқы кезеңде және 6 айлық бақылаудан кейінгі СЖҚ лақтыру фракциясы, эхокардиографиялық көрсеткіштер, NT-proBNP деңгейі, NYHA функционалдық класы және 6 минуттық жүру қашықтығы бойынша топаралық айырмашылықтар.

Көрсеткіш	Уақыт нүктесі	Айырмашылық жасушалық терапия– бақылау	95% СА	p
СЖҚ лақтыру фракциясы, %	бастапқы кезең	-2,0 пайыздық тармақ	-10,3; 6,3	0,619
СЖҚ лақтыру фракциясы, %	6 ай	+11,9 пайыздық тармақ	3,8; 20,0	0,007
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	бастапқы кезең	-3,6 мл	-58,3; 51,1	0,891
СЖҚ соңғы диастолалық көлемі, мл	6 ай	-18,0 мл	-77,8; 41,8	0,533
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	бастапқы кезең	+13,6 мл	-32,6; 59,8	0,543
СЖҚ соңғы систолалық көлемі, мл	6 ай	-38,0 мл	-91,2; 15,2	0,150
NT-proBNP, пг/мл	бастапқы кезең	-447,8	-1845,1; 949,5	0,490
NT-proBNP, пг/мл	6 ай	-860,9	-2106,1; 384,3	0,153
NYHA класы	бастапқы кезең	+0,1	-0,4; 0,6	0,660
NYHA класы	6 ай	-0,8	-1,3; -0,3	0,005
6 минуттық жүру қашықтығы, м	бастапқы кезең	-39,3	-86,8; 8,2	0,098
6 минуттық жүру қашықтығы, м	6 ай	+24,2	-36,1; 84,5	0,406

6 айлық бақылау кезеңінде жалпы өлім-жітім, миокард инфарктісі, инсульт, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсациясына байланысты қайта ауруханаға жатқызу, ауыр ырғақ бұзылыстары, қайталама реваскуляризация және біріктірілген ірі жүрек-қантамырлық оқиғалар жағдайлары жасушалық терапия тобында да, бақылау тобында да тіркелген жоқ. Жасушалық терапия тобында процедурамен байланысты өлім-жітім болған жоқ.

Талқылау. Осы бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық зерттеуде СЖҚ лақтыру фракциясы төмендеген ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттерге сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізу техникалық тұрғыдан орындалатын тәсіл болды және 6 айлық бақылау кезеңінде тіркелген ауыр клиникалық жағымсыз оқиғалармен байланысты болған жоқ. Интервенция жасушалық терапия когортасына бөлінген барлық 10 пациентте жүзеге асырылды, процедураға байланысты өлім жағдайлары тіркелген жоқ. Бақылау кезеңінде өлім, миокард инфарктісі, инсульт, жүрек жеткіліксіздігіне байланысты қайта госпитализация, ауыр ырғақ бұзылыстары, қайталама реваскуляризация немесе ірі жүрек-қантамырлық жағымсыз оқиғалар тіркелген жоқ. Жалпы алғанда, бұл бақылаулар зерттелген клиникалық жағдайда аталған тәсілдің қысқа мерзімді процедуралық орындалу мүмкіндігін қолдайды, алайда когорта сирек кездесетін қауіпсіздік оқиғаларын бағалау үшін тым шағын болды [20].

Әлеуетті пайданың негізгі зерттеушілік белгісі сол жақ қарыншаның систолалық функциясының жақсаруы болды. Жасушалық терапия когортасында СЖҚ лақтыру фракциясы 6 ай ішінде 30.2%-дан 40.4%-ға дейін артты, ал бақылау когортасында бұл көрсеткіш 32.2%-дан 28.5%-ға дейін төмендеді. 6 айда СЖҚ лақтыру фракциясы

бойынша топаралық айырмашылық 11.9 пайыздық тармақты құрап, статистикалық мәнділікке жетті. Бұл нәтиже жасушалық терапия алған пациенттерде функционалдық динамиканың неғұрлым қолайлы болғанын көрсетеді. Алайда зерттеу рандомизацияланбаған және зерттеушілік дизайнда жүргізілгендіктен, бұл нәтиже тиімділіктің расталған дәлелі ретінде емес, гипотеза қалыптастыратын қорытынды ретінде түсіндірілуі тиіс [21].

Қарыншалық көлемдердегі өзгерістер СЖҚ лақтыру фракциясы бойынша нәтижелермен бағытас болды, бірақ олардың дәлелділігі төменірек. Жасушалық терапия когортасында сол жақ қарыншаның соңғы систолалық көлемі төмендеді, ал бақылау когортасында ол артты, бұл систолалық ремоделденуге ықтимал қолайлы әсерді көрсетуі мүмкін. Сонымен қатар, 6 айда сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық көлемі және соңғы систолалық көлемі бойынша топаралық айырмашылықтар статистикалық мәнді болған жоқ. Сондықтан қазіргі деректер систолалық функцияның ықтимал жақсарғанын қолдайды, бірақ кері құрылымдық ремоделденудің нақты дәлелі ретінде қарастырылмайды [22].

Клиникалық статус та интервенциялық когортада айқынырақ жақсарды. NYHA функционалдық класы жасушалық терапия тобында 2.7-ден 1.8-ге дейін төмендеді, ал бақылау тобында өзгеріссіз қалды. 6 айда анықталған статистикалық мәнді топаралық айырмашылық бейнелеу әдістері арқылы байқалған жақсарудың симптомдық жүктеменің клиникалық тұрғыдан маңызды жақсаруымен қатар жүргенін көрсетеді. Бұл маңызды, себебі NYHA функционалдық класы тек аспаптық немесе биомаркерлік соңғы нүкте ғана емес, физикалық белсенділік кезіндегі шектеулерді көрсететін симптомдық және функционалдық қабілетке негізделген клиникалық көрсеткіш болып табылады [23].

NT-proBNP және 6 минуттық жүру қашықтығының динамикасы да жасушалық терапия когортасында неғұрлым қолайлы болды, дегенмен топаралық айырмашылықтар статистикалық мәнділікке жеткен жоқ. NT-proBNP деңгейі интервенциялық топта төмендеді және бақылау тобында артты, бұл емнен кейін жүрек жеткіліксіздігі жүктемесінің төмендеуіне сәйкес келеді. Сол сияқты, 6 минуттық жүру қашықтығы жасушалық терапия когортасында 96.7 м-ге, ал бақылау когортасында 33.2 м-ге артты. Жалпы алғанда, бұл нәтижелер СЖҚ лақтыру фракциясы мен NYHA функционалдық класының жақсаруымен бағытас келетін қолдаушы клиникалық және биомаркерлік белгілерді көрсетеді [24].

Биологиялық тұрғыдан алғанда, байқалған өзгерістер сүйек кемігінен алынған жасушалық өнімдер зақымдалған миокардты тікелей алмастыру арқылы негізгі әсер етеді деген түсініктен гөрі, қазіргі кезде олардың әсері көбіне жанама механизмдермен байланысты деген көзқарасқа сәйкес келеді [25]. Ықтимал механизмдерге паракриндік сигнал беру, қабынуды модуляциялау, ангиогенезді ынталандыру, эндотелийдің қалпына келуі және жасушадан тыс везикулалар арқылы жүретін жасушааралық коммуникация жатады [26]. Бұл жанама механизмдер созылмалы ишемиялық кардиомиопатия кезінде маңызды болуы мүмкін, өйткені бұл жағдайда сақталған өміршең миокард, микрокантамырлық дисфункция және қолайсыз ремоделдеу қатар жүреді [27]. Сонымен қатар, сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімдердің биологиялық гетерогенділігі маңызды мәселе болып қала береді [28]. Жасушалық құрамдағы, өміршеңдіктегі, дақылдау жағдайларындағы және функционалдық потенциалдағы айырмашылықтар нәтижелердің қайталанғыштығына және клиникалық жауапқа әсер етуі мүмкін [29].

Бірнеше шектеуді атап өткен жөн. Біріншіден, бұл шағын іріктемесі бар пилоттық бақыланатын когорталық зерттеу болды және ол клиникалық тиімділікті дәлелдеуге арналған немесе жеткілікті статистикалық қуатқа ие зерттеу ретінде жоспарланбады.

Екіншіден, емдеу топтарына бөлу рандомизацияланбаған және бастапқы сипаттамалар бойынша маңызды теңгерімсіздіктер болды. Атап айтқанда, 2 типті қант диабеті бақылау когортасында жиірек кездесті, ал бұрын жасалған коронарлық артерияларды шунттау жасушалық терапия когортасында жиірек болды, сондай-ақ имплантацияланған жүрек құрылғылары бақылау тобында айтарлықтай жиі анықталды. Бұл айырмашылықтар болжамға, функционалдық мүмкіндікке және жүрек жеткіліксіздігінің ағымына интервенциядан тәуелсіз әсер етуі мүмкін. Үшіншіден, талдау қолжетімді агрегатталған деректерге негізделді, бұл пациент деңгейіндегі конфаундерлерді ескере отырып түзету жүргізуге мүмкіндік бермеді. Төртіншіден, жүректің магниттік-резонанстық томографиясы деректері толық болмады және кейбір пациенттерде құрылғыларға байланысты артефактілермен шектелді, сондықтан жүректің магниттік-резонанстық томографиясы миокард ремоделдеуінің формалды соңғы нүктесі ретінде қолданылмады.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізудің осы клиникалық жағдайда практикалық тұрғыдан орындалуы мүмкін екенін және жүрек функциясы мен клиникалық статустағы қолайлы зерттеушілік өзгерістермен байланысты болуы ықтимал екенін көрсетеді. Алайда байқалған жақсарулар алдын ала сипатта қарастырылуы тиіс, өйткені олар шағын рандомизацияланбаған когортадан алынған және емнің тиімділігін дәлелдеуге мүмкіндік бермейді. Сондықтан болашақ зерттеулер сипаттамалық орындалу мүмкіндігін бағалаудан проспективті түрде жоспарланған зерттеулерге көшуі қажет, және де мұндай зерттеулерде жасушалық өнімнің стандартталған сипаттамасы, пациент деңгейіндегі нәтижелерді бағалау, қауіпсіздікті тәуелсіз әрі жүйелі бақылау және ұзақ мерзімді бақылау қамтылуы тиіс.

Қорытынды. Осы бір орталықты пилоттық бақыланатын когорталық зерттеуде СЖҚ лақтыру фракциясы $\leq 40\%$ болатын ишемиялық кардиомиопатиясы бар пациенттерде сүйек кемігінен алынған аутологиялық жасушалық өнімді интракоронарлық енгізу техникалық тұрғыдан орындалатын әдіс болды және агрегатталған деректер жиынтығында 6 ай ішінде тіркелген ауыр жағымсыз оқиғалармен байланысты болмады. Жасушалық терапия когортасында жүрек қызметі мен функционалдық көрсеткіштерде қолайлы өзгерістер байқалды, алайда бұл нәтижелер зерттеушілік сипатта қалады және тиімділік туралы түпкілікті тұжырым жасауға негіз болмайды. Толық жасушалық өнім сипаттамасын, пациент деңгейіндегі деректерді және қауіпсіздікті қатаң бағалауды қамтитын кейінгі рандомизацияланған зерттеулер қажет.

Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлестері. Тұжырымдама, АТ, БА және АМ; әдістеме, АТ және АМ; қолжазбаны жазу және дайындау, АТ, АМ, АС, МЛ, МА, БА; жазу және редакциялау, АТ, АМ, АС, МЛ, МА, БА; жобаны әкімшілендіру, БА; қаржыландыруды тарту, БА. Барлық авторлар қолжазбаның жарияланған нұсқасын оқып, онымен келісімін білдірді. Авторлар бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспаларда қарастырылып жатқан жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру. Зерттеу және қолжазба BR28713159 «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» гранттық жобасы шеңберінде дайындалды.

Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме. Осы зерттеудің нәтижелерін қолдайтын деректер мақала мәтінінің ішінде қамтылған.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, Azzalini L, Sanna T, Abbate A. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Current cardiology reports*. 2022;24(10):1505-15. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6>.
2. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review.

- Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(17):2209-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072>.
3. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *Jama*. 2020;324(5):488-504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.
 4. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and tissue research*. 2016;365(3):563-81. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>.
 5. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac223>.
 6. Tomasoni D, Pagnesi M, Colombo G, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, et al. Guideline-directed medical therapy in severe heart failure with reduced ejection fraction: An analysis from the HELP-HF registry. *European journal of heart failure*. 2024;26(2):327-37. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3081>.
 7. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;12(12):Cd007888. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007888.pub3>.
 8. Menasché P. Current status and future prospects for cell transplantation to prevent congestive heart failure. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;20(2):131-7. <https://doi.org/10.1053/j.semthvs.2008.03.001>.
 9. Belostotskaya G, Hendrikx M, Galagudza M, Suchkov S. How to Stimulate Myocardial Regeneration in Adult Mammalian Heart: Existing Views and New Approaches. *BioMed research international*. 2020;2020:7874109. <https://doi.org/10.1155/2020/7874109>.
 10. Luu B, Leistner DM, Herrmann E, Seeger FH, Honold J, Fichtlscherer S, et al. Minute Myocardial Injury as Measured by High-Sensitive Troponin T Serum Levels Predicts the Response to Intracoronary Infusion of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in Patients With Stable Chronic Post-Infarction Heart Failure: Insights From the TOPCARE-CHD Registry. *Circulation research*. 2017;120(12):1938-46. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309938>.
 11. Li SC, Zhong JF. Twisting immune responses for allogeneic stem cell therapy. *World journal of stem cells*. 2009;1(1):30-5. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v1.i1.30>.
 12. Stougiannou TM, Christodoulou KC, Dimarakis I, Mikroulis D, Karangelis D. To Repair a Broken Heart: Stem Cells in Ischemic Heart Disease. *Current issues in molecular biology*. 2024;46(3):2181-208. <https://doi.org/10.3390/cimb46030141>.
 13. Maestre-Luque LC, Gonzalez-Manzanares R, Hidalgo F, de Lezo JS, Romero M, Gutiérrez-Barrios A, et al. Intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic total occlusions and left ventricular dysfunction: the BMMC/CTO trial. *Stem cell research & therapy*. 2025;17(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04854-w>.
 14. Lee H, Cho HJ, Han Y, Lee SH. Mid- to long-term efficacy and safety of stem cell therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Stem cell research & therapy*. 2024;15(1):290. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03891-1>.
 15. Česnik AB, Švajger U. The issue of heterogeneity of MSC-based advanced therapy medicinal products-a review. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2024;12:1400347. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1400347>.
 16. Lechanteur C, Briquet A, Bettonville V, Baudoux E, Beguin Y. MSC Manufacturing for Academic Clinical Trials: From a Clinical-Grade to a Full GMP-Compliant Process. *Cells*. 2021;10(6). <https://doi.org/10.3390/cells10061320>.

17. Yu H, Zhang F, He YC, Zhang LS. Quality by design strategy of human mesenchymal stem/stromal cell drug products for the treatment of knee osteoarthritis. *World journal of stem cells*. 2025;17(5):106547. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v17.i5.106547>.
18. Vilahur G, Nguyen PH, Badimon L. Impact of Diabetes Mellitus on the Potential of Autologous Stem Cells and Stem Cell-Derived Microvesicles to Repair the Ischemic Heart. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2022;36(5):933-49. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07208-9>.
19. Yang X, Wang Y, Rovella V, Candi E, Jia W, Bernassola F, et al. Aged mesenchymal stem cells and inflammation: from pathology to potential therapeutic strategies. *Biology direct*. 2023;18(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13062-023-00394-6>.
20. Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. *J Psychiatr Res*. 2011;45(5):626-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.10.008>.
21. Teresi JA, Yu X, Stewart AL, Hays RD. Guidelines for Designing and Evaluating Feasibility Pilot Studies. *Medical care*. 2022;60(1):95-103. <https://doi.org/10.1097/mlr.0000000000001664>.
22. van der Bijl P, Kostyukevich MV, Khidir M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular remodelling and change in left ventricular global longitudinal strain after cardiac resynchronization therapy: prognostic implications. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2019;20(10):1112-9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez072>.
23. Alvarez P, Hannawi B, Guha A. Exercise And Heart Failure: Advancing Knowledge And Improving Care. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2016;12(2):110-5. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-2-110>.
24. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(12):2442-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>.
25. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004;428(6983):664-8. <https://doi.org/10.1038/nature02446>.
26. Burchfield JS, Dimmeler S. Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2008;1(1):4. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-1-4>.
27. Femminò S, Bonelli F, Brizzi MF. Extracellular vesicles in cardiac repair and regeneration: Beyond stem-cell-based approaches. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:996887. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.996887>.
28. Radrizzani M, Lo Cicero V, Soncin S, Bolis S, Sürder D, Torre T, et al. Bone marrow-derived cells for cardiovascular cell therapy: an optimized GMP method based on low-density gradient improves cell purity and function. *Journal of translational medicine*. 2014;12:276. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0276-0>.
29. Wilson AJ, Rand E, Webster AJ, Genever PG. Characterisation of mesenchymal stromal cells in clinical trial reports: analysis of published descriptors. *Stem cell research & therapy*. 2021;12(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02435-1>.

Information about authors

Almas Tolegenuly, MD, PhD, cardiac surgeon, Heart institute Director, “JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, a.tolegenuly21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>.

Aikumis Mansharipova Madibekkyzy, MD, cardiologist, Department of Interventional Cardiology №2, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, mansharipovaa@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7541-4440>.

Assem Seilgazinova Seisembayevna, MD, cardiologist, Department of Interventional Cardiology №2, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, assemss@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4207-0861>.

Latipbayeva Meruert Saduahaskyzy, MD, cardiologist, Department of Interventional Cardiology №2, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, ms.latipbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4444-0152>.

Manarbek Bapovich Askarov, surgeon, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Fundamental and Applied Medicine, JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

@Assembekov Batyrbek Seitzadauly, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the B. Atshabarov Research Institute of Fundamental and Applied Medicine, Almaty, Kazakhstan, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Авторлар туралы мәліметтер

Алмас Төлегенұлы, м.ғ.д., кардиохирург-дәрігер, Жүрек институтының директоры, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, a.tolegenuly21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>.

Мәншәріпова Айкүміс Мәдібекқызы, кардиолог-дәрігер, Жүрек институтының ғылыми қызметкері, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, mansharipovaa@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7541-4440>.

Сейльгазинова Асем Сейсембаевна, кардиолог, аға дәрігер, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, assemss@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4207-0861>.

Латипбаева Меруерт Садуахасқызы, кардиолог-дәрігер, Жүрек институтының ғылыми қызметкері, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан, ms.latipbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4444-0152>

Аскаров Манарбек Бапұлы, хирург, м.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Фундаменталды және қолданбалы медицина институтының директоры, Астана, Қазақстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаұлы, м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, Б. Атшабаров атындағы Фундаменталды және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының басшысы, Алматы, Қазақстан, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Сведения об авторах

Алмас Толегенұлы, д.м.н., врач кардиохирург, директор Института сердца, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, a.tolegenuly21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>.

Мәншәріпова Айкүміс Мәдібекқызы, врач-кардиолог, Интервенционная кардиология №2, научный сотрудник Института Сердца, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, mansharipovaa@list.ru, <https://orcid.org/0009-0004-7541-4440>.

Сейльгазинова Асем Сейсембаевна, врач-кардиолог, старший ординатор, Интервенционная кардиология №2, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, assemss@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4207-0861>.

Латипбаева Меруерт Садуахасқызы, врач-кардиолог, Интервенционная кардиология №2, научный сотрудник Института Сердца, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, ms.latipbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4444-0152>

Аскаров Манарбек Бапович, хирург, д.м.н., директор Института фундаментальной и прикладной медицины АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаулы, к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова, Алматы, Казахстан, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

SAFETY AND FEASIBILITY OF INTRACORONARY AUTOLOGOUS BONE MARROW CELL THERAPY IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY: A PILOT CONTROLLED COHORT STUDY

A. TOLEGENULY¹, A.M. MANSHARIPOVA¹, A.S. SEILGAZINOVA¹,
M.S. LATIPBAYEVA¹, M.B. ASKAROV¹, B.S. ASSEMBEKOV²

¹ JSC “National Scientific Medical Center”, Astana, Kazakhstan

² S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Ischemic cardiomyopathy with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated with limited functional reserve despite guideline-directed medical therapy. Intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy is considered an adjunctive regenerative strategy in patients with ischemic myocardial injury and chronic heart failure.

Aim. To evaluate technical feasibility, 6-month safety, and exploratory functional changes after intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy and LVEF $\leq 40\%$.

Methods. This single-center pilot-controlled cohort study included 20 patients with ischemic cardiomyopathy and LVEF $\leq 40\%$. Ten received intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy plus medical therapy, and 10 received medical therapy alone.

Results. Of 27 screened patients, 20 were included, 10 in each group. At 6 months, mean LVEF changed from $30.2 \pm 7.6\%$ to $40.4 \pm 10.0\%$ in the cell therapy cohort and from $32.2 \pm 9.9\%$ to $28.5 \pm 6.7\%$ in controls. NT-proBNP changed from 686.4 ± 358.6 to 381.7 ± 168.1 pg/ml and from 1134.2 ± 1939.5 to 1242.6 ± 1737.4 pg/ml, respectively. Six-minute walk distance increased by 96.7 m and 33.2 m, respectively. NYHA class decreased from 2.7 ± 0.5 to 1.8 ± 0.6 in the cell therapy cohort and remained unchanged in controls. No serious clinical events were reported.

Conclusion. Intracoronary autologous bone marrow-derived cell therapy was feasible and was not associated with reported serious adverse events over 6 months. Favorable cardiac and functional changes were observed, but findings remain exploratory and do not support definitive efficacy claims. Further randomized studies with complete product characterization, patient-level data and rigorous safety assessment are required.

Key words: ischemic cardiomyopathy, heart failure, bone marrow cells, intracoronary infusion, stem cell transplantation, pilot project.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ОСУЩЕСТВИМОСТЬ ВНУТРИКОРОНАРНОЙ ТЕРАПИИ АУТОЛОГИЧНЫМИ КЛЕТКАМИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ПИЛОТНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. ТОЛЕГЕНУЛЫ¹, А.М. МӘНШӘРІПОВА¹, А.С. СЕЙЛЬГАЗИНОВА¹,
М.С. ЛАТИПБАЕВА¹, М.Б. АСКАРОВ¹, Б.С. АСЕМБЕКОВ²

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. Ишемическая кардиомиопатия со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ИКМПСФВ) ассоциирована с ограниченным функциональным резервом, несмотря на проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Интракоронарная терапия аутологичными клетками, полученными из костного мозга, рассматривается как дополнительная регенеративная стратегия у пациентов с ишемическим поражением миокарда и хронической сердечной недостаточностью.

Цель. Оценить техническую выполнимость, 6-месячную безопасность и исследовательские функциональные изменения после интракоронарной терапии аутологичными клетками, полученными из костного мозга, у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ИКМПСФВ $\leq 40\%$.

Материалы и методы. В это одноцентровое пилотное контролируемое когортное исследование были включены 20 пациентов с ишемической кардиомиопатией и ИКМПСФВ $\leq 40\%$. Десять пациентов получили интракоронарную терапию аутологичными клетками, полученными из костного мозга, в сочетании с медикаментозной терапией, а 10 пациентов получали только медикаментозную терапию.

Результаты. Из 27 пациентов, прошедших скрининг, 20 были включены в исследование, по 10 в каждой группе. Через 6 месяцев средняя ИКМПСФВ изменилась с $30.2 \pm 7.6\%$ до $40.4 \pm 10.0\%$ в когорте клеточной терапии и с $32.2 \pm 9.9\%$ до $28.5 \pm 6.7\%$ в контрольной группе. NT-proBNP изменился с 686.4 ± 358.6 до 381.7 ± 168.1 пг/мл и с 1134.2 ± 1939.5 до 1242.6 ± 1737.4 пг/мл соответственно. Дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 96.7 м и 33.2 м соответственно. Класс NYHA снизился с 2.7 ± 0.5 до 1.8 ± 0.6 в когорте клеточной терапии и остался без изменений в контрольной группе. Серьезные клинические события не были зарегистрированы.

Заключение. Интракоронарная терапия аутологичными клетками, полученными из костного мозга, была выполнимой и не была связана с зарегистрированными серьезными нежелательными событиями в течение 6 месяцев. Наблюдались благоприятные изменения сердечных и функциональных показателей, однако результаты остаются исследовательскими и не позволяют делать окончательные утверждения об эффективности. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования с полной характеристикой клеточного продукта, данными на уровне отдельных пациентов и строгой оценкой безопасности.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, клетки костного мозга, интракоронарная инфузия, трансплантация стволовых клеток, пилотный проект.