

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЕЛЫЙ

Сергей Алексеевич

**ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ
КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Хубулава Геннадий Григорьевич

лауреат Государственной премии РФ,

академик РАН, доктор медицинских наук,

профессор

Санкт-Петербург — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...	15
1.1 Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний на современном этапе	15
1.2 Хроническая сердечная недостаточность как исход постинфарктного ремоделирования.....	17
1.3 Операция аорто-коронарное шунтирование — золотой стандарт хирургического лечения ишемической болезни сердца	28
1.4 Рефрактерная стенокардия.....	35
1.5 Применения клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга для лечения больных с ишемической болезнью сердца и ее осложнениями	39
1.5.1 Эффективность лечения клетками аутологичной мононуклеарной фракцией костного мозга пациентов с ишемической кардиомиопатией	42
1.5.2 Эффективность лечения клетками аутологичной мононуклеарной фракцией костного мозга пациентов с рефрактерной стенокардией.....	44
1.5.3 Аутологичная мононуклеарная фракция костного мозга для повышения эффективности операции аорто-коронарного шунтирования	47
1.6 Механизм действия клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга при лечении ишемической болезни сердца	49
1.6.1 Трансдифференцировка трансплантированных клеток в кардиомиоциты	49
1.6.2 Формирование новых кровеносных сосудов из трансплантированных стволовых клеток (неоваскулогенез, ангиогенез, артериогенез).....	49

1.6.3 Паракринное действие клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга	50
1.6.3.1 Костно-мозговые паракринные факторы и эндогенная репарация	51
1.6.3.2 Костно-мозговые паракринные факторы и неоваскуляризация.....	51
1.6.3.3 Костно-мозговые паракринные факторы и защита кардиомиоцитов.....	53
1.6.3.4 Костно-мозговые клетки, паракринные факторы и воспаление.....	55
1.6.3.5 Костно-мозговые паракринные факторы, заместительный и реактивный фиброз.....	66
1.6.4 Слияние клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга с клетками сердца.....	68
1.6.5 Механизмы действия клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга: заключение.....	69
1.7 Нерешенные вопросы клинического применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга	72
1.7.1 Получение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга.....	72
1.7.2 Введение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга.....	74
1.7.3 Подготовка пациента к клеточным методам лечения.....	76
1.7.4 Длительность наблюдения за пациентами после применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга.....	77
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
2.1 Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование	79
2.1.1 Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, которым выполнено интракоронарное введение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга.....	79

2.1.2 Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, которым выполнена операция аорто-коронарного шунтирования в сочетании с интрамиокардиальным и интракоронарным введением аутологичной моноклеарной фракции костного мозга	84
2.1.3 Методы обследования.....	91
2.2.4 Статистическая обработка полученных данных.....	97

Глава 3 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХСОСУДИСТОГО НЕОККЛЮЗИОННОГО МЕТОДА ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА	99
3.1 Способы получения и применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для интракоронарного введения у пациентов с ишемической болезнью сердца	99
3.2 Оценка эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга в комплексном лечении пациентов I группы с рефрактерной стенокардией.....	106
3.2.1 Обсуждение полученных результатов	113

Глава 4 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХСОСУДИСТОГО НЕОККЛЮЗИОННОГО МЕТОДА ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА	120
4.1 Оценка эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга в комплексном лечении пациентов II группы с ИБС. Хронической сердечной недостаточностью II-IV фк.	120
4.1.1 Обсуждение полученных результатов	127

Глава 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ МЕТОДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	134
5.1 Метод применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования.....	134
5.2 Оценка безопасности дополнительной имплантации аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования	136
5.3 Оценка эффективности дополнительной имплантации аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования	140
5.4 Обсуждение полученных результатов	152
5.4.1 Эффективность комбинированного лечения больных ишемической болезнью сердца	154
5.4.1.1 Влияние на систолическую функцию левого желудочка сердца.....	154
5.4.1.2 Влияние на диастолическую функцию левого желудочка сердца.....	156
5.4.1.3 Влияние на состоятельность шунтов.....	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	163
ВЫВОДЫ	179
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	181
ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..	183
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	184
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	188
ПРИЛОЖЕНИЯ	258
Приложение А (справочное). Патент № 2496871	258
Приложение Б (справочное). Патент № 2661048.....	260
Приложение В (справочное). Патент № 2250772	262

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезни сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смерти в мире, на них приходится более 17 миллионов смертей в год [8, 9, 64, 105, 127, 451, 501, 529]. Основной вклад в этот показатель вносит ИБС — 13 % от общей смертности [8, 9, 64, 89, 127, 300, 326, 522, 529]. И это не смотря на серьезные достижения в лечении и профилактики этого заболевания [32, 80, 239, 297, 326, 403, 429, 501, 576, 578]. Трудно переоценить внедрение прямых методов реваскуляризации для лечения пациентов с острыми коронарными синдромами и обструктивными поражениями сосудов сердца, современной антитромбоцитарной, антикоагулянтной и липидснижающей терапии. Это привело к значительному снижению смертности от острого инфаркта миокарда, не так давно фатальному осложнению ИБС [17, 32, 300, 522]. Однако гибель кардиомиоцитов начинается через 20 минут ишемии и далее волна некроза в течение 3–6 часов экспоненциально распространяется от эндокарда к перикарду, приобретая трансмуральный характер [231, 295, 297]. В среднем время от начала симптомов острого коронарного синдрома до реперфузии составляет 4 часа и более [29, 61, 109, 110, 159, 177, 193, 294, 311, 346, 430]. В нормальных условиях регенерация в сердце обеспечивает обновление кардиомиоцитов на уровне 0,5–2 % в год [130, 259, 260, 482, 544]. При одномоментной гибели миллиардов кардиомиоцитов она становится неадекватной, и заживление раны сердца заканчивается формированием рубцовой ткани. Это приводит к снижению его сократительной функции и является основой для патологического ремоделирования ЛЖ и развития в дальнейшем ХСН [47, 79, 148, 149, 156, 160, 163, 179, 239, 416, 462, 498, 574, 579, 598].

Таким образом, увеличение выживаемости пациентов с артериальной гипертензией [8, 31, 451, 576, 578] и после ОИМ привело к значительному росту ХСН и летальности с ней связанной (в течение 5 лет от установки диагноза ХСН

умирают 2 пациента из 3). Это уже практически эпидемия, которая охватила весь мир [33, 34, 47, 67, 69, 76, 77, 127, 145, 200, 297, 434, 485, 491, 526, 579, 596, 597, 598, 612]. Здесь важно подчеркнуть, что ни один из существующих в настоящий момент методов лечения ХСН не направлен на восстановление количества утраченных кардиомиоцитов и уменьшение репаративного фиброза в миокарде [6, 33, 34, 47, 148, 149, 173, 239, 297, 336, 434, 526, 579, 584, 590, 596, 597, 598].

Не менее важный вопрос — это значительное количество больных с ИБС, которые из-за типа поражения коронарных сосудов не могут получить традиционные реваскуляризирующие методики (АКШ, ЧКВ) [7, 12, 32, 44, 48, 91, 111, 168, 169, 238, 244, 261, 330, 347, 368, 369, 403, 470, 521]. Из доступных методов таким пациентам остается рекомендованная медикаментозная терапия, которая не всегда облегчает их состояние [6, 7, 12, 32, 44, 134, 168, 169, 217, 235, 240, 326, 426]. Поэтому летальность в этой группе пациентов в два раза выше, чем при традиционном лечении, а качество жизни снижено [32, 217, 266, 330, 347, 426, 438, 504, 549, 577, 582]. Более того, эта группа ежегодно пополняется за счет пациентов с рецидивом стенокардии после выполненных операций (АКШ, ЧКВ). Это происходит из-за несостоятельности венозных шунтов, рестенозов ранее стентированных участков, прогрессирования атеросклероза нативных коронарных артерий и изначально выполненной неполной реваскуляризации [13, 26, 43, 91, 111, 117, 191, 212, 224, 238, 244, 261, 347, 369, 382, 386, 470, 521]. Эти пациенты также переходят в так называемую группу «no option for revascularisation».

Таким образом, имеется серьезная необходимость в разработке новых эффективных методов лечения, которые возможно использовать для лечения пациентов с ХСН и рефрактерной стенокардией. Количество больных с симптомами тяжелой ХСН в РФ составляет 4,5 млн человек, а годовая смертность — 612 тыс. пациентов [6, 8, 33, 34, 76, 77]. Количество пациентов с вновь выявленной рефрактерной стенокардией в США и Европе составляет 100 000 и 60 000 случаев в год соответственно [168, 169, 235, 330, 368, 375, 426, 438]. Поэтому необходимо разрабатывать новые методы лечения этих состояний с возможностью их реального внедрения в клиническую практику и использования у большинства страдающих пациентов. В мире выполняется около

5 000 трансплантаций сердца в год — «золотой стандарт» лечения пациентов с терминальной ХСН. Реальные цифры нуждающихся в данной операции — 70 000 пациентов в год [145, 148, 150, 173, 200, 239]! Применение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга (АМФКМ) в комбинации с рекомендованной медикаментозной терапией и методами прямой реваскуляризации безусловно приведет к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни больных с ИБС и ее осложнениями [5, 10, 11, 12, 14, 25, 36, 37, 52, 63, 85, 86, 92, 97, 109, 113, 116, 125, 151, 167, 219, 221, 222, 293, 294, 298, 303, 310, 314, 320, 343, 371, 444, 484, 523, 549, 566, 586, 588, 599].

Степень разработанности темы исследования

Исходя из выше сказанного, лечение сердечно-сосудистых заболеваний сосредоточено, главным образом, на замедлении их прогрессирования. Подходы, которые воздействуют на патогенетическую природу этих заболеваний, отсутствуют. Одним из таких подходов может стать применение АМФКМ. Ремоделирование сердца при ИБС характеризуется стойкой воспалительной реакцией, повышенным уровнем окислительного стресса, апоптозом кардиомиоцитов, коронарной микроциркуляторной дисфункцией, уменьшением плотности капилляров, нарушением потребления кислорода, энергетического обмена, образованием внеклеточного матрикса на месте заживления ОИМ и в отдаленном миокарде [47, 75, 79, 100, 160, 163, 207, 242, 344, 416, 457, 463, 472, 473, 579, 604]. Как показали экспериментальные исследования, стволовые и другие виды клеток смогут противодействовать этим вредным эффектам и будут способствовать восстановлению сердца. Стволовые клетки обладают свойствами самообновления и могут генерировать, поддерживать и заменять терминально дифференцированные клетки [5, 10, 11, 12, 14, 20, 25, 29, 30, 37, 116, 122, 201, 233, 260, 314, 417, 460, 471, 544, 563, 569, 580, 581, 585, 607]. Другие клеточные популяции действуют посредством передачи факторов роста, цитокинов и стимулируют эндогенные регенеративные пути [1, 116, 154, 215, 247, 273, 287, 309, 314, 328, 467, 471, 486, 516, 534, 556, 567]. Однако оптимистические данные, полученные в экспериментальных работах, не нашли полного подтверждения

в проведенных РКИ. Это связано в первую очередь с отсутствием научно-обоснованных методов применения аутологичного клеточного материала в кардиологии. Обоснованию и клинической оценки эффективности и безопасности этих методов для лечения ИБС будет посвящено данное исследование.

Цель исследования

Разработать и обосновать методы клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца и ее осложнений.

Задачи исследования

1. Разработать и научно обосновать методы клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Оценить клинические результаты лечения больных рефрактерной стенокардией с использованием трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.
3. Оценить клинические результаты лечения больных постинфарктной сердечной недостаточностью с использованием трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.
4. Оценить клинические результаты применения клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования.
5. Разработать показания и противопоказания к применению аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца.
6. Оценить безопасность применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у больных с ишемической болезнью сердца при краткосрочном и долгосрочном наблюдении.

Научная новизна исследования

Предложен новый подход в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с применением аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.

Применение трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга повышает выживаемость и улучшает качество жизни больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, что проявляется снижением ее функционального класса и обратным ремоделированием левого желудочка.

Применение трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга способствует улучшению качества жизни пациентов с рефрактерной стенокардией, что проявляется снижением ее функционального класса, зависимости от приема нитроглицерина, улучшением кровоснабжения сердца.

Интраоперационное применение клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (в виде интрамиокардиального и интракоронарного введений) повышает эффективность операции АКШ, улучшая проходимость шунтов, диастолическую и систолическую функцию левого желудочка и способствует улучшению качества жизни, снижению рецидивов заболевания.

Впервые разработаны способы получения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга, которые не требуют специфических лабораторных условий безопасности и позволяют получить эффективное количество жизнеспособных клеток для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

Разработан новый способ применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для лечения неоперабельных кардиохирургических больных.

Теоретическая и практическая значимость

Сформулированы основные научные принципы и разработаны методы применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для клинической практики.

Предложены безопасные, оригинальные способы получения клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для интракоронарного и интрамиокардиального введения, которые могут быть выполнены в условиях стандартной клинической практики.

Показаны безопасность и клиническая эффективность трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией и интраоперационного применения (в виде интрамиокардиального и интракоронарного введений) у больных с ишемической болезнью сердца.

Сформулированы критерии отбора пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией с учетом их амбулаторной подготовки с акцентом на уменьшение провоспалительного фона и факторов риска для лечения клетками аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.

Предложенный метод лечения клетками аутологичной моноклеарной фракции костного мозга пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией может быть широко использован в учреждениях практического здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Работа является клиническим исследованием, в котором использована методология научного познания, реализованная в системном подходе с применением формально-логических, общенаучных, специфических методов и доказательной базы основанной на фактах проведенного научного исследования. Были проработаны отечественные и зарубежные источники литературы с целью глубокого изучения актуальности проблемы, обоснования высказанных предположений, формирования задач исследования. Структура и дизайн работы были определены целью исследования и заключались в разработке и обосновании методов клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для лечения больных ишемической болезнью сердца.

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины, предполагающими использование современных методов диагностики и статистического анализа полученных данных. Используемые методологические основы, позволяющие придерживаться системного подхода, позволили достичь цели исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Интракоронарное и интрамиокардиальное введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга являются научно – обоснованными и безопасными методами, которые повышают эффективность лечения больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией и улучшают результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца.
2. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга повышает выживаемость и улучшает качество жизни пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Предложенный метод значительно повышает качество жизни у пациентов с рефрактерной стенокардией.
3. Интраоперационное применение у пациентов с ишемической болезнью сердца аутологичной моноклеарной фракции костного мозга существенно улучшает клиническое состояние, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, проходимость коронарных шунтов через 12 месяцев наблюдения и снижает рецидивы заболевания.
4. Аутологичную моноклеарную фракцию костного мозга для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца целесообразно использовать при компенсированных формах заболевания.
5. Концепция альтернативного хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с использованием аутологичной моноклеарной фракции костного мозга является патогенетически обоснованной и может быть использована в практическом здравоохранении.

Работа выполнена в центре сердечно-сосудистой хирургии (руководитель академик РАН, профессор, д.м.н. Хубулава Г.Г.) научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины (директор академик РАН, профессор, д.м.н. Багненко С.Ф.) ФГБУ ВО ПСПГМУ МЗ РФ в рамках следующих тем:

- «Совершенствование методов хирургического лечения ИБС с применением клеточных технологий»;
- «Оценка применения аутологичных стволовых клеток для регенеративной терапии у больных с дилатационной и ишемической кардиомиопатиями»;
- «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце».

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования отражены в 33 научных работах, в том числе 20 в научных изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов рекомендованных ВАК для публикаций результатов диссертации, 3 патента Российской Федерации на изобретение.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: заседании секции сердечно-сосудистой хирургии Хирургического общества им. Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 2013, 2021); Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2013, 2014, 2015); международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2015, 2016); Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2016, 2018, 2020); международном конгрессе «Сердечная недостаточность. Генная и клеточная терапия» (Севилья, Испания, 2015); 3-ем Всемирном конгрессе «Острая сердечная недостаточность» (Флоренция, Италия, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственно участие в разработке, научном обосновании и применении клеток АМФКМ, которые были использованы для лечения больных ИБС в данной работе; в планировании диагностических и лечебных мероприятий у 403 больных, включенных в базу данных для оценки эффективности применения АМФКМ; медицинское сопровождение пациентов в течение всего срока наблюдения. В совокупности личный вклад автора с целью реализации задач данного исследования достигает более 80 %.

Реализация результатов исследования

Основные положения и практические рекомендации диссертации внедрены в работу научно-исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии, используются в учебном процессе кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 262 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 620 источников, в том числе 90 отечественных и 530 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 35 таблицами и 35 диаграммами, фотографиями и рисунками.

Глава 1

ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний на современном этапе

Число случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) неуклонно растет. Соответственно увеличивается и смертность от них, которая в 2016 году достигла 17,9 млн человек, каждый третий случай от общего количества умерших мире [8, 9, 64, 105, 127, 451, 501, 529]. Почти половина смертей в России в 2018 г. связаны с болезнями системы кровообращения [8, 31, 32, 33, 34]. Смертность от этих заболеваний составила 587 случаев на 100 тысяч населения. Уже с 45 лет смертность у мужчин от ССЗ составляет более 35 %, а после 50 лет — это уже более 40 %. Такая аномально высокая смертность в молодом возрасте объясняет очень низкую продолжительность жизни мужчин в России [8, 31, 32, 33, 64]. Из-за болезней системы кровообращения государство теряет ежегодно до 5 % ВВП [38, 54].

В 2016 г. 153,5 миллиона человек в мире страдали ИБС, их количество увеличилось на 74,7 % с 1990 по 2016 гг. [64, 105, 127, 236, 300, 326, 331, 423, 451, 501, 522, 529]. Согласно данным ВОЗ с 2000 по 2016 гг. ИБС остается главной причиной смертности в мире (16,6 %), количество смертей за этот временной промежуток увеличилось с 7,09 млн до 9,43 млн человек [64]. Доля ИБС в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы представлена в таблице 1.

Высокий уровень смертности от ИБС считается более 141,9 случаев на 100 тыс. населения [64].

Таблица 1 — Доля ИБС в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2015 г.

Показатели	Япония	Испания	Норвегия	Австралия	США	РФ
Доля ИБС в общей смертности	5,6 %	8,0 %	10,4 %	12,4 %	13,5 %	25,6 %
Доля ИБС в смертности от ССЗ	21,1 %	27,2 %	36,3 %	43,6 %	43,8 %	53,2 %
Смертность от ИБС (на 100 тыс.)	57,2	72,8	81,2	83,2	114,7	337,9

Острый инфаркт миокарда (ОИМ), одна из самых летальных форм ИБС, представляет важную проблему современного здравоохранения [17, 41, 89, 127, 186, 217, 236, 300, 326, 331, 403, 522]. Распространенность и смертность от ОИМ в 2014 г. составила 129,2 случаев на 100 тыс. населения и 39,1 на 100 тыс. населения РФ соответственно [17, 32, 41]. Экономический ущерб от ИБС составляет свыше 1 трлн рублей ежегодно [38, 54, 89].

Несмотря на устойчивое снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний статистика показывает, что они продолжают оставаться наиболее распространенной причиной смерти в Европе, составляя 45 % всех смертей или более 4 миллионов человек, 1,4 миллиона из них — в возрасте до 75 лет. На ИБС и цереброваскулярные заболевания приходилось 1,8 миллиона и 1,0 миллион смертей соответственно [105, 186, 326, 331, 423, 429, 529].

Общая распространенность ИБС составляет 6,7 % среди взрослого населения США, что составляет 18,2 миллиона человек. Общая распространенность инфаркта миокарда и стенокардии составляет 3,0 % и 3,6 % среди взрослого населения США. ИБС (43,2 %) является основной причиной смерти от ССЗ в США, за которой следуют инсульт (16,9 %), ХСН (9,3 %), заболевания артерий (3,0 %). Смертность от ИБС составила в 2016 г. 363 452 человек. Смертность от ОИМ — 111 777 человек. Приблизительно 161 438 американцев моложе 65 лет (19,2 %) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, и 306 638, или 36,5 % смертей, связанных с сердечно-сосудистыми

заболеваниями, произошли в возрасте до 75 лет [127]. Это значительно ниже средней продолжительности жизни в США (78,6 года) в 2016 году. В период с 2006 по 2016 гг. годовой уровень смертности от ИБС снизился на 31,8 %, а фактическое число смертей снизилось на 14,6 % [105, 127, 578].

Хотя смертность от ИБС за последнее десятилетие имеет тенденцию к снижению, она остается основной причиной летальности, как в слаборазвитых, так и в развитых странах. Кроме того, ожидается увеличение числа случаев заболевания из-за старения населения, что делает профилактику ИБС основным приоритетом. Становится важным понимание, что вмешательства по профилактике ССЗ в ранние годы будут иметь серьезное влияние риск ИБС на протяжении всей жизни [105, 236, 331, 378, 423, 429, 501, 551]. Однако эти очень важные вопросы ранней профилактики ССЗ никак не повлияют на ситуацию с ИБС в ближайшем будущем. Поэтому важно разрабатывать новые методы для повышения эффективности лечения ИБС и ее осложнений.

1.2 Хроническая сердечная недостаточность как исход постинфарктного ремоделирования

Постинфарктное ремоделирование подразумевает расширение левого желудочка от эллиптической к сферической. Это изменение описывается увеличением индекса сферичности, т. е. отношением фактического объема левого желудочка и объема шара, диаметр которого равен основной оси левого желудочка. Нормальные значения индекса сферичности составляют $0,29 \pm 0,7$ на конец диастолы и $0,15 \pm 0,8$ в конце систолы. Постинфарктное ремоделирование развивается у 30 % пациентов после ОИМ и в первую очередь связано с размером ишемического повреждения. При гибели более 25 % массы миокарда ЛЖ риск развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ очень высок [160, 163, 344, 416]. Собственная регенерация сердца обеспечивает его обновление в нормальном состоянии на уровне 0,5–2 % в год [130, 259, 260, 482, 544]. При одномоментной

гибели большого количества кардиомиоцитов (как это и происходит при ОИМ) она становится неадекватной и заживление раны сердца заканчивается формированием рубцовой ткани. Это является основой для начала процесса ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [2, 47, 75, 77, 79, 143, 156, 163, 179, 232, 416, 472, 473, 491, 496, 498, 503, 526]. Произвольное определение ремоделирования желудочков звучит как увеличение, по меньшей мере, на 20 % КДО ЛЖ при первой визуализации после инфаркта. Объемы желудочков лучше всего выражены как индексы объема, которые получаются путем деления объемов на площадь поверхности тела. Нормальные значения для $KDO_{инд} 75 \pm 20$ мл/м² и $KCO_{инд} 25 \pm 7$ мл/м². Снижение фракции выброса левого желудочка часто наблюдается во время постинфарктного ремоделирования и прогнозирует сердечную недостаточность и повышенную смертность [148, 149].

Для поддержания нормального ударного объема сердца уменьшенным числом нормально работающих участков миокарда, жизнеспособный миокард должен развивать большую силу сокращения. Увеличение рабочей нагрузки на сохраненный миокард вызывает гипертрофию кардиомиоцитов. Постинфарктное ремоделирование характеризуется структурным изменением в волокнах миокарда, которое присутствует не только в сегментах желудочков, непосредственно поврежденных инфарктом миокарда, но также и в отдаленных, жизнеспособных сегментах миокарда [47, 75, 79, 100, 160, 163, 207, 242, 344, 416, 457, 463, 472, 473, 579, 604]. Кардиомиоциты изменяют свою транскрипционную активность во время ремоделирования, реактивируя экспрессию фетальных генов. К ним относятся гены, кодирующие структурные белки сердца, которые позволяют удлинить кардиомиоциты за счет добавления новых саркомеров в миофибриллы. Миофибриллы подвергаются качественному изменению, уменьшают синтез α -тяжелой цепи миозина (α -МНС) и увеличивают продукцию фетальной β -изоформы (β -МНС). Это изменение связано с уменьшением энергетической потребности в сердечной мышце, но приводит и к уменьшению сократимости саркомеров. Так как у сердца слабая регенеративная активность, постинфарктное ремоделирование сопровождается увеличением внеклеточного матрикса (заместительный фиброз), который в основном состоит из коллагена. Это явление связано с повышенной

активностью сердечных фибробластов в ответ на различные растворимые фиброгенные медиаторы, такие как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [143, 153, 154, 232, 242, 256, 257, 439]. Медиаторами РААС, которые способствуют ремоделированию желудочков, являются ангиотензин II и альдостерон. Увеличение внутри желудочкового стресса (по закону Лапласа) в дилатированном сердце также приводит к повышению активности фибробластов и увеличивает синтез коллагена. Увеличение внеклеточного матрикса снижает нагрузку на кардиомиоциты, но естественно ухудшает как систолическую, так и диастолическую функцию желудочков [231, 232, 242, 439]. Была продемонстрирована отрицательная корреляция между объемом внеклеточного матрикса в жизнеспособном миокарде, полученным с помощью МРТ с гадолинием и фракцией выброса левого желудочка [344, 416, 457]. Кроме того, степень интерстициального и заместительного фиброза миокарда положительно коррелирует со смертностью [242]. Избыток внеклеточного матрикса приводит к нарушению диффузии кислорода и питательных веществ из капилляров в кардиомиоциты. Хронический дефицит кислорода приводит к апоптозу кардиомиоцитов [579]. Ремоделирование ЛЖ — патологический процесс, который охватывает весь желудочек и приводит к изменению его глобальной структуры. Таким образом, существуют механические и биохимические причины ремоделирования. Механические причины — это увеличение преднагрузки и постнагрузки на сердце. Биохимические причины — это растворимые медиаторы, которые также стимулируют ремоделирование желудочков. Например, ангиотензин II и альдостерон стимулируют сердечную гипертрофию и фиброз, а увеличение уровня катехоламинов, помогая поддерживать нормальный сердечный выброс, усиливает апоптоз выживших кардиомиоцитов. Многие растворимые факторы продуцируются сердечными клетками в ответ на различные механические воздействия и наоборот. Это объясняет связь между механическими и биохимическими причинами постинфарктного ремоделирования [229, 231, 245, 256, 273, 319, 350, 491, 498, 503, 591]. Некоторые факторы роста обладают защитной ролью и способствуют выживанию клеток [394, 399, 405, 486, 538, 565,

567, 573, 617]. Другие имеют двойную активность с адаптивными или дезадаптивными ролями в зависимости от концентрации и продолжительности действия [367, 524, 527]. Например, ангиотензин II при физиологических концентрациях может способствовать выживанию клеток через путь внеклеточной регулируемой киназы (ERK), но избыток его активности во время ремоделирования желудочков приводит к активации пути Jun N терминальной киназы (JNK) и к апоптозу кардиомиоцитов. Как и ангиотензин II, другие медиаторы с двойной активностью оказывают стимулирующее действие на кардиомиоциты в низких дозах, но вызывают апоптоз в высоких концентрациях или при хроническом воздействии [179, 194, 257]. Хроническая объемная перегрузка и повышенный адренергический тонус способствуют активности металлопротеиназ (ММП). Эти протеолитические ферменты разрушают коллагеновые поперечные связи, что ослабляет стенку миокарда и усиливает дилатацию ЛЖ. ММП-9 вероятно является наиболее важной ММП, участвующей в ремоделирование желудочков. Было высказано предположение, что деградация коллагена при постинфарктном ремоделирование обусловлена дисбалансом между активностью ММП и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ, в частности ТИМП-1 и ТИМП-2 [23]. Таким образом, хроническая гиперактивация РААС и СНС на повреждение сердца приводит прогрессированию систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и лежит в основе нейрогормональной теории патогенеза ХСН [27, 100, 156, 179, 194, 196, 229, 230, 231, 232, 257]. Правильность этой теории была подтверждена высокой эффективностью использования ингибиторов АПФ, β -блокаторов и блокаторов рецепторов альдостерона в лечении пациентов с ХСН [33, 34, 47, 60, 68, 88, 129, 138, 173, 204, 336, 376, 584, 590, 596, 597, 598].

Однако относительно недавно внимание исследователей было сосредоточено на иммунных аспектах развития сердечной недостаточности [40, 55, 65, 71, 75, 98, 100, 118, 119, 123, 150, 171, 187, 196, 202, 207, 208, 230, 253, 254, 275, 289, 306, 319, 348, 354, 355, 439, 453, 456, 465, 469, 474, 508, 512, 513, 546, 547, 559, 560, 571, 574, 583, 615]. Сегодня хорошо известно, что адекватный иммунный ответ необходим для восстановления миокарда после инфаркта,

стабилизации стенки и сохранения функции ЛЖ. Однако неполное разрешение воспаления после репаративной фазы ОИМ способствует прогрессированию ХСН [128, 171, 192, 207, 208, 230, 253, 271, 278, 306, 319, 348, 355, 439, 453, 558, 618]. Действительно, ХСН связана с накоплением моноцитов / макрофагов, дендритных клеток (ДК) и Т-клеток в миокарде (включая не инфарктную область) и системным увеличением иммунных клеток в селезенке и в периферической крови [50, 62, 87, 102, 118, 119, 123, 128, 164, 192, 216, 253, 264, 271, 276, 289, 395, 396, 422, 439, 453, 465, 469, 474, 527, 546, 547, 558, 559, 560, 571, 583, 587, 618]. Это персистирующее воспаление способствует прогрессированию ремоделирования ЛЖ и ухудшению его функции. Дендритные клетки поглощают миокардиальные пептиды, генерируемые ОИМ, перемещаются в регионарные лимфатические узлы и представляют их Т-клеткам. При адекватной уровне толерантности у пациента к собственным антигенам это приводит к образованию специфических Т-регуляторных клеток (Treg), которые возвращаются в сердце. Данные клетки выделяют мощные противовоспалительные и модулирующие цитокины (ИЛ 10, TGF- β) и это приводит к разрешению постинфарктного воспаления и окончательному заживлению раны миокарда [98, 104, 164, 185, 229, 234, 254, 276, 282, 323, 351, 352, 411, 439, 452, 466, 476, 500, 559, 571, 610]. При сбоях в системе толерантности пациента ДК в региональных лимфатических узлах могут индуцировать появление эффекторных клеток (T_{эфф}: T4/Th1, T17, T8). Эти клетки возвращаются в миокард, вызывают повреждение жизнеспособных кардиомиоцитов и поддерживают хроническое воспаление [118, 119, 171, 184, 229, 276, 289, 411, 439, 512, 513, 546, 547, 559]. Это ведет к формированию порочного круга. Повреждение миокарда приводит к новому выбросу аутоантигенов и рекрутирование новых порций эффекторных клеток. Погибшие кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, постепенно снижается сократительная функция ЛЖ. По мере прогрессирования этого состояния происходит перестройка структуры селезенки, которая поддерживает выработку Т-эффекторных клеток и провоспалительных моноцитов. Организм переходит в состояние хронического воспалительного стресса [23, 55, 59, 81, 82, 197, 206, 211, 228, 230, 252, 253, 289, 292, 308, 341, 355, 367, 440, 446, 453, 574]. Интересно, что для всех лекарств,

рекомендованных для лечения ХСН, описано иммуномодулирующее действие [135, 141, 203, 304, 363, 418, 439]. Например, ингибиторы АПФ блокируют выход провоспалительных моноцитов из селезенки, снижая их трафик в сердце, сохраняют незрелый фенотип дендритных клеток, нарушая представление ими антигена Т клеткам [349, 363]. β -блокаторы снижают активность Т-лимфоцитов [203, 304, 589]. Однако серьезная иммуномодулирующая терапия при ХСН на данный момент времени не разработана.

Постинфарктное ремоделирование, безусловно являясь патологическим, направлено на поддержание адекватной перфузии органов и тканей организма поврежденным сердцем. Из вышесказанного становится очевидным, что в процессе постинфарктного ремоделирования основную нагрузку принимает на себя оставшийся жизнеспособный миокард. Поэтому защита и разгрузка этого миокарда может значительно замедлить весь процесс постинфарктного ремоделирования и, следовательно, прогрессирование ХСН. Эксцентрическая гипертрофия, которая наблюдается при постинфарктном ремоделировании желудочков, связана с трехкратным увеличением риска неблагоприятных сердечных событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин, повторного инфаркта, ХСН, инсульта. КДО ЛЖ и КСО ЛЖ непосредственно коррелируют со смертностью и частотой госпитализации при сердечной недостаточности. Давно известно о соотношении риска 1,06 (95 % ДИ: 1,02–1,11; $p = 0,009$) на каждые 10 мл увеличения КДО и 1,11 (95 % ДИ: 1,04–1,19; $p = 0,001$) на каждые 10 мл увеличения КСО. КДО ЛЖ более 200 мл и КСО ЛЖ более 100 мл свидетельствуют о выраженной дилатации полости ЛЖ. Диастолический размер ЛЖ более 65 мм, систолический размер более 50 мм также относят пациента в группу с плохим прогнозом на ближайший год. Важную прогностическую информацию при постинфарктном ремоделировании несет ФВ ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ на 5 единиц связано с повышением риска смерти или госпитализации при сердечной недостаточности на 30 % (HR: 1,29; 95 %; ДИ: 1,14–1,49; $p < 0,001$). Пациенты с ФВ ЛЖ менее 30 % имеют достаточно высокий риск смерти в течение года наблюдения. Если к увеличению размеров ЛЖ и снижению ФВ ЛЖ присоединяется митральная регургитация — ближайший прогноз становится еще

хуже. Дополнительную информацию для стратификации пациента с ХСН может дать тест 6MWT (менее 300 метров) и уровень NT-proBNP (более 1500 pg/mL) [47, 59, 67, 74, 79, 88, 145, 148, 149, 156, 160, 239, 300, 491, 526, 579, 596, 598]. Основными способами борьбы с постинфарктным ремоделированием в настоящее время является быстрое реперфузионное лечение (первичное стентирование), своевременная и адекватная медикаментозная терапия.

Сердце представляет собой насос, в котором фазы выброса чередуются с фазами наполнения. В 1937 г. А.М. Fishberg описал гиподиастолическую сердечную недостаточность, вызванную «неадекватным диастолическим наполнением сердца» и гипосистолическую сердечную недостаточность, при которой сердце наполняется адекватно, но не опорожняется в нормальном объеме. В настоящее время синдром сердечной недостаточности, характеризующийся нарушением наполнения ЛЖ, называется ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН_{сфв}). Синдром, при котором основной проблемой является нарушение выброса, называется ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСН_{нфв}) [33, 34, 47, 127, 173, 183, 200, 596, 597, 598, 612]. Несмотря на сходство симптомов, имеются убедительные доказательства того, что ХСН_{сфв} и ХСН_{нфв} являются различными клиническими синдромами. Например, ХСН_{нфв} чаще встречается у мужчин молодого возраста с ишемической болезнью сердца. При ХСН_{нфв} миокард ЛЖ испытывает максимальное напряжение во время диастолы и это приводит к постепенной дилатации полости ЛЖ. Согласно закону Лапласа, больший диаметр камер сердца увеличивает диастолическое напряжение стенки и стимулирует удлинение саркомера. Происходит дальнейшее расширение полости ЛЖ, еще большее увеличение напряжения стенки ЛЖ во время диастолы и порочный круг замыкается. Дилатация становится прогрессирующей. У пожилых женщин с гипертонической болезнью чаще встречается ХСН_{сфв}, при которой из-за повышенного систолического стресса на стенку ЛЖ происходит добавление саркомера параллельно, стимулируя концентрическую гипертрофию, что несколько уменьшает действие систолического стресса на стенку ЛЖ. Однако если действие патологического фактора сохраняется, гипертрофический ответ приводит к дегенерации и гибели миоцитов сердца, что параллельно

с изменениями во внеклеточном матриксе усиливают фиброз стенок желудочков. Несмотря на адаптивность на ранних стадиях, концентрическая гипертрофия в конечном итоге способствует развитию фиброза, прогрессирующему ухудшению состояния миокарда и ХСН в заключительной стадии [33, 34, 47, 79]. Важность диастолы становится все более очевидной и помогает объяснить, почему у пациентов с нормальной фракцией выброса ЛЖ, также могут наблюдаться симптомы сердечной недостаточности. Считается, что диастолическая дисфункция с нарушением активной релаксации и пассивной жесткости ЛЖ является основным механизмом, способствующим ХСН_{сфв}. Релаксация ЛЖ является активным, энергетически зависимым процессом, который начинается в конце систолы и продолжается в течение всей диастолы. С другой стороны, жесткость ЛЖ обусловлена пассивными вязкоупругими свойствами, которые способствуют возвращению ЛЖ в исходное состояние. Эти вязкоупругие свойства зависят как от внутриклеточных, так и от внеклеточных структур. Чем больше жесткость миокарда ЛЖ для любого изменения объема ЛЖ во время диастолического наполнения, тем выше соответствующее диастолическое давление наполнения. При сравнении ЛЖ с нормальной диастолической функцией и с диастолической дисфункцией для любого заданного объема, давление в ЛЖ всегда будет выше при диастолической дисфункции. Конечным результатом этих процессов является повышение давления наполнения ЛЖ и, следовательно, давление в левом предсердии, как в покое, так и при физической нагрузке. Это приводит к повышению давления в легочных капиллярах и застою в сосудистой системе легких. Легочная гипертензия часто встречается при ХСН_{сфв}. Это может быть связано как с легочной венозной, так и с реактивной артериальной гипертензией, которая может быть и при ХСН_{сфв} и при ХСН_{нфв}. Клинически это проявляется одышкой в покое или при физической нагрузке, пароксизмальной ночной одышкой и ортопноэ. Более жесткое сердце не может увеличить конечный диастолический объем и ударный объем посредством механизма Франка — Старлинга, несмотря на значительно повышенное давление наполнения ЛЖ. Неспособность увеличить сердечный выброс, которая обычно происходит при нагрузке, приводит к снижению толерантности к физической нагрузке

и усталости. Поскольку правый желудочек очень чувствителен к постнагрузке, легочная гипертензия в состоянии покоя и физической нагрузки может способствовать прогрессирующей дисфункции правого желудочка и появлению симптомов сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения [143, 153, 173, 194, 232, 239, 242, 245, 370, 420, 439, 457]. Здесь важно подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют эффективные средства лечения ХСН_{сфв} как хирургические, так и медикаментозные.

Эхокардиография — простая и безопасная методика, которую можно использовать для измерения диастолического наполнения и оценки диастолической функции ЛЖ. Нормальная схема трансмитрального потока в импульсном доплеровском режиме состоит из двух основных отклонений: E-волна, возникающая во время фазы быстрого заполнения и более низкая A-волна, возникающая из-за сокращения левого предсердия. Эти две волны обычно разделяются относительно низким сигналом скорости во время диастаза. Многочисленные индексы, полученные из этой модели, были предложены в качестве маркеров диастолической функции (пиковые и интегральные скорости волн E и A, их соотношение, а также время ускорения и замедления волны E). Существуют три патологических паттерна заполнения ЛЖ [103, 324, 409, 435, 553]:

1) паттерн замедленной релаксации, характеризующийся увеличением времени изоволюметрической релаксации (IVRT) и времени замедления (DT), низкими скоростями волн E и A и отношением волн E/A менее 1;

2) паттерн рестриктивного характера, связанный с уменьшением времени изоволюметрической релаксации (IVRT), увеличением пиковой скорости волны E с очень коротким временем замедления (DT) и уменьшением пиковой скорости волны A, что приводит к соотношению E/A 2 и более;

3) псевдонормальный паттерн, обычно промежуточная стадия между замедленным расслаблением и рестриктивным наполнением, как следствие прогрессирования заболевания; он может быть раскрыт маневром Вальсальвы и связан с дилатацией предсердий и выраженным обратным током в легочных венах. Нарушение диастолической функции часто является первой обнаруженной

патологией при многих сердечных заболеваниях. При динамическом наблюдении можно отметить изменение паттернов заполнения ЛЖ от замедленной релаксации, к псевдонормализации и далее к рестриктивному заполнению. Эти изменения хорошо соответствуют прогрессированию сердечных заболеваний. Было показано, что наличие даже легкой формы диастолической дисфункции у бессимптомных субъектов приводит к пятикратному увеличению смертности по сравнению со здоровыми людьми с нормальной диастолической функцией. Было установлено, что отношение E/A более 2 и время замедления (DT) менее 150 мс указывают на плохой прогноз для пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатиями, амилоидозом сердца независимо от тяжести систолической дисфункции [409, 435]. Таким образом, эхокардиография является наиболее доступным и точным диагностическим инструментом для выявления такой популяции пациентов. ХСН_{сфв}, в основе, клинических признаков которой лежит диастолическая дисфункция ЛЖ, составляет около 50 % всех выявленных случаев.

Распространенность ХСН в западных странах варьирует от 1 до 2 % в общей популяции, достигая 10 % у лиц старше 70 лет [397, 485, 526, 529, 596, 612]. Данные исследования ЭПОХА-ХСН выявило значительное увеличение числа больных ХСН в РФ с 4,9 до 8,5 % за последние 16 лет [76]. При этом абсолютное число пациентов, страдающих ХСН, увеличилось с 1998 г. почти в 2 раза (с 7,18 до 12,35 млн человек), а больных тяжелой ХСН III–IV ФК — в 3 раза (с 1,76 до 4,5 млн человек) [76, 77]. Согласно современным данным увеличение заболеваемости ХСН в России тесно ассоциировано с возрастом: более 65 % российских больных ХСН старше 60 лет. Однако обращает внимание достаточно высокий процент и молодых пациентов: 35 % пациентов моложе 60 лет. ХСН является последней стадией многих заболеваний ССС и следовательно приводит к высокому уровню общей смертности, которая выше популяционной в 10 раз (ОШ = 10,1, $p < 0,0001$) [33, 34, 47, 67]. Средняя продолжительность жизни больных ХСН I–II ФК составляет 7,8 лет, а среди больных ХСН III–IV ФК средняя продолжительность жизни — 4,8 года. Даже при наблюдении и лечении в условиях специализированного стационара частота летальных исходов среди больных с клинически выраженной ХСН достигает 12 % в год. В течение 30 дней

после выписки из стационара повторно госпитализируется 31 % больных, на протяжении 90 дней еще повторно госпитализируется 11 %, к 180 дню — еще 11 %. В течение года повторно госпитализируются 60 % больных. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации каждого 2-го больного (49 %) в стационары, имеющие кардиологические отделения, а диагноз ХСН фигурирует у 92 % пациентов, госпитализированных в такие стационары. В РФ среди всех больных, госпитализированных в стационары с ССЗ, ХСН явилась основной причиной госпитализации у 16,8 % пациентов [33, 34, 47, 67, 69, 76, 77].

С 2012 по 2016 гг. число американцев в возрасте старше 20 лет с диагнозом ХСН увеличилось с 5,7 млн до 6,2 миллиона человек. Прогнозы показывают, что число случаев хронической сердечной недостаточности продолжит увеличение и к 2030 г. достигнет более 8 миллионов человек. Кроме того, по прогнозам, общая доля населения с ХСН будет расти с 2,42 % в 2012 г. до 2,97 % в 2030 г. [127, 200, 596, 598, 612].

ХСН приводит к высокой летальности. Так скорректированные по возрасту 28-дневный и 1-летний случаи летального исхода после госпитализации по поводу ХСН составили 10,4 % и 29,5 % соответственно. Среди пациентов с ХСН зафиксированных в базе данных Medicare, общий показатель смертности от сердечной недостаточности в течение 1 года оказался достаточно высоким — 29,6 %. В исследовании NHLBI's ARIC 30-дневный, годовой и 5-летний показатели летальности после госпитализации по поводу ХСН составили 10,4 %, 22 % и 42,3 % соответственно. Общая стоимость лечения ХСН продолжает расти. В 2012 году затраты на лечение ХСН составили 30,7 млрд долл. США, из которых более двух третей приходилось на прямые медицинские расходы. Прогнозы предполагают, что к 2030 году общая стоимость лечения ХСН увеличится на 127 % до 69,8 млрд долл. США. Затраты, связанные с лечением ХСН и ее обострений в педиатрической популяции, также значительны и составляют почти 1 млрд долл. США в виде стационарных расходов и будут расти. Ожидается, что связанное с этим бремя расходов на ХСН составит большую часть общих расходов на педиатрическое здравоохранение [127, 200, 596, 598, 612].

Наблюдаемое снижение смертности последние 10 лет было в первую очередь связано с воздействием на факторы риска ХСН и внедрением ингибиторов АПФ, β -блокаторов, статинов, коронарной реваскуляризации, имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов и сердечной ресинхронизирующей терапии [31, 67, 88, 127, 186, 204, 236, 296, 331, 378, 423, 434, 576, 578, 598, 612]. Учитывая улучшение выживаемости при ХСН в целом, число людей, у которых после смерти ставится диагноз сердечной недостаточности, увеличилось. Это связано со значительным увеличением числа пациентов с диагнозом ХСН, о чем говорилось выше. Поэтому смертность, связанная с ХСН, остается значительной, в 1 из 8 случаев в свидетельстве о смерти указана ХСН [127]. Это подчеркивает острую необходимость внедрения в клиническую практику новых методов лечения ХСН, которые позволили бы охватить значительную часть таких больных.

1.3 Операция аорто-коронарное шунтирование — золотой стандарт хирургического лечения ишемической болезни сердца

История прямой реваскуляризации миокарда берет начало с работы А. Vineberg. В 1946 году он скелетировал левую ВГА и туннелировал артерию рядом с левой передней нисходящей коронарной артерией (ПМЖВ ЛКА) — без использования, какого-либо анастомоза. Примечательно, что у 71 % собак с ишемической болезнью сердца развился спонтанный анастомоз [262, 263, 497]. В 1954 году G. Murray предположил, что для обеспечения наилучших результатов необходимо выполнить прямой анастомоз между аортой и ПМЖВ ЛКА. После этого Rh. Goetz et al. в 1960 году выполнили анастомоз правой ВГА и правой коронарной артерии, используя сшивающее устройство с танталовыми кольцами [262, 263, 497]. Одним из наиболее важных событий того времени была разработка коронарной ангиографии М. Sones [493]. Он продемонстрировал формирование коллатералей после операции А. Vineberg, но что более важно, смог оценить нативные коронарные артерии и выявить, что их поражения со стенозом

более 75 % требовали реваскуляризации. Коронарная ангиография быстро была признана обязательной при отборе пациентов на оперативное лечение. Эти достижения в конечном итоге привели к «современной» процедуре АКШ. 25 февраля 1964 года В.И. Колесов первым выполнил анастомоз левой ВГА на ПМЖВ ЛКА. В том же году 23 ноября команда под руководством М. DeBakey выполнила аортокоронарное шунтирование большой подкожной веной с непрерывной техникой наложения шва [262, 263, 497]. R. Favaloro стал первым выполнять АКШ систематически с воспроизводимыми результатами [212, 213, 214]. Именно он считается «отцом» аортокоронарного шунтирования за его огромный вклад по внедрению хирургической реваскуляризации в клинику [497]. Учитывая ограниченные возможности медикаментозной терапии на тот момент времени, достаточно быстро стало ясно, что хирургическая реваскуляризация может быть очень полезной для пациентов с ИБС. В обзоре более 10 000 операций АКШ, выполненных в 16 центрах до 1971 года, 70–95 % пациентов улучшили свой функциональный класс, а 60–70 % стали бессимптомными. Однако операционная смертность достигала 10 %, а периоперационный инфаркт миокарда (ОИМ) — 15 % [390]. С ростом опыта уровень смертности значительно снизился, но все еще оставался высоким — 7 %. Отбор пациентов оказался первостепенной важности, поскольку смертность была значительно выше у пациентов недавним ИМ и с тяжелой дисфункцией левого желудочка. Результаты трех крупных исследований легли в основу принятия клинических решений: «the Veterans Administration Cooperative Coronary Surgery Study» ($n = 686$), «the European Coronary Surgery Study» ($n = 767$), «the Coronary Artery Surgery Study» ($n = 780$). Эти исследования послужили основой для последующего мета-анализа, в котором сообщалось об улучшении выживаемости пациентов после АКШ через 5 лет (OR = 0,61; 95 % CI 0,48–0,77), 7 лет (OR = 0,68; 95 % CI 0,56–0,83) и 10 лет (OR = 0,83; 95 % CI 0,70–0,98) наблюдения. Теперь, помимо облегчения симптомов, преимущества АКШ включали улучшение прогноза пациентов, после чего реваскуляризация миокарда становится стандартом лечения больных с ИБС, основываясь на данных доказательной медицины [609]. В 1960-х годах более 35 % от общей смертности населения

в США было результатом ишемической болезни сердца, в европейских странах этот показатель был не намного ниже. Поэтому хирургическая реваскуляризация стала прорывной технологией для пациентов с ИБС и быстро была принята с широким энтузиазмом. В 1979 г. было выполнено 114 000, а в 1983 г. уже 191 000 операций АКШ только в США [262, 263, 497].

В 1978 г. А. Grüntzig выполнил первое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), что обеспечило альтернативную стратегию лечения ИБС [249]. Были разработаны показания для ЧКВ при ОИМ, а позже для стабильной ИБС с многососудистым поражением коронарного русла. Количество ЧКВ начала расти в геометрической прогрессии и уже к 1986 г. в США ежегодно проводилось более 133 000 ЧКВ [277]. Непрерывные технические усовершенствования ЧКВ (стенты с лекарственным покрытием) и вспомогательная медикаментозная терапия (антагонисты рецепторов P2Y₁₂) позволили расширить диапазон клинических сценариев, подлежащих лечению данным методом реваскуляризации. В результате операции АКШ все больше предназначались, для пациентов со сложными поражениями коронарного русла и их количество даже несколько уменьшилось, в этот период. Этому способствовало также то, что рандомизированные исследования (РКИ), выполненные в 1990-е и 2000-е годы, не выявили преимуществ в выживании пациентов после АКШ перед ЧКВ. Часто сам факт технической возможности выполнения ЧКВ у пациента являлся показанием к этому методу лечения, что было широко распространено [106, 262, 263, 497]. Ситуация изменилась в середине 2000 г., когда было проведен ряд крупных РКИ. Самым крупным из них, в котором сравнивались результаты пациентов с поражением ствола ЛКА или трехсосудистым поражением, перенесших ЧКВ или АКШ, стало исследование «SYNTAX» [381, 382]. Первичной конечной точкой этого исследования была комбинация смерти, инсульта, инфаркта миокарда и необходимость повторной реваскуляризации через 1 год и 5 лет. Анализ результатов 1 095 пациентов с трехсосудистым поражением показал значительно сниженный уровень смертности (на 5,4 % меньше), ОИМ (на 7,3 % меньше) и более низкую потребность в повторной реваскуляризации (на 12,8 %) через 5 лет наблюдения у пациентов перенесших АКШ по сравнению с ЧКВ с DES

первого поколения. Это исследование подчеркнуло важность оценки тяжести поражения коронарных сосудов по шкале SYNTAX в прогнозировании результатов, которая включает анатомические и патологические факторы, такие как извилистость сосудов, протяженность бляшки, бифуркационные поражения, хроническая полная окклюзия (ХПО), кальцификация. У пациентов с наименьшей оценкой SYNTAX (0–22) частота серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) не различалась между ЧКВ и АКШ. Но с увеличением баллов SYNTAX до 22–33 (промежуточный риск) и более 33 (высокий риск) и длительности периода наблюдения операция АКШ была связана с лучшими результатами, как при промежуточном, так и при высоком риске [382]. Важно отметить, что частота инсультов, часто упоминаемая как основной недостаток АКШ, не отличалась между двумя методами реваскуляризации через 5 лет. В РКИ «SYNTAX» также сравнивали результаты ЧКВ и АКШ у 705 пациентов с заболеванием ствола ЛКА. В этой заранее определенной подгруппе МАССЕ и уровень смертности не различались между ЧКВ и АКШ в течение 5 лет. Однако, как и у пациентов с трехсосудистым заболеванием, была обнаружена связь между показателями шкалы SYNTAX и исходами. При баллах шкалы SYNTAX более 33 показатель МАССЕ был значительно выше после ЧКВ чем после АКШ (46,5 % против 29,7 %; $p = 0,003$), сердечная смертность (15,8 % против 5,9 %; $p = 0,006$) и повторная реваскуляризация (34,1 % против 11,6 %; $p < 0,001$). Частота инсультов и ИМ была сходной. В нижних 2-х тертилях баллов SYNTAX (23–33, менее 23) не было различий в результатах [381, 382]. Самым крупным обсервационным исследованием у пациентов с трехсосудистым поражением является исследование Американского колледжа кардиологов и Общества торакальных хирургов по сравнению эффективности стратегий реваскуляризации (ASCERT) [570]. В анализ было включено 86 244 пациентов после АКШ и 103 549 после ЧКВ. Через 1 год не было значительных различий в выживаемости между двумя группами, но через 4 года наблюдалось значительное преимущество в плане выживаемости после АКШ по сравнению с ЧКВ (78 % пациентов с ЧКВ получили DES первого поколения). Согласно РКИ и наблюдательным исследованиям, операция АКШ является основным методом

лечения пациентов с трехсосудистым поражением и поражением ствола ЛКА, при более высоких баллах шкалы SYNTAX и наличии сахарного диабета, что закреплено в американских и европейских рекомендациях (уровень доказательств I, A) [217, 272, 403]. Ограниченные данные показывают, что АКШ также остается предпочтительнее по сравнению ЧКВ с DES второго поколения [272, 403]. Принимая во внимание современные европейские и американские рекомендации, поразительно большое количество пациентов с трехсосудистым заболеванием, поражением ствола ЛКА и сахарным диабетом все еще лечатся с помощью ЧКВ [106, 255]. По данным реестра CathPCI в 2014 году почти 100 000 пациентов с трехсосудистым поражением в США получили ЧКВ [162]. Это число соответствует примерно двум третей общего объема АКШ за 2014 год. Поэтому важная рекомендация (класс I, A) в европейских и американских руководствах — это работа сердечной бригады (heart team) при сложных случаях ИБС [217, 272, 403]. Это позволит более качественно оценить каждый из факторов: хирургический риск для пациента, сопутствующие заболевания и долгосрочный прогноз. Важность подхода сердечной команды (heart team) была продемонстрирована Hannan et al. (2010). Они показали, что из 1 337 пациентов, которым была рекомендована операция АКШ, только 712 (53 %) из них она была выполнена фактически, если решение было доверено только интервенционному кардиологу [255]. 93 % пациентам, подходящих как для ЧКВ так и для АКШ, была рекомендована малоинвазивная методика. Таким образом, оценка пациента кардиокомандой (кардиолог, инвазивный кардиолог, кардиохирург, анестезиолог-реаниматолог) может помочь в принятии оптимального решения, уравнивая риски и преимущества каждой процедуры для конкретного пациента, и исключит недоиспользование методов оптимальной реваскуляризации [106, 272, 369, 403]. Кардиокоманда должна обсудить все возможные варианты лечения с пациентом, чтобы он мог принять правильное решение для выбора оптимального метода хирургического лечения [106, 369].

Интересно отметить, что методика ЧКВ постоянно улучшается: вводятся стенты с лекарственным покрытием 2 поколения, отрабатываются режимы антитромбоцитарной терапии, разрабатываются новые устройства для

манипуляции на коронарных сосудах. Тоже можно сказать и о медикаментозной терапии (статины, дезагреганты, пероральные антикоагулянты и т. д.). И только операция АКШ с момента отработки техники ее выполнения R. Favaloro практически не изменилась. Согласно базе данных торакальных хирургов 2015 г., использование левой ВГА для анастомоза с ПМЖВ ЛКА выполняется в 98,5 % всех изолированных процедур АКШ. Сегодня анастомоз левой ВГА к ПМЖВ ЛКА бесспорно является золотым стандартом АКШ и, пожалуй, единственным решенным вопросом в области коронарной реваскуляризации [262, 263, 497]. Уже в 1978 г. Fitzgibbon et al. (1978, 1996) продемонстрировали, что венозные шунты рано выходят из строя. Из-за проблем с анастомозом, ограниченного оттока, перегиба трансплантата и тромбоза 11 % из 1 400 венозных трансплантатов были закрыты через 2–3 недели после операции. Через 1 год частота закрытия венозных шунтов достигала 20 % из-за гиперплазии их интимы и 40 % венозных шунтов не работали при 10-летнем наблюдении из-за прогрессирования атеросклероза [223, 224, 386]. При этом стандартная процедура АКШ в настоящее время — левая ВГА на ПМЖВ ЛКА и венозные трансплантаты из БПВ на остальные бассейны (ПКА, ОВ ЛКА). В клинике Кливленда в 1999 г. продемонстрировали, что двусторонняя трансплантация ВГА лучше, чем трансплантация одной левой ВГА в снижении смертности (при 10–20-летнем наблюдении) и частоты повторных реваскуляризаций [357, 361, 362]. Возможно использование правой ВГА «in situ» или в варианте свободного трансплантата в Y-образной конфигурации с левой ВГА на ОВ ЛКА с 10-летней проходимостью более 90 %. Лучевая артерия является наиболее часто используемой артериальной альтернативой (или дополнением) правой ВГА. Ее использование было предложено A. Carpentier в 1971 г. Было выявлена хорошая 5-летняя проходимость (>90 %), но ее патентность сильно зависела от территории шунтирования (ОВ ЛКА лучше ПКА), степени стеноза нативной коронарной артерии. Наилучшие результаты при использовании лучевой артерии достигаются при стенозе высокой степени тяжести (>90 %), при выделении трансплантата в виде ножки, при использовании локальной и системной фармакологической дилатации. Лучевая артерия применяется или в виде свободного трансплантата, или в виде Y-образной конфигурации с левой ВГА

[191, 531]. Однако согласно данным международного РКИ «SYNTAX», в котором участвовали 1541 пациент, перенесших АКШ в период с 2005 г. по 2007 г., 95,2 % пациентам был выполнен анастомоз ВГА с ПМЖВ ЛКА. Двустороннее использование ВГА была в 22,7 %. Полная артериальная реваскуляризация была выполнена у 15,6 %. Лучевая артерия использовалась у 12,8 % пациентов [381]. Настало время стандартизировать методику операции АКШ под данные современных РКИ, наблюдательных исследований и многочисленных регистров с целью максимизировать использование артериальных «графтов». Это приведет к повышению эффективности операции АКШ. Во-первых, проходимость артериальных «графтов» — 20 лет и более. Во-вторых, показано, что артериальные «графты» выделяют БАВ (например, оксид азота), которые увеличивают процессы неоангиогенеза и улучшают микроциркуляцию, уменьшают периферическое сопротивление и процессы склерозирования в миокарде. В-третьих, при использовании артериальных «графтов» нет необходимости в манипуляции на восходящей аорте. Таким образом, максимальное использование артериальных «графтов» (на уровне использования левой ВГА) приведет к значительному повышению эффективности хирургического лечения ИБС [106, 262, 263, 497]. А использование оптимальной медикаментозной терапии в послеоперационном периоде в виде агрессивного снижения факторов риска приведет к снижению частоты поздней повторной реваскуляризации. Операция АКШ за 50 лет прошла сложный путь от экспериментальной технологии с летальностью 10 % до утонченного высокоэффективного лечения пациентов с тяжелым поражением коронарного русла и летальностью 1–3 % [106, 262, 263, 497]. Комбинирование операции АКШ и клеточных технологий приведет к повышению эффективности хирургического лечения ИБС. Особенно привлекательно выглядит эпикардальное (интрамиокардиальное) и интракоронарное (через наложенные шунты) введение АМФКМ на остановленном сердце. Имеются данные, что в таких условиях более 60 % введенных стволовых клеток остаются в сердце и позитивно влияют на процессы неоангиогенеза и кардиомиогенеза, усиливая эффект прямой реваскуляризации миокарда [519].

1.4 Рефрактерная стенокардия

Рефрактерная стенокардия (РФС) — хроническое состояние (длительностью 3 и более месяцев), характеризующееся болевым синдромом как проявление ишемической болезни сердца (ИБС), который не может контролироваться комбинацией оптимальной медикаментозной терапии, ЧКВ, АКШ и когда клинически установлено, что причиной симптомов является обратимая ишемия миокарда [168, 169, 235, 244, 375]. В клинической практике пациенты с диагнозом РФС являются гетерогенной группой; однако их объединяет то, что их качество жизни снижено изнурительным дискомфортом в груди, несмотря на оптимальное традиционное лечение. Летальность в группе пациентов с РФС в 2 раза выше, чем у пациентов со стабильным течением заболевания [266, 269, 330, 426, 438, 577].

Первая группа пациентов с РФС — пациенты с тяжелой ИБС и так называемым состоянием «no revascularization option» для методов прямой реваскуляризации: хронические полные коронарные окклюзии (ХПО), тяжелый диффузный коронарный атеросклероз, плохое дистальное русло, выраженный коллатеральный кровоток, малый диаметр целевых сосудов. Серьезные сопутствующие заболевания также могут препятствовать традиционной реваскуляризации. В настоящее время варианты лечения для этой группы пациентов ограничены традиционной антиангинальной терапией и вторичной модификацией фактора риска [7, 32, 44, 134, 168, 169, 217, 235, 240, 326, 375, 403, 447, 449, 577].

Вторая группа пациентов с РФС — пациенты с рецидивом стенокардии после АКШ и ЧКВ. Рецидивная стенокардия после методов прямой реваскуляризации становится все более серьезной проблемой для практикующих врачей. Ежегодно в мире проводится более 1 500 000 кардиохирургических и ЧКВ процедур. Этот факт, наряду с увеличением продолжительности жизни приводит к значительному увеличению числа пациентов с рецидивной стенокардией [91, 191, 347, 368, 375, 426, 438, 521]. По оценкам, более 50 % пациентов испытывают

рецидив стенокардии после ЧКВ и неизменно все пациенты испытывают рецидив симптомов через 10–15 лет после операции АКШ [91, 191, 223, 224, 347, 375, 386, 426, 438, 521]. Многие из этих пациентов не подходят для повторной процедуры реваскуляризации из-за неподходящей анатомии, отсутствие трансплантатов и часто устойчивы к обычным антиангинальным препаратам [32, 44, 45, 91, 169, 240, 347, 447, 521]. Рецидив стенокардии в течение 6–9 месяцев после проведения ЧКВ часто обусловлен рестенозом в месте стентирования пораженной артерии [235, 244]. Даже при наличии проходимых стентов многие пациенты продолжают испытывать стенокардию из-за коронарной микроциркуляторной дисфункции [235]. Другие пациенты испытывают рецидивы симптомов из-за прогрессирования атеросклероза в других сегментах коронарных артерий. Ведение пациентов с рецидивом стенокардии после ЧКВ часто требует использования нескольких антиангинальных препаратов, повторной ЧКВ или операции АКШ (при условии, что подходит коронарная анатомия) [1, 18, 32, 66, 80, 217]. Рецидив стенокардии в течение первых нескольких месяцев после операции АКШ неизменно связан с техническими проблемами во время забора или анастомозирования венозных, или артериальных трансплантатов во время операции. Появление симптомов через несколько лет после операции шунтирования связано с прогрессированием заболевания в нативных коронарных артериях, а также с обширным атеросклерозом венозных трансплантатов [13, 26, 43, 45, 91, 191, 386, 521]. ЧКВ является методом выбора при рецидиве стенокардии после АКШ. Варианты лечения у пациентов этой группы часто ограничены из-за высокой вероятности инфаркта миокарда и смерти после повторной операции АКШ, стентирования измененных венозных шунтов или нативных коронарных артерий, после процедур брахиотерапии и размещение стентов внутри предыдущего стента. Таким образом, существует необходимость в новых методах лечения для этой растущей популяции пациентов.

Третья группа пациентов с РФСт — пациенты с неполной реваскуляризацией. Полная анатомическая реваскуляризация (complete revascularization) определяется как лечение всех магистральных коронарной артерии диаметром более 1,5 мм и стенозом $\geq 50\%$ независимо от их функциональной значимости.

Неполная анатомическая, но функционально адекватная реваскуляризация (reasonable incomplete revascularization), определяемая как лечение коронарных артерий со стенозом $\geq 50\%$ и FFR $\leq 0,8$, или со стенозом $\geq 70\%$ без FFR, обеспечивающих жизнеспособный миокард.

Неполная анатомическая и функциональная реваскуляризация (incomplete revascularization), определяется, как неспособность лечить все коронарные артерии со стенозом $\geq 50\%$ и FFR $\leq 0,8$, или со стенозом $\geq 70\%$ без FFR, обеспечивающих жизнеспособный миокард [111, 406].

Существует множество причин, лежащих в основе принятия решения не проводить полную реваскуляризацию (ПР) у конкретного пациента. Например, гемодинамическая нестабильность во время процедуры может повлиять на принятие решения как во время АКШ, так и во время ЧКВ. Другие характеристики пациента также могут влиять на выполнение ПР, такие как пожилой возраст, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, развитие пери-процедурного осложнения. В целом, пациентам с серьезными сопутствующими заболеваниями (включая постинфарктную систолическую дисфункцию ЛЖ, заболевания периферических артерий, почечную недостаточность, сахарный диабет) часто выполняется неполная реваскуляризация (НР), о чем свидетельствуют некоторые регистры [117, 244, 261, 470, 613]. Анатомические причины, которые включают ХПО, диффузный коронарный атеросклероз, плохое дистальное русло, выраженный коллатеральный кровоток, болезнь мелких сосудов и жизнеспособность миокарда также могут повлиять на решение относительно степени реваскуляризации. Ряд РКИ показали улучшение выживаемости при сравнении ПР и НР у пациентов с тяжелой трехсосудистой патологией после АКШ. Большое исследование от E. Jones et al. (1983) показало, что выживаемость через 5 лет была значительно выше у пациентов с ПР (88,5%), чем у пациентов с НР (83,5%) [301]. Также большинство пациентов были свободны от стенокардии после ПР (70%), чем после НР (58%) [301]. В РКИ T. Kleisli et al. (2005) продемонстрировали, что ПР была связана с лучшей выживаемостью в сравнении с НР (5-летняя выживаемость — 82,4% против 52,6%) [325]. Еще одно большое наблюдение из клиники Кливленда показало,

что ПР при сравнении с НР была связана со значительным увеличением 10- и 20-летней выживаемости (91,1 % ПР против 81 % НР через 10 лет и 70 % против 53 % через 20 лет) [480]. Наконец, более позднее РКИ «SYNTAX» показало, что именно НР, а не сложность коронарной анатомии, является независимым предиктором неблагоприятного 2-летнего периода [261]. Таким образом, данные за последнее десятилетие демонстрируют устойчивую тенденцию к увеличению выживаемости пациентов после ПР по сравнению с НР при трехсосудистом поражении. Похожие тенденции между ПР и НР сохраняются при выполнении ЧКВ у пациентов с трехсосудистым заболеванием. Мета-анализ 26 исследований (46 260 пациентов), проведенный S. Bangalore et al. (2009) выявил, что ПР была связана с 35 % снижением риска смерти от всех причин, значительным снижением сердечной смертности, фатального инфаркта миокарда на 21 %, необходимости в повторном АКШ на 49 % и уменьшением симптомов стенокардии на 31 % при сравнении с пациентами, которые перенесли НР [117]. Таким образом, у пациентов с трехсосудистым заболеванием имеются отчетливые преимущества полной реваскуляризации (ПР) по сравнению с неполной реваскуляризацией (НР), что является стимулом для выполнения ПР, когда это возможно. Однако на практике различия в степени тяжести коронарной анатомии, клинический статус пациента часто исключают ПР. Это приводит к более высокой частоте НР у пациентов с трехсосудистым заболеванием коронарных артерий и снижению их выживаемости и качества жизни. Так по данным B. Williams et al. (2010) из 493 пациентов, которым была выполнена коронарография, ПР была выполнена 37 %, НР — 13 %, 16 % пациентов были признаны «no revascularization options» [577]. Летальность среди пациентов, которым была выполнена ПР составила 6,6 % за три года наблюдения, а в группе пациентов с НР и группе пациентов с «no revascularization options» летальность составила 14,8 %. Симптомы стенокардии так же были значимо тяжелее в последней группе [577].

Точная оценка распространенности РФСт отсутствует. Однако по некоторым источникам можно предположить, что это серьезная проблема [368]. Данные Canadian Community Health Survey (2000–2001 гг.) показывают, что ~500 000 канадцев живут с РФСт [375]. В США от 600 000 до 1,8 миллиона

пациентов имеют РФСт, ежегодно диагностируется около 75 000 новых случаев [134]. В Европе ежегодная заболеваемость РФСт оценивается на уровне 30 000–50 000 новых случаев в год [368, 521]. Пациенты с РФСт чаще госпитализируются, чем стабильные пациенты с ИБС, чаще проходят многочисленные медицинские процедуры, что увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

Основным методом лечения РФСт является медикаментозная терапия [32, 44, 217, 240, 326, 403, 447]. Используются препараты первой линии (β -блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, дезагреганты), препараты второй линии (никорандил, триметазидим, ивабрадин, ранолазин, аллопуринол). К сожалению, у таких пациентов даже комбинация лекарственных препаратов не всегда приводит к облегчению симптомов стенокардии и является серьезной клинической проблемой. Из хирургических методов лечения можно назвать: редукцию коронарного синуса, внешняя усиленная контрпульсация, экстракорпоральная ударноволновая терапия, нейромодуляция, лазерная реваскуляризация миокарда [168, 169, 235, 447]. Хотя некоторые из этих методов облегчают течение заболевания, их влияние на исходы заболевания требует проведение РКИ. Поэтому существует необходимость в разработке новых, эффективных методов лечения для таких пациентов [48, 51, 53, 84, 269].

1.5 Применения клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга для лечения больных с ишемической болезнью сердца и ее осложнениями

Исходя из выше сказанного, лечение сердечно-сосудистых заболеваний сосредоточено, главным образом, на замедлении его прогрессирования. Подходы, которые воздействуют на прогрессирующую природу этих заболеваний, отсутствуют. Одним из таких подходов могут стать клеточные технологии. Ремоделирование сердца характеризуется стойкой воспалительной реакцией,

повышенным уровнем окислительного стресса, апоптозом кардиомиоцитов, коронарной микроциркуляторной дисфункцией, уменьшением плотности капилляров, нарушением потребления кислорода, энергетического обмена, образованием внеклеточного матрикса на месте заживления ОИМ и в отдаленном миокарде [47, 75, 79, 100, 160, 163, 207, 242, 344, 416, 457, 463, 472, 473, 579, 604]. Предполагается, что стволовые и другие виды клеток смогут противодействовать этим вредным эффектам и будут способствовать восстановлению сердца. Стволовые клетки обладают свойствами самообновления и могут генерировать, поддерживать и заменять терминально дифференцированные клетки [5, 10, 11, 12, 14, 20, 25, 29, 30, 37, 116, 122, 201, 233, 260, 314, 417, 460, 471, 544, 563, 569, 580, 581, 585, 607]. Другие клеточные популяции действуют посредством передачи факторов роста, цитокинов и стимулируют эндогенные регенеративные пути [2, 116, 154, 215, 247, 273, 287, 309, 314, 328, 467, 471, 486, 516, 534, 556, 567]. В настоящее время клеточные технологии в кардиологии переживает настоящий «взрыв» исследований и достаточно сложно определить, что уже используется в клинике, а что находится только на стадии экспериментальной работы. Поэтому мы кратко обсудим клеточный материал, который используется в регенеративной кардиологии.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) — это клетки, полученные из внутренней массы 5–7-дневного эмбриона. Являются плюрипотентными и могут давать начало тканям всех трех зародышевых листков. Обладают неограниченным пролиферативным и дифференцировочным потенциалами, однако, являются аллогенными для организма и уничтожаются клетками иммунной системы. Основная работа в настоящее время направлена для получения чистой линии зрелых кардиомиоцитов [165, 313, 398, 414, 415, 468, 471, 544], так как при введении недифференцированных клеток лабораторным животным образуются тератомы. В клинической работе не используются.

Индукцированные плюрипотентные клетки (иППК) — это аутологичный материал. Они были разработаны, чтобы обойти этические и иммунологические проблемы, которые серьезно осложняют работу с ЭСК. Перепрограммирование соматических клеток для формирования иППК осуществляется путем экспрессии

факторов транскрипции, связанных с плюрипотентностью: OCT4, SOX2, KLF4 и MYC, с использованием ретровирусного подхода [515]. Так как они являются эмбрионально-подобными клетками, при введении лабораторным животным также образуют тератомы. Экспериментальная работа направлена на получение иППК без помощи вирусных векторов и также на получения чистой линии зрелых кардиомиоцитов [380]. В клинической работе не используются [165, 313, 398, 414, 415, 468, 471, 544].

Клетки аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга (АМФКМ) — клеточный материал, который использовался в 98 % исследований по изучению эффективности и безопасности клеточных технологий в кардиологии. Более 80 % этих исследований использовали все клетки, входящие в состав АМФКМ. Ряд исследований применяли отдельные популяции клеток МФКМ: мезенхимальные стволовые клетки ($n = 7$), стволовые клетки CD34+ ($n = 6$), стволовые клетки CD133+ ($n = 4$) [110, 151, 433]. Оставшиеся 2 % исследований приходятся на резидентные стволовые клетки сердца и мезенхимные клетки с направленной дифференцировкой [116, 157]. К ним относятся c-kit+ стволовые клетки сердца [139], cardiosphere-derived cells (CDCs) [365] и cardiopoietic cells lineage-directed MSCs [124]. Клетки АМФКМ представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, которая содержит многочисленные типы стволовых (гемопозитических и негематопозитических) клеток [356]. В их число входят: гемопозитические стволовые клетки (ГСК), мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные клетки предшественники (ЭКП), Abcg2⁺ побочная популяция клеток (side population cells), очень маленькие эмбрионально-подобные стволовые клетки (Oct-4+CXCR4+SSEA-1+) [95, 107, 114, 132, 174, 188, 189, 218, 233, 267, 269, 283, 291, 316, 317, 417, 427, 436, 437, 445, 450, 460, 467, 494, 504, 543, 549, 563, 580, 581, 582, 603, 607]. Такие клетки составляют 5–7 % от общего числа клеток АМФКМ. Оставшиеся клетки (93–95 %) — это иммунные клетки миелоцитарной (моноциты, гранулоциты, дендритные клетки) или лимфоцитарной (предшественники В- и Т-клеток) линий на разных стадиях дифференцировки [102, 123, 128, 164, 199, 216, 237, 243, 258, 264, 265, 276, 279, 280, 284, 286, 337, 358, 366, 395, 396, 411, 422, 431, 454, 462, 486, 490, 500, 511, 542, 587, 594].

1.5.1 Эффективность лечения клетками аутологичной мононуклеарной фракцией костного мозга пациентов с ишемической кардиомиопатией

РКИ в этой области кардиологии включают небольшое количество пациентов. Поэтому достоверная информация по этому вопросу может быть получена из системных обзоров и мета-анализов, которые изучали эффективность аутологичных клеточных технологий у данной категории больных. На 2021 г. имеются 19 системных обзоров и мета-анализов, которые анализировали эффективность и безопасность применения клеток АМФКМ у больных с ХСН [92, 167, 198, 220, 221, 222, 293, 294, 298, 310, 343, 371, 464, 523, 566, 572, 592, 599, 616]. Во всех представленных здесь работах, было продемонстрировано статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ в пользу применения клеток АМФКМ между группами лечения и контроля в пределах 2,6–5,6 % как при краткосрочном (до 12 месяцев, $p < 0,0001$), так и при длительном наблюдении (более 12 месяцев, $p < 0,00001$). Использование клеток АМФКМ привело к статистически значимому уменьшению КСО ЛЖ (средняя разница — 14,64 мл, $p < 0,00001$), КДО ЛЖ (средняя разница — 8,64 мл, $p < 0,02$), при длительном наблюдении (более 12 месяцев). Полученные результаты показывают, что однократное введение клеток АМФКМ приводит к статистически значимому улучшению сократительной функции ЛЖ и уменьшению его размеров. Происходит процесс «обратного» ремоделирования ЛЖ. Важно подчеркнуть, что эти положительные изменения происходили уже на фоне оптимального лечения этой группы больных (медикаментозного, хирургического).

Ряд мета-анализов продемонстрировал снижение смертности у пациентов с ХСН после применения клеточных технологий — главная конечная точка для оценки эффективности любого метода лечения. V. Jeevananthan et al. (2012) показали, что у пациентов, получивших клетки АМФКМ наблюдалось статистически значимое снижение смертности от всех причин на 61 % ($p < 0,00001$), сердечной смертности на 59 % ($p = 0,005$) при длительном наблюдении. Анализ включил 50 исследований (РКИ и наблюдательных). Общее

количество пациентов составило 2 625. Качество представленных данных этого системного обзора и мета-анализа составило 6 баллов по Quality Assessment of the Included Reviews (AMSTAR Score) (максимальное значение данного показателя — 11) [294].

S. Fisher et al. (2014) показали, что лечение клетками АМФКМ уменьшало смертность (OR 0,28; ДИ 95 % 0,14–0,53; $p = 0,0001$) и повторную госпитализацию из-за сердечной недостаточности (OR 0,26; ДИ 95 % 0,07–0,94; $p = 0,04$) при длительном наблюдении (≥ 12 месяцев). Лечение не оказывало влияния на смертность или повторную госпитализацию в краткосрочной перспективе (< 12 месяцев). Также авторы наблюдали статистически значимое улучшение качества жизни, которое проявлялось снижением функционального класса по NYHA в пользу лечения клетками АМФКМ как при краткосрочном (средняя разница — 0,63; 95 % ДИ 1,08–0,99; $p = 0,005$) так и при долгосрочном наблюдениях (средняя разница — 0,91; 95 % ДИ от 1,38–1,44; $p = 0,0002$). Анализ включил 23 РКИ. Общее количество пациентов составило 1 255. Побочные явления при краткосрочном наблюдении, связанные с применением клеточных технологий, имели место только у четырех человек. При длительном наблюдении о побочных явлениях не сообщалось. AMSTAR Score данного системного обзора и мета-анализа составил 11 [220].

В 2014 г. был опубликован системный обзор и мета-анализ R. Xu et al., в который вошло 19 РКИ и 886 пациентов со стабильной ИБС. Применение клеток АМФКМ было связано со значительным снижением смертности от всех причин (OR 0,49; 95 % ДИ, 0,29–0,84; $p = 0,01$). AMSTAR Score данного системного обзора и мета-анализа составил 8 [592].

В 2015 г. в журнале Circulation Research вышло два системных обзора и мета-анализа. М. Afzal et al. [92] изучил влияние аутологичных клеточных технологий на течение хронической ИБС. Указанное лечение было связано с более низкой смертностью от всех причин (OR 0,55; 95 % ДИ, 0,34–0,89; $I^2 = 37\%$, $p = 0,01$). Наблюдалась также тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности, случаев рецидива сердечной недостаточности у пациентов. Анализ включил 48 РКИ, в которые вошло 2 602 пациента. AMSTAR Score составил 8

[92]. S. Fisher et al. (2015) в своей работе исследовали влияние аутологичных клеточных технологий на смертность пациентов с ХСН. Было включено 31 РКИ (1521 человек). При длительном наблюдении (более 12 месяцев) было выявлено статистически значимое снижение смертности (RR 0,48, 95 % CI 0,34–0,69, I² = 0 %, $p < 0,0001$) и частоты регоспитализации по поводу ХСН у пациентов из группы лечения клетками АМФКМ (RR 0,39, 95 % CI 0,22–0,70, I² = 0 %, $p = 0,002$). AMSTAR Score — 8 [221].

В декабре 2016 г. была опубликована работа S. Fisher et al. (2016) в которой изучалось применение клеточных технологий на течение стабильной ИБС и ХСН. Было включено 1 907 пациентов (1 114 — группа клеточной терапии и 793 — группа контроля) из 38 РКИ. Это исследование также подтвердило, что при длительном наблюдении лечение клетками АМФКМ снижало смертность у таких пациентов (RR 0,42, 95 % ДИ 0,21–0,87; I² = 0 %; $p < 0,0001$). AMSTAR Score — 11 [222].

Во всех приведенных выше работах было выявлено статистически значимое улучшение функционально класса по NYHA, физического статуса, который оценивали по тесту 6MWT, качества жизни, которое оценивали по опроснику качества жизни при ХСН (MLHFQ). Все представленные мета-анализы по применению клеток АМФКМ в комплексном лечении больных с ХСН демонстрируют отчетливое позитивное действие на процессы ремоделирования ЛЖ и прогрессирование заболевания.

1.5.2 Эффективность лечения клетками аутологичной мононуклеарной фракцией костного мозга пациентов с рефрактерной стенокардией

До настоящего времени проведено 26 исследований по изучению эффекта применения клеток АМФКМ у пациентов с РФСт. Тринадцать опубликованных исследований были пилотными или исследованиями I фазы, в которых было зарегистрировано всего 220 пациентов (21 % от всей популяции больных с РФСт

участвующих в исследованиях). В оставшиеся 13 исследований (РКИ II фазы), был включен 841 пациент. РКИ III фазы до настоящего времени выполнено не было. Средний период наблюдения составил 12 месяцев. Только 23 % исследований смогли продлить послеоперационное наблюдение более 12 месяцев [125, 219, 269, 303, 320, 353, 484, 549]. Чрескожное трансэндокардиальное введение клеток АМФКМ было выполнено в 18, интракоронарное — в 8 РКИ. Широкий спектр показателей использовался для оценки эффективности лечения РФСт. Тяжесть стенокардии оценивалась по функциональному классу на основании классификации CCS. О статистически значимом улучшении класса стенокардии по CCS после применения клеток АМФКМ сообщили 78 % исследований. 24 % исследований было показано улучшение CCS более чем на 2 классах. Так Y. Wang et al. (2019) обнаружили значительное снижение класса CCS с исходного $3,3 \pm 0,5$ до $0,9 \pm 1,0$ через 6 месяцев после интракоронарной доставки клеток CD34+. В качестве альтернативной оценки степени выраженности стенокардии были предложены количество приступов и потребление нитроглицерина (НТГ) в неделю. Во всех исследованиях сообщалось о значительном уменьшении количества приступов стенокардии и приема антиангинальных препаратов. Динамика региональной перфузии миокарда оценивались с помощью ОФЭКТ по показателям тяжести и степени дефектов перфузии, выявленных в покое или при нагрузке [566]. В целом, 58 % проведенных исследований показали, что применение клеток АМФКМ приводит к объективному улучшению перфузии миокарда. РКИ АСТ34-СМІ [267] через 6 месяцев наблюдения показало статистически значимое уменьшение приходящих дефектов перфузии в группе применения клеточных технологий, но не в группе сравнения ($-117,4 \pm 221,2$ против $+0,1 \pm 161,1$; $p = 0,002$). Однако в недавних РКИ REGENT-VSEL [582] и ATHENA [268] не удалось выявить статистически значимые различия в параметрах ОФЭКТ. Эти результаты подчеркивают необходимость внедрения и стандартизации современных методов, включая позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), для точного определения изменений

региональной и глобальной перфузии миокарда, в том числе и на уровне коронарной микроциркуляции.

Для оценки функциональных возможностей были предложены различные объективные конечные точки, использующие тесты с физической нагрузкой. Был проанализирован ряд показателей: длительность выполнения физической нагрузки (ходьбы), максимальное потребление кислорода и другие метаболические эквиваленты (MET). В целом эти суррогатные конечные точки были положительными в большинстве РКИ, включая PROTECT-CAD [536], ACT34-CMI [267], ATHENA [268] и RENEW [436, 437]. В частности, исследование RENEW [436, 437], единственное исследование III фазы (не законченное), показало превосходство пациентов из группы применения клеточных технологий над контрольной группой по длительности физической нагрузке (139 ± 115 с против 69 ± 122 с; $p = 0,01$). Качество жизни и состояние здоровья пациентов были исследованы как важные переменные, строго связанные с тяжестью стенокардии [16, 19, 49, 52, 56]. В РКИ FOCUS-HF использовались опросники MLWHF, SF-36 для оценки динамики качества жизни через 6 месяцев у пациентов, получавших лечение клетками АМФКМ и у пациентов контрольной группы [425]. В обеих анкетах показатели качества жизни улучшились только в группе применения клеточных технологий ($p = 0,009$; $p = 0,002$ соответственно). Другие РКИ выявили изменения в качестве жизни с использованием заболелание — специфичного опросника SAQ. T.D. Henry et al. (2016) и J. van Ramshorst et al. (2009) показали статистически значимое улучшение показателей этого опросника у пациентов из группы применения АМФКМ через 6 и 12 месяцев соответственно [267, 448].

Как было отмечено выше пациенты с РФСт (по сравнению со стабильным течением ИБС) имеют высокие показатели смертности и MACE. Ряд мета-анализов выявили снижение смертности и MACE у пациентов с РФСт после применения клеточных технологий. Мета-анализ девяти исследований, проведенный S. Fisher et al. (2013), с общим количеством 659 пациентов (363 получили клетки АМФКМ и 296 группа контроля) показал статистически значимое снижение смертности у пациентов, получивших клетки АМФКМ

по сравнению с контролем (ОР 0,33; 95 % ДИ от 0,17 до 0,65; $p = 0,001$) [219]. Т. Henry et al. (2018) анализируя данные 304 пациентов (200 выполнено чрескожное эндокардиальное введение CD34+ клеток) выявили, что через 24 месяца после лечения статистически значимо снизилась смертность от всех причин по сравнению с плацебо (2,5 % против 12,1 %; $p = 0,0025$) [269]. Последний мета-анализ по данной теме вышел в 2019 г. D. Jones et al. (2019) изучили данные 8 РКИ, проведенных в период с 2007 г. по 2017 г. В общей сложности в них участвовало 526 пациентов. Из них 314 получили клетки АМФКМ и 212 пациентов получили плацебо. Продолжительность наблюдения варьировала от 6 месяцев до 2 лет. Всего было зарегистрировано 23 случая смерти от всех причин: 7 % (15/212) в контрольной группе и 2 % (7/314) в группе лечения клетками АМФКМ (ОР, 0,24; 95 % ДИ, 0,10–0,60; $p = 0,002$). Было выявлено 103 МАСЕ: 26 % (55/212) в контрольной группе и 15 % (48/314) в группе лечения. В группе применения аутологичных клеточных технологий наблюдалось статистически значимое снижение МАСЕ (ОШ 0,41; ДИ 0,25–0,70; $p < 0,0001$) [303]. Таким образом, применение клеток АМФКМ у больных с РФСт приводило к улучшению не только симптомов, но и важных конечных клинических точек.

***1.5. Аутологичная мононуклеарная фракция костного мозга
для повышения эффективности операции аорто-коронарного
шунтирования***

До 2020 г. выполнено 14 РКИ, которые изучали выполнимость и эффективность применения клеток АМФКМ во время операции АКШ [586]. Всего в эти исследования было включено 596 участников. В «группу комбинированного лечения» вошли 316 пациентов, которым была выполнена операция АКШ в сочетании с клетками АМФКМ. В контрольную группу вошли 280 пациентов с изолированным АКШ. Средний период наблюдения составил 11 месяцев. Главной

целью всех 14 исследований была динамика ФВ ЛЖ после лечения. В группе комбинированного лечения среднее изменение ФВ ЛЖ от исходного уровня составило +8,58 %. В контрольной группе этот показатель составил +4,22 %. Разница между группами комбинированного лечения и контроля была статистически значимой (+4,36 %; 95 % ДИ: 1,90–6,81 %; $p < 0,01$). В группе комбинированного лечения было отмечено более выраженное уменьшение размеров ЛЖ на основании динамики его объемов (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО_{инд}, КСО_{инд}). 10 исследований предоставили краткосрочные данные (≤ 6 месяцев), 4 — сообщили о долгосрочных данных (> 6 месяцев), только 1 исследование предоставило данные о 5-летнем наблюдении [532, 586]. Интересно отметить, что 2 из 4 исследований, которые использовали отдельные клеточные популяции костного мозга (CD133+-, CD34+-клетки) имели отрицательные результаты. Из 10 РКИ, проведенных с применением АМФКМ только одно дало отрицательные результаты. Эти данные позволяют предположить, что использование АМФКМ может привести к более заметному улучшению ФВ ЛЖ при сравнении с отдельными популяциями костного мозга (CD133+-, CD34+-клетками). С одной стороны, такой результат может быть связан с небольшим размером когорты, при лечении которой были использованы CD133+- или CD34+-клетки, поэтому выводы могут быть только предварительными и требовать дальнейшего подтверждения. С другой стороны, это могут быть важные сигналы, что именно использование всех клеток АМФКМ несет максимальный клинический эффект. До настоящего времени проведено 7 мета-анализов, которые изучали эффективность комбинированного лечения АКШ + клетки АМФКМ против изолированного АКШ [97, 113, 198, 444, 523, 586, 616]. Все они показали достоверное улучшение сократимости ЛЖ в группе комбинированного лечения. Однако влияние дополнительного введения клеток АМФКМ на функционирование аорто-коронарных шунтов, на диастолическую функцию ЛЖ не изучалось. Эти важные вопросы требуют дальнейших исследований.

1.6 Механизм действия клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга при лечении ишемической болезни сердца

1.6.1 Трансдифференцировка трансплантированных клеток в кардиомиоциты

Изначально предполагалась, что трансплантированные стволовые клетки заселяют сердце и, заменяя погибшие клетки миокарда, пролиферируют и непосредственно трансформируются в новые, функциональные активные кардиомиоциты. Однако полученные до сих пор доказательства не поддерживают трансдифференцировку трансплантированных стволовых клеток как основной механизм действия. Существуют данные как в поддержку этой гипотезы [122, 188, 201, 233, 260, 291, 370, 412, 417, 467, 528, 544, 563, 569, 580, 581, 585, 607], так и против нее [115, 260, 392]. Слияния клеток костного мозга с резидентными кардиомиоцитами также могут запускать механизм пролиферации последних [233, 314, 374, 445, 471, 520, 585, 603, 611, 620]. Следовательно, кардиомиогенная дифференцировка трансплантированных стволовых клеток может происходить и происходит [190, 314, 338, 569]. Ключевой вопрос заключается в величине этого явления в сравнении с улучшением сократительной функции сердца. В большинстве исследований, проведенных до настоящего времени, функциональные улучшения в работе ЛЖ не сопоставимы с тем небольшим числом новых кардиомиоцитов, образованных в результате дифференцировки трансплантированных клеток. Следовательно, первое не может быть объяснено только последним. Рассмотрим другие возможные механизмы.

1.6.2 Формирование новых кровеносных сосудов из трансплантированных стволовых клеток (неоваскулогенез, ангиогенез, артериогенез)

Исследование васкулогенной активности клеток костного мозга выявило подгруппу клеток-предшественников с маркерами CD34+, CD133+, VEGFR+,

которая может дифференцироваться в эндотелиальные клетки и поэтому получила название ЭКП. ЭКП были обнаружены в новообразованных кровеносных сосудах во внутреннем слое эндотелиальных клеток, тогда как мезенхимальные стволовые клетки были обнаружены в периваскулярном пространстве, выполняя функцию перицитов [107, 114, 161, 174, 218, 283, 291, 316, 317, 327, 391, 414, 415, 424, 427, 533, 535, 550, 605]. Происходящие из костного мозга клетки образовывали прочные и длительные функциональные сосудистые сети «in vivo», когда использовались методы тканевой инженерии. С. Yoon et al. (2018) показали, что включение суицидальных генов в костно-мозговых эндотелиальных клетках предшественниках через 4 недели после трансплантации вызывало значительное ухудшение сократительной функции сердца [606]. Была выявлена сильная корреляция между плотностью капилляров в миокарде и фракцией выброса ЛЖ. Важный вывод из этой работы в том, что неоваскуляризация, опосредованная стволовыми клетками, является основным механизмом положительного лечебного эффекта АМФКМ [606]. Критическую роль сосудистой дифференцировки для эффекта АМФКМ подтверждают многочисленные данные [21, 22, 53, 84, 107, 114, 161, 174, 218, 283, 291, 314, 316, 317, 327, 391, 414, 415, 424, 427, 471, 533, 535, 550, 605, 611]. В клинических исследованиях интракоронарное и интрамиокардиальное введение АМФКМ значимо увеличивало перфузию миокарда, резерв коронарного кровотока, уменьшало сосудистое сопротивление в целевой артерии у пациентов с острой или хронической ишемией миокарда [209, 210] и уменьшало симптомы рефрактерной стенокардии [436, 437, 533, 534, 535, 536].

1.6.3 Паракринное действие клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга

Невозможность объяснить положительные эффекты трансплантации АМФКМ только на основе дифференцировки ее стволовых клеток привела

к созданию паракринной гипотезы [154, 201, 247, 273, 314, 471, 534, 611], согласно которой трансплантированные клетки индуцируют восстановление миокарда путем высвобождения цитокинов, хемокинов, факторов роста, экзосом или микрочастиц в окружающие ткани и запускают ряд восстановительных процессов.

1.6.3.1 Костно-мозговые паракринные факторы и эндогенная репарация

Во многих исследованиях было показано, что трансплантация клеток АМФКМ активирует эндогенную репарацию, которая включает модуляцию резидентных стволовых клеток сердца и эпикардальных клеток-предшественников через паракринные механизмы в инфарктных и неинфарктных областях сердца. Известно, что костно-мозговые клетки секретируют HGF, VEGF, IGF1, FGF, PDGF, SDF-1 которые стимулируют миграцию, пролиферацию и дифференцировку СКС в кардиомиоциты и сосудистые структуры [20, 22, 120, 121, 122, 131, 155, 205, 241, 291, 307, 309, 314, 328, 329, 332, 339, 350, 357, 370, 385, 414, 457, 471, 486, 528, 541, 543, 545, 611]. Эти данные позволяют предположить, что между трансплантированными клетками АМФКМ и эндогенными сердечными клетками могут существовать сложные взаимодействия, раскрытие которых будет иметь важное значение для выполнения клеточных методов лечения при заболеваниях сердца.

1.6.3.2 Костно-мозговые паракринные факторы и неоваскуляризация

Обзор литературы показывает, что многие клетки АМФКМ способны стимулировать неоваскуляризацию. Н. Kamihata et al. (2001) показали, что моноклеарные клетки костного мозга трансплантированные в ишемический

миокард опосредуют ангиогенез через повышение экспрессии ангиогенных лигандов и цитокинов, таких как bFGF, VEGF, ангиопоэтин-1 (Ang-1), TNF- α [307]. Костно-мозговые стволовые клетки, экспрессирующие c-kit и Sca-1, подвергнутые предварительному кондиционированию в аноксических условиях, экспрессировали повышенный уровень активированных Akt и eNOS и секретировали более высокие уровни VEGF, bFGF, IGF1 и SDF-1 по сравнению с клетками, культивируемыми в нормальных условиях [2]. Трансплантация в миокард этих предварительно подготовленных стволовых клеток привела к увеличению плотности кровеносных сосудов [541]. Исследуя МСК, T. Kinnaird et al. (2004) выявили секрецию нескольких ангиогенных факторов (VEGF, bFGF, PlGF, MCP-1) в культуральную среду. Инъекция этих клеток в миокард привела к увеличению количества сосудов без включения в них самих МСК [322]. Сверхэкспрессия VEGF в МСК также привела к увеличению плотности капилляров после ОИМ [373]. Это позволяет предположить, что стволовые клетки могут быть модулированы для сверхэкспрессии множеством ангиогенных факторов, которые могут еще больше увеличить их способность стимулировать неоваскуляризацию в сердце. Были продемонстрированы значимо более высокие уровни мРНК VEGF-A, VEGF-B, SDF-1 и IGF-1 в культивируемых ЭКП по сравнению со зрелыми эндотелиальными клетками, что привело к значительному высвобождению VEGF, SDF-1 и IGF-1 в супернатант клеточной культуры. Кондиционированная среда ЭКП индуцировала сильный миграционный ответ зрелых эндотелиальных клеток, который был значимо ингибирован нейтрализующими антителами VEGF и SDF-1. ЭКП не только встраивались во вновь образованные сосуды, но и высоко экспрессировали ангиогенные факторы роста, которые оказывают прямое влияние на миграцию зрелых эндотелиальных клеток и приводят к улучшению неоваскуляризации сердца после ишемии [107, 114, 174, 283, 307, 317, 372, 427, 543]. Исследования, проведенные до настоящего времени показывают, что несколько типов клеток из костного мозга обладают способностью секретировать проангиогенные паракринные факторы, которые приводят к увеличению неоваскуляризации после ишемии [107, 161, 174, 199, 216, 280, 431, 454, 467, 594]. H. Cho et al. (2007) показали, что

интрамиокардиальная инъекция человеческих ЭКП мышам приводила не только к усилению экспрессии ими различных ангиогенных и антиапоптотических факторов, но и к устойчивой активации секреции эндогенных факторов (VEGF-A, FGF-2, Ang-1, Ang-2, PlGF, HGF, IGF-1, PDGF-B, SDF-1). Предполагается, что эти эндогенные факторы могут участвовать в ЭКП — индуцированной защите сердца [172]. Независимо от того обусловлено повышение неоваскуляризации ишемической ткани паракринными факторами самих стволовых и других клеток АМФКМ или паракринными факторами эндогенных клеток, ясно, что трансплантированные клетки обладают васкулогенной активностью и приводят к увеличению перфузии тканей [21, 22, 25, 53, 78, 84, 205, 215, 241, 246, 247, 265, 269, 291, 302, 307, 314, 316, 322, 327, 328, 339, 373, 391, 424, 467, 471, 516, 533, 534, 535, 543, 550, 601, 605, 606, 611, 614]. Это чрезвычайно важно, так как без качественного васкулогенеза не бывает качественной регенерации любой ткани [288, 372]. Однако паракринные факторы стволовых клеток обладают способностью модулировать и другие механизмы, которые участвуют в развитии ИБС.

1.6.3.3 Костно-мозговые паракринные факторы и защита кардиомиоцитов

Защита кардиомиоцитов от гибели остается привлекательной целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Некроз и апоптоз играют главную роль в ишемическом повреждении и ремоделировании сердца. Возможность того, что паракринные факторы, происходящие из стволовых клеток, защищают сердечную мышцу от гибели, привлекает внимание к этому новому механизму действия. VEGF, bFGF, IGF, HGF и SDF-1 секретируются аноксическими клетками АМФКМ, а трансплантация этих клеток приводит к снижению апоптоза кардиомиоцитов «in vitro» и «in vivo» и к усилению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в сердце [541, 591]. Избыточная экспрессия некоторых из этих факторов в сердце после повреждения еще более подтверждает

их защитную роль. Например, интрамиокардиальная инъекция вирусного вектора с сверхэкспрессией VEGF приводила к увеличению экспрессии Bcl-2 и уменьшению размера инфаркта [617], а инъекция человеческого рекомбинантного bFGF предотвращала ишемическое повреждение миокарда и повышала экспрессию Bcl-2 [405]. Стратегии нацеленные на улучшение выживания «in vivo» самих стволовых клеток, также доказали снижение гибели кардиомиоцитов посредством секреции паракринных факторов. Трансплантация МСК с сверхэкспрессией белка Akt приводила к уменьшению размера инфаркта [247]. Было отмечено, что в дополнение к секреции VEGF, bFGF, IGF и SDF-1, МСК также секретировали HGF, тимозин β 4 (TB4) и секретируемый белок Frizzled 2 (Sfrp2) [379]. HGF является мощным антиапоптотическим средством при генной терапии и внутривенным лечением острого инфаркта миокарда [101, 166, 205, 250, 365, 399]. TB4 — пептид, секвестрирующий G-актин — также способствует выживанию эмбриональных и постнатальных сердечных миоцитов в культуре. После перевязки коронарной артерии у мышей введение TB4 приводила к увеличению выживаемости клеток сердца [137]. Sfrp2, секретируемый из Akt — сверхэкспрессирующих МСК, также приводил к снижению гибели клеток в культуре гипоксических кардиомиоцитов и специфически блокировал проапоптотические эффекты Wnt3a [379]. В целом, эти исследования демонстрируют, что паракринные факторы трансплантированных клеток АМФКМ, помогают предотвратить гибель кардиомиоцитов и, следовательно, сохранить мышечную массу сердца [20, 25, 95, 155, 201, 241, 265, 287, 290, 307, 314, 327, 328, 335, 339, 350, 370, 385, 420, 441, 457, 460, 471, 472, 473, 486, 516, 528, 541, 591, 604, 605, 611]. Тем не менее, точные молекулярные пути, ведущие к этой защите, изучены недостаточно. Они могут включать модуляцию как каспаз-зависимых, так и каспаз-независимых путей гибели клеток. Поскольку повреждение миокарда приводит к инфильтрации воспалительными клетками и активизации цитокинов, трансплантация клеток АМФКМ может дополнительно воздействовать на эти глобальные пути воспалительного ремоделирования. Защита от апоптоза, по-видимому, является частью этих противовоспалительных функций клеток АМФКМ.

1.6.3.4 Костно-мозговые клетки, паракринные факторы и воспаление

Инфаркт миокарда представляет собой рану, возникшую из-за ишемии сердечной мышцы, сбалансированный процесс ее заживления является необходимым условием для восстановления функции органа [98, 100, 152, 164, 171, 196, 202, 207, 229, 230, 231, 275, 306, 319, 323, 355, 367, 395, 396, 439, 453, 556, 574, 615]. В течение первой (сигнальной) фазы клетки, погибающие в результате некроза, высвобождают свое цитозольное содержимое во внеклеточное пространство, инициируя воспалительный ответ через внеклеточные или внутриклеточные рецепторы (TLR, NLR, RLR), которые находятся на резидентных иммунных клетках, эндотелии, фибробластах. Это приводит к выделению ими провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ) и хемокинов (IL8, MCP1), активации эндотелия (P, E селектины, ICAM 1, ICAM 2). Происходит быстрый приток нейтрофилов, а затем провоспалительных моноцитов в область повреждения ткани и происходит переход во вторую фазу воспалительного ответа после ОИМ [152, 229, 230, 231]. Она характеризуется увеличением популяций нейтрофилов, моноцитов и макрофагов 1 типа (CCR2+), которые ответственны за удаление клеточного и матричного детрита, а также выделяют цитокины и факторы роста, которые приводят к образованию грануляционной ткани [50, 229, 230, 231, 264, 422, 595]. Это позволяет подготовить поврежденный миокард к репаративной фазе. На 5-е сутки нейтрофилы начинают выделять медиаторы разрешения воспаления (липоксины, резолвины, аннексин A1), становятся апоптотическими и фагоцитируются макрофагами [229, 230, 231, 278, 595]. Происходит переход к третьей фазе (разрешение воспаления и образование постинфарктного рубца), в которой начинают преобладать прорегенеративные макрофаги M2 (CCR2-) [62, 82, 87, 128, 152, 192, 216, 229, 230, 231, 253, 264, 278, 306, 413, 422, 431, 483, 595]. Эти макрофаги начинают активно продуцировать провоспалительные и профиброзные цитокины (IL 4, IL 10), факторы роста (TGF β , VEGF, IGF-1, PDGF α) и фибриноген, которые вызывают пролиферацию, миграцию фибробластов и их

дифференцировку в миофибробласты. Этот секретом помогает инициировать проангиогенные и прорепаративные процессы, что приводит к завершению воспаления с формированием прочного рубца [216, 264, 587]. Переключение макрофагов от классического M1 к прорегенеративному фенотипу M2 является ключевым событием в заживлении инфаркта [152, 192]. Экспрессия фагоцитарного рецептора тирозинкиназы MER (MERTK) — является высокоспецифичным маркером прорегенеративных макрофагов M2 и активируется на них после ОИМ [271, 306, 348, 558, 618]. Потеря экспрессии MERTK приводит к накоплению апоптотических кардиомиоцитов, увеличению персистенции нейтрофилов и снижению уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в миокарде. IL-10 является мощным противовоспалительным цитокином, который создает регенеративный фон у плода. Он регулирует воспалительный ответ, функцию и дифференцировку фибробластов, функцию эндотелиальных клеток-предшественников и внеклеточный матрикс. Сверхэкспрессия IL-10 создает прорегенеративный фон в постнатальной ткани. В клинических испытаниях рекомбинантный IL-10 уменьшал образование рубцов в ранах различной этиологии [155, 305, 384, 428]. Так проходит процесс постинфарктного заживления под контролем врожденной иммунной системы. Однако на сегодняшний день мало что известно об адаптивном иммунном ответе. Популяция Т-лимфоцитов классифицируется на цитотоксические (TCD8+) и Т-хелперные (CD4+) клетки. Обе популяции проникают в поврежденный миокард во время репаративной фазы восстановления сердца [595]. Паракринное микроокружение в поврежденной сердечной мышце или дренирующем грудном лимфатическом узле могут в значительной степени модулировать фенотип популяций Т-клеток и их активность [98, 100, 164, 229]. Т-клетки могут распознавать антигенные пептиды, когда они представлены в главных комплексах гистосовместимости (MHC I и II), которые обычно экспрессируются на профессиональных антиген-презентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги, В-клетки) [615]. CD4 Т-клетки могут распознавать пептиды, представленные в комплексах MHC II и CD8 Т-клетки, представленные в комплексе MHC I. Представление антигенов через эти комплексы приведет

к активации Т-клеток и выработке иммунного ответа против представленного антигена [615]. После ОИМ, белки из кардиомиоцитов высвобождаются в поврежденные ткани, захватываются дендритными клетками и транспортируются в селезенку или грудные лимфатические узлы. В них происходит контакт ДК с наивными Т-клетками и, при нарушении по разным причинам толерантности к сердечным антигенам, последующая активация и эффекторная дифференцировка антиген-специфических Т-клеток против миокардиальных аутоантигенов. Эти клетки возвращаются в сердце, атакуют здоровые кардиомиоциты и вызывают воспалительное повреждение миокарда. Возникает порочный круг хронического воспаления: экспозиция миокардиального антигена, захват и презентация сердечного антигена зрелыми ДК, активация и клональная экспансия Т-клеток против сердечных аутоантигенов. Возникает хронический аутоиммунный ответ против собственных кардиомиоцитов [118, 119, 150, 171, 275, 289, 319, 354, 355, 453, 465, 469, 474, 475, 508, 513, 527, 530, 546, 547, 559, 574, 615]. Восприимчивость к развитию аутоиммунного повреждения, опосредованного Т-клетками, зависит от определенных аллелей генов МНС, а также других генов аутоиммунной восприимчивости [452, 554, 615]. При толерогенной адаптивной иммунной системы после ОИМ контакт нагруженных аутоантигенами ДК с Т-клетками приводит к формированию регуляторных клеток (Treg) [104, 164, 184, 234, 254, 276, 282, 323, 351, 352, 354, 466, 512, 571, 610]. Эти клетки с маркерами CD4⁺, CD25⁺ и FoxP3⁺ являются мощными клетками-супрессорами, которые выполняют важные функции по предотвращению, ограничению и разрешению воспаления. Экспрессируя основные противовоспалительные цитокины IL-10, TGF- β и IL-35, они влияют на все известные типы иммунных клеток и поэтому считаются основными регуляторами иммунных ответов [104, 354, 366, 552]. После ОИМ Treg (in vivo) уменьшают инфильтрацию миокарда иммунными клетками, ослабляют экспрессию провоспалительных цитокинов, уменьшают неблагоприятное ремоделирование. Важно: Treg способствуют дифференцировке моноцитов в прорегенеративные макрофаги в миокарде и переключению M1-фенотип макрофагов на M2. Это повышает экспрессию коллагена «de novo» в рубце и приводит к уменьшению частоты разрыва ЛЖ [452, 571]. Истощение же

Treg приводит к увеличению числа нейтрофилов и провоспалительных макрофагов в зоне инфаркта, ускоряет дилатацию ЛЖ и ухудшает выживаемость после ОИМ. Treg модулируют фенотип сердечных фибробластов: снижают экспрессию α -актина, экспрессию MMP 3 и уменьшают процессы фиброза не влияя на прочность рубца. Treg проявляют противовоспалительные и матрикс-сохраняющие свойства после ИМ, которые могут ослаблять неблагоприятное постинфарктное ремоделирование [476]. Treg клетки вырабатывают амфирегулин, нейротрофин, которые направляют СКС к дифференцировке и стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов [131, 234, 282, 351, 538, 610]. Поэтому им отводится центральная роль в регулировании регенерации и фиброза как очень многообещающей цели для улучшения восстановления сердца [234, 351, 477, 538].

Процесс постинфарктного заживления — тонко регулируемый воспалительный процесс [62, 82, 87, 128, 152, 192, 216, 229, 230, 231, 253, 264, 278, 306, 413, 422, 431, 483, 595]. Своевременное и адекватное разрешение его стадий является необходимым условием восстановления сократительной функции сердца. Однако исход у пациентов с инфарктом миокарда зависит от: пола, возраста, генетического профиля, размера инфаркта, сопутствующих заболеваний (атеросклероз, диабет, ожирение, гипертония, гиперлипидемия, аутоиммунные заболевания), вредных факторов (курение, гиподинамия), факторы питания, фармакологические средства, которые оказывают глубокое влияние на заживление ОИМ [6, 8, 17, 24, 41, 74, 105, 142, 144, 175, 182, 186, 225, 236, 296, 331, 355, 364, 378, 388, 423, 429, 501, 513, 548, 551, 557, 576, 578]. До развития ОИМ у пациентов уже имеется негативный фон в виде «low-grade» хронического воспаления. У больных ИБС нарушены все фазы постинфарктного заживления: увеличен вход в миокард провоспалительных клеток высокий уровень провоспалительных медиаторов, в том числе, и с захватом жизнеспособного миокарда, нарушен эфферцитоз апоптотических и фагоцитоз некротических клеток, отсутствует стадия полного разрешения воспаления и созревания соединительной ткани. Между патологическим процессом и воспалением, которое его сопровождает, возникает петля положительной обратной связи. Повреждение в сердце вызывает воспаление, которое в свою очередь вызывает дальнейшее

повреждение сердца. В сердце «замыкается» порочный круг хронического воспаления [98, 100, 102, 123, 150, 160, 171, 196, 253, 271, 276, 306, 355, 395, 396, 413, 422, 453, 483, 530, 559, 574, 583, 615]. По мере прогрессирования ХСН с увеличением активности нейрогормонов, застойных явлений в органах и тканях воспаление охватывает органы и системы всего организма (легких, почек, ЦНС, селезенки, костного мозга, ЖКТ) [23, 47, 79, 81, 196, 197, 206, 252, 289, 292, 308, 355, 453, 491, 498, 524, 526]. Отмечается значительное увеличение обработки сердечных аутоантигенов в селезенке: увеличиваются количество и размеры фолликулов белой пульпы, их зародышевые центры и маргинальные зоны, экспрессия аларминов, увеличение CD4+-хелперов и CD8+-цитотоксических Т-клеток [252, 253, 355, 440, 465, 510, 524, 560]. Идет активное перемещение предшественников моноцитов из костного мозга в селезенку, где формируются очаги экстрамедуллярного моноцитопоза с постоянным трафиком провоспалительных моноцитов в сердце [206, 252, 253, 292, 440, 465, 527, 560]. При этом способность селезенки очищать кровь от циркулирующих антигенов при ХСН уменьшается. Патологическая ось — костный мозг, селезенка, сердце образует основу для хронического воспаления при ХСН и селезенка играет критическую роль в ее прогрессировании [228, 252, 440]. M. Ismahil et al. (2014) показали, что селезенка необходима для прогрессирования воспаления и ремоделирования при постинфарктной ХСН у мышей, так как спленэктомия приводила к обратному ремоделированию и ослабляла инфильтрацию макрофагами и ДК сердца. Адоптивный трансфер мононуклеарных спленоцитов от мышей с тяжелой ХСН здоровым мышам вызывал дисфункцию и ремоделирование сердца, апоптоз, фиброз, системное воспаление [289]. H. Emami et al. (2015) отметили, что метаболическая активность селезенки независимо связана с риском последующих сердечно-сосудистых заболеваний [206]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL 1, IL6, IL 12), снижение сердечного выброса, системный застой и перераспределение кровотока приводят к снижению перфузии и развитию локального воспаления в скелетных мышцах, жировой ткани, кишечнике с повышением проницаемости его слизистой. Эти нарушения вносят свой вклад в увеличение системного воспаления

и дальнейшему прогрессированию тяжести ХСН [23, 47, 79, 81, 194, 197, 292, 308, 341, 355, 446, 598]. На фоне ХСН III–IV ФК по NYHA Treg клетки теряют свои противовоспалительные свойства (уменьшают экспрессию IL 10, TGF- β) и начинают вырабатывать провоспалительные медиаторы (IL1, IL 12, IFN- γ) [119, 171, 512]. Из выше изложенного вытекает несколько базовых выводов для эффективного применения клеток АМФКМ.

Во-первых, пациент с ХСН должен быть максимально компенсирован [27, 28, 35, 42, 55, 71, 72, 73, 90, 176, 195, 254, 284, 285, 367, 387, 408, 461, 526, 579, 598].

Для этого необходимо не только назначить рекомендованные дозы лекарств (ингибиторы АПФ/АРНИ, β -блокаторы, АМКР) и подобрать дозы мочегонных препаратов для максимального уменьшения системного застоя [33, 34, 46, 47, 60, 68, 88, 129, 135, 138, 141, 146, 173, 203, 204, 304, 336, 349, 363, 376, 389, 418, 434, 584, 590, 596, 597, 608]. Необходимо также указать на вопросы питания (количество соли, адекватный баланс жидкости) [144, 175, 378, 557], контроль факторов риска (гипертоническая болезнь, диабет, гиперхолестеринемия, курение, гиподинамия, ожирение) [8, 142, 225, 236, 296, 331, 364, 378, 423, 429, 501, 576, 578]. При положительном эффекте указанного алгоритма наступает компенсация состояния пациента, снижение уровней провоспалительных медиаторов, провоспалительных нейrogормонов (ангиотензин II, адреналин) [70, 71, 72, 73, 312, 419, 509, 575] и повышение уровня противовоспалительного, прорегенеративного нейrogормона ангиотензин 1-7 [80, 180, 421, 488, 489, 548, 573]. Костный мозг пациента при данном состоянии будет максимально физиологичен без провоспалительных изменений, а его клетки будут иметь адекватные показатели миграции, пролиферации, дифференцировки. В целом организм пациента и его сердце в частности будут подготовлены, чтобы получить максимальный эффект от применения клеток АМФКМ [71, 72, 73, 133, 141, 172, 178, 180, 182, 195, 226, 387, 402, 458, 462, 475, 479, 499, 548, 589, 619]. Возможно, именно с этим аспектом связано отсутствие значимого эффекта от использования АМФКМ и ее компонентов у пациентов с ОИМ, так как данное лечение проводилось на фоне системной и локальной острой воспалительной реакции на

повреждение [178, 211, 281, 284, 333, 487, 492, 562, 564]. При этом у компенсированных пациентов с ХСН применение аутологичных клеточных технологий приводило к положительному эффекту [14, 21, 52, 85, 86, 92, 220, 221, 222, 293, 294, 310, 371]. Если указанный алгоритм не привел к компенсации больного с ХСН, он не является кандидатом для проведения лечения АМФКМ.

Во-вторых, ХСН как исход постинфарктного заживления негативно влияет на системы и органы всего организма.

Давно показано, что значительная часть клеток после интракоронарного или интрамиокардиального способов доставки захватывается «не целевыми» органами (легкие, селезенка, печень) [116, 181, 227, 285, 315, 397, 398, 408, 432, 471]. Трансплантируемые клетки, попавшие в легкие, селезенку, печень, выделяя иммуномодулирующие сигналы, действуют и локально, уменьшая воспаление в нецелевом органе, и системно, как временный эндокринный орган. В результате уменьшается степень системного воспалительного ответа и, соответственно, уменьшается выраженность воспаления в миокарде [208, 285, 315, 588]. Например, R. Lee et al. (2009) сообщили, что клетки захваченные легким после клеточной трансплантации у мышей экспрессировали противовоспалительный белок TSG-6, который ингибирует рекрутирование в миокард провоспалительных нейтрофилов и макрофагов [342]. Клетки, мигрировавшие после трансплантации в селезенку, модулируют ее провоспалительный статус путем секреции паракринных факторов, что также уменьшает привлечение иммунных клеток в миокард [252, 253]. Возможно, что помимо противовоспалительного действия, клетки, захваченные экстракардиальными тканями, могут высвободить в кровоток другие факторы, которые будут полезны для заживления постинфарктной раны, например, антиапоптотические, ангиогенные, антифибротические [98, 165, 208, 285, 414, 415, 556]. В этом сценарии, трансплантируемые клетки могут действовать благотворно на все системы и органы больного [315, 458, 588].

Клетки АМФКМ при имплантации их в сердце оказывают выраженное локальное и системное противовоспалительное действие, в основе которого лежит высокая экспрессия ими главного противовоспалительного цитокина IL-10

[96, 154, 155, 248, 305, 334, 384, 441, 452, 467, 611]. Он ингибирует широкий спектр функций макрофагов/моноцитов, включая синтез монокинов, продукцию NO, экспрессию МНС класса II и костимулирующих молекул, таких как IL-12 и CD80/CD86. В соответствии со своей способностью ингибировать активацию макрофагов/моноцитов, IL-10 ингибирует активацию и NFκB. IL-10 сильно подавляет продукцию IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, TNF, PAF, которые экспрессируют провоспалительные моноциты/макрофаги. Ингибирующее действие IL-10 на выработку IL-1 и TNF имеет решающее значение для его противовоспалительной активности, поскольку эти цитокины часто обладают синергетической активностью в усилении воспаления, индуцируя вторичные медиаторы, такие как хемокины, простагландины и PAF [96, 154, 155, 185, 248, 305, 384, 441, 452, 467, 611]. IL-10 также ингибирует продукцию CC-хемокинов (MCP1, MCP-5, Mip-1α, Mip-1β, Mip-3α, Mip-3β, Rantes) и CXС (IL-8, IP-10, MIP-2) активированными моноцитами. Эти хемокины участвуют в рекрутирование моноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов и Т-клеток. Таким образом, IL-10 ингибирует экспрессию большинства индуцированных хемокинов, которые участвуют в воспалении, и усиливает выработку противовоспалительных молекул (IL-1Ra, растворимые TNFRIL-10) [96, 154, 155, 185, 248, 305, 384, 441, 452, 467, 611]. При рассмотрении влияния IL-10 на ДК важно отметить, что IL-10 ингибировал продукцию IL-12 и экспрессию костимулирующих молекул ДК, что коррелировало с его способностью ингибировать первичные антиген-специфические Т-клеточные ответы и вносить вклад в состояние анергии у активированных Т-клеток. IL-10 также непосредственно влиял на функцию Т-клеток и снижал их количество в миокарде. Ингибирующее действие IL-10 на отдельные типы клеток и выработку ими провоспалительных цитокинов указывает, что его критическая функция «in vivo» является ограничение и завершение воспаления [96, 154, 155, 248, 305, 384, 441, 452, 467, 611]. По данным J. Burchfield et al. (2008) прекращение выделения IL10 из трансплантированных мышам клеток АМФКМ после ОИМ приводила к прогрессирующей дилатации ЛЖ, снижению ФВ и гибели [155]. Данное исследование показывает, что IL-10 из трансплантированных клеток АМФКМ способствует защите сердца после ОИМ.

Данный цитокин уменьшал накопление Т-лимфоцитов, фиброз в миокарде и, следовательно, улучшал функцию ЛЖ, блокируя его неблагоприятное ремоделирование. В аспекте применения АМФКМ важно отметить, что IL10 индуцировал экспрессию антиапоптотического Bcl-2 в CD34+-предшественниках и повышал выживаемость этих клеток в репаративной фазе заживления ОИМ [568].

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами имеет решающее значение для оптимального восстановления сердца после ОИМ. Равновесие между провоспалительными цитокинами (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) и противовоспалительными цитокинами (TGF- β , IL-10, IL-4, IL-13) часто искажается тем или иным образом при различных заболеваниях. K. Alestalo et al. (2015) в своей работе показали, что у пациентов в репаративной фазе заживления после ОИМ часто наблюдается дисбаланс цитокинов в виде высокого уровня воспалительных и низкого противовоспалительных медиаторов [96]. Естественно это будет способствовать длительному персистированию нейтрофилов, моноцитов, M1-макрофагов, хронизации воспаления и прогрессирующему повреждению миокарда. Интракоронарное введение АМФКМ приводило к восстановлению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Это может быть одним из возможных объяснений улучшения сократительной функции сердца после применения клеточных методов лечения [96]. Клетки АМФКМ оказывают уравнивающее влияние на процесс воспаления, который играет решающую роль в ремоделировании и восстановлении сердца после инфаркта миокарда [176, 208].

Характер инфильтрации воспалительных клеток после острого инфаркта миокарда хорошо документирован [595]. Известно, что в инфарктном миокарде присутствуют различные подмножества моноцитов / макрофагов [229, 230, 395]. Моноциты CD14 $^{++}$ и CD16 $^{-}$ являются преобладающим подтипом в течение первых дней ОИМ, после чего начинают преобладать моноциты CD14 $^{+}$ и CD16 $^{+}$ [102, 123, 128, 264, 395, 396, 530, 583]. Макрофаги M1 типа, также известные как классические активированные макрофаги, обычно продуцируют провоспалительные цитокины, генерируют активные формы кислорода (АФК)

и обладают высокой «scavenging» активностью. Наоборот, макрофаги M2-типа (альтернативно активированные) секретируют высокие уровни противовоспалительных цитокинов (например, IL-10) и модулируют воспалительный ответ. Они являются проангиогенными и участвуют в восстановлении (регенерации) тканей [216, 422, 431, 441, 530, 558, 583, 587]. Гистологически макрофаги M2 имеют веретенообразную форму, экспрессируют рецептор для маннозы CD206 и Ym-1. Количественный проточный цитометрический анализ области инфаркта и неинфарктных зон выявил значительно большее количество макрофагов M2 у мышей после применения клеточных методов чем у контрольных мышей. Это подтверждают и гистологические данные. Увеличенное количество M2-макрофагов в области инфаркта у мышей после введения АМФКМ можно считать главным показателем адекватного восстановления после ОИМ. Увеличение васкуляризации инфаркта у этих мышей связано с проангиогенными свойствами M2-макрофагов, которые участвуют в морфогенезе сосудов во время эмбрионального развития и в постнатальном физиологическом и патологическом ремоделировании тканей [123, 128, 192, 216, 271, 314, 422, 431, 441, 530, 542, 587, 618]. Вероятно, что M2-макрофаги после ОИМ могут опосредовать более эффективное удаление мертвых кардиомиоцитов и могут способствовать выживанию жизнеспособных кардиомиоцитов в пограничной зоне [558]. Таким образом, применение клеток АМФКМ увеличивает число CD14⁺⁺ и CD16⁺ циркулирующих моноцитов, их рекрутирование в миокард и поляризацию в M2-тип макрофагов. Это способствует эффективному удалению некротических тканей, развитию новых сосудов и благоприятному заживлению раны сердца [112, 123, 128, 165, 192, 216, 271, 314, 422, 431, 441, 530, 542, 587, 618]. Учитывая, что трансплантированные в сердце клетки находятся в непосредственной близости с рекрутированными иммунными клетками, разумно предположить, что популяции стволовых и прогениторных клеток костного мозга могут напрямую взаимодействовать и изменять фенотип и функцию иммунных клеток [112, 164, 165, 274, 556]. В АМФКМ находится много незрелых клеточных популяций миелоидного ряда (прогениторные клетки на разной стадии дифференцировки). Одной из таких

популяция являются ДК. Это главные антиген-представляющие клетки у человека, которые обрабатывают и представляют антигены Т-клеткам, запуская адаптивный иммунный ответ. Результат встречи между этими двумя типами клеток зависит от статуса зрелости ДК [58, 81, 82, 184, 185, 237, 258, 276, 279, 286, 337, 358, 366, 456, 500, 511]. При обнаружении патогенов или повреждения ткани зрелые ДК активируются через Toll-рецепторы, обрабатывают и представляют антиген в комплексе с МНС I или II через TCR Т CD8⁺ или Т CD4⁺ соответственно. Это сигнал № 1. Для полной активации и пролиферации эффекторных Т-клеток необходимы их костимуляция через рецепторы ДК CD80/86 (сигнал № 2) и секреция ДК провоспалительных цитокинов (IL-12, IFN- γ) (сигнал № 3). Только после этих трех сигналов Т_{эфф} клетки активизируются, пролиферируют и возвращаются в пораженный орган. Если это постинфарктное сердце, то Т_{эфф} будут либо сами уничтожать здоровые кардиомиоциты (Т CD8⁺) или использовать для этого другие клетки, создавая провоспалительное микроокружение (Т CD4⁺). В организме пациента появляются и пролиферируют клоны эффекторных клеток специфичные к кардиомиоцитам, которые «не успокоятся» пока цель не будет уничтожена [58, 118, 150, 276, 513, 546, 547, 559, 615]. В отличие от зрелых ДК незрелые после поглощения, обработки и презентации антигена не обеспечивают наивные Т-клетки необходимыми костимулирующими сигналами (сигнал 2 и 3). Кроме того, незрелые ДК секретируют большое количество противовоспалительных IL-10 и TGF- β . При контакте таких ДК с Т_{эфф} (Т-наивными) возникает состояние толерантности к кардиальным антигенам через индукцию анергии, делеции или поляризации Т-клеток в регуляторный фенотип (Treg) [104, 164, 165, 184, 237, 276, 279, 286, 337, 358, 366, 452, 500, 511]. Первые два механизма (анергия, делеция) приводят к ликвидации клона агрессивных Т-клеток через Fas-зависимый и Fas-независимый механизм апоптоза. Treg (CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺, CTLA4⁺) являются главными модуляторами адаптивной и врожденной иммунной системы [104, 164, 165, 185, 234, 323, 337, 351, 466, 512, 552, 554, 559, 571]. Основными механизмами, с помощью которых Treg противодействуют аутоиммунному повреждению, являются секреция ими ингибирующих цитокинов (IL-10, TGF- β , IL-35), антиген-зависимое ингибирование

иммунных ответов, ингибирование созревания ДК через взаимодействие CTLA4 с комплексом CD80/86. Treg высвобождают противовоспалительные цитокины IL-10, IL-35 и TGF- β , которые ингибируют пролиферацию, снижают активацию Т-клеток и индуцируют дифференцировку CD4⁺ в Treg (+ обратная связь). Следующим механизмом Treg является антиген-зависимая супрессия. Treg могут активироваться аутоантигеном через свой Т-клеточный рецептор и после этого проникают в поврежденный орган и подавляют аутоагрессивные Т-клетки. Прямой контакт Treg с ДК вызывает снижение экспрессии костимулирующих молекул через CTLA4 CD80/86 взаимодействие и сохраняет незрелый фенотип ДК. Другие механизмы включают Treg-опосредованный цитолиз В-клеток, естественных клеток-киллеров и CD8⁺ Т-клеток через высвобождение гранзима А и перфорина. Treg также могут вызывать метаболические нарушения, так как высокие уровни CD25 на их поверхности вызывают истощение IL-2 в локальной среде и вызывают апоптоз T_{эфф}. Treg играют главную роль в индукции толерантности к собственным антигенам, предотвращают или обрывают аутоиммунные реакции [104, 164, 165, 185, 234, 323, 351, 352, 363, 366, 452, 466, 476, 512, 552, 554, 559, 571, 610]. Схожие с незрелыми ДК свойствами модуляции адаптивной и врожденной иммунных систем обладают незрелые В-клетки и незрелые моноциты [62, 87, 102, 128, 164, 165, 187, 199, 216, 243, 276, 395, 396, 431, 454, 462, 542, 587]. В АМФКМ находится большое количество незрелых ДК, В-клеток и моноцитов и, при попадании их в сердце во время трансплантации, популяции этих клеток оказывают выраженное противовоспалительное и иммуномодулирующее действия описанными выше механизмами, разрывая порочный круг повреждения в миокарде.

1.6.3.5 Костно-мозговые паракринные факторы, заместительный и реактивный фиброз

Большинство клинических исследований с использованием клеток АМФКМ после ОИМ показали снижение фиброза. Все обсуждаемые выше механизмы

действия клеточной терапии влияют на развитие заместительного и интерстициального фиброза в миокарде ЛЖ [10, 11, 25, 98, 116, 140, 165, 260, 314, 319, 339, 340, 350, 397, 398, 408, 414, 415, 432, 442, 471, 556]. Пролиферация кардиомиоцитов и стволовых клеток сердца, трансдифференцировка стволовых костно-мозговых клеток в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, улучшение кровоснабжения ткани сердца благодаря процессам неоваскулогенеза, ангиогенеза и артериогенеза, защита кардиомиоцитов от повреждения и апоптоза, противовоспалительная модуляция клеток врожденной и адаптивной иммунных систем приведут к сохранению кардиомиоцитов или замене их на новые. Следовательно, это приведет к уменьшению заместительного фиброза и увеличению сократительной функции ЛЖ, что, в свою очередь, уменьшит повреждающее воздействие (нагрузка давлением и объемом) на жизнеспособный миокард, уменьшит активацию фибробластов и развитие реактивного (интерстициального) фиброза. Возможно, имеется прямое влияние клеток АМФКМ на внеклеточный матрикс. Исследование X. Xu et al. (2005) показало, что трансплантация МСК у крыс после ОИМ снижает экспрессию уровней мРНК и белков коллагена I и III типов, TGF- β , TIMP-1 [593]. S. Ohnishi et al. (2006) показали, что МСК-кондиционированная среда значительно ослабляла пролиферацию сердечных фибробластов и экспрессию коллагена I и III типов [410]. Дальнейший анализ экспрессии генов культивируемых клеток выявил повышенную активность MMP-2, TIMP-1, TIMP-2, тромбоспондина-1 и тенасцина С [410]. Таким образом, клетки АМФКМ могут оказывать прямое влияние на ремоделирование внеклеточного матрикса [290]. Некоторые паракринные факторы, высвобождаемые из стволовых клеток, такие как HGF, адреномедуллин (АМ), ТВ4 непосредственно снижают фиброз сердца. Например, аденовирус — опосредованный перенос гена HGF до ишемии приводил к снижению фиброза [164, 165], а лечение кардиомиопатии сирийских хомячков HGF в течение трех недель подавляло фиброз в сердце и приводило к снижению TGF- β 1 и экспрессии коллагена I типа [399]. Введение АМ ингибировало пролиферацию сердечных фибробластов и уменьшало ремоделирование ЛЖ при сердечной недостаточности [394, 538]. ТВ4, обладающий коллагеназной

активностью, играл важную роль в снижении фиброза в сердце после ОИМ и гипертонической болезни у крыс. В целом, эти исследования показывают, что паракринные факторы, происходящие из стволовых и прогениторных клеток, оказывают прямое действие на ремоделирование внеклеточного матрикса и могут приводить к улучшению функции ЛЖ после трансплантации клеток АМФКМ [242, 245, 256, 299, 411, 457, 472, 473, 476, 478].

1.6.4 Слияние клеток аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга с клетками сердца

Важным механизмом действия АМФКМ, который способствует восстановлению и регенерации сердца, является слияния клеток. Клетки костного мозга могут сливаться с различными типами соматических клеток, способствуя восстановлению поврежденных тканей [233, 374, 445, 520, 585, 600, 603, 620]. В дополнение к антиапоптотическому эффекту, слияние клеток способствует восстановлению тканей, усиливая ее регенеративную активность. Кардиомиоциты, слитые с обладающими значительной пролиферативной активностью клетками АМФКМ, экспрессировали белки клеточного цикла стадии G2-M и активно продвигались к стадии M, демонстрируя митотические фигуры. Внутренние факторы пролиферирующих клеток на стадии G2-M могут преодолевать неизвестные ингибиторы эндогенного клеточного цикла в кардиомиоцитах. Слияние между кардиомиоцитами и клетками АМФКМ способствует эндогенной регенерации сердца, вызывая повторное вхождение кардиомиоцитов в клеточный цикл [233, 445, 520, 600, 620]. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной выгоде слияния клеток в восстановлении сократительного потенциала сердца, учитывая, что кардиомиоциты являются терминально дифференцированными клетками с ограниченной пролиферативной способностью.

1.6.5 Механизмы действия клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга: заключение

Основными механизмами действия при использовании клеток АМФКМ для лечения ИБС и ее осложнений являются.

I. Кардиомиогенез:

— прямая трансдифференцировка клеток АМФКМ в функциональные кардиомиоциты;

— паракринное действие клеток АМФКМ на процессы внутренней регенерации (пролиферация кардиомиоцитов, пролиферация стволовых клеток сердца);

— слияние (фузия) клеток АМФКМ с кардиомиоцитами с последующим восстановлением поврежденных кардиомиоцитов или стимуляции пролиферации здоровых кардиомиоцитов.

II. Васкулогенез (ангиогенез, артериогенез):

— прямая трансдифференцировка клеток АМФКМ в функциональные клетки сосудов (эндотелий, гладкомышечные клетки, перициты);

— паракринное действие клеток АМФКМ направленное на усиление эндогенных процессов васкулогенеза, ангиогенеза и артериогенеза у больных с ИБС и ее осложнениями;

— паракринное действие клеток АМФКМ на эндотелиальные клетки с последующей нормализацией их функции (прямое воздействие на эндотелиальную дисфункцию);

— слияние клеток АМФКМ с поврежденными эндотелиальными клетками с последующей нормализацией их функции (прямое воздействие на эндотелиальную дисфункцию).

III. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие клеток АМФКМ:

— системная и локальная (сердце) нормализация баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов;

— секреция главного противовоспалительного и регенераторного цитокина (IL 10);

— увеличение уровня Treg-клеток (главные клетки, способствующие разрешению воспаления модулируя врожденный и адаптивный иммунитет).

IV. Антиремоделирующее действие на сердце:

— антиапоптотическое действие на жизнеспособный миокард;

— кардиозащитное действие на жизнеспособный миокард;

— антифиброзное действие как на собственно зону повреждения, так и на отдаленный жизнеспособный миокард.

Эти механизмы приводят к замене погибших кардиомиоцитов новыми, уменьшению постинфарктного, интерстициального и реактивного фиброза, модуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, усилению кровоснабжения миокарда, нормализации эндотелиальной функции. Аутологичные клеточные методы, приводя к сохранению кардиомиоцитов и образованию новых, улучшая кровоснабжение миокарда через процессы васкулогенеза, ангиогенеза, артериогенеза, модулируя воспаление, действуют на основные звенья патогенеза ИБС [10, 11, 25, 98, 116, 140, 164, 165, 260, 314, 319, 339, 340, 350, 397, 398, 408, 414, 415, 432, 433, 442, 450, 471, 472, 473, 556, 559, 563, 611]. Важно подчеркнуть, что указанными свойствами обладают и стволовые клетки (ГСК, ЭКП, МСК, Abcg2+ боковая популяция клеток, очень маленькие эмбрионально-подобные стволовые клетки), и иммунные клетки (В-лимфоциты, моноциты, ДК). Давно известно, что имеется прямая зависимость между количеством и пролиферативной активностью CD34+ и улучшением сократительной функции и кровоснабжения сердца [114, 125, 146, 178, 233, 267, 269, 291, 356, 436, 437, 460, 479, 505, 517, 582]. Такие же данные получены для CD133+, Abcg2+ клеток, очень маленькие эмбрионально-подобных клеток [132, 133, 146, 174, 189, 218, 283, 316, 317, 356, 417, 427, 490, 494, 580, 581, 603, 607]. Недавние работы показали четкую корреляцию между положительным эффектом клеточных методов лечения и количеством CD19+ В лимфоцитов в костном мозге [99, 243, 462]. В настоящее время нет сомнений в выраженном противовоспалительном действии незрелых иммунных клеток костного мозга

[321]. Поэтому использование АМФКМ, в которой находятся все эти клеточные популяции, представляется очень перспективным для лечения пациентов с ИБС. Здесь важно помнить, что костный мозг это не только орган гемопоэза, но и центральный иммунный орган. Четко показано значительное увеличение провоспалительных клеток в костном мозге при ХСН, ИБС, гипертонической болезни, гиперлипидемии, ожирении [28, 35, 42, 71, 72, 73, 178, 182, 195, 315, 388, 487, 505, 517, 548, 562, 564, 619]. После ОИМ их количество увеличивается на несколько порядков. При этом значительно уменьшается количество (с пиком на 7 сутки) и пролиферативная активность CD34+ и CD133+ клеток (CFU-Hill — 55 % и ЕСФС — 43 % от уровня нормы). Такие провоспалительные изменения костного мозга после ишемического стресса сохраняются около 4 недель. При отсутствии поддерживающих воспаление условий, данные изменения уходят [133, 178, 182, 226, 334, 387, 402, 479, 517, 562, 619]. Здесь не лишним будет напомнить, что более 80 % всех исследований с клетками АМФКМ до настоящего времени было проведено после ОИМ. Другими словами 80 % исследований использовали клетки костного мозга с максимально низкими прорегенеративными и противовоспалительными свойствами. Поэтому абсолютно не удивляет такой разброс результатов — от абсолютно негативных до положительных. По нашим представлениям острый и подострый периоды ИМ не является показанием для применения АМФКМ.

Для написания этого раздела был проведен анализ литературы более чем из 1000 источников, из которых около 500 вошли в список литературы данной работы. Представленные выше механизмы действия АМФКМ не являются предполагаемыми. Они являются доказанными благодаря обширным данным экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалась эффективность применения аутологичных клеточных технологий в лечении широкого спектра заболеваний.

Раздел посвященный механизмам действия клеток АМФКМ хотелось бы закончить словами одного из ведущих исследователей в области регенеративных технологий R. Volli, который тонко подметил, что точные механизмы действия для разных типов клеток требуют дальнейшего изучения, но не должны останавливать

клинические испытания, поскольку полное понимание механизма не является необходимым для оценки эффективности их воздействия [140]!

1.7 Нерешенные вопросы клинического применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга

Данные исследований приведенные выше, показали убедительный профиль безопасности и обнадеживающие сигналы эффективности применения клеток АМФКМ у больных с ХСН, РФСт, которые уже сегодня могут быть использованы как эффективная, дополнительная опция к их традиционному лечению. Важно подчеркнуть, что для этого, не потребуется каких-то сверх усилий, но потребуются решение следующих вопросов.

1.7.1 Получение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга

В зарубежных исследованиях для получения АМФКМ использовалась сепарация костного мозга в градиенте плотности «Ficoll». Это достаточно трудоемкая и длительная работа, которая очень зависит от опыта оператора, предполагает небольшой объем исходного материала (до 50 мл) и требует специфических стерильных лабораторных условиях (уровень безопасности — 2) , так как работы по получению АМФКМ проводятся в открытой системе. Для выполнения данных условий, полученный костный мозг отправлялся в центральную лабораторию, сертифицированную по стандарту GMP. После сепарации полученного материала, оценки его качественно, количественно, на стерильность, полученная суспензия АМФКМ доставлялась обратно для введения пациентам. Поэтому в большинстве исследований время от забора костного мозга до введения АМФКМ составило более 8 часов. Часто забор и сепарация

костного мозга выполнялись накануне, а их введение пациентам происходило на следующий день. За это время происходят необратимые изменения в клетках АМФКМ, которые снижают их биологически-активный потенциал за счет нарушения межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий (анойкис) и нарушения метаболизма клеток [57, 170, 377, 387]. Необходимо учитывать, что «Ficoll» токсичный препарат и требует повторных циклов отмывания суспензии мононуклеарных клеток, что приводит к потере части клеток и также снижает их биологическую активность [443]. Значительную потерю мононуклеарных клеток костного мозга (70–85 % от исходного) при использовании «Ficoll» отмечают многие исследователи [94, 126, 387, 455, 459, 481]. Было отмечено, что «Ficoll» уменьшал количество клеток с высоким регенеративным потенциалом (МСК и VSEL) [93, 132] и необратимо нарушал клеточную функцию, уменьшая экспрессию хемокиновых рецепторов [400, 404]. Поэтому необходимо, чтобы сепарация костного мозга выполнялась с использованием безопасных для клеток растворов (ГЭК, сукцинированный желатин). Важно, чтобы все этапы выделения клеток АМФКМ проходили в закрытой, стерильной системе. Это позволит устранить токсичное влияние «Ficoll» на качество и количество полученных клеток, полностью локализует процесс забора, получения и введения клеточного материала в одном медицинском учреждении и, следовательно, уменьшить время от забора до введения аутологичного клеточного материала пациенту. В результате будет использоваться клетки АМФКМ с сохраненными потенциальными и, что не менее важно, данная технология легко вписывается в лечебный процесс ЛПУ, она становится планируемым вмешательством. Если внимательно почитать раздел «Материалы и методы» всех исследований, в которых клетки АМФКМ применялись как дополнительный метод лечения ОИМ после стентирования, обращает внимание поразительный разброс времени интракоронарного введения клеток АМФКМ от 4 до 12 и даже более суток (медиана введения — 7 суток). Это связано с непростой логистикой клеточного материала с момента его забора до введения конкретному пациенту и естественно отражается на качестве результатов этих исследований. Необходимо отметить, что в настоящее время появляются научные исследования, в которых для выделения АМФКМ «Ficoll»

уже не используется [147, 270, 539, 540]. В английской литературе это звучит как «freshly isolated bone marrow cells transplantation» и для их получения используется аппаратные методы, например «SmartPReP Bone Marrow Aspirate Concentrate System ВМАСТМ, Harvest Technologies». Дальнейшее развитие клеточных технологий в кардиологии (и не только) должно развиваться без использования «Ficoll» для получения моноклеарной фракции костного мозга.

1.7.2 Введение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга

Второй важный вопрос, который напрямую связывают с эффективностью клеточной терапии — это доставка клеток АМФКМ в сердце. В клинической практике в настоящее время используются два способа введения: интракоронарное и интрамиокардиальное. Интрамиокардиальное введение делится на два вида: субэпикардальное происходит во время операции на открытом сердце и субэндокардиальное — малоинвазивная методика, которая выполняется чрескожным доступом. Для этого требуется специальное оборудование: системы электромеханического картирования «NOGA» или 2D-MPT для определения жизнеспособного миокарда и набор игольчатых катетеров для эндомиокардиального введения клеточного материала [124, 425, 448]. Введение АМФКМ выполняют в жизнеспособную зону ЛЖ. Для этого требуется дорогостоящее оборудование и необходим серьезный опыт для работы с ним. Сам процесс выполнения субэндокардиального введения достаточно трудоемок и длителен (в среднем — 112 минут), среднее количество инъекций на одного пациента составило 20 (по 0,5 мл) [448]. Первые результаты исследований с использованием эндокардиального введения АМФКМ (и ее производных) положительные, однако требуется дальнейший набор материала, так как крупных РКИ на данный момент нет [425, 518].

Интракоронарное введение АМФКМ на настоящий момент самый часто применяемый и, следовательно, самый изученный метод доставки клеток

АМФКМ. По данным мета-анализов он демонстрирует статистически значимое снижение смертности и улучшение качества жизни у пациентов с ХСН и РФСт. Важно подчеркнуть, что этот эффект добавляется к эффектам рекомендованной медикаментозной терапии и реваскуляризирующих методик (АКШ и ЧКВ). Выполняется следующим образом. В среднем на седьмой день после ОИМ и успешной реперфузии (ЧКВ) выполняется интракоронарное введение полученных АМФКМ в инфаркт-связанную артерию с использованием «stop-flow» методики [108]. Во время введения клеточной суспензии выполняется остановка кровотока по артерии с помощью раздувания баллона низким давлением на 3 минуты, далее следует 3-минутный период реперфузии, во время которого клетки не вводятся. Далее цикл повторяется до полного введения всего объема клеточной суспензии (в среднем 3–5 циклов). В процесс постинфарктного ремоделирования вовлечены собственно зона инфаркта, периинфарктная зона («пограничная») и отдаленные участки жизнеспособного миокарда [100, 150, 156, 160, 163, 179, 231, 232, 242, 416, 439, 453, 574, 615]. Когда клетки АМФКМ вводятся в инфаркт-связанную артерию, они оказывают воздействие на зону некроза миокарда и периинфарктную (пограничную) зону, в которой находятся еще жизнеспособные кардиомиоциты [473]. Безусловно, эти зоны важные, особенно периинфарктная. При кардиопротективном, антиапоптотическом, противовоспалительном воздействии клеток АМФКМ эти кардиомиоциты выживут, и зона некроза не будет расширяться [201, 314, 335, 393, 412, 441, 611], следовательно размер постинфарктного рубца будет минимальным. Удаленный жизнеспособный миокард тоже чрезвычайно важен для процесса постинфарктного ремоделирования. Именно на него падает перегрузка и давлением и объемом, оказывается мощное воздействие провоспалительных медиаторов [160, 163, 231, 232, 344, 463, 472, 496, 503, 579]. От способности жизнеспособного миокарда противостоять этим воздействиям будет зависеть процесс патологического ремоделирования ЛЖ. Следовательно, жизнеспособному миокарду также необходима кардиопротективная, противовоспалительная и антифиброзная защита [472, 473]. Поэтому по нашему мнению, интракоронарное введение АМФКМ необходимо выполнять в ствол ЛКА и ПКА (трехсосудистый

неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ), чтобы ее кардиозащитное, противовоспалительное и регенераторное действие охватило все вышеописанные зоны миокарда левого и правого желудочка. В мире также растет понимание того, что АМФКМ необходимо реинфузировать во все коронарные артерии, так как процесс постинфарктного ремоделирования захватывает все отделы сердца [158, 227, 506, 507, 537, 601, 602]. Было показано, что использование «stop-flow» методики не дает никаких преимуществ перед трехкоронарным (nonocclusive) способом введения клеточной суспензии [318, 507, 531]. Более того, при сравнении трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения и чрескожного интрамиокардиального введения DCs в модели постинфарктного повреждения сердца у свиней функциональное улучшение сократительной способности ЛЖ достоверно не отличалось между группами, хотя ретенция CDCs была несколько выше при интрамиокардиальном способе введения [181, 495]. Таким образом, трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ может быть широко использован в учреждениях практического здравоохранения без какого-либо ущерба клинической эффективности.

1.7.3 Подготовка пациента к клеточным методам лечения

Это третий важный вопрос. Костный мозг является главным иммунным органом у человека и быстро реагирует на все провоспалительные стимулы. ОИМ вызывает выраженный локальный и системный воспалительный ответ [65, 81, 82, 178, 211, 228, 252, 281, 289, 312, 333, 355, 440]. Происходит сдвиг гемопоэза в сторону миелопоэза и резкое увеличение количества провоспалительных CCR2+-моноцитов. Показано, что чем выше моноцитоз после ОИМ, тем выше летальность. Увеличение CCR2+-моноцитов на 1 % приводит к снижению ФВ ЛЖ на 0,1 ед. [281, 312, 333, 510, 527]. Уменьшается количество стволовых клеток с маркерами CD34+ и CD133+, снижается их пролиферативная активность [35, 42,

72, 73, 90, 178, 182, 492, 562, 564, 619]. Использование АМФКМ из такого костного мозга, конечно, не может быть эффективным в лечении постинфарктных больных. При этом выводы об эффективности лечения кардиологических пациентов клетками АМФКМ делаются на основании РКИ, более 80 % которых было проведено с пациентами после ОИМ. Другими словами, берутся клетки костного мозга с минимальными регенераторными потенциями и вводятся в сердце в максимально неподходящее для аутологичных клеточных технологий время в инфаркт-связанную артерию! Неудивительно, что на выходе — минимальные результаты или вообще отсутствие таковых. При тяжелой ХСН (III–IV ФК) выраженные провоспалительные, структурные изменения выявляются в сердце, селезенке, костном мозге, ЖКТ, мышечной системе [23, 47, 79, 81, 196, 197, 206, 252, 289, 292, 308, 355, 453, 491, 498, 513, 524, 526]. Некомпенсированные ГБ, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, курение, гиподинамия, нарушения питания приводят к выраженному системному воспалительному ответу с соответствующими изменениями в костном мозге [105, 175, 186, 225, 236, 296, 331, 364, 388, 548, 576, 578]. Поэтому адекватная подготовка пациента к применению АМФКМ является фундаментом для ее максимально эффективного действия [71, 72, 73, 90, 195, 226, 387, 398, 402, 505, 517, 548].

1.7.4 Длительность наблюдения за пациентами после применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга

Учитывая, что аутологичные клеточные технологии в кардиологии — абсолютно новый метод лечения, безусловно показано длительное наблюдение за пациентами после их применения для оценки эффективности и безопасности. Однако более чем в половине РКИ с использованием АМФКМ в кардиологии период наблюдения был определен 3–6 месяцев. Недавние мета-анализы показали отчетливый длительный (более года) положительный эффект клеточной терапии

на сократимость миокарда ЛЖ, выживаемость и качество жизни пациентов с ХСН, РФСт [92, 167, 198, 219, 220, 221, 222, 269, 293, 294, 298, 303, 310, 343, 371, 407, 464, 523, 566, 592, 599, 616]. Следовательно, практически половина РКИ просто не достигло возможного эффекта клеточной терапии из-за короткого времени наблюдения. Вторая половина — наблюдение за пациентами в течение 1 года после клеточной терапии. Это минимальный стандартный период наблюдения для определения эффектов лечения. В настоящее время не существует каких-либо регистров пациентов после применения клеточных технологий и поэтому после окончания исследования и оценки его результатов пациенты пропадают из поля зрения исследователей [401]. Что происходит с ними дальше неизвестно. Менее двух десятков РКИ оценили результаты применения клеток АМФКМ через 2, 3, 5, 7 и 10 лет [29, 30, 61, 63, 83, 86, 109, 136, 193, 251, 311, 345, 346, 430, 502, 504, 532]. Более 80 % из них отметили, что полученное улучшение сохранялось в течение всего срока наблюдения. Выживаемость, качество жизни, сократительная функция и перфузия ЛЖ были достоверно лучше в группе применения аутологичных клеточных технологий, чем в группе контроля.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование

Настоящее исследование проведено в центре сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за период с 2006 по 2018 гг. Обследовано 403 пациента с ИБС.

2.1.1 Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, которым выполнено интракоронарное введение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга

Работа по изучению эффективности и безопасности интракоронарного введения клеток АМФКМ была начата в 2003 г. и проводилась в соответствии с нормативными актами. Тема была обсуждена на совместном заседании кафедры факультетской хирургии и кафедры гематологии, трансплантологии и трансфузиологии совместно с проблемной комиссией по сердечно-сосудистой хирургии. В 2007 году в соответствии с вновь принятыми нормативными актами исследование было продолжено после одобрения локальным этическим комитетом и научным советом СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Информированное письменное согласие на добровольное участие в данном исследовании было получено у всех больных. В данную часть работы включен 301 пациент.

Интракоронарное введение АМФКМ выполнялось пациентам с ИБС, у которых выполнить методы прямой реваскуляризации было невозможно из-за особенностей коронарного русла (диффузное и/или дистальное поражение коронарных артерий, хронические окклюзии с плохим периферическим руслом, малый диаметр целевых сосудов) или методы прямой реваскуляризации уже были

выполнены ранее. Определение показаний к применению клеток АМФКМ осуществлялось решением сердечной команды (кардиолог, сердечно-сосудистый хирург, эндоваскулярный хирург, анестезиолог-реаниматолог) о невозможности провести полную реваскуляризацию миокарда с помощью операции АКШ или ЧКВ. Были сформированы следующие группы для анализа эффективности интракоронарного применения клеток АМФКМ.

Группа I. Пациенты с ИБС. Стенокардией напряжения 2–4 фк. ($n = 179$). В подгруппу лечения вошли 135 человек с ведущим диагнозом стенокардия напряжения 2–4 фк.

Для включения пациентов в данную группу были использованы следующие критерии: стенокардии напряжения 2–4 фк, отсутствие признаков ХСН, в том числе нормальные размеры и фракция выброса ЛЖ, невозможность выполнения прямой реваскуляризации миокарда (или она была выполнена ранее).

В подгруппу сравнения с использованием установленных критериев было включено 44 пациента. Она была сформирована по множеству параметров, которые обеспечили ее исходную сопоставимость с изучаемой группой для значимости полученных результатов исследования. Общая характеристика больных подгруппы лечения и подгруппы контроля представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Исходные данные пациентов с ИБС. Стенокардией напряжения 2–4 фк (группа 1)

Показатели	Подгруппа лечения ($n = 135$)	Подгруппа сравнения ($n = 44$)	p
Мужчины**	99 (73%)	38 (86%)	0,33
Женщины**	36 (27%)	6 (14%)	0,35
Возраст (лет)*	61 (41–74)	63 (42–76)	0,41
ОИМ — 1 эпизод**	74 (55%)	22 (50%)	1
ОИМ — 2 и более**	28 (21%)	12 (27%)	1
ОИМ — нет**	33 (24%)	10 (23%)	1
Стенокардия напряжения (ф.к.)*	3 (2–4)	3 (2–4)	0,78
Нагрузочный тест (Mets)*	4,6 (2–10)	4 (2–7)	0,213
Нитроглицерин (таб. месяц)*	56 (5–326)	30 (3–176)	0,08

Продолжение таблицы 2

Показатели	Подгруппа лечения (n = 135)	Подгруппа сравнения (n = 44)	p
Гипертоническая болезнь**	95 (70%)	32 (73%)	1
Сахарный диабет 2 типа**	30 (22%)	10 (23%)	1
Курение**	36 (27%)	18 (40%)	0,55
Общий холестерин (ммоль/л)*	5,6 (2,9–8,5)	4,8 (3,3–5,5)	0,26
Рецидив стенокардии после АКШ**	81 (60%)	30 (68%)	0,66
Дистальное поражение коронарного русла**	54 (40%)	14 (32%)	0,77
Однососудистое поражение**	31 (23%)	10 (23%)	1
Двухсосудистое поражение**	1 (23%)	12 (27%)	1
Трехсосудистое поражение**	19 (14%)	8 (18%)	1
Медикаментозное лечение:			
β-блокаторы**	135 (100%)	44 (100%)	1
Аспирин**	135 (100%)	44 (100%)	1
Гипотензивные препараты**	94 (70%)	32 (73%)	1
Короткие нитраты**	135 (100%)	44 (100%)	1
Примечание — * — Me ± межквартальный интервал/(min-max); ** — n/%; ОИМ — острый инфаркт миокарда.			

Критерии исключения: поражение ствола ЛКА; уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкмоль/л; клинически значимые поражения печени или почек; экстракардиальные заболевания с дестабилизацией состояния; непереносимость гидроксипроксиэтилкрахмала; инфекционные заболевания; отказ пациента от исследования.

Длительность наблюдения: 12, 24, 60 месяцев.

Конечные точки (клинические и инструментальные):

1. Летальность от ИБС.
2. Изменение ФК стенокардии напряжения по CCS.
3. Уменьшение использования стандартной медикаментозной поддержки (частота приема и дозы препаратов кардиальной направленности).
4. Количество длительность госпитализаций в связи с кардиологическими проблемами.

5. Качество жизни по опроснику SF 36.
6. Динамика зоны гипоперфузии по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом.
7. Динамика показателей нагрузочной пробы, суточного мониторинга ЧСС.

Группа II: пациенты с ИБС. ХСН II–IV фк (NYHA) ($n = 122$).

В подгруппу лечения вошли 100 человек с ведущим диагнозом ХСН II–IV фк (NYHA).

Для включения пациентов в данную группу были использованы следующие критерии: ХСН II–IV фк (NYHA), невозможность выполнения прямой реваскуляризации миокарда (или была выполнена ранее), увеличение размеров сердца и снижение ФВ ЛЖ менее 50 %.

В подгруппу сравнения с использованием установленных критериев было включено 22 пациента. Для достоверности полученных результатов исследования она была сформирована по множеству параметров, которые обеспечили ее исходную сопоставимость с изучаемой группой. Общая характеристика больных подгруппы лечения и подгруппы контроля представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Исходные данные пациентов с ИБС. Хронической сердечной недостаточностью II - IV фк (группа II)

Показатели	Подгруппа лечения ($n = 100$)	Подгруппа сравнения ($n = 22$)	p
Мужчины**	92 (92%)	19 (86%)	0,665
Женщины**	8 (8%)	3 (14%)	0,67
Возраст (лет)*	56 (35–76)	56 (40–65)	0,64
ОИМ в анамнезе — 1 эпизод**	51 (51%)	12 (54%)	1
ОИМ в анамнезе — 2 и более**	49 (49%)	10 (46%)	1
ХСН ФК*	3 (2–4)	3 (2–4)	0,36
Тест с 6-минутной ходьбой в метрах*	276 (40–420)	293 (80–410)	0,35
Сахарный диабет 2 типа**	24 (24%)	4 (18%)	0,73
Медиана КДР ЛЖ (мм)*	66 (55–88)	62 (57–72)	0,42
Медиана КСР ЛЖ (мм)*	53 (35–74)	49 (38–54)	0,22
Медиана ФВ ЛЖ (%)*	40 (19–48)	40 (29–48)	0,65

Продолжение таблицы 3

Показатели	Подгруппа лечения (n = 100)	Подгруппа сравнения (n = 22)	p
Операция АКШ в анамнезе**	68 (68%)	14 (62%)	0,87
Дистальное поражение коронарного русла**	32 (32%)	8 (38%)	0,69
Медикаментозное лечение:			
Ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов к ангиотензину**	100 (100%)	22(100%)	1
β-блокаторы**	100 (100%)	22(100%)	1
Блокаторы рецепторов к альдостерону**	100 (100%)	22(100%)	1
Примечание — * — Me ± межквартальный интервал/(min-max); ** — n/%; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек.			

Критерии исключения: поражение ствола ЛКА; активный миокардит; прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии; уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкмоль/л; клинически значимые поражения печени или почек; непереносимость ГЭК; экстракардиальные заболевания с дестабилизацией состояния; инфекционные заболевания, отказ пациента от исследования.

Длительность наблюдения: 12, 24, 60 месяцев.

Конечные точки (клинические и инструментальные):

1. Летальность от ИБС.
2. Динамика ФК по NYHA.
3. Динамика размеров ЛЖ, мм (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ).
4. Динамика ФВ ЛЖ, %.
5. Количество госпитализаций в связи с кардиологическими проблемами.
6. Динамика качества жизни по миннесотскому и опроснику SF 36.
7. Динамика метаболизм глюкозы в миокарде ЛЖ для оценки его жизнеспособности по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой.

2.1.2 Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, которым выполнена операция аорто-коронарного шунтирования в сочетании с интрамиокардиальным и интракоронарным введением аутологичной моноклеарной фракции костного мозга

В группу III вошло 102 пациента с ИБС, которые были включены в рандомизированное, слепое, плацебо контролируемое «Оценка эффективности применения аутологичных моноклеаров костного мозга в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью» (NCT02059512). Материально техническая база для проведения научного исследования — отделение кардиохирургии № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины. Все больные с ИБС, которые поступили на указанное отделение с февраля 2013 года по февраль 2015 года для планового кардиохирургического лечения, рассматривались как потенциальные участники.

Критерии включения пациентов в данное исследование были следующими: мужчины и женщины в возрасте от 30 до 70 лет; стенокардия напряжения, которая нарушает качество жизни пациентов; значимое поражение коронарных артерий с анатомией, подходящей для выполнения АКШ.

Пациенты были подробно информированы о применении клеток АМФКМ для лечения ИБС и даны исчерпывающие ответы на возникшие вопросы. Все участники исследования подписали информированное согласие на выполнение интрамиокардиального и интракоронарного (через наложенные шунты) введения АМФКМ во время операции АКШ.

Критерии не включения пациентов в исследование: уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л; клинически значимые поражения печени или почек; экстракардиальные заболевания с дестабилизацией состояния; непереносимость ГЭК, отказ от исследования, инфекционные заболевания.

Рандомизация осуществлялась на основании случайно сгенерированных чисел сформированной программой Microsoft Office Excel 2007 в следующие группы:

подгруппа 0 (подгруппа сравнения) — АКШ и интрамиокардиальное введение 0,9 %-ного раствора NaCl по 0,2 мл в 10 точек выполнено 36 пациентам;

подгруппа 1 — АКШ и интрамиокардиальное введение АМФКМ по 0,2 мл в 10 точек выполнено 32 пациентам;

подгруппа 2 — АКШ, интрамиокардиальное (по 0,2 мл в 10 точек) и интракоронарное (через наложенные шунты) введения АМФКМ выполнено 34 пациентам.

Длительность наблюдения: 12 месяцев.

Исходные характеристики пациентов в подгруппах исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Исходные данные больных, которым была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования и применение АМФКМ (группа III)

Показатели	Подгруппа 0		Подгруппа 1		Подгруппа 2		p
	АКШ		АКШ + АМФКМ (интрамио-кардиально)		АКШ + АМФКМ (интрамио-кардиально + + интракоронарно)		
	36		32		34		
Возраст (лет)	61,3±8,4	45–79	61,6±6,7	47–73	59,3±6,4	51–70	0,48
Пол (ж/м)	6/30		4/28		5/29		
ИМТ*	28,5±3,7	21,3–34,6	28,2±4,7	22,9–44,8	28,3±3,7	22,5–35,3	0,79
СД**	6	16,70%	6	20%	6	17,60%	0,21
ГБ (ст.)**							
2	1	3%	0	100%	0	100%	>0,05
3	35	97%	32		34		
АГ (ст.)**							
0	2	6%	4	12%	4	12%	>0,05
1	5	14%	6	20%	8	23%	
2	14	39%	14	44%	8	23%	
3	15	41%	8	24%	14	42%	
Периферическая артериопатия**	11	30,50%	5	16%	8	23,50%	0,35

Продолжение таблицы 4

Показатели	Подгруппа 0		Подгруппа 1		Подгруппа 2		p
	АКШ		АКШ + АМФКМ (интрамио-кардиально)		АКШ + АМФКМ (интрамио-кардиально + + интракоронарно)		
	36		32		34		
ОИМ исходно**							
1	14	39%	20	64%	12	35%	>0,05
2	3	8%	5	16%	12	35%	
3	2	6%	1	4%	2	6%	
Курение**	6	17%	4	12%	4	12%	0,87
Работа**	19	53%	8	24%	16	47%	0,06
Семейный анамнез ССЗ**	18	50%	14	44%	13	42%	0,79
Дебют ИБС (лет)*	6,1±5,9	1–25	7,5±5,3	1–20	7,2±7,3	1–20	
до 5 лет	22	61%	23	72%	18	53%	>0,05
6–10 лет	8	22%	3	8%	10	29%	
>10 лет	6	17%	6	20%	6	18%	
ФК стенокардии напряжения**							
3	32	89%	29	92%	30	88%	>0,05
4	3	8%	3	8%	3	6%	
безболевая	1	3%	0		1	6%	
ФК СН НУНА**							
2	28	78%	29	92%	29	88%	>0,05
3	3	8%	0	0	2	6%	
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал; ** — n/% ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.							

Подгруппы исследования не имели статистически значимых отличий по исходным показателям и были сопоставимы для сравнения эффекта применения клеток АМФКМ.

Медикаментозная терапия включенных в исследование пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Медикаментозные препараты для плановой терапии ИБС пациентов группы III исходно

Медикаменты	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 32		Подгруппа 2 <i>n</i> = 34		<i>p</i>
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	
Нитраты**	18	50 %	9	28 %	12	35 %	0,05
Диуретики**	5	14 %	10	32 %	6	17 %	0,07
Ингибиторы АПФ**	15	42 %	9	28 %	24	72 %	0,03
Блокаторы рецепторов АП**	5	14 %	4	12 %	4	11 %	0,9
β-блокаторы**	33	92 %	20	64 %	34	100 %	0,03
Антагонисты кальция**	4	11 %	5	16 %	6	17 %	0,8
Антиагреганты**	15	42 %	10	32 %	13	39 %	0,7
Статины**	24	67 %	14	44 %	23	67 %	0,6
Примечание — ** — <i>n</i> /%							

Пациенты из подгрупп 0 и 1 статистически значимо получали меньше ингибиторов АПФ в сравнении с подгруппой 2. Подгруппа 1 статистически значимо меньше принимала β-блокаторов. Также во всех группах отмечается низкий уровень приема статинов и антиагрегантов. В процессе динамического наблюдения пациентам всех подгрупп подбиралась оптимальная медикаментозная терапия.

Показатели шкалы SYNTAX Score представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score у пациентов группы III

Шкала	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 32		Подгруппа 2 <i>n</i> = 34		<i>p</i>
	Среднее ± St. Dev.	Интервал	Среднее ± St. Dev.	Интервал	Среднее ± St. Dev.	Интервал	
SYNTAX Score*	27 ± 10,9	7–56,5	27 ± 6,0	15–36	26 ± 7,1	14–37	0,9
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал.							

Пациенты группы III, включенные в данное исследование, относились к промежуточному риску отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (низкий риск имеет сумму баллов 0–22, промежуточный 23–32 баллов, высокий риск более 32 баллов).

ЭХОКГ выполнялось для оценки систолической и диастолической функции ЛЖе. Исходные показатели ЭХОКГ в подгруппах исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Исходные показатели ЭХОКГ в группе III

Показатели	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 32		Подгруппа 2 <i>n</i> = 34		<i>p</i>
ФВ ЛЖ (S), %*	62 ± 8	40–77	55 ± 10	32–71	60 ± 12	33–82	0,07
КДР _{инд.} (см/м ²)*	2,7 ± 0,07	2,6–2,8	3,1 ± 0,09	2,9–3,3	2,8 ± 0,14	2,5–3,1	0,02
КСР _{инд.} (см/м ²)*	1,8 ± 0,4	1,3–3,1	2,2 ± 0,5	1,5–3,4	1,9±0,4	1,4–2,7	0,08
КДО _{инд.} (мл/м ²)*	62,5±20,7	38,1– 149,9	79,3±37,3	37,9– 194,1	73,2±22,6	48,8–138,1	0,3
КСО _{инд.} (мл/м ²)*	23,5±14,8	8,4–90,2	31,1±28,9	12–131,7	23,7±17,9	7,4–81,4	0,2
ЛП _{инд.} (см/м ²)*	2,1 ± 0,4	0,9–2,9	2,3 ± 0,3	1,7–2,8	2,1±0,3	1,9–2,9	0,4
ОТС (ед.)*	0,4 ± 0,07	0,3–0,6	0,4 ± 0,07	0,3–0,6	0,4 ± 0,07	0,28–0,55	0,4
ИММЛЖ (*)	118,4±28,8	74,7– 205,8	160,3±48	82,2– 263,3	134,4±30,8	85,7–208,4	0,05
Диастол. дисф. 1 ст.**	19	53 %	16	64 %	15	88 %	0,2
E (м/с)*	0,69±0,19	0,43–1,34	0,61±0,14	0,43–0,91	0,64±0,15	0,43–1,06	0,4
A (м/с)*	0,76±0,16	0,42–1,07	0,73±0,16	0,36–1,06	0,85±0,2	0,5–1,25	0,4
E/A*	0,91±0,42	0,47–2,6	0,94±0,48	0,49–2,5	0,77±0,17	0,5–1,1	0,3
DT (мс)*	256,9±67,4	156–489	253,2±43,2	180–319	288±45,42	163–343	0,3
IVRT (мс)*	104,3±11,4	78–118	106,2±9,09	91–126	106,5±14,6	59–126	0,4
Недостаточность МК (ст.)**	>0,05	–	–	–	–	–	–
1	18	50 %	14	56 %	9	53 %	–
2	2	6 %	3	12 %	3	18 %	–
3	0	–	1	4 %	0	–	–

Продолжение таблицы 7

Показатели	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 32		Подгруппа 2 <i>n</i> = 34		<i>p</i>
Недостаточность ТК (ст.)**	0,14	—	—	—	—	—	—
1	12	33 %	3	12 %	4	24 %	—
Недостаточность АоК (ст.)**	>0,05	—	—	—	—	—	—
1	11	31 %	2	8 %	1	6 %	—
2	1	3 %	0	—	1	6 %	—
<i>P</i> _{ла} (мм рт. ст.) *	31,9±6,5	20–56	32,4±9,9	22–76	32,9±11,5	22–76	0,1
Аневризма ЛЖ**	2	6 %	4	16 %	2	12 %	0,3
Кинетика (N)**	22	61 %	11	44 %	9	53 %	0,3
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал, ** — <i>n</i> /%; КДР _{инд.} — индекс конечно-диастолического размера; КСР _{инд.} — индекс конечно-систолического размера; КДО _{инд.} — индекс конечно-диастолического объема; КСО _{инд.} — индекс конечно-систолического объема; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП _{инд.} — индекс левого предсердия; ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МК — митральный клапан; ТК — трикуспидальный клапан; АоК — аортальный клапан; <i>P</i> _{ла} — давление в легочной артерии.							

Из указанных параметров выявлено статистически значимое отличие по КДР_{инд.} $2,7 \pm 0,07$ см/м² в подгруппе 0, против $3,13 \pm 0,09$ см/м² и $2,82 \pm 0,14$ см/м² в подгруппах 1 и 2 соответственно ($p = 0,02$). Следовательно, процесс постинфарктного ремоделирования был более выражен в подгруппах применения клеток АМФКМ. Остальные результаты не имели статистически значимой разницы в подгруппах наблюдения.

По результатам обследования пациентов принималось решение об объеме оперативного вмешательства. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Характеристика оперативного вмешательства в группе III

Показатели	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 25		Подгруппа 2 <i>n</i> = 23		<i>p</i>
Количество шунтов (<i>n</i>)	111		61		35		0,64
Количество шунтов на одного пациента	3,08		2,44		1,82		0,57
Резекция аневризмы**	1	3 %	4	16 %	2	12 %	0,3
Аноксия* минут	76 ± 18	38–130	74 ± 22	60–144	85 ± 17	59–117	0,04
Время ИК* минут	131 ± 39	188	123 ± 20	91–160	146 ± 30	113–228	0,09
Самостоятельное восстановление серд. деят. **	30	83 %	21	84 %	13	77 %	0,43
Особенности операции							
Неполная реваскуляризация **	2	6 %	1	4 %	2	12 %	>0,05
Без ВГА **	3	8 %	1	4 %	0	0	
Выраж кальциноз **	1	3 %	0	0	1	6 %	
Тех. сложности **	3	8 %	2	8 %	1	6 %	
Интраоперационный ОИМ**	2	6 %	0	–	0	–	0,31
ВАБК**	4	11 %	0	–	4	24 %	0,05
Переливание ЭР. массы (интраоп.)**	12	33 %	4	16 %	4	24 %	0,33
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал; ** — <i>n</i> /%; ИК — искусственное кровообращение; ВГА — внутренняя грудная артерия (левая).							

Среди указанных параметров только показатель «аноксия» имел пограничное статистическое различие между группами наблюдения ($p = 0,04$) из-за большего количества хирургической реконструкции ЛЖ в подгруппах с дополнительной имплантацией клеток АМФКМ. Это привело к увеличению указанного параметра. Данный показатель (длительность аноксии) не влиял на длительность искусственного кровообращения ($p = 0,09$). По остальным показателям подгруппы не имели статистических различий между собой.

Конечные точки (клинические и инструментальные).

1. Изменение функционального класса стенокардии по CCS.
2. Изменение функционального класса ХСН по NYHA.

3. Динамика показателей миоглобина, КФК-МВ, тропонина I в раннем послеоперационном периоде.
4. Время искусственного кровообращения, частота самостоятельного восстановления синусового ритма, динамика отделяемого по дренажам.
5. Осложнения в раннем послеоперационном периоде (нарушения ритма сердца, интраоперационный ОИМ, рестернотомия, гидроторакс, гидроперикард).
6. Динамика систолической функции ЛЖ ($KDP_{инд.}$, $KDO_{инд.}$, $KCP_{инд.}$, $KCO_{инд.}$, ФВ ЛЖ, $ЛП_{инд.}$) в раннем послеоперационном периоде.
7. Динамика систолической функции ЛЖ ($KDP_{инд.}$, $KDO_{инд.}$, $KCP_{инд.}$, $KCO_{инд.}$, ФВ ЛЖ, $ЛП_{инд.}$) через 12 месяцев.
8. Динамика диастолической функции ЛЖ (ИММЛЖ $г/м^2$, E м/с, A м/с, E/A, DT мс, IVRT мс) через 12 месяцев.
9. Количество выполненных анастомозов и их состоятельность через 12 месяцев.
10. Динамика показателей Сиэтлского опросника качества жизни у больных со стенокардией.

2.1.3 Методы обследования

Клиническое обследование пациента включало данные анамнеза (количество инфарктов, экстренных и плановых госпитализаций за год из-за ухудшения течения заболевания, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курение, количество приступов и потребляемого нитроглицерина в течение месяца, анализ адекватности медикаментозной терапии, трудовая занятость). Функциональный класс стенокардии оценивался по классификации Канадского общества кардиологов (CCS, 1976) [217, 326] (таблица 9).

Оценка функционального класса ХСН проводилась по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA, 1964) в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016) [434] (таблица 10).

Таблица 9 — Классификация стабильной стенокардии Канадского кардиологического общества (CCS)

ФК	Проявления
I	Больной хорошо переносит обычные физические нагрузки. Приступы стенокардии возникают только при нагрузках высокой интенсивности.
II	Приступы стенокардии возникают при ходьбе по ровному месту на расстоянии более 500 м, при подъеме более чем на 1 этаж.
III	Выраженное ограничение обычной физической активности. Приступы возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстоянии 100-500 м, при подъеме на 1 этаж, могут возникать редкие приступы стенокардии покоя.
IV	Стенокардия возникает при небольших физических нагрузках, при ходьбе по ровному месту на расстоянии менее 100 м. Характерно возникновение приступов стенокардии в покое.

Таблица 10 — Классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1994)

ФК	Проявления
I	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения
II	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и др. симптомы
III	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и т.п.
IV	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Нагрузочный тест 6-ти минутной ходьбой выполнялся в коридоре длиной 60 метров. Пациенты с ХСН в течение 6-ти минут двигались в комфортном темпе. Ставилась задача пройти максимально возможную для них дистанцию.

Пройденное расстояние оценивалось в метрах. Далее эту дистанцию сравнивали с должной величиной в зависимости от возраста (годы), веса (кг), роста (см) и индекса массы тела (ИТМ). Должные величины (6MWD (*i*)) были рассчитаны по следующим формулам.

Для мужчин:

$$6MWD (i) = 7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309, \quad (1)$$

Для женщин:

$$6MWD (i) = 2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{масса} - 5,78 \times \text{возраст} + 667, \quad (2)$$

У пациентов с ХСН тест шестиминутной ходьбы статистически значимо коррелирует с функциональным классом ХСН и пиковым потреблением кислорода при кардиореспираторном нагрузочном тесте [6].

Острые кардиологические состояния, заболевания опорно-двигательной системы были абсолютными противопоказаниями для проведения теста с шестиминутной ходьбой. Критерии прекращения пробы: одышка, боль в грудной клетке, головокружение, слабость в ногах. Дистанция менее 300 метров, пройденная за 6 минут, статистически значимо увеличивает риск смерти от всех причин в течение года на 57 % [6]. Данные, полученные при выполнении данного теста, совпадают с показателями кардиореспираторного нагрузочного теста. При этом отсутствует необходимость в дорогостоящем оборудовании.

Всем пациентам, включенных в исследование выполнялись: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, глюкозу, билирубин и его фракции, аспартат- и аланинаминотрансферазу, мочевую кислоту, с-реактивный белок (СРБ), гликированный гемоглобин, общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, коэффициент атерогенности, натрий, калий, кальций. Скрининг свертывающей системы крови включал протромбиновое время, АЧТВ, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение. Для определения тропонина I, КФК-МВ использовались количественные методики. Риск неблагоприятного исхода

предстоящего оперативного вмешательства оценивался согласно шкале EuroScore II.

Эхокардиография выполнялась на аппарате Vivid 7 в положении пациента на левом боку из стандартных доступов: левый парастернальный по длинной и короткой оси, апикальные сечения (2-камерное, 3-камерное, 4-камерное). В М-режиме проводилась оценка конечно-диастолического и конечно-систолического размера (КДР/КСР), ФВ ЛЖ (Teichholz), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки (ЗС), индекса массы миокарда ЛЖ, размера левого предсердия. Объемы ЛЖ желудочка, ФВ ЛЖ по Simpson оценивались в В-режиме. Размеры и объемы ЛЖ рассчитывались с учетом ИМТ в виде соответствующих индексов. Регионарные нарушения сократимости миокарда ЛЖ оценивались визуально: нормальная сократительная способность, гипокинезия, акинезия и дискинезия. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась на основании скорости раннего (пик Е) и позднего (пик А) потока на митральном клапане и их отношения, времени замедления пика Е (DT), времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Структурные показатели и ИММ ЛЖ рассчитывались согласно рекомендациям ASE и EAE 2015 [33, 597].

Тредмил-тест (стандартный протокол Брюса) предполагает нагрузку, которая постепенно увеличивается от 2,0 метаболических эквивалентов (METs). Длительность каждой ступени составляла 3 минуты. Толерантность к физической нагрузке определялась следующим образом: очень высокая (более 10 METs), высокая (7,0–10 METs), средняя (4,0–7,0 METs), низкая (менее 4,0 METs). Для оценки функционального состояния пациентов с ХСН использовались следующие показатели: выполненная нагрузка более 7 METs указывала на I фк по NYHA, 5–7 METs — на II фк, 2–5 METs — на III фк и менее 2 METs — на IV фк. Острые кардиологические состояния, заболевания опорно-двигательной системы были абсолютными противопоказаниями для проведения пробы. Критерии прекращения пробы: достижение субмаксимальной частота сердечных сокращений для данного возраста, возникновение типичного болевого синдрома, подъем или депрессия сегмента ST на ЭКГ на 2 мм и более, появление желудочковых нарушений ритма, подъем (выше 230 мм рт. ст.) или снижение на 20 мм рт. ст.

систолического АД, субъективные проявления (выраженная усталость, одышка, головокружение), отказ больного от дальнейшего выполнения пробы.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили методом суточного мониторирования ритма сердца по 12 отведениям с использованием портативной системы. Пациенты вели обычный для себя образ жизни без ограничения физических нагрузок, регистрировали жалобы с особенным вниманием на дискомфорт в области сердца (болевые ощущения, сердцебиение, перебои), слабость и головокружение. Оценивались стандартные показатели: средняя, максимальная и минимальная частота сердечных сокращений, количество желудочковый и предсердных нарушений ритма, ишемия миокарда и ее продолжительность в течение суток.

Ангиографическое исследование коронарных артерий проводилось по методике Сельдингера через лучевой (бедренной) доступ. Катетеризация выполнялась катетерами «Judkins» для левой и правой коронарных артерий. Оценка поражения коронарных артерий проводилась в стандартных позициях. Левая коронарная артерия (ЛКА) оценивалась в левой боковой, правой и левой кривой каудальной, правой и левой кривой краниальной проекциях. Правая коронарная артерия (ПКА) оценивалась в левой кривой, правой кривой каудальной, левой и правой кривых краниальных проекциях. Стенозы для ствола ЛКА более 40 % и более 60 % для коронарных артерий считались значимыми. Шунтография проводилась всем больным, у которых в анамнезе было выполнено АКШ, для оценки проходимости аутовенозных шунтов и левой внутренней грудной артерии. Отдельно фиксировались больные с дистальным и диффузным поражением коронарного русла, хроническими окклюзиями и плохой периферией. Для оценки тяжести поражения коронарных артерий использовалась шкала SYNTAXScore.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) выполнялась в покое на двухдетекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе фирмы «Siemens» с применением радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -технетрил. Сегменты миокарда излучают фотоны в соответствии с количеством поглощенного ими РФП, которое прямо пропорционально величине их перфузии. Принимающий детектор перемещается над пациентом по

окружности 180°, которая разбита на 64 сегмента, для получения плоскостных изображения сердца каждые 30 секунд. При помощи программы реконструкции изображения, формируются срезы сердца в поперечной, сагиттальной (продольно-вертикальной) и фронтальной (продольно-горизонтальной) плоскостях. При выполнении полуколичественного анализа топическую диагностику осуществляли по 17-сегментарной модели ЛЖ. Дефект перфузии был представлен на карте участками с соответствующим снижением накопления РФП ниже 60 % при сравнении с участками нормальной перфузии в процентном отношении к площади поверхности ЛЖ. Изучалась динамика дефекта перфузии ниже 60 % по отношению к сегментам с максимальным накоплением РФП после интракоронарного введения АМФКМ через различные промежутки времени (3, 6, 12, 24, 36 месяцев).

Золотым стандартом для оценки жизнеспособности миокарда является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратом (РФП) 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). 18F-ФДГ активно захватывается жизнеспособными кардиомиоцитами и включается в их метаболизм. Специальные датчики регистрируют γ -кванты, которые возникают при ее распаде. Компьютерный анализ рассчитывает количественные показатели накопления РФП в 15 сегментах миокарда. Участки миокарда, которые не накапливают 18F-ФДГ, соответствуют нежизнеспособному миокарду. Изучали динамику показателей утилизации глюкозы в миокарде после применения клеток АМФКМ в относительных единицах (процентах).

Для оценки качества жизни больных в данной работе использовались следующие вопросники: Миннесотский, Сиэтлский и SF-36 [15, 16, 19, 49, 56]. Миннесотский вопросник (MHFLQ) качества жизни пациентов с ХСН состоит из 21 вопроса. Каждая шкала вопросника состоит из 6 пунктов, которые оценивают выраженность тех или иных симптомов по сумме баллов, где «0» — максимально лучшее качество жизни, а «105» — максимально худшее.

Сиэтлский вопросник (SAQ) состоит из 5 шкал: ограничение физических нагрузок (Physical limitation, PL), частота приступов (Angina frequency, AF), стабильность приступов (Angina stability, AS), удовлетворенность лечением

(Treatment satisfaction, TS), отношение к болезни (Disease perception, DP). Качество жизни по каждой шкале измеряется в процентах. Показатель 0 % указывает на максимально плохое качество жизни, а 100 % — максимально хорошее.

SF-36 состоит из восьми шкал. Первая — физическое функционирование (Physical Functioning, PF), которая отражает, насколько физическое состояние влияет на выполнение повседневных физических нагрузок. Вторая — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role — Physical Functioning, RP), которая отражает, насколько физическое состояние влияет на выполнение конкретной профессиональную деятельность. Третья — интенсивность боли (Bodily pain, BP) оценивает влияние болевого синдрома на жизнедеятельность человека. Четвертая — общее состояние здоровья (General Health, GH). Пятая — жизненная активность (VT), пациент чувствует себя обессиленным или, наоборот, полным сил. Шестая — социальное функционирование (Social Functioning, SF), социальная активность пациента на фоне соответствующего физического или эмоционального состояния. Седьмая — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role — Emotional, RE), оценивает влияние эмоционального состояния на выполнение повседневной деятельности (уменьшение объема работы, снижение ее качества, увеличение времени выполнения и т. п.). Восьмая — психическое здоровье (Mental Health, MH), характеризует настроение (общий показатель положительных и отрицательных эмоций, депрессия, тревожность, беспокойство и т. п.). Шкалы делятся на значения от 0 до 100, где 100 — это максимальное здоровье. 1–4 шкалы оценивают «физический компонент здоровья», 5–8 шкалы — «психический компонент здоровья».

2.2.4 Статистическая обработка полученных данных

Для статистической обработки данных, полученных в ходе научной работы, использовалась программа Statistica for Windows (версия 9). Проведена оценка

распределения полученных данных (нормальное/ненормальное). Данные по динамике заболевания имели ненормальное распределение, поэтому использовалась непараметрическая статистика. В каждой серии непараметрических показателей рассчитывалась медиана, межквартильный размах. Результаты были представлены по формуле: Me (min–max). Критерий U Манна — Уитни и точный критерий Фишера использовались при сравнении независимых выборок. Непараметрический критерий Фридмана использовался для оценки динамики заболевания во времени в конкретной группе. Выполнялось попарное сравнение зависимых выборок по критерию Вилкоксона, если при оценке по критерию Фридмана были получены статистически значимые различия.

Показатели метаболизма миокарда (выраженные в %), клеточный состав вводимой моноклеарной фракции имели правильное распределение. Полученные результаты представлены как $M \pm \sigma$. Статистическая обработка проводилась по парному критерию t-Стьюдента для повторных измерений. Критерии Пирсона (χ^2) и Фишера использовали для оценки качественных показателей. Критерии Краскела — Уолиса Вилкоксона были использованы для оценки количественных показателей.

Анализ выживаемости проводили методом Kaplan–Meier с использованием статистического критерия LogRank. Оценивали выживаемость больных в процентах и Me кумулятивной выживаемости в месяцах.

Величина $p < 0,05$ использовалась для оценки статистической значимости всех получаемых значений.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХСОСУДИСТОГО НЕОККЛЮЗИОННОГО МЕТОДА ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

3.1 Способы получения и применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для интракоронарного введения у пациентов с ишемической болезнью сердца

Способ получения АМФКМ был разработан нами в 2003 г. совместно с кафедрой гематологии нашего университета. За основу был взят метод сепарации костного мозга путем естественной седиментации его клеток в градиенте плотности 6 % гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) с получением слоя ядросодержащих клеток, который четко визуализировался на границе плазмы и слоя эритроцитов. Однако среднее время получения клеточного материала достаточно длительное, в среднем от 2 до 3 часов. Помимо этого, нами был зафиксирован ряд случаев, когда при использовании данного метода получить окончательный продукт не удавалось из-за нарушения оседания фракций костного мозга. Поэтому, для получения стабильных результатов клеточности АМФКМ и сокращения времени на ее получение нами было принято решение использовать центрифугирование. Была исследована эффективность различных режимов центрифугирования со скоростью вращения ротора от 1000 об/мин (500g) до 2000 об/мин (900g). Под эффективностью сепарации костного мозга понималось следующее. Визуально определяемая четкая граница между плазмой, слоем ядросодержащих клеток и слоем эритроцитов и максимальный выход клеток костного мозга с маркером CD34+. Оптимальный режим сепарации костного мозга был установлен при скорости вращения ротора 1500 об/мин(700g) в течение 15 минут. При оборотах ротора центрифуги до 1500 об/мин, не удавалось получить четкое слоеобразование образца костного мозга. При работе со скоростью более

1500 об/мин получалось четкое разделение образца костного мозга на указанные выше слои, но отмечалось выраженное «проваливание» клеток с маркером CD34+ в слой эритроцитов. Минимальное «проваливание» клеток с маркером CD34+ в слой эритроцитов было отмечено при режиме вращения ротора центрифуги 1500 об/мин. Таким образом, способ получения АМФКМ костного мозга для использования его у больных ИБС в окончательном варианте выполнялся следующим образом.

Пациенту в операционной под местной (S. Lidicaini/ S. Novocaini 0,5 % — 20,0 ml) и внутривенной анестезией (S. Propofoli 1 % — 200 ml). без интубации выполнялся забор костного мозга из верхней четверти грудины и крыла подвздошной кости. Для этого использовались иглы диаметром 14 G и длиной 5 см и 10 см соответственно. Выполнялась эксфузия 140 мл костного мозга (рисунок 1).

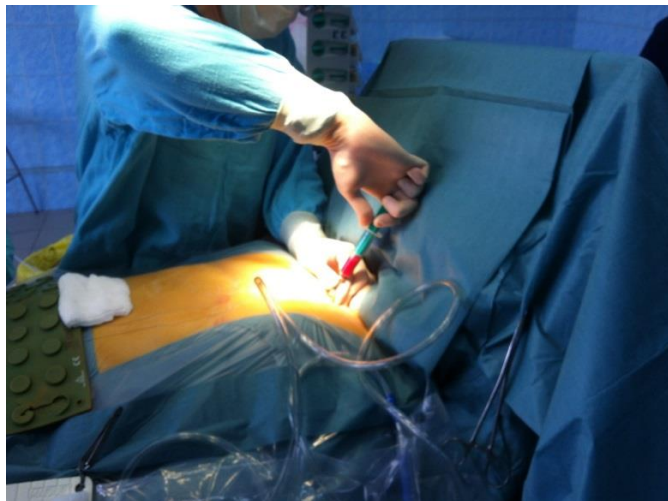


Рисунок 1 — Забор костного мозга из грудины в условиях операционной

Для предотвращения тромбообразования использовался гепарин в количестве 15 ед/мл и полученный объем костного мозга помещался в один из трех гематологических контейнеров «TERUFLEX 450/400» (Terumo) (рисунок 2).



А

Б

А — полученный костный мозг помещен в основной гематологический контейнер;
 Б — система строненных гематологических контейнеров для хранения крови.

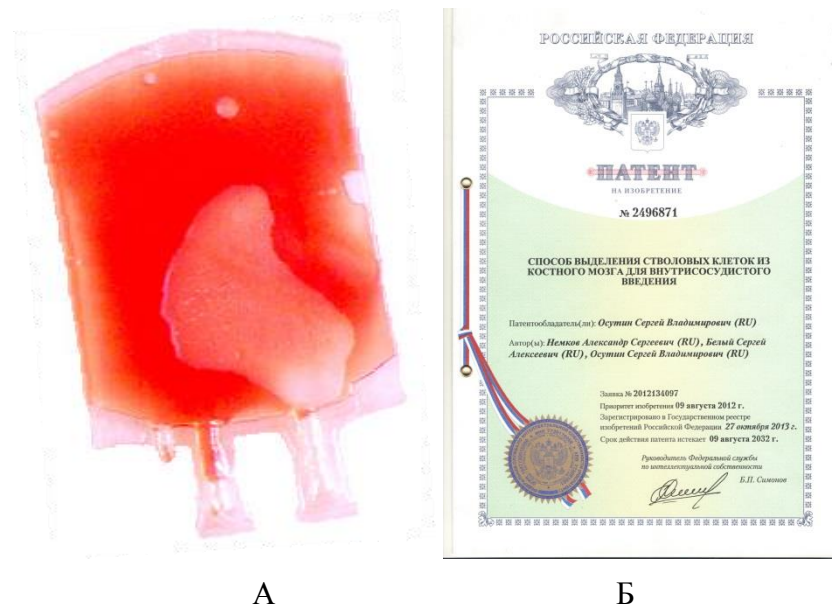
Рисунок 2 — Этап добавление ГЭК и герметизация системы в операционной

В основной мешок добавляли 6 % ГЭК до окончательной концентрации 1,5 % и выполняли первое центрифугирование со скоростью вращения ротора 1500 об/мин (700g) в течение 15 минут при комнатной температуре. Данный режим центрифугирования позволяет получить четкое разделение на слои полученный образец костного мозга и максимальный выход клеток с маркером CD34+. С помощью плазмоекстрактора слой ядросодержащих клеток костного мозга и прилегающие к нему минимальная часть эритроцитов и плазмы переводились в дополнительный контейнер и для получения необходимого объема материала для интракоронарного введения (60 мл) выполнялось второе центрифугирование со скоростью вращения ротора 2000об/мин(900g) (рисунок 3).



Рисунок 3 — Этапы получения АМФКМ (пояснения в тексте)

Из контейнера, в котором находилась АМФКМ, забирались пробы для оценки клеточного состава и жизнеспособности трансплантата. После этого магистраль контейнера запаивалась, и он транспортировался в операционную для использования. На всех этапах выделения АМФКМ сохранялась целостность (стерильность) используемой системы «TERUFLEX 450/400» (Terumo). На приведенный выше способ получения АМФКМ получен патент № 2496871 от 27.10.2013 г. (рисунок 4) (приложение А).



А — изолированный контейнер для хранения крови с АМФКМ перед интракоронарным введением; Б — патент № 2496871 от 27.10.2013 г. «Способ выделения стволовых клеток из костного мозга для внутрисосудистого введения».

Рисунок 4 — Окончательный вид мононуклеарной фракции костного мозга в герметичном гематологическом контейнере для интракоронарного введения

Интракоронарная доставка клеток через катетер, выполнялась следующим способом. После пункции лучевой (бедренной) артерии, выполнялась селективная катетеризация левой коронарной артерии и в нее со скоростью 10 мл в минуту вводили 40 мл АМФКМ. В правую коронарную артерию вводили 20 мл клеточного материала (патент № 2250772 от 27 апреля 2005 г.; приложение В). Перед введением в коронарные артерии АМФКМ пропускали через фильтр с размерами пор 200 мкм. Описанные выше способы получения и введения

клеточного материала получили название «трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ».

Разработанный способ получения клеточного материала для интракоронарного введения (патент № 2496871 от 27.10.2013 г.) значительно отличается от широко используемой методики получения АМФКМ на градиенте плотности «Ficoll» (стандартная). Первое отличие. В нашем способе (с использованием ГЭК) все этапы получения АМФКМ проводятся в закрытой системе строенных гематологических контейнеров. Это не требует специфических лабораторных условий стерильности, которые могут быть выполнены только в условиях высокоспециализированных клеточных НИИ (уровень лабораторной безопасности — 2–3). Поэтому после забора костного мозга у больного в операционной получение АМФКМ с использованием градиента плотности ГЭК может быть выполнено в обычном медицинском кабинете, в котором установлена центрифуга. При использовании же стандартной методики «Ficoll», полученный материал необходимо транспортировать в специализированные лаборатории, где существуют специальные условия для получения АМФКМ. Из первого отличия следует второе. Время, от момента забора материала у пациента до его введения в коронарные артерии при использовании ГЭК, составляет в среднем 90 минут. При стандартном способе получения клеточного материала с помощью «Ficoll» это время увеличивается до 8–24 и даже более часов. В многочисленных исследованиях с использованием клеточного материала показано увеличение маркеров повреждения клеток при увеличении времени их хранения в обычных условиях. Так процессы апоптоза из-за потери клеточно-клеточных и клеточно-матриксных контактов (анойкис) отмечаются уже через три часа нахождения культуры клеток вне организма пациента. Также при длительном хранении нарушаются метаболические и энергетические процессы в клетках [57, 170, 377, 387]. Поэтому нам представляется принципиально важным минимизировать время нахождения клеток вне организма больного для сохранения их максимальных потенциалов. Третье отличие — стандартный способ выделения с помощью «Ficoll» изначально использовался для подготовки материала для лабораторных исследований, т. е. для небольших объемов крови (10 мл). Поэтому

получение АМФКМ из больших объемов костного мозга (100 мл и более) технически сложнее, длительнее и требует значительного опыта работы оператора. Так как «Ficoll» является токсичным продуктом, после основного этапа выделения АМФКМ, проводится 2–3 цикла отмывания полученной клеточной суспензии от данного препарата. Это также приводит к потере и дополнительному повреждению клеток, удлиняет процедуру их получения [93, 94, 126, 132, 387, 400, 404, 443, 455, 459, 481]. Способ с использованием ГЭК наиболее эффективно работает при большом объеме полученного костного мозга (50 мл и более), не требует дополнительного отмывания и легко стандартизируется. Очевидно, что чем больше получено костного мозга, тем будет больше клеточность конечного продукта (АМФКМ). При анализе абсолютного количества клеток АМФКМ было показано, что их применение оказывало значимое влияние на размер инфаркта (в среднем – 4,3 %, $p = 0,005$) и ФВ ЛЖ (в среднем +4,7 %, $p = 0,0001$), если использовались дозы не менее чем 10^8 мононуклеарных клеток на введение. При меньшем количестве введенных клеток не было выявлено значимого влияния лечения на размер инфаркта и ФВ ЛЖ [177]. При выполнении клеточных методов нашим пациентам с использованием АМФКМ доза вводимых мононуклеарных клеток костного мозга всегда была не ниже показателя 10^8 . Жизнеспособность клеток АМФКМ всегда была не ниже 94 % [14, 51, 52, 53, 63]. Средние показатели клеточности АМФКМ при использовании разработанного способа представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Средние показатели клеточности АМФКМ

Ядродержащие клетки ($10^8/60$ мл)	Мононуклеарные клетки ($10^8/60$ мл)	CD 34+ (%)	CD 133+ (%)	Жизнеспособность (%)
$12,5 \pm 7,3^*$	$3,3 \pm 1,9^*$	$1,2 \pm 0,8^{**}$	$0,54 \pm 0,5^{**}$	$96 \pm 2^{***}$
Примечание — * — ср. знач \pm St. Dev./интервал; ** — % от мононуклеарных клеток; *** — % живых клеток от количества ядродержащих клеток.				

Среднее абсолютное число CD34+ клеток костного мозга на введение было $4 \pm 1 \cdot 10^6/60$ мл. Среднее абсолютное число CD133+ клеток костного мозга на введение было $2 \pm 6 \cdot 10^6/60$ мл. Клеточный состав АМФКМ оценивался методом проточной цитофлюориметрии. Определялось количество ядросодержащих, мононуклеарных клеток костного мозга в абсолютных величинах, клетки с маркерами CD34+ и CD133+ в процентном выражении от ядросодержащих клеток. Жизнеспособность клеток оценивалась молекулярными методами с использованием 7-азоамедина (7ADD). Разработанный способ с использованием ГЭК не требует специфических условий и дорогостоящего оборудования для выделения АМФКМ, не требует использования токсических веществ и позволяет быстро получить достаточное количество клеток АМФКМ для интракоронарного введения в ЛПУ с базовым медицинским оборудованием.

В разработанном методе мы не использовали способ введения «stop–flow», когда весь клеточный материал вводится в инфаркт-связанную артерию в момент ее временной окклюзии. Множество экспериментальных и клинических исследований доказало, что процессы постинфарктного ремоделирования охватывают все сердце, в том числе и зоны миокарда, которые непосредственно не были повреждены ишемическим инсультом (так называемый «remout myocardium») [100, 150, 156, 160, 163, 179, 231, 232, 242, 416, 439, 453, 574, 615]. Именно эти зоны миокарда испытывают основную нагрузку по поддержке адекватной гемодинамической работы сердца в новых условиях и подвергаются выраженному неблагоприятному воздействию провоспалительных медиаторов в процессе постинфарктного ремоделирования [160, 163, 231, 232, 344, 463, 472, 496, 503, 579]. Однако возможность уменьшить объем постинфарктного рубца за счет периинфарктной зоны также не должна исключаться из внимания [201, 314, 335, 393, 412, 441, 611]. Поэтому мы использовали разработанный нами способ интракоронарного введения АМФКМ в ствол левой и правой коронарных артерий (в англоязычной литературе такое введение получило название «widespread myocardial delivery») для воздействия на левый желудочек в целом [14, 51, 52, 53, 63, 158, 506, 507, 537, 601, 602]. Стандартный «stop–flow» способ был предложен в начале 2000 г., когда основным механизмом действия стволовых клеток

АМФКМ предполагалась их трансдифференцировка в кардиомиоциты [108]. Однако в течение двух десятилетий исследований было показано, что это является одним из механизмов действия клеточной терапии. Сейчас большое внимание уделяется кардиопротективному действию клеток АМФКМ на сердце через эндо-пара-интракринные и межклеточные взаимодействия [154, 201, 247, 273, 314, 471, 534, 611]. Поэтому введение АМФКМ в инфаркт-связанную артерию с использованием «stop-flow»-методики имеет исторический интерес и на настоящем этапе развития клеточных методов не должно применяться в клинической практике [318].

3.2 Оценка эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга в комплексном лечении пациентов I группы с рефрактерной стенокардией

В подгруппу лечения вошло 135 человек с диагнозом стенокардия напряжения 2–4 фк. В подгруппу сравнения — 44 пациента.

Через 12 и 24 месяцев в подгруппе лечения отмечалось статистически значимое снижение функционального класса стенокардии, чего не произошло в подгруппе сравнения. Указанные изменения представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Динамика клинического состояния у пациентов с ИБС. Стенокардией напряжения 2–4 фк. (группа 1) через 12 и 24 месяцев

Динамика функционального класса стенокардии напряжения								
год	подгруппа лечения (n = 135)				подгруппа сравнения (n = 44)			
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	
0	3	(2–4)	p < 0,001	0–1	0,001	3	(2–4)	<i>p < 0,24</i>
1	2	(0–3)		1–2	0,763	3	(1–4)	
2	2	(1–4)		0–2	0,004	2	(1–4)	

Статистически значимые различия в выраженности симптомов стенокардии напряжения были выявлены между пациентами подгруппы лечения и подгруппы сравнения ($p < 0,001$) через 12 месяцев. Исходно у пациентов подгруппы лечения было 23 ± 4 эпизода стенокардии в месяц, у пациентов подгруппы сравнения — 22 ± 3 . Частота приступов стенокардии значительно снизилась в подгруппе лечения до 6 ± 2 эпизода через 12 месяцев и практически не изменилась в подгруппе сравнения 20 ± 3 эпизода. У пациентов с интракоронарным введением клеток АМФКМ наблюдалось статистически значимое уменьшение болевого синдрома на 17 ± 5 эпизодов через 12 месяцев. Это сопровождалось статистически значимым уменьшением таблеток нитроглицерина с 56 до 16 через 12 месяцев. В подгруппе сравнения положительной динамики в указанном показателе не отмечалось. Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Динамика клинического состояния у пациентов группы I через 12 наблюдения

Динамика потребления нитроглицерина в месяц (табл.)						
год	подгруппа лечения ($n = 135$)			подгруппа сравнения ($n = 44$)		
	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)
0	56	(3–336)	0,025	30	(3–198)	0,876
1	16	(1–321)		30	(4–283)	

В таблице 14 представлена динамика переносимости физических нагрузок у пациентов группы I.

Таблица 14 — Динамика показателей тредмил-теста в группе I

Динамика показателей нагрузочного теста (Mets)						
год	подгруппа лечения ($n = 64$)			подгруппа сравнения ($n = 23$)		
	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)
0	4,5	(3–10)	0,116	4	(2–7)	0,676
1	7	(4,7–7,2)		4,5	(2–6,8)	

Анализ нарушений ритма в подгруппе пациентов после интракоронарного применения клеток АМФКМ не выявил статистически значимых изменений, как с исходными данными, так и с подгруппой сравнения. В подгруппе лечения эпизоды ишемии статистически значимо уменьшилась до нуля ($p = 0,012$) через 12 месяцев. Данные показатели представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Исходные и через 12 месяцев наблюдения медианы данных суточного мониторирования ЭКГ пациентов группы I

Параметры суточного монитора ЭКГ	Подгруппа лечения (n = 76)		p**	Подгруппа сравнения (n = 36)		p**
	исходно	через 1 год		исходно	через 1 год	
Желудочковые экстрасистолы*	88 (58–3141)	71 (47–7812)	0,223	69 (54–1876)	32 (53–3199)	0,783
Наджелудочковые экстрасистолы*	112 (64– 11762)	107 (62–4469)	0,676	132 (89–5367)	123 (78–4516)	0,756
Желудочковая тахикардия*	0 (0–1)	0 (0–5)	0,477	0 (0–18)	0 (0–1)	0,698
Время ишемии (минуты)*	5 (1–118)	0 (0–15)	0,012	0 (0–51)	0 (0–15)	0,643
Примечание — * — Me ± межквартильный интервал/(min-max); ** — критерий Вилкоксона.						

С помощью ОФЭКТ миокарда с технетрилом оценивался дефект перфузии миокарда менее 60 % от общей площади ЛЖ выраженный в процентах, который статистически значимо уменьшился с 18,3 % до 11 % ($p < 0,05$) в течение 12 месяцев наблюдения. Изменения указанного показателя представлены на рисунке 5.

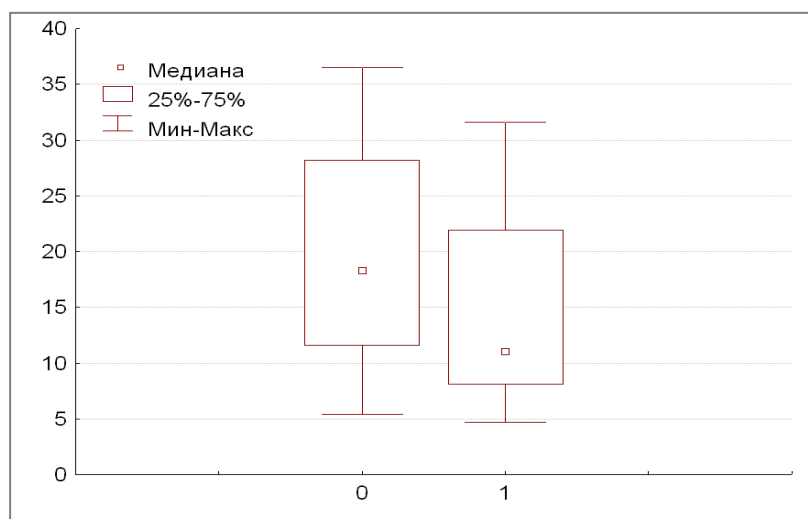


Рисунок 5 — Динамика перфузии миокарда с технетрилом в подгруппе лечения ($n = 42$) через 12 месяцев наблюдения

В течение 3 лет наблюдения за пациентами подгруппы лечения дефект перфузии миокарда был меньше исходного. На четвертом году наблюдения отмечалось увеличение этого показателя по отношению к исходному значению +2,5 % ($p 0,546$). Динамика указанных показателей представлена в таблице 16.

Таблица 16 — Динамика дефекта перфузии миокарда по данным ОФЭКТ через 12, 24, 36 и 48 месяцев наблюдения

Сроки наблюдения (месяцы)	Общий дефект перфузии миокарда исходно %	Общий дефект перфузии миокарда в динамике %	p^{**}
12	18,3 (12,8–28,2)*	11 (8–22)	0,05
24	18,3 (12,8–28,2)*	13,3 (9,1–25,3)	0,07
36	18,3 (12,8–28,2)*	16,2 (8,3–29,2)	0,25
48	18,3 (12,8–28,2)*	20,8 (10,8–28,8)	0,65
Примечание — * — $Me \pm$ межквартильный интервал/(min-max); ** — критерий Вилкоксона.			

Оценка качества жизни больных группы I была выполнена с использованием опросника SF-36. Исходные показатели качества жизни больных подгруппы лечения и подгруппы сравнения представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Исходные показатели качества жизни пациентов из группы I

Шкалы	Подгруппа лечения (n = 135)		Подгруппа сравнения (n = 44)		p*
	медиана	интервал	медиана	интервал	
PF	35	(12–83)	45	(13–87)	0,174
RP	0	(0–52)	0	(0–78)	0,326
BP	31	(11–84)	40	(12–87)	0,047
GH	40	(13–75)	45	(14–76)	0,295
VT	40	(15–77)	45	(13–79)	0,322
SF	45	(11–94)	48	(13–92)	0,527
RE	33	(10–94)	33	(11–91)	0,433
MN	50	(21–78)	55	(23–88)	0,737

Примечание — * — U-критерий Манна — Уитни.

Исходно только по шкале интенсивности боли имеется статистически значимое отличие между изучаемыми подгруппами, следовательно болевой синдром беспокоит пациентов подгруппы лечения сильнее. При наблюдении за больными из подгруппы лечения в течение двух лет произошло статистически значимое улучшение по всем четырем шкалам «физического здоровья». Из четырех шкал «психического здоровья» увеличились социальное функционирование и жизненная активность. В подгруппе сравнения статистически значимо изменился только один показатель физического здоровья (таблица 18).

Таблица 18 — Динамика качества жизни у больных группы I исходно, через 1 и 2 года

Год	Подгруппа лечения (n = 135)				Подгруппа сравнения (n = 44)				
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
Физическое функционирование (PF) баллы									
0	35	(12–83)	p < 0,009	0–1	0,003	45	(13–87)	p < 0,27	—
1	60	(31–92)		1–2	0,32	45	(14–91)		
2	68	(18–96)		0–2	0,032	50	(12–86)		

Продолжение таблицы 18

Год	Подгруппа лечения (n = 135)				Подгруппа сравнения (n = 44)					
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)		
Ролевое функционирование, обусловленное физическим компонентом (RP) баллы										
0	0	(0–52)	p < 0,003	0–1	0,006	0	(0–78)	p < 0,047	0–1	0,335
1	25	(8–64)		1–2	0,798	0	(0–72)		1–2	0,077
2	50	(15–86)		0–2	0,001	75	(21–78)		0–2	0,041
Показатель интенсивности боли (BP) баллы										
0	31	(11–84)	p < 0,005	0–1	0,002	40	(12–87)	p < 0,539	—	
1	62	(30–82)		1–2	0,2	50	(25–92)			
2	44	(12–92)		0–2	0,003	55	(21–80)			
Общее здоровье (GH) баллы										
0	40	(13–75)	p < 0,008	0–1	0,023	45	(14–76)	p < 0,374	—	
1	52	(14–93)		1–2	0,25	50	(12–70)			
2	60	(18–89)		0–2	0,003	50	(13–79)			
Жизненная активность (VT) баллы										
0	40	(15–77)	p < 0,007	0–1	0,002	45	(13–79)	p < 0,763	—	
1	60	(34–83)		1–2	0,23	45	(16–72)			
2	52	(21–81)		0–2	0,007	50	(14–76)			
Социальное функционирование (SF) баллы										
0	45	(11–94)	p < 0,042	0–1	0,032	48	(13–92)	p < 0,727	—	
1	61	(32–96)		1–2	0,674	61	(18–88)			
2	68	(40–100)		0–2	0,023	70	(12–84)			

Опросник SF-36 содержит общий вопрос: «Как бы Вы в целом оценили свое здоровье год назад и сейчас?». Ответы на него представлены в таблице 19.

117 (86 %) из 135 больных из подгруппы лечения отметили улучшение своего самочувствия в течение 12 месяцев наблюдения. В подгруппе сравнения таких пациентов было статистически значимо меньше — 10 (23 %) из 44.

Летальность в подгруппе лечения и подгруппе сравнения составила в течение 5 лет наблюдения 7 и 8 % соответственно. Данные показатели лучше, чем данные зарубежных авторов, которые наблюдали группы больных ИБС без возможности выполнения реваскуляризации.

Таблица 19 — Оценка общего состояния здоровья больных исследуемых групп

Варианты ответов	Подгруппа лечения (n = 135)	Подгруппа сравнения (n = 44)	p*
Значительно лучше, чем год назад**	45 (32 %)	3 (5 %)	0,05
Несколько лучше, чем год назад**	72 (54 %)	7 (18 %)	0,04
Примерно такое же, как год назад**	18 (14 %)	14 (34 %)	0,365
Несколько хуже, чем год назад**	0 (0 %)	17 (38 %)	0,001
Гораздо хуже, чем год назад**	0 (0 %)	3 (5 %)	0,543

Примечание — * — Точный критерий Фишера. ** — n %.

В наших подгруппах доля таких больных была только 40 %. Оставшиеся 60 % были пациенты, у которых в анамнезе была операция АКШ и рецидив стенокардии из-за окклюзии части шунтов. Это с одной стороны еще раз подчеркивает важность реваскуляризации (даже неполной) для улучшения выживаемости пациентов с ИБС. С другой — улучшение качества жизни этой категории пациентов становится основной целью их лечения. На рисунке 6 представлены графики выживаемости пациентов из подгруппы лечения и подгруппы сравнения в течение 5 лет наблюдения.

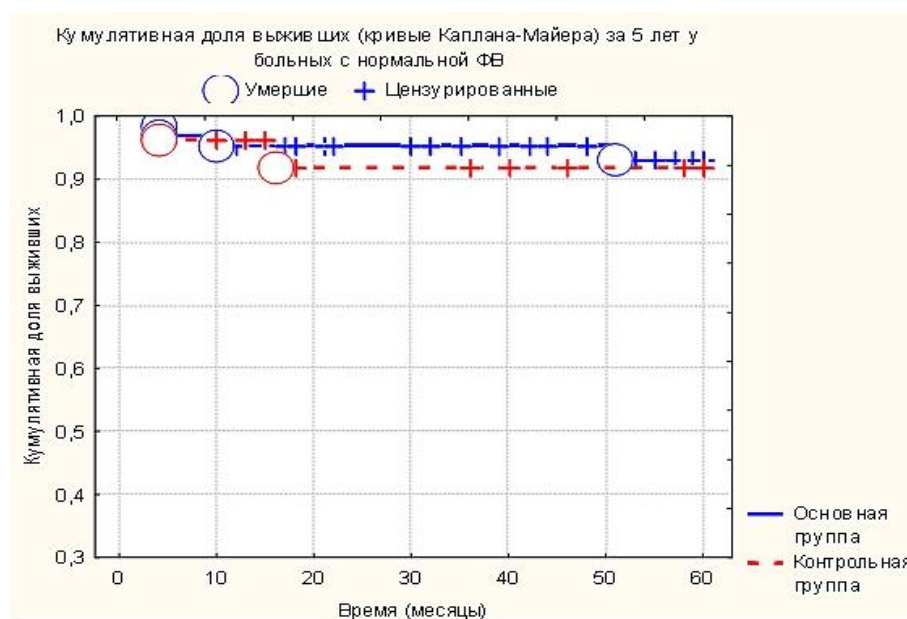


Рисунок 6 — Кумулятивная доля выживших (кривые Каплана — Майера) за пять лет наблюдения группы I

3.2.1 Обсуждение полученных результатов

В исследование эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ в комплексном лечении больных с рефрактерной стенокардией было включено 179 человек. Это дает возможность сделать выводы относительно выполнимости, безопасности и эффективности интракоронарного введения АМФКМ у пациентов, которым традиционные методы реваскуляризации (АКШ, ЧКВ) выполнить невозможно или они уже были выполнены ранее. Интракоронарное введение АМФКМ было связано со значительным снижением эпизодов стенокардии, количества потребляемого нитроглицерина, значительным улучшением толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с рефрактерной стенокардией. Указанные положительные эффекты лечения привели к значимому снижению функционального класса стенокардии напряжения по CSS у этой тяжелой категории больных. Интересно отметить, что при исходно равным по тяжести состояниям, в группе сравнения не было получено какого-либо улучшения в течение 12 месяцев наблюдения. С одной стороны это показывает, что у пациентов с рефрактерной стенокардией исходно идет максимальная антиангинальная терапия и возможности ее в облегчении симптомов уже исчерпаны. А с другой стороны, подчеркивает положительный эффект интракоронарного введения АМФКМ как вариант монотерапии.

ОФЭКТ является важным методом визуализации в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Через 12 месяцев после применения АМФКМ было отмечено достоверное уменьшение дефекта перфузии с 18,3 до 11 % ($p < 0,05$). Все больше доказательств, свидетельствуют о том, что повреждение микроциркуляции в ишемическом миокарде происходит постепенно и усугубляет нарушение кровоснабжения через стенозированные (окклюзированные) эпикардальные сосуды. Вмешательства, которые защищают или восстанавливают микрососудистую целостность, могут улучшить перфузию даже без воздействия на макрососудистую циркуляцию [21, 84, 241, 269, 291, 302,

391, 504, 533, 534, 535, 536, 550, 561, 582, 606]. Данные доклинических моделей показывают, что клетки АМФКМ восстанавливают микроциркуляцию, увеличивают плотность капилляров и улучшают перфузию миокарда, несмотря на хроническую окклюзию эпикардального сосуда [107, 307, 316, 327, 605]. Показано влияние клеток АМФКМ на процессы ангиогенеза и развитие коллатерального кровотока в системе эпикардальных коронарных сосудов [302, 322, 391, 424, 504, 534, 535, 536, 550, 561]. Что касается механизма действия, вопрос заключается в том, участвуют ли клетки в образовании новых сосудов или индуцируют неоваскуляризацию в ткани посредством паракринных эффектов. Опубликованные данные поддерживают оба механизма. Наиболее интересными среди них являются доказательства того, что ЭКП (CD34+, CD133+) имеют фенотип, который в принципе определяет их способность к неоваскуляризации с помощью обоих механизмов [114, 146, 154, 172, 174, 248, 273, 283, 314, 317, 327, 427, 543]. Улучшение кровоснабжения миокарда после однократного интракоронарного введения в группе лечения сохранялось в течение 3 лет наблюдения. Незначительное ухудшение кровоснабжения миокарда ЛЖ было отмечено на 4 год наблюдения (+2,5 %, $p = 0,5$). Конечно, представляется маловероятным, что однократное введение клеток АМФКМ обратит вспять процесс болезни, который прогрессировал в течение десятилетий. Необходимость повторных введений клеток АМФКМ активно обсуждается мировым научным сообществом уже несколько лет [116, 208, 514, 525, 555, 588], и следующее клиническое наблюдение подтверждает правильность этой идеи.

Больной В. 62 лет, перенес в 2000 г. операцию АКШ (ЛВГА на ПМЖА и аутовенозный шунт на ПКА). В течение 5 лет стенокардия не беспокоила, качество жизни было хорошее. В 2005 г. обратился в нашу клинику с жалобами на рецидив стенокардитического синдрома при физической нагрузке. Обследован. Клинико-биохимические показатели в пределах нормы. По данным ЭХОКГ камеры сердца не расширены, зон нарушения сократимости ЛЖ не выявлено, клапаны состоятельны, ФВ ЛЖ — 62 %.

Тредмил-тест показал значительное снижение толерантности к физической нагрузке. При нагрузке 50 Вт и максимальной ЧСС 98 в минуту возник типичный

приступ болей за грудиной и депрессия 1,5 мм в отведениях II, III, aVF. В восстановительном периоде нормализация сегмента ST в течение 6 минут.

Была выполнена коронарография, по результатам которой выявлено: окклюзия ПМЖА, ПКА, ОА небольшого диаметра. Шунт ЛВГА на ПМЖА проходим без нарушения кровотока по нему, аутовенозный шунт на ПКА не функционирует.

Пациенту была выполнена ОФЭКТ миокарда с технетрилом в покое. Общий дефект перфузии миокарда ниже 60 % от общей площади полярной карты ЛЖ составил 18,4 %.

Несмотря на адекватную медикаментозную терапию, переносимость физических нагрузок была заметно снижена. Пациенту было предложено для увеличения кровоснабжения сердца выполнить интракоронарное введение АМФКМ, на которое он дал информированное согласие.

Через 12 месяцев после лечения было отмечено значительное улучшение самочувствия. Тредмил-тест показал увеличение толерантности к физической нагрузке. При нагрузке 100 ватт и максимальной ЧСС 122 в минуту ишемических изменений на ЭКГ и жалоб на боли в грудной клетке выявлено не было. Восстановительный период без особенностей.

По данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом общий дефект перфузии миокарда ниже 60 % уменьшился до 8,7 %.

Через 24 месяца после лечения сохранялось хорошее качество жизни. Тредмил-тест показал толерантности к физической нагрузке 100 Вт (максимальное ЧСС — 128 в минуту) без ишемических изменений на ЭКГ и жалоб на боли в грудной клетке.

По данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом общий дефект перфузии миокарда ниже 60 % уменьшился до 6,1 %.

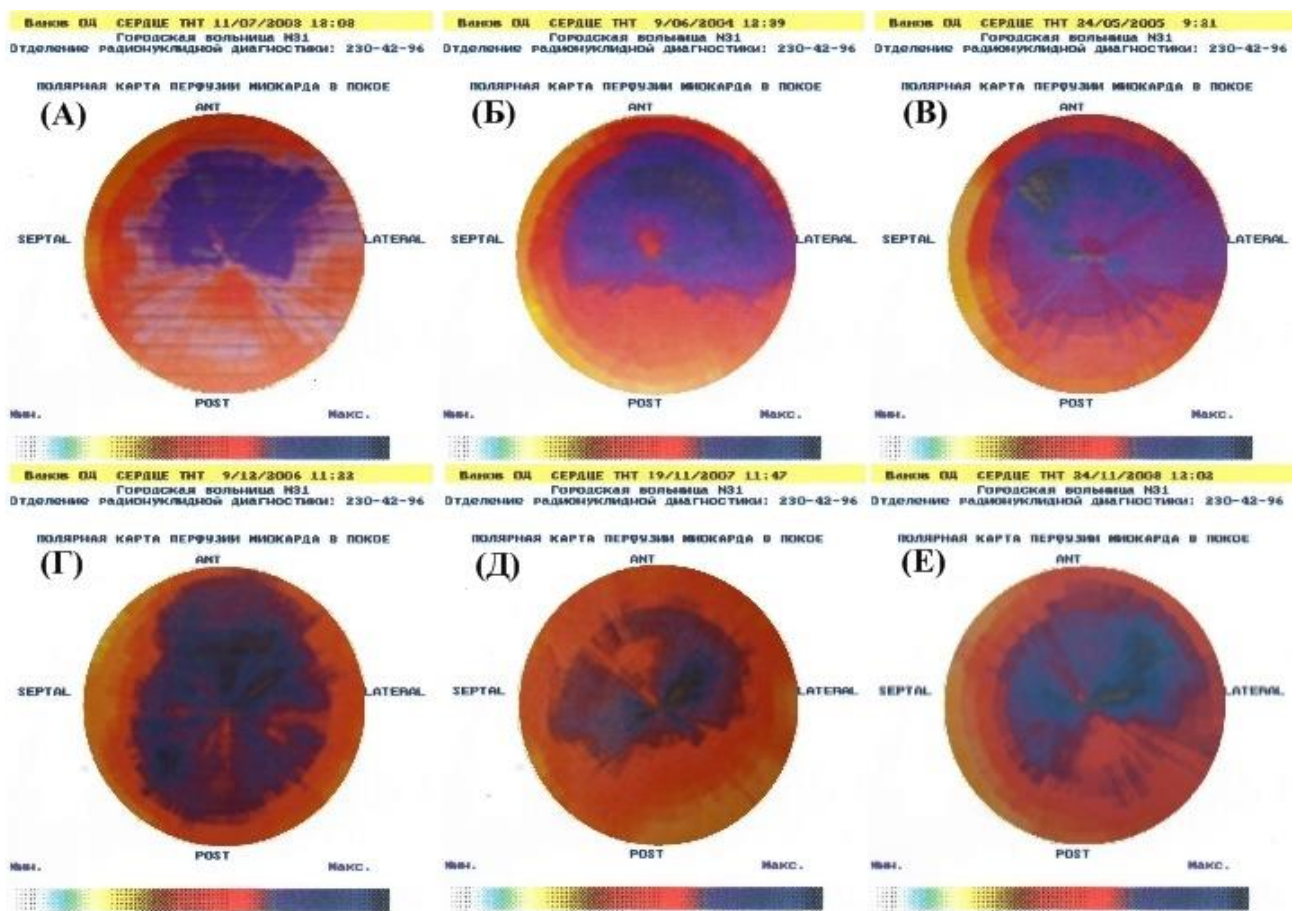
Через 36 месяцев после лечения сохранялось стабильно хорошее состояние. Тредмил-тест показал толерантности к физической нагрузке 100 Вт (максимальное ЧСС — 120 в минуту) без ишемических изменений на ЭКГ и жалоб на боли в грудной клетке.

По данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом общий дефект перфузии миокарда ниже 60 % уменьшился до 6,0 %.

Через 60 месяцев после лечения вновь стала беспокоить стенокардия напряжения на уровне 3 ФК. Толерантность к нагрузкам снизилась до 50 Вт.

По данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом общий дефект перфузии миокарда ниже 60 % увеличился до 16 %.

Динамика показателей ОФЭКТ в течение 5 лет наблюдения представлена на рисунке 7.

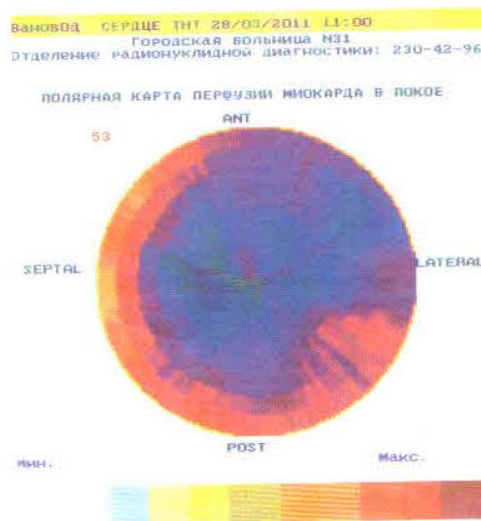


Общий дефект перфузии миокарда ниже 60 % от общей площади полярной карты ЛЖ (%):

- А — полярная карта до трансплантации АМФКМ (2005 г),
дефект перфузии ниже 60 % — 18,4 % (50 Вт); Б — через 1 год — 8,7 % (100 Вт);
- В — через 2 года — 6,1 % (100 Вт); Г — через 3 года — 6,0 % (100 Вт);
- Д — через 4 года — 14,0 % (50 Вт); Е — через 5 лет — 16 % (50 Вт).

Рисунок 7 — Изменение перфузии миокарда ЛЖ у больного В.
по данным ОФЭКТ в течение 5 лет наблюдения

Таким образом, в течение 3 лет после клеточной терапии АМФКМ качество жизни у пациента было хорошее, жалоб при нагрузке не было. Однако к четвертому-пятому году наблюдения вновь появились стенокардитические жалобы, снизилась толерантность к физическим нагрузкам. На пятом году наблюдения больному было предложено выполнить повторное интракоронарное введение АМФКМ. Через 12 месяцев вновь было отмечено значительное улучшение толерантности к физической нагрузке. Данные ОФЭКТ представлены на рисунке 8.



Общий дефект перфузии миокарда ниже 60 %
от общей площади полярной карты ЛЖ (%) 6,8 %.

Рисунок 8 — ОФЭКТ миокарда с технетрилом пациента В. после повторного интракоронарного введения АМФКМ, 6-й год наблюдения

Это наблюдение демонстрирует эффективность повторного интракоронарного введения АМФКМ для лечения пациентов рефрактерной (рецидивной) стенокардией без показаний к методам прямой реваскуляризации.

У пациентов группы лечения не наблюдалось повышения сердечных и иных ферментов (тропонин I, КФК-МВ, АЛТ, АСТ, креатинин), острых коронарных синдромов, каких-либо нарушений ритма сердца или летальных случаев непосредственно связанных с процедурой интракоронарного введения. Анализ нарушений ритма в подгруппе лечения через 12 месяцев после применения клеток

АМФКМ не выявил достоверных изменений, как с исходными данными, так и с подгруппой сравнения.

Подготовка больного ИБС к лечению с применением аутологичных клеточных методов — очень важный вопрос, которому практически не уделяется какого-либо внимания. Костный мозг в первую очередь центральный орган иммунной системы и быстро реагирует на провоспалительные стимулы, которые появляются или существуют в организме. Поэтому необходимо корректировать сопутствующие состояния, которые поддерживают или запускают такие стимулы. Например, гиперлипидемия вызывает пролиферацию стволовых клеток костного мозга и дифференцировку их в моноцитарную линию с выраженной провоспалительной направленностью. Введение мононуклеарной фракции из такого костного мозга в лучшем случае не приведет к какому-либо положительному эффекту, в худшем варианте — может быть даже вредным. Следовательно, если продолжить разговор о гиперлипидемии, необходимо провести коррекцию образа жизни (питание, физическая активность) и назначить адекватную дозу статинов, группа лекарств с положительным влиянием на костный мозг пациента с точки зрения аутологичных клеточных методов [419, 499]. И таких состояний достаточно много: гипертоническая болезнь, ожирение, курение, диабет и т. д. [65, 81, 82, 178, 211, 228, 252, 281, 289, 312, 333, 355, 440, 510, 527]. Все они должны быть адекватно стабилизированы перед выполнением клеточной терапии. Уровни воспалительных маркеров в крови — СОЭ, количество лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, СРБ, фибриноген, должны быть в пределах нормальных значений. Пациенты, которым планируется применение АМФКМ, уже настолько измучены своим состоянием, что, достаточно быстро достигают полного взаимопонимания по коррекции факторов риска и образа жизни. Все они должны получать адекватную медикаментозную терапию не менее двух месяцев перед выполнением клеточных методов лечения.

Данные нашего исследования показали, что трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения клеток АМФКМ для лечения пациентов с рефрактерной стенокардией является безопасным и улучшает перфузию миокарда, стимулируя процессы неоваскулогенеза, ангиогенеза и

ангиогенеза. Это приводит к уменьшению болевого синдрома у пациентов, у которых исчерпан доступный в настоящее время терапевтический арсенал. Разработанный метод лечения этой группы пациентов на современном этапе может быть широко внедрен в работу практического здравоохранения.

Глава 4

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ТРЕХСОСУДИСТОГО НЕОККЛЮЗИОННОГО МЕТОДА
ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ
МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА**

**4.1 Оценка эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода
интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции
костного мозга в комплексном лечении пациентов II группы с ИБС.
Хронической сердечной недостаточностью II-IV фк.**

В подгруппу лечения вошло 100 человек с ведущим диагнозом ХСН II–IV фк.

В подгруппу сравнения было включено 22 пациента.

В подгруппе лечения через 12 и 24 месяцев после интракоронарного введения АМКМ отмечалось статистически значимое снижение функционального класса ХСН, но не в подгруппе сравнения (таблица 20).

Таблица 20 — Динамика клинического состояния больных ИБС. Хронической сердечной недостаточностью II–IV фк (группа II) через 12 и 24 месяцев

Динамика функционального класса ХСН								
год	подгруппа лечения (n = 100)				подгруппа сравнения (n = 22)			
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)		Me	интервал min-max	критерий Фридмана
0	3	(2–4)	p < 0,001	0–1	0,001	3	(2–4)	p < 0,28
1	2	(1–3)		1–2	0,753	3	(2–4)	
2	2	(1–3)		0–2	0,004	3	(2–4)	

Это сопровождалось статистически значимым увеличением дистанции пройденной пациентами за шесть минут (таблица 21). Дистанция, пройденная

больными после применения АМФКМ через 12 месяцев увеличилась на 79 метров ($p = 0,033$), через 24 месяца — на 120 метров ($p = 0,04$). В подгруппе сравнения статистически значимых изменений в указанных показателях отмечено не было.

Таблица 21 — Динамика показателей теста с 6-ти минутной ходьбой у пациентов группы II через 12 и 24 месяца

Динамика показателей теста с 6-ти минутной ходьбой (в метрах)						
год	подгруппа лечения (n = 100)			подгруппа сравнения (n = 22)		
	Me	интервал min-max	Критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	Критерий Вилкоксона, (p)
0	276	(80–385)	0,033	293	(68–383)	0,758
1	355	(74–426)		242	(80–361)	
2	396	(108–456)	0,04	240	(62–335)	0,99

В таблице 22 представлены показатели ЭхоКГ больных из подгруппы лечения, полученные при динамическом наблюдении.

Таблица 22 — Динамика данных ЭХОКГ у больных подгруппы лечения исходно, через 1 и 2 года наблюдения

Подгруппа лечения (n = 100)					
год	Динамика конечно-диастолического размера (мм)				
	медиана	интервал	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
0	66	(52–86)	p < 0,043	0–1	0,031
1	64	(51–82)		0–2	0,386
2	63	(50–76)		0–2	0,274
Динамика конечно-систолического размера (мм)					
0	53	(35–74)	p < 0,043	0–1	0,038
1	52	(34–72)		1–2	0,836
2	51	(32–66)		0–2	0,938
Динамика фракции выброса (%)					
0	40	(18–48)	p < 0,0049	0–1	0,009
1	44	(20–58)		1–2	0,333
2	45	(24–62)		0–2	0,0027

Продолжение таблицы 22

Подгруппа лечения ($n = 100$)					
год	Динамика давления в легочной артерии (мм рт. ст.)				
	медиана	интервал	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
0	40	(20–68)	$p < 0,0039$	0–1	0,013
1	30	(16–49)		1–2	0,34
2	25	(14–44)		0–2	0,03

У пациентов подгруппы лечения было выявлено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, основного показателя сократительной функции сердца, через 12 месяцев +4 % и +5 % через 24 месяца и снижение давления в легочной артерии с 40 до 30 мм рт. ст. и до 25 через 12 месяцев и 24 месяца соответственно. Отмечалось статистически значимое уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ в течение 12 месяцев наблюдения. Динамика данных ЭХОКГ у пациентов подгруппы сравнения представлена в таблице 23.

Таблица 23 — Показатели ЭХОКГ у больных подгруппы сравнения через 12 и 24 месяцев

Подгруппа сравнения ($n = 22$)					
Динамика конечно-диастолического размера (мм)					
год	медиана	интервал	критерий Вилкоксона, (p)		
0	62	(57–76)	0,936		
1	65	(58–77)			
2	66	(59–75)	0,674		
Динамика конечно-систолического размера (мм)					
0	49	(40–56)	0,891		
1	49	(42–58)			
2	50	(40–57)	0,983		
Динамика фракции выброса (%)					
0	40	(31–50)	0,472		
1	34	(31–50)			
2	34	(26–48)	0,341		

Продолжение таблицы 23

Подгруппа сравнения ($n = 22$)			
Динамика давления в легочной артерии (мм рт. ст.)			
0	37	(28–46)	0,648
1	42	(32–56)	
2	52	(40–64)	0,643

Отмечалось прогрессирующее повышение показателей патологического ремоделирования ЛЖ. Разница ФВ ЛЖ между подгруппами лечения и сравнения +10 % через 12 месяцев наблюдения была статистически значимой.

Нами проводилось изучение динамики качества жизни у больных подгруппы лечения через 1 и 2 года после интракоронарного введения АМКМ. Полученные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 — Динамика показателей качества жизни у больных подгруппы лечения через 1 и 2 года наблюдения

Год	Подгруппа лечения ($n = 100$)				
	медиана	интервал	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
Физическое функционирование (PF) баллы					
0	60	(12–82)	$p < 0,005$	0–1	0,3
1	55	(12–80)		1–2	0,048
2	70	(26–92)		0–2	0,039
Ролевое функционирование, обусловленное физическим компонентом (RP) баллы					
0	8	(5–42)	$p < 0,006$	0–1	0,012
1	50	(24–88)		1–2	0,253
2	25	(22–72)		0–2	0,214
Жизненная активность (VT) баллы					
0	55	(14–82)	$p < 0,0069$	0–1	0,018
1	60	(28–86)		1–2	0,06
2	70	(34–92)		0–2	0,052

Продолжение таблицы 24

Год	Подгруппа лечения ($n = 100$)				
	медиана	интервал	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
Социальное функционирование (SF) баллы					
0	75	(20–98)	$p < 0,036$	0–1	0,004
1	87,5	(22–98)		1–2	0,474
2	80	(44–96)		0–2	0,051

В подгруппе лечения статистически значимо улучшились два из четырех показателей «физического здоровья» - физическое функционирование и работоспособность и два из четырех показателей «психического здоровья» - жизненная активность и социальное функционирование.

В подгруппе применения клеток АМФКМ было проведено исследование качества жизни по Миннесотскому опроснику для пациентов с ХСН. Полученные данные представлены на рисунке 9.

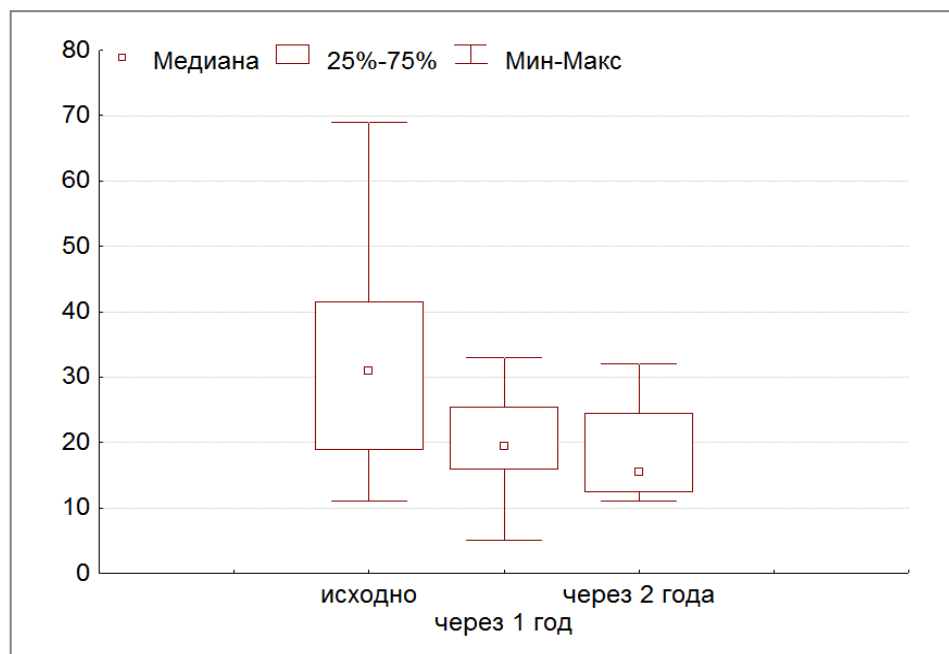


Рисунок 9 — Данные Миннесотского опросника у больных подгруппы лечения исходно, через 1 и 2 года

Исходная медиана показателя качества жизни у пациентов подгруппы лечения была равна 30. Отмечалось статистически значимое снижение показателя до 20 и 14.

15 пациентам из подгруппы лечения была выполнена ПЭТ с ФДГ. Учитывая, что меченная фтором глюкоза захватывается только жизнеспособными кардиомиоцитами, было интересно оценить динамику ее накопления в миокарде ЛЖ после интракоронарного введения АМФКМ. Исходное значение накопления РФП в каждом сегменте принимали за 100 %. Общее увеличение накопления ФДГ в миокарде левого желудочка составило +53 % ($p=0.0001$) от исходных показателей и представлено на рисунке 10.

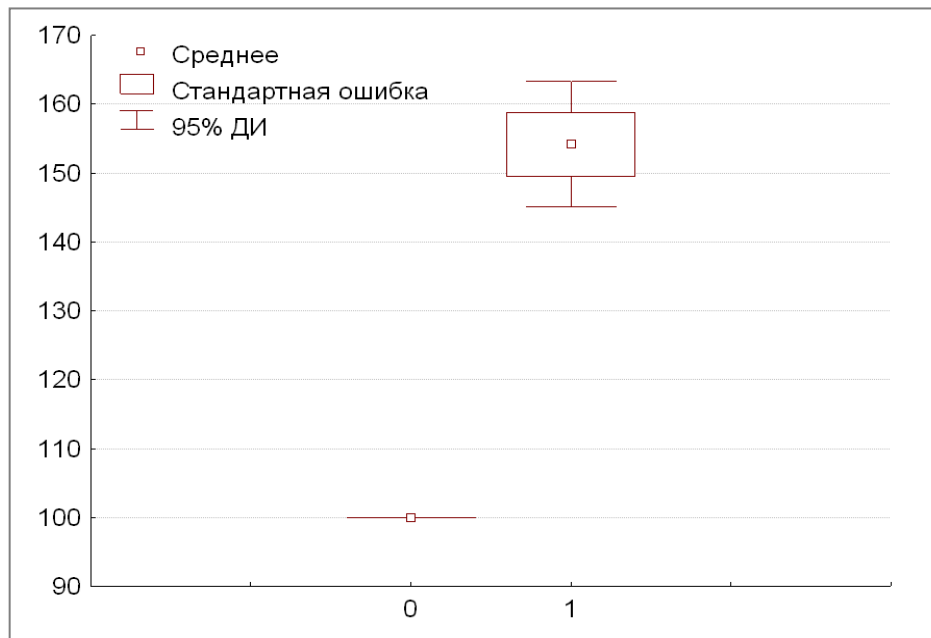
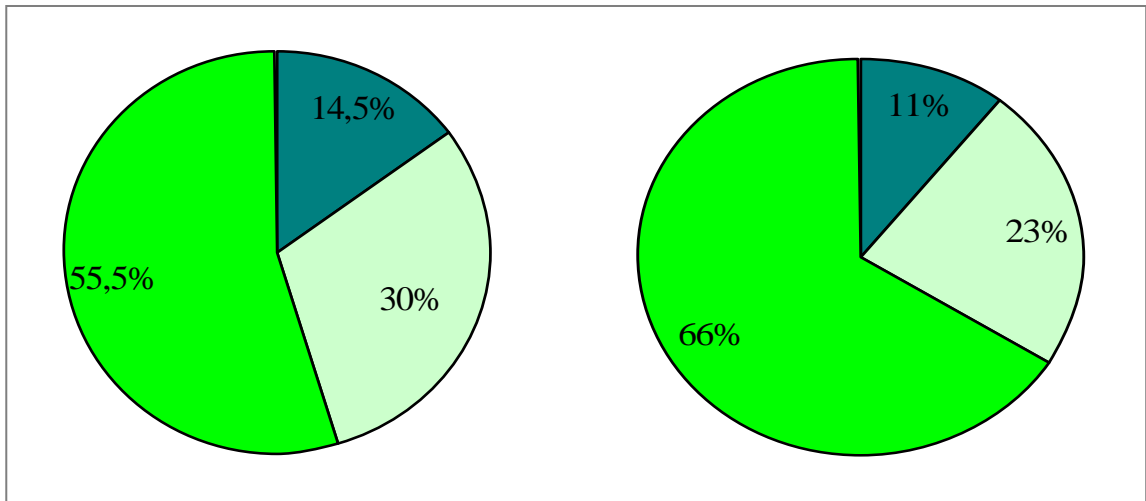


Рисунок 10 — Динамика накопления ФДГ в миокарде пациентов подгруппы лечения через 12 месяцев наблюдения

Мы провели посегментарный анализ миокарда ЛЖ до лечения и через 12 месяцев после у пациентов, которым выполнено ПЭТ. Исходно количество жизнеспособных сегментов ЛЖ составило 55,5 % от общей площади ЛЖ, поврежденных — 30 %, низжизнеспособных — 14,5 %. Через 12 месяцев после лечения количество жизнеспособных сегментов увеличилось до 66 % (+11,5 %), как за счет уменьшения количества поврежденных (–7 %), так и за счет уменьшения нежизнеспособных сегментов (–3,5 %). Данные представлены на рисунке 11.



■ — жизнеспособный миокард; ■ — поврежденный миокард; ■ — нежизнеспособный.

Рисунок 11 — Динамика метаболизма с ФДГ в группе лечения через 12 месяце

На рисунке 12 представлены показатели выживаемости пациентов группы II.

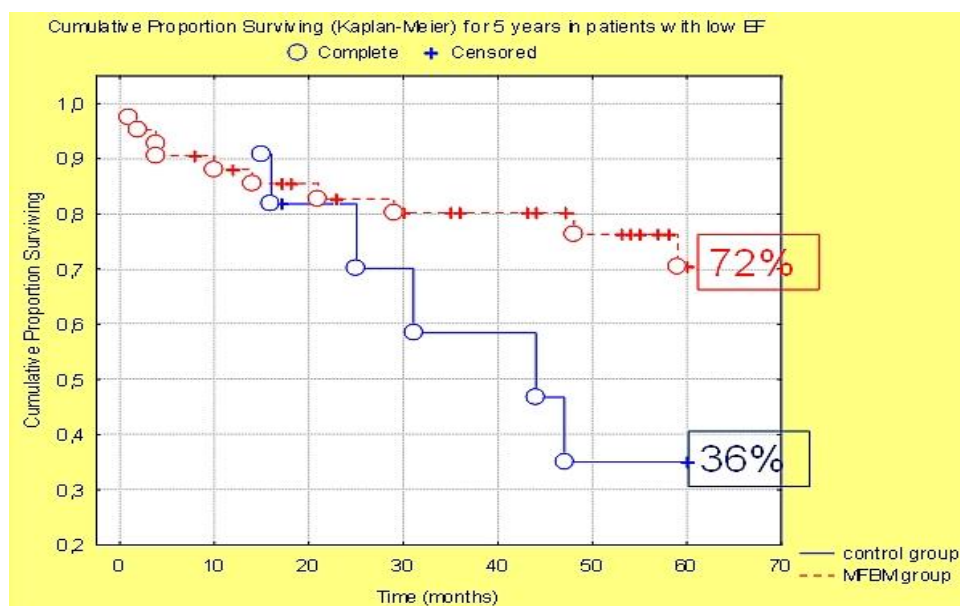


Рисунок 12 — Кумулятивная доля выживших (кривые Каплана — Майера) за 5 лет наблюдения

Отмечается статистически значимое ($p = 0,0331$, Log-Rank = 13,385) увеличение выживаемости пациентов после интракоронарного введения АМФКМ.

Хорошо известно, что при появлении симптомов ХСН и структурных изменений сердца показатели летальности резко увеличиваются в сравнении с пациентами, у которых нет таких изменений. Важно отметить, что 50 % пациентам из подгруппы лечения выполнялась плановая госпитализация для обследования и при необходимости коррекция медикаментозной терапии 1 раз в год, среднее время госпитализации 10 дней. Оставшиеся 50 % пациентов не требовали госпитализации, обследование было выполнено в амбулаторном режиме. В подгруппе лечения за время наблюдения (в среднем 2 года) случаев экстренной госпитализации зарегистрировано не было. В подгруппе сравнения более 80 % пациентов требовали экстренной госпитализации в течение года наблюдения, около 30 % требовали повторной госпитализации в течение этого же года. Поэтому внедрение методов, которые могут улучшить прогноз и качество жизни при ХСН трудно переоценить. Даже через десять лет наблюдения в нашем исследовании выживаемость пациентов подгруппы лечения после однократного интракоронарного введения АМФКМ оставалась в 2 раза выше (30 %) чем пациентов подгруппы сравнения (14 %).

4.1.1 Обсуждение полученных результатов

Основные выводы исследования эффективности однократного интракоронарного введения АМФКМ в течение срока наблюдения более 12 месяцев заключаются в следующем:

- значительное снижение смертности и повторной госпитализации, вызванной ухудшением течения ХСН;
- значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, снижение давления в легочной артерии;
- уменьшение симптомов ХСН, которые оценивались на основе изменения функционального класса по NYHA;
- повышение работоспособности и качества жизни.

Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ, который мы применяем с 2003 года, позволяет создать достаточное и гомогенное распределение клеточного материала в миокарде всех участков сердца [181, 227, 318, 495, 506, 507, 537, 601, 602]. Это чрезвычайно важно, так как процесс постинфарктного ремоделирования охватывает все сердце. Надо поддержать периинфарктную зону — это приведет к уменьшению зоны инфаркта и, следовательно, к уменьшению объема постинфарктного рубца. Но размер постинфарктного повреждения редко превышает 20–25 % массы миокарда ЛЖ. Таким образом, на оставшийся жизнеспособный миокард приходится 75–80 %. Естественно, необходимо его защитить, так как на него падает основная нагрузка и объемом, и давлением. Это приведет к снижению гибели кардиомиоцитов этой зоны, уменьшению интерстициального и реактивного фиброза, сохранению сократительного потенциала сердца и регрессу процессов постинфарктного ремоделирования. Бесспорно важен здесь и эффект первичного прохождения через поврежденный миокард, так как все клетки АМФКМ вводятся непосредственно в коронарные сосуды и сердце получает возможность первым экстрагировать необходимые клетки. По экспериментальным данным зарубежных авторов широкая интракоронарная инфузия («Widespread Myocardial Delivery») различных стволовых клеток благоприятно влияла на ФВ ЛЖ, предотвращала гибель и способствовала пролиферации кардиомиоцитов как непосредственно в периинфарктной зоне, так и в удаленном миокарде [181, 227, 318, 495, 506, 507, 537, 601, 602]. Напротив, интракоронарная инфузия клеток в инфаркт-связанную артерию не оказывала значительного влияния на ремоделирование миокарда в отдаленной зоне. Следовательно, глобальное интракоронарное введение клеток, нацеленное и на зону повреждения сердца и на жизнеспособный миокард, может стать эффективным подходом для предотвращения неблагоприятного ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Хорошо известный феномен накопления введенных клеток в нецелевых органах (селезенка, печень, легкие) у больных с ХСН имеет важные последствия. Так как при ХСН в каждом органе существует местный провоспалительный фон, нецелевое распределение введенных клеток АМФКМ приводит к противовоспалительному, репаративному

и органопротективному действиям в месте нахождения трансплантированных клеток. При этом естественно снижает вклад конкретного органа в общий воспалительный фон организма.

Наше исследование демонстрирует снижение смертности после интракоронарного введения клеток АМФКМ. Причина этого может быть двоякой. Уменьшение систолической дисфункции сердца и снижение жизнеугрожающих сердечных аритмий. Улучшение сократительной функции после клеточной терапии может быть связано с многочисленными антиремоделирующими механизмами клеток АМФКМ при ХСН. Поскольку эти эффекты сохранялись на протяжении длительного времени, разумно предположить, что они формируют основу для усиления репаративных свойств у таких пациентов. Интракоронарное введение АМФКМ может не только замедлять развитие постинфарктного ремоделирования, но и предотвращать его. Второй причиной снижения смертности у пациентов, получивших АМФКМ, может быть снижение сердечной аритмии. Существуют убедительные доказательства того, что нарушение функции ЛЖ усиливает злокачественные желудочковые аритмии и предрасполагает к внезапной сердечной смерти. Крупные исследования естественного течения ишемической кардиомиопатии продемонстрировали 20–30 % случаев внезапной сердечной смерти вызванной злокачественными желудочковыми аритмиями в структуре общей смертности. Возможно, что антиремоделирующие свойства клеток АМФКМ лежат в основе снижения аритмогенного риска у пациентов с ХСН. Снижение сердечного выброса является основой патологического процесса постинфарктного ремоделирования. Оно запускает компенсаторные механизмы, которые включают активацию симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и поддерживают сердечный выброс за счет увеличения удержания соли и воды, вазоконстрикции периферических артерий, увеличения частоты и силы сердечных сокращений. Повышение ангиотензина II, альдостерона и катехоламинов играют ключевую роль в неблагоприятном ремоделировании миокарда. Прогрессирование ХСН, приводит к выраженному провоспалительному фону, значительному окислительному стрессу и охватывает весь организм человека

с соответствующими структурными и функциональными изменениями во всех его органах и системах. Важно четко понимать, что некомпенсированному пациенту III–IV ФК ХСН со всеми выше перечисленными проблемами эффективно выполнить лечения клетками АМФКМ невозможно. Поэтому пациент должен получать рекомендованную медикаментозную терапию ХСН, которая включает максимально переносимые дозы ингибиторов АПФ (АРНИ), β -блокаторов, антагонистов альдостерона. Огромное влияние на внутренние органы и системы оказывает системный застой, который не только нарушает их функциональное и структурное состояние, но и поддерживает (усиливает) общее провоспалительное и проокислительное состояния. Поэтому тщательное титрование доз мочегонных препаратов для достижения максимальной деконгестии трудно переоценить. Безусловно показано использование высоких доз статинов с противовоспалительными свойствами. Также необходимо обратить внимание на образ жизни, питание, питьевой и солевой режим. Только в максимально компенсированном состоянии пациента можно получить максимально положительный эффект от применения АМФКМ. Назначение оптимального лечения пациентов с тяжелой ХСН преследует еще одну цель. Необходимо определить пациентов, которым аутологичные клеточные методы уже не показаны! Они должны быть направлены на трансплантацию сердца или варианты механической поддержки кровообращения. Важно помнить, что стадии тяжести ХСН по NYHA четко коррелируют со структурными изменениями в сердце и чем выше ФК ХСН тем меньше шансов у больного на антиремоделлирующий эффект от применения клеток АМФКМ. За «точку не возврата» принимается КДР ЛЖ более 7 см, КДО ЛЖ более 300 мл. Конечно, если пациенту с такими размерами ЛЖ удалось назначить оптимальные дозы указанных выше препаратов и скорректировать факторы риска, ему, безусловно, показано интракоронарное введение АМФКМ. Но улучшение качества жизни и выживаемости у таких пациентов (при прочих равных условиях) будет значимо ниже, чем у больных с исходно меньшими сердцами. В своей работе мы неоднократно наблюдали полную нормализацию размеров сердца при своевременном применении аутологичных клеточных методов. Поэтому, мы не

поддерживаем мнение, что применение АМФКМ эффективно у пациентов только с огромными сердцами. Это задерживает своевременное направление пациентов на выполнение эффективного лечения. Почему еще важно назначение адекватной медикаментозной терапии за несколько месяцев до выполнения лечения. Дело в том, что это приводит не только к уменьшению уровня провоспалительных нейrogормонов и медиаторов, но и к значительному повышению нейrogормона ангиотензин 1-7. Ангиотензин 1-7 через свой рецептор на многих клетках (MasR) вызывает эффекты, большинство из которых противодействует эффектам ангиотензина II и катехоламинов. Эти эффекты включают активацию эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS), ингибирование гипертрофических и фибротических процессов в миокарде ЛЖ. Важно отметить, что увеличение уровня ангиотензина 1-7 вызывало заметные кардиопротективные эффекты в доклинических моделях ишемической кардиомиопатии. Ангиотензин 1-7 подавлял индуцированную инфарктом миокарда желудочковую гипертрофию, значительно снижал уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6) в миокарде, приводил к ослаблению сердечного воспаления. Эти результаты подтверждают важные кардиопротективные эффекты ангиотензина 1-7. Важно подчеркнуть, что увеличение уровня ангиотензина 1-7 снижает системное воспаление и уменьшает его повреждающее действие на функциональное и структурное состояние органов и системы организма при артериальной гипертензии, диабете, ожирении. Показано, что ангиотензин 1-7, являясь мощным активатором eNOS, антиоксидантом, противовоспалительным агентом, улучшал функцию CD34⁺- и CD133⁺-клеток и приводил к повышению их репаративной эффективности. Например, ангиотензин 1-7 усиливал репаративную функцию ЭКП CD34⁺, выделенных от пациентов с диабетом, ожирением, ИБС, ГБ. Поэтому при адекватной стабилизации состояния пациента с ХСН, он максимально готов к применению клеток АМФКМ и имеет максимальные шансы для ее эффективности. Конечно, не следует забывать о коррекции образа жизни пациента (правильное питание, физическая нагрузка, курение, факторы риска) перед лечением.

В нашем исследовании получены интригующие данные при выполнении ПЭТ с ФДГ. Согласно современным представлениям глюкоза меченная фтором включается в метаболизм жизнеспособных клеток и отсутствие ее накопления в определенном участке миокарда, как правило, свидетельствует о наличии рубцовой ткани в этом месте. Мы наблюдали значимое увеличение накопления РФП в группе больных с ХСН в течение года наблюдения на 53 % от исходного уровня, что можно трактовать как признаки появления жизнеспособных кардиомиоцитов в ранее рубцовых зонах. В качестве интересного клинического примера представляем 2-хлетнюю динамику показателей метаболизма миокарда ЛЖ с ФДГ больного М. 56 лет после интракоронарного введения АМФКМ. Исходно отмечаются выраженные нарушения накопления РФП в передней перегородочной области ЛЖ (рисунок 13), которые практически полностью нормализуются при динамическом двухлетнем наблюдении (рисунки 14, 15). Данные позитивные изменения сопровождалась нормализацией размеров и сократительной функции ЛЖ.

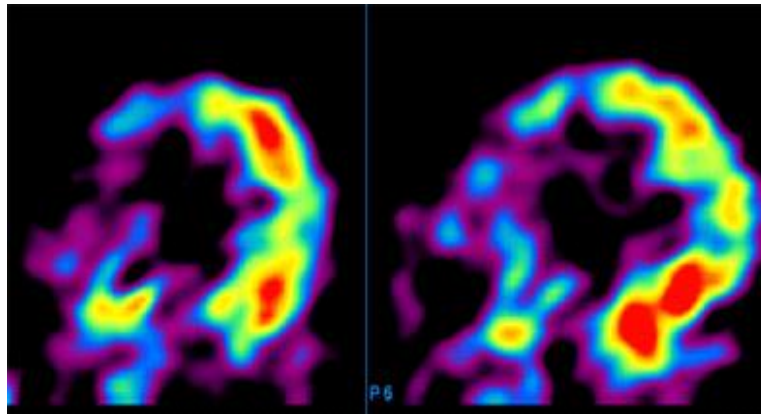


Рисунок 13 — Исходные данные ПЭТ с ФДГ у пациента с постинфарктным кардиосклерозом

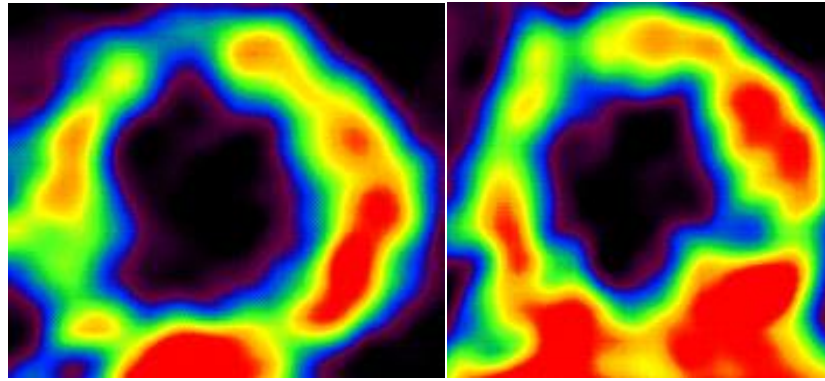


Рисунок 14 — Динамика данных ПЭТ с ФДГ через 12 месяцев наблюдения

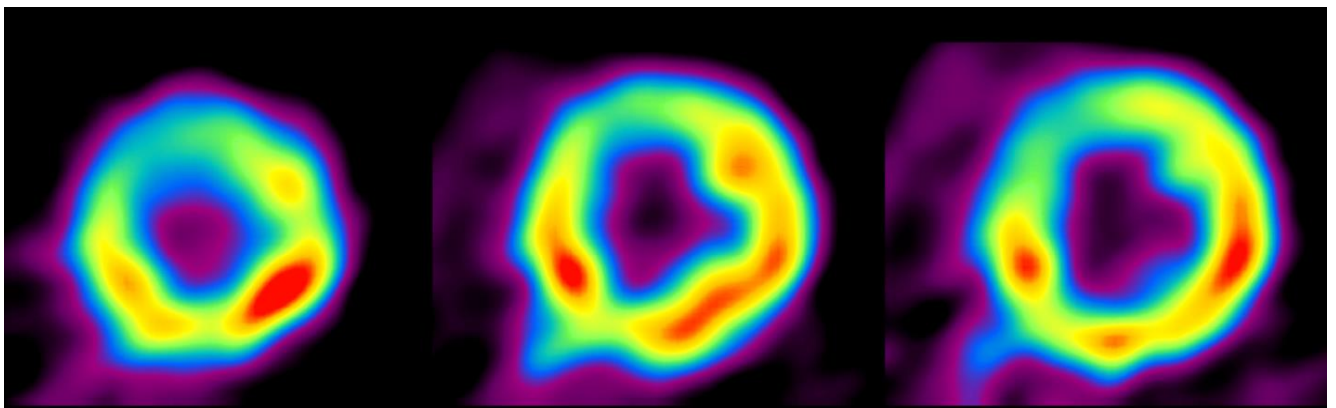


Рисунок 15 — Динамика данных ПЭТ с ФДГ через 24 месяцев наблюдения

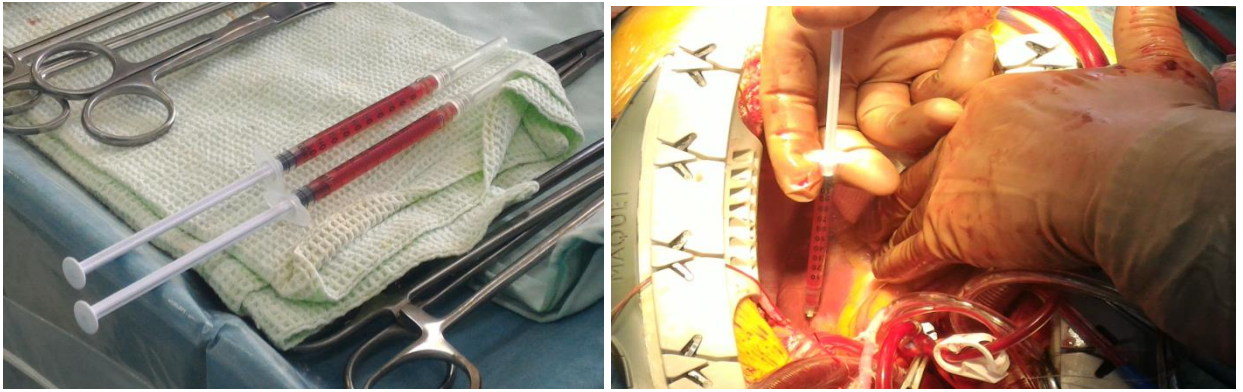
Результаты исследования эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ показали, что его использование в дополнение к рекомендованным методам лечения оказывает полезные долговременные эффекты на функцию ЛЖ, качество жизни и выживаемость больных с ХСН. Побочных эффектов, даже обычных интервенционных осложнений, выявлено не было. Таким образом, применение АМФКМ в комбинации с традиционными методами лечения показано для повышения выживаемости и качества жизни пациентов с ХСН.

Глава 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ МЕТОДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

5.1 1 Метод применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования

В основу получения клеток АМФКМ для интраоперационного применения была положена методика получения АМФКМ для лечения пациентов ОИМ с поздней госпитализацией (патент № 2661048 от 11.07.2018 г.; приложение Б). После вводного наркоза, до операционного доступа, выполняли эксфузию 70 мл костного мозга из верхней четверти грудины с помощью иглы диаметром 14G и длиной 5 см из четырех точек. Для предотвращения тромбообразования использовался гепарин в количестве 15 ед/мл и полученный объем костного мозга помещался в один из четырех гематологических контейнеров «TERUFLEX 450/400» (Terumo). В основной мешок добавляли 6 % ГЭК до окончательной концентрации 1,5 % и выполняли центрифугирование со скоростью вращения ротора 1500об/мин (700g) в течение 15 минут при комнатной температуре. Данный режим центрифугирования позволяет получить четкое разделение на слои полученного образца костного мозга и максимальный выход клеток с маркером CD34+. С помощью плазмоекстрактора слой ядросодержащих клеток костного мозга переводился в первый дополнительный контейнер, а прилегающая к нему минимальная часть эритроцитов во второй. Данная манипуляция выполнялась для того, чтобы минимизировать интрамиокардиальное попадание эритроцитов с клетками АМФКМ. Таким образом, в операционную доставлялись два контейнера. В одном находилась АМФКМ с минимальной примесью эритроцитов. Именно эту клеточную суспензию переводили в инсулиновые шприцы (объем — 1 мл) и вводили интрамиокардиально (рисунок 16).



А

Б

А — АМФКМ, с минимальной примесью эритроцитов, подготовлена для интраоперационного использования; Б — субэпикардальное (интрамиокардиальное) введение АМФКМ во время выполнения АКШ.

Рисунок 16 — Интраоперационное применение клеток АМФКМ

Фракцию ядросодержащих клеток костного мозга, которые «проваливаются» в прилегающий слой эритроцитов из второго контейнера вводили интракоронарно через наложенные шунты (рисунок 17).

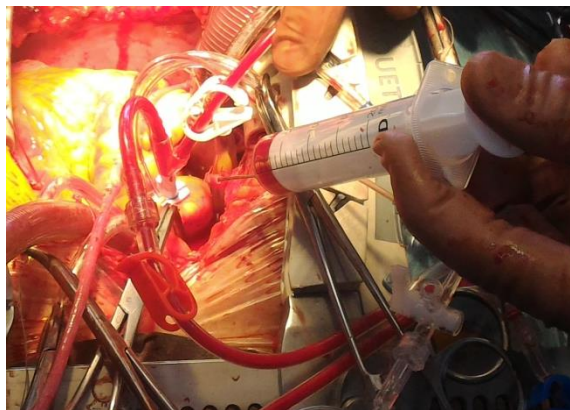


Рисунок 17 — Интракоронарное введение АМФКМ через наложенные аутовенозные шунты

На всех этапах выделения АМФКМ сохранялась целостность (стерильность) указанной системы «TERUFLEX 450/400» (Terumo). Операция АКШ выполнялась по стандартной методике в условиях умеренной гипотермии (32–34 °С), стандартной анте-ретроградной кардиopleгии. Подключение аппарата искусственного кровообращения выполнялось по методике аорта — правое

предсердие. В качестве кондуитов использовались левая грудная артерия, большая подкожная вена. При наличии аневризмы левого желудочка выполнялась резекция участка дискинезии ЛЖ с последующей линейной пластикой. Интрамиокардиальное введение АМФКМ выполнялось после наложения анастомоза между левой ВГА и ПМЖВ ЛКА. Оно осуществлялось субэпикардиальными инъекциями из расчета 0,2 мл клеточного материала на 1 см² в бассейне кровоснабжения ПМЖВ ЛКА и ОВ ЛКА от проксимальных до дистальных участков. Всего выполнялось 10 инъекций. Интракоронарное введение через наложенные шунты выполнялось после заключительной кардиopleгии (перед наложением анастомоза между левой ВГА и ПМЖА). В каждый шунт вводили 5 мл клеточной суспензии.

Комбинация клеточных технологий во время операции АКШ выглядит очень привлекательно, так как сочетает в себе два основных и эффективных способа введения АМФКМ: эпикардиальное (интрамиокардиальное) и через наложенные шунты (интракоронарное). Важно подчеркнуть, что применение клеток АМФКМ при этом происходит на остановленном сердце. При таких условиях более 60 % введенных стволовых клеток остаются в сердце и позитивно влияют на процессы неоангиогенеза и кардиомиогенеза, усиливая эффект прямой реваскуляризации миокарда [519].

5.2 Оценка безопасности дополнительной имплантации аутологичной моноклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования

Учитывая собственные данные по интракоронарному введению АМФКМ, а также данные зарубежных исследований по применению клеточных технологий, которые в подавляющем большинстве также использовали интракоронарный способ введения, мы знали о его безопасности. Однако данных о побочном действии клеток АМФКМ после эпикардиального введения во время операции

АКШ достаточно немного. Поэтому нами была изучена безопасность имплантации АМФКМ во время операции АКШ.

Пациенты группы III, согласно полученным данным по шкале EuroScore II, были отнесены к низкому операционному риску. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 — Оценка риска планируемого оперативного вмешательства (шкала EuroScore II)

Шкала	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 25		Подгруппа 2 <i>n</i> = 23		р
Euro Score II*	1,3 ± 0,7	0,66–3,61	1,1±0,5	0,55–2,54	1,1±0,4	0,5–1,72	0,37
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал.							

Было проведено изучение динамики маркеров интраоперационного повреждения миокарда. Уровень тропонина I, КФК-МВ, миоглобина оценивался на первые и третьи сутки послеоперационного периода. Динамика указанных лабораторных показателей не имела статистически достоверных различий в подгруппах наблюдения ($p = 0,636$) и полученные показатели представлены на рисунке 18.

Время искусственного кровообращения, частота самостоятельного восстановления синусового ритма, динамика отделяемого по дренажам на 1 и 2-е сутки послеоперационного периода не имели статистически значимой разницы в подгруппах наблюдения.

Для оценки возможного повреждающего воздействия интрамиокардиального применения клеток АМФКМ на 7–14 сутки послеоперационного периода выполнялась ЭХОКГ. Полученные данные сравнивались с исходными ЭХОКГ показателями и представлены на рисунке 19.

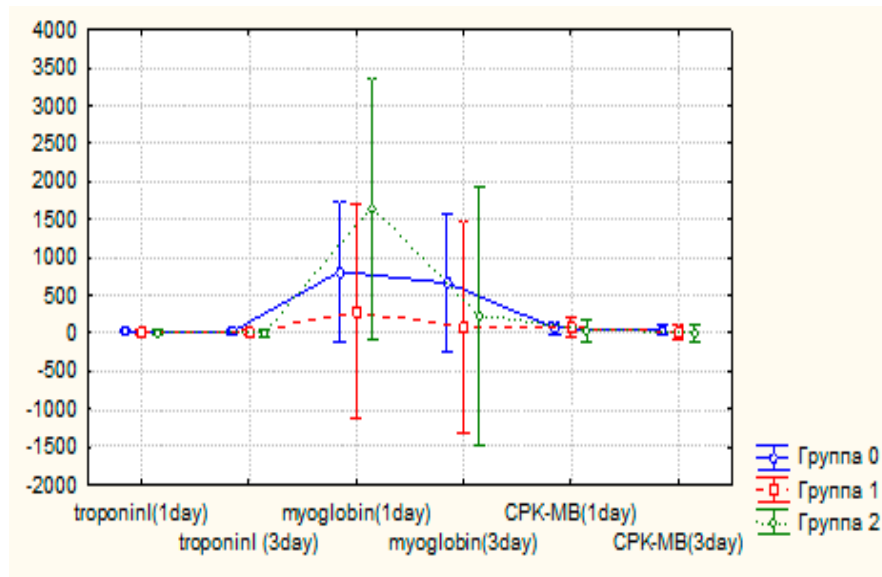


Рисунок 18 — Динамика маркеров повреждения миокарда в подгруппах наблюдения в послеоперационном периоде

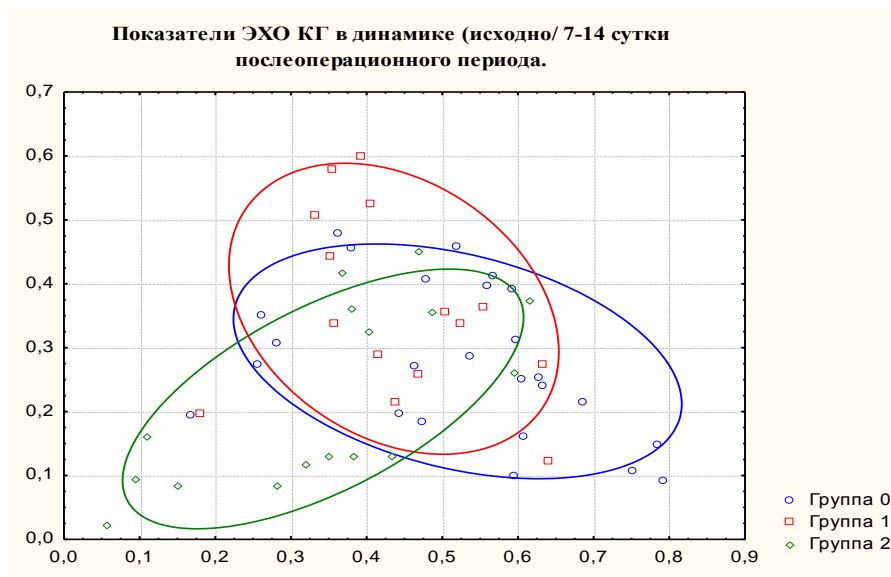


Рисунок 19 — График дисперсионного анализа показателей ЭХОКГ в подгруппах исследования в послеоперационном периоде

Проведенный дисперсионный анализ показателей ЭХОКГ ($KDR_{инд.}$, $KDO_{инд.}$, $KCP_{инд.}$, $KCO_{инд.}$, $ЛП_{инд.}$, ФВЛЖ, кинетика миокарда) в послеоперационном периоде показал, что пациенты в подгруппах исследования не имели статистически достоверных различий по указанным характеристикам ($p > 0,05$). Следовательно, дополнительная имплантация аутологичных клеток не оказала влияния на

эхокардиографическую картину пациентов в подгруппах интраоперационного применения клеток АМФКМ, по сравнению с подгруппой 0. Частота и виды осложнений в послеоперационном периоде представлены в таблице 26.

Таблица 26 — Частота и виды осложнений в послеоперационном периоде в группе III

Осложнения	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		p
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	
Гидроторакс**	3	8%	4	16%	4	18 %	0,51
Гидроперикард**	0	—	1	4%	3	12 %	0,12
Рестернотомия**	0	—	2	8 %	0	—	0,08
Нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде**	—	—	—	—	—	—	>0,05
ТП	4	11 %	0	—	0	—	
ФП	8	22 %	4	16 %	9	41 %	
Примечание — ** — n/%; ТП — трепетание предсердий; ФП — фибрилляция предсердий.							

Длительность нахождения пациентов подгрупп 1 и 2 и подгруппой 0 в лечебном учреждении не имела статистически значимых отличий. Полученные данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 — Количество дней, которые пациенты находились в клинике

Показатели	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		p
	Среднее ± St. Dev.	Интервал	Среднее ± St. Dev.	Интервал	Среднее ± St. Dev.	Интервал	
Койко-день в РО (дни)*	4 ± 2	2–14	4 ± 2	2–8	4 ± 2	2–10	0,53
Койко-день*	38 ± 11	14–68	34 ± 16	17–72	37 ± 17	19–78	0,42
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал.							

Дополнительная интрамиокардиальная и интракоронарная (через наложенные шунты) имплантация АМФКМ во время операции АКШ не ухудшало состояния пациентов в подгруппах 1 и 2 при сравнении с подгруппой 0 в раннем послеоперационном периоде.

5.3 Оценка эффективности дополнительной имплантации аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования

С помощью ЭХОКГ проводилась оценка систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, состояние клапанного аппарата через 12 месяцев наблюдения. Данные в подгруппах наблюдения представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Показатели ЭХОКГ в группе III через 12 месяцев

Показатели	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		Δp
КДРинд. (см/м ²)*	2,73 ± 0,37	2,1–3,9	3,04 ± 2,47	2,2–3,9	2,77 ± 0,3	2,3–3,1	0,53
КСРинд. (см/м ²)*	1,9 ± 0,4	1,3–3	2,2 ± 0,4	1,5–3,0	1,9 ± 0,3	1,4–2,4	0,67
КДОинд. (мл/м ²)*	65,8 ± 25,9	33,09–148,1	76,7 ± 27,6	52,7–146,6	70,5 ± 32,9	37,9–139,3	0,63
КСОинд. (мл/м ²)*	25,2 ± 13,5	10,9–79,7	36 ± 23,6	16,2–96,0	21,6 ± 8,07	13,3–33,3	0,56
ФВ ЛЖ (S), %*	61 ± 7	43–73	56 ± 11	34–73	60 ± 10	41–70	0,38
ЛПинд. (см/м ²)*	2,2 ± 0,3	1,6–2,8	2,3 ± 0,33	1,7–2,9	2,2 ± 0,4	1,5–2,8	0,66
ОТС (ед.)*	0,4 ± 0,07	0,4–0,6	0,4 ± 0,08	0,2–0,5	0,4 ± 0,05	0,4–0,51	0,79
ИММЛЖ (г/м ²)*	129,2±34,5	75,8–224,8	142,5±49,5	103,3–225,9	129,5±37,6	86,4–192,4	0,018
Диастол. дисф. 1ст. **	15	42 %	8	32 %	4	24 %	0,42
E (м/с)*	0,7 ± 0,2	0,4–1,3	0,7 ± 0,2	0,4–1,08	0,8 ± 0,3	0,4–1,3	0,24
A (м/с)*	0,8 ± 0,4	0,4–2,7	0,7 ± 0,2	0,3–1	0,7 ± 0,2	0,4–1,1	0,76
E/A*	1,01±0,45	0,02–2,0	1,2±0,6	0,63–2,8	1,2±0,5	0,5–2,05	0,48
DT (мс)*	250 ± 84	165–489	249 ± 75	71–359	228 ± 58	161,0–310,0	0,43
IVRT (мс)*	97 ± 14	73–118	106 ± 31	54–170	94 ± 15	74–111	0,51

Продолжение таблицы 28

Показатели	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 25		Подгруппа 2 <i>n</i> = 23		Δp
Недостаточность МК (ст.)**							
1	19	53 %	14	56 %	5	29 %	>0,05
2	2	6 %	1	4 %	0		
Недостаточность ТК (ст.)**							
1	13	36 %	2	8 %	1	6 %	>0,05
Недостаточность AoК (ст.)**							
1	11	31 %	2	8 %	0	–	>0,05
2	1	3 %	0	–	0	–	
РЛА (мм рт. ст.)*	28,8±3,02	25–35	29±2,8	25–35	26,5±5,1	15–31	0,12
Кинетика (N) **	24	67 %	7	28 %	4	24 %	0,13
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал; ** — <i>n</i> /%; Δp — статистическая достоверность динамики указанного показателя; КДР _{инд.} — индекс конечно-диастолического размера; КДО _{инд.} — индекс конечно-диастолического объема; КСР _{инд.} — индекс конечно-систолического размера; КСО _{инд.} — индекс конечно-систолического объема; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП _{инд.} — индекс левого предсердия; ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МК — митральный клапан; ТК — трикуспидальный клапан; AoК — аортальный клапан; $P_{ла}$ — давление в легочной артерии.							

Были выявлены статистически значимые различия уменьшения ИММЛЖ ($p = 0,018$) между подгруппами 1 и 2 и подгруппой 0. Через 1 год наблюдения в подгруппе 1 данный показатель снизился с $160,3 \pm 48 \text{ г/м}^2$ до $142,5 \pm 49,5 \text{ г/м}^2$, подгруппе 2 — с $134,4 \pm 30,8 \text{ г/м}^2$ до $129,5 \pm 34,5 \text{ г/м}^2$, в подгруппе 0 — увеличился с $118,4 \pm 28,8 \text{ г/м}^2$ до $129,2 \pm 34,5 \text{ г/м}^2$. Данные представлены на рисунке 20.

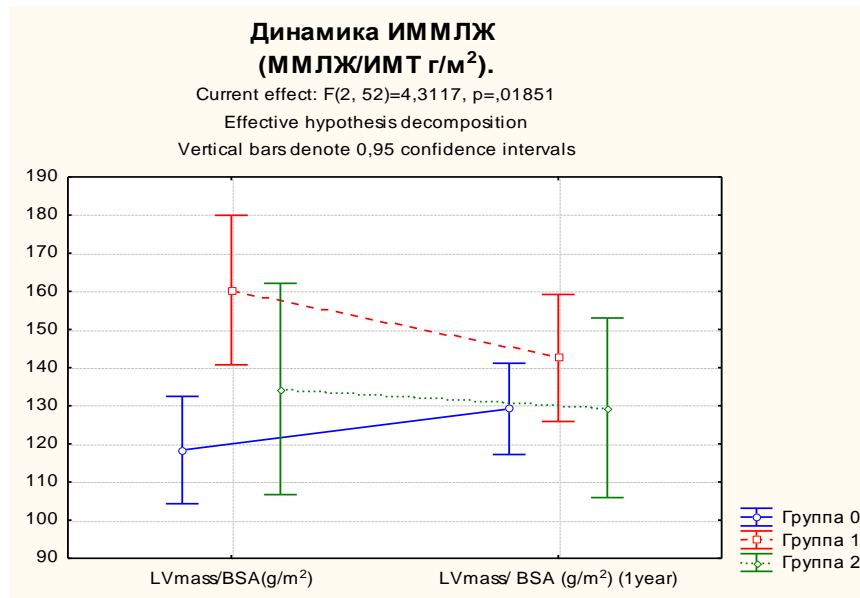


Рисунок 20 — Динамика ИММЛЖ в группе III через 12 месяцев наблюдения

Ряд параметров, которые характеризуют процесс ремоделирования ЛЖ, имел тенденцию к улучшению в подгруппах интраоперационного применения клеток АМФКМ. В подгруппе 1 отмечалось уменьшение $KDP_{инд.}$ с $3,13 \pm 0,49 \text{ см/м}^2$ до $3,04 \pm 2,47 \text{ см/м}^2$. В подгруппе 2 — уменьшение $KDP_{инд.}$ с $2,82 \pm 0,25 \text{ см/м}^2$ до $2,77 \pm 0,3 \text{ см/м}^2$. В подгруппе 0 данный показатель оставался без изменений. Исходные показатели $KDP_{инд.}$ в подгруппах 1 и 2 был статистически значимо ($p = 0,02$) больше по сравнению с подгруппой 0, поэтому процесс патологического ремоделирования ЛЖ в этих подгруппах был более выражен и, следовательно, данное действие клеток АМФКМ чрезвычайно полезное. Динамика показателей $KDP_{инд.}$ представлена на рисунке 21.

Схожая положительная динамика в подгруппах 1 и 2 была получена при анализе показателей $KCP_{инд.}$ (рисунок 22), $KDO_{инд.}$ (рисунок 23), $KCO_{инд.}$ (рисунок 24) и представлена на соответствующих рисунках.

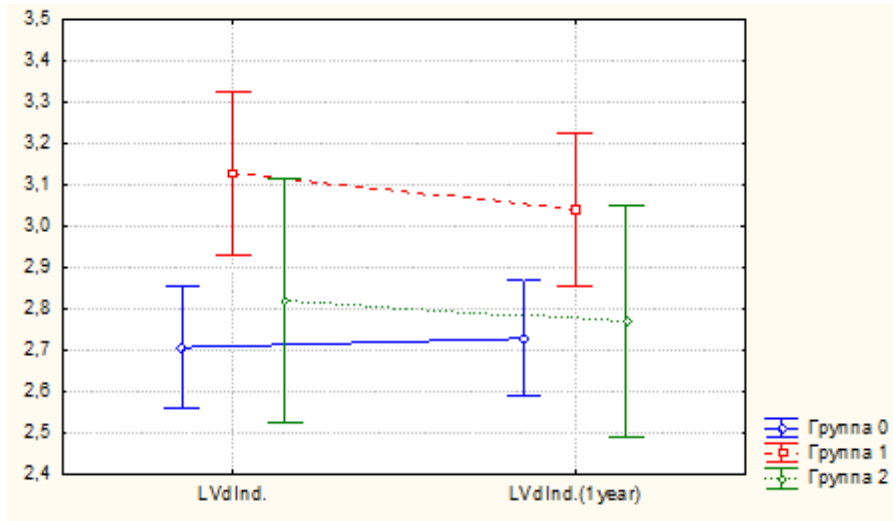


Рисунок 21 — Динамика КДР_{инд.} в группе III через 12 месяцев наблюдения

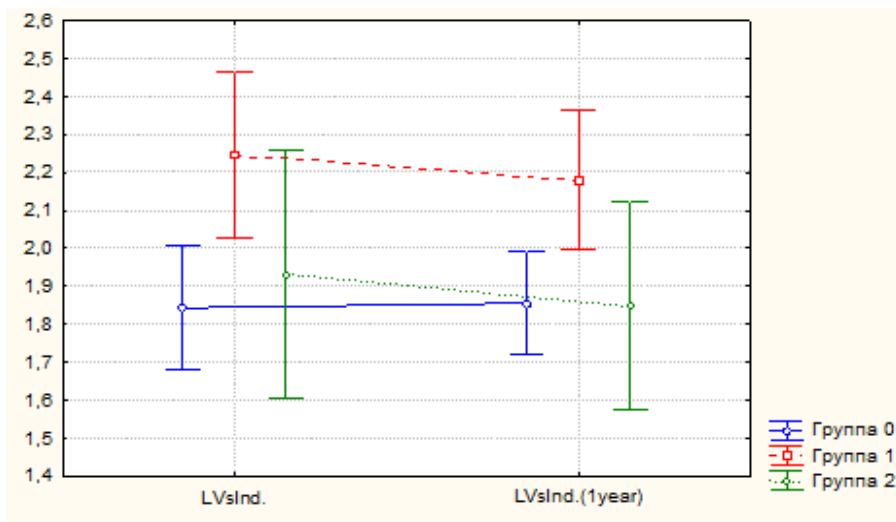


Рисунок 22 — Динамика КСР_{инд.} в группе III через 12 месяцев наблюдения

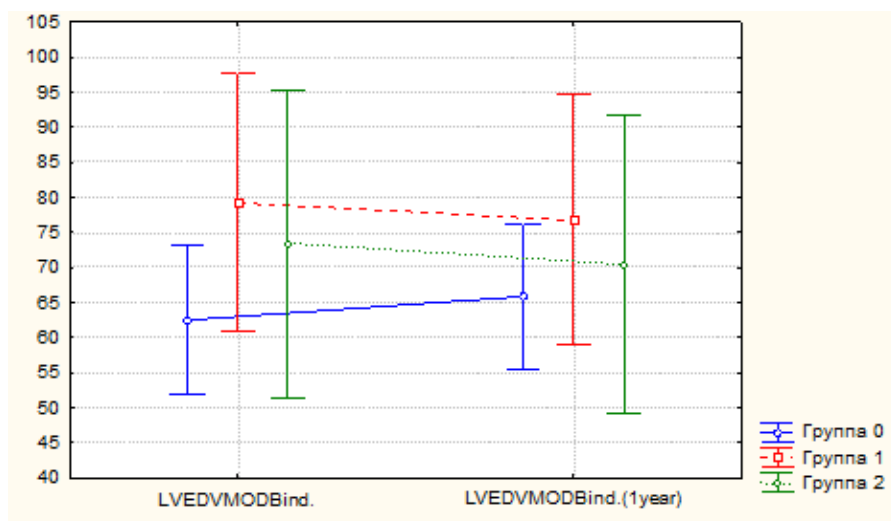


Рисунок 23 — Динамика КДО_{инд.} в группе III через 12 месяцев наблюдения

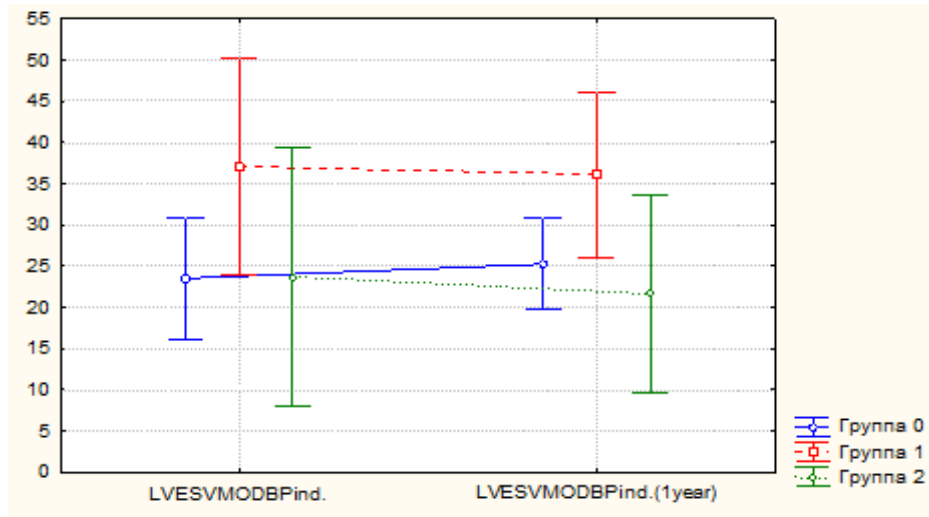


Рисунок 24 — Динамика КСО_{инд.} в группе III через 12 месяцев наблюдения

Для оценки диастолической функции миокарда были оценены: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (волна E), скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (волна A), их отношение E/A, время замедления пика E (DT), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (волна E) имела тенденцию к увеличению в подгруппе 1 ($0,61 \pm 0,14$ мс — $0,74 \pm 0,2$ мс) и подгруппе 2 ($0,64 \pm 0,15$ мс — $0,81 \pm 0,3$ мс) по сравнению с подгруппой 0 ($0,69 \pm 0,19$ мс — $0,72 \pm 0,2$ мс) через 12 месяцев наблюдения. Средний показатель скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (волна A) уменьшился в подгруппе 1 ($0,73 \pm 0,16$ мс — $0,71 \pm 0,2$ мс) и в подгруппе 2 ($0,85 \pm 0,2$ мс — $0,73 \pm 0,2$ мс) и не изменился в подгруппе 0 через 12 месяцев наблюдения. Базовый показатель диастолической функции ЛЖ отношение E/A в подгруппе 1 увеличился с $0,94 \pm 0,48$ до $1,2 \pm 0,6$, в подгруппе 2 — с $0,77 \pm 0,17$ до $1,18 \pm 0,5$ и в подгруппе 0 с $0,91 \pm 0,42$ до 1,0. Обращает внимание, что в подгруппе 2, при исходно более низких показателях по сравнению с подгруппами 0 и 1, отмечалось значительное его увеличение в течение срока наблюдения. Динамика указанных изменений представлена на рисунке 25.

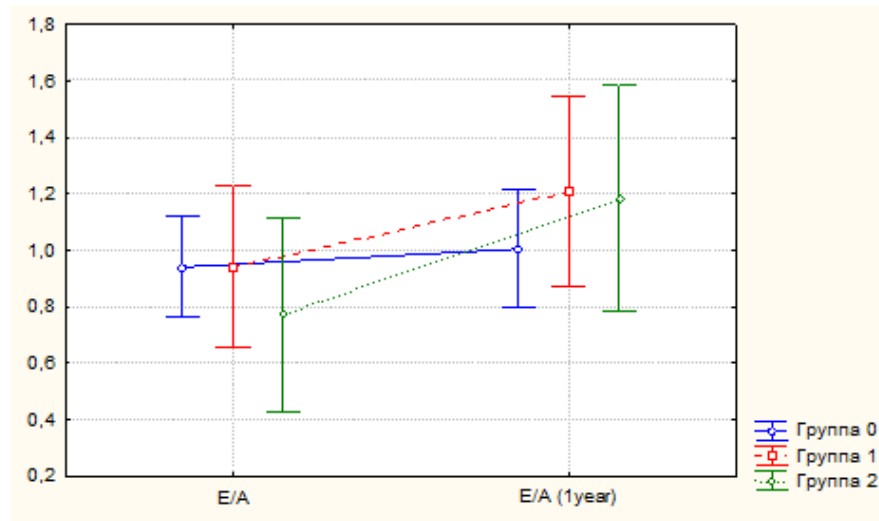


Рисунок 25 — Динамика показателей E/A в группе III через 12 месяцев наблюдения

В подгруппе 2 также отмечалось более значимое уменьшение DT от исходных $288 \pm 45,42$ мс до $227,6 \pm 58,4$ мс через 1 год после проведенного лечения по сравнению с подгруппами 0 и 1. Динамика указанного параметра представлена на рисунке 26.

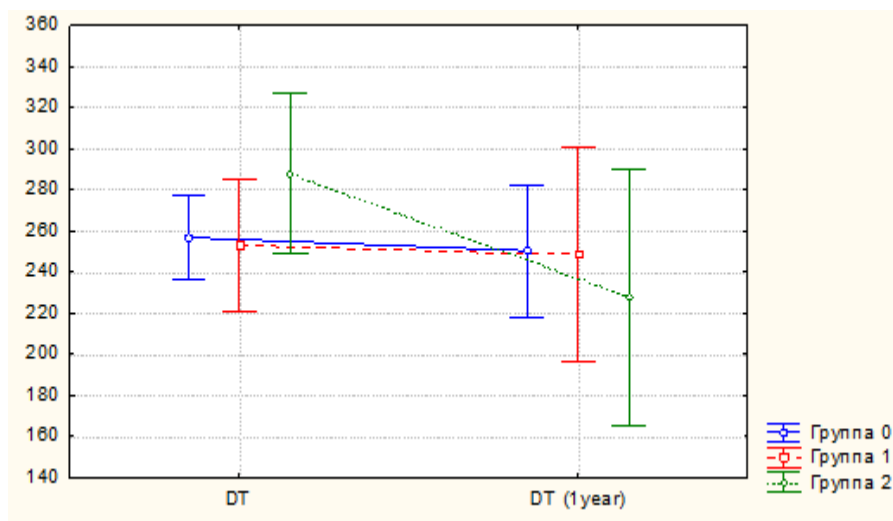


Рисунок 26 — Изменение DT в группе III через 12 месяцев наблюдения

Несмотря на то, что статистически значимых различий между подгруппами по указанным показателям ЭХОКГ получено не было (за исключением КДР_{инд.}), отмечалась отчетливая тенденции к улучшению систолической и диастолической функции сердца в подгруппах 1 и 2.

Пациентам группы III оценивалась динамика переносимости физических нагрузок в течение периода наблюдения. Полученные данные теста с 6-минутной ходьбой в динамике закономерно улучшились у всех пациентов и не имели статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,17$) и представлены в таблице 29.

Таблица 29 — Динамика теста 6-тиминутной ходьбы в группе III через 1 год наблюдения

Пациенты	Исходно		Через 1 год	
	медиана	интервал	медиана	интервал
подгруппа 1	323 ± 25	273–373	525 ± 34	457–596
подгруппа 2	311 ± 37	237–384	449 ± 50	348–549
подгруппа 0	315 ± 16	283–347	434 ± 22	391–478

Когда пройденную за 6 минут дистанцию сравнили с должной величиной в зависимости от возраста, веса, роста, индекса массы тела (разница между указанными величинами была обозначена как дефицит пройденных метров) то в подгруппе 0 указанный показатель составил 86,8 метров, в подгруппе 1 — 8,64 метра и в подгруппе 2 — 61 метр. Эта разница между группами была статистически значимой ($p = 0,04$) (рисунок 27).

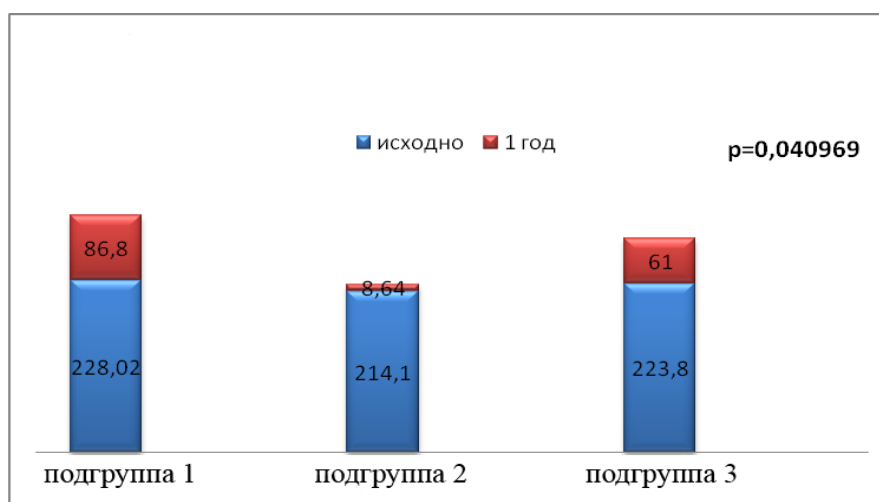


Рисунок 27 — Дефицит пройденных метров в группе III через 12 месяцев

Клиническое состояние пациентов в группе III через 12 месяцев наблюдения представлены в таблице 30.

Таблица 30 — Функциональный класс ХСН по NYHA в группе III через 12 месяцев

ХСН ФК по NYHA через 12 месяцев	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		Δp
II*	23	70 %	5	20 %	5	22 %	0,042
Примечание — * — n/%; Δp — статистическая достоверность динамики указанного показателя.							

Таким образом, представленная выше положительная динамика показателей ЭХОКГ, теста с 6-минутной ходьбой в подгруппах 1 и 2 коррелировала с статистически значимым снижением проявлений ХСН в указанных подгруппах через 1 год.

По результатам тредмил теста отмечалось увеличение работоспособности в среднем +1,5 METs во всех подгруппах исследования. Ишемические изменения при выполнении исследования через 1 год наблюдения были зарегистрированы в подгруппе 0 — в 5 случаях, в подгруппе 1 — в 1 случае, в подгруппе 2 ишемических проявлений выявлено не было.

В таблице 31 представлен функциональный класс стенокардии, который оценивался между подгруппой 0 и подгруппой применения клеточных технологий (подгруппа 1 + подгруппа 2).

Таблица 31 — Динамика клинического состояния пациентов в группе III

Пациенты	Исходно				Через 12 месяцев		
	II	III	IV	безболевая	0	I	II
Стенокардия напряжения (ФК)							
АКШ + АМНКМ (n)	0	45	3	0	47	0	1
АКШ (n)	1	31	3	1	29	2	5

Исходно у пациентов в группе III превалировал III функциональный класс стенокардии напряжения. Через 1 год после проведенного лечения в подгруппе 0

у 5 пациентов отмечалась стенокардия напряжения II функционального класса и у 2 пациентов — I функционального класса. В процентном соотношении указанные данные представлены в таблице 32.

Таблица 32 — Динамика клинического состояния пациентов в группе III

Стенокардия напряжения ФК через год	АКШ n = 36		АКШ+АМФКМ n = 48		Δp
	I*	2	6 %	0	
II*	5	16 %	1	2 %	p = 0,001
Примечание — * — n/%; Δp — статистическая достоверность динамики указанного показателя.					

Рецидив стенокардии напряжения был отмечен у 5 пациентов из подгруппы 0. Среднее значение срока рецидива составило $6,2 \pm 2,9$ (1–11) мес. В подгруппах с дополнительной имплантацией АМФКМ подобный случай был отмечен в подгруппе 1.

Проходимость шунтов — главный показатель эффективности хирургического лечения ИБС и улучшение этого показателя трудно переоценить. Была проведена сравнительная оценка проходимости шунтов между подгруппой интраоперационного применения клеток АМФКМ (подгруппа 1 + подгруппа 2) и подгруппой 0 (изолированное АКШ). Полученные данные представлены в таблице 33.

Таблица 33 — Проходимость шунтов в группе III через 12 месяцев наблюдения

Показатели	АКШ n = 36	АКШ + АМФКМ n = 48
Количество выполненных шунтов (n%)	111	96
Количество состоятельных шунтов в подгруппах наблюдения (n%)	97 (87 %)	91 (95 %)
Количество не работающих шунтов (n%)	14 (13 %)	5 (5 %)

97 (87 %) из 111 выполненных шунтов были проходимы у пациентов подгруппы 0 через 1 год наблюдения. Не функционировали 14 (13 %). 91 (95 %) из 96 выполненных шунтов были проходимы в подгруппе применения клеток АМФКМ (подгруппа 1 + подгруппа 2) через 1 год наблюдения. Не функционировали 5 (5 %). Это различие между подгруппами было статистически значимым ($p = 0,037$).

Диастолическая дисфункция ЛЖ — важный предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Полученные данные выявили следующую закономерность — наличие персистирующей диастолической дисфункции ЛЖ в течение срока наблюдения напрямую связано с проходимостью коронарных шунтов. Данные представлены в таблице 34.

Таблица 34 — Связь между персистирующей диастолической дисфункцией ЛЖ и состоятельностью шунтов после операции АКШ в группе III

Показатели	Подгруппа 0	Подгруппа 1	Подгруппа 2
Исходное число пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ (n)	19	16	15
Сохранение диастолической дисфункцией ЛЖ через 1 год наблюдения (n%)	15 (79 %)	7 (44 %)	3 (20 %)
Количество пациентов с несостоятельными шунтами / при сохранении диастолической дисфункцией ЛЖ через 1 год наблюдения (n)	10/8	2/1	1/0

Из 13 пациентов с нефункционирующими коронарными шунтами через 1 год наблюдения у 9 (70 %) была выявлена персистирующая диастолическая дисфункция ЛЖ. Статистический анализ указанных параметров показал, что персистирующая диастолическая дисфункция ЛЖ значимо влияет на продолжительность функционирования коронарных шунтов после АКШ ($p = 0,04$).

Через 1 год, ряду пациентов группы III при проявлении стенокардии на уровне 2 функционального класса было выполнено стентирование нативных коронарных артерий. Полученные данные представлены в таблице 35.

Таблица 35 — Частота выполнения стентирования нативных коронарных артерий в группе III через 1 год наблюдения

Больные	Подгруппа 0 <i>n</i> = 36		Подгруппа 1 <i>n</i> = 25		Подгруппа 2 <i>n</i> = 23		<i>p</i>
	<i>n</i> *	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>n</i> *	5	16 %	1	4 %	0	0	0,53
Примечание — * — <i>n</i> /%; Δ <i>p</i> — статистическая достоверность динамики указанного показателя.							

Качество жизни у пациентов исходно и через год после операции оценивалось с помощью Сиэтлского опросника для больных ИБС стенокардией напряжения. Динамика показателей представлена на рисунках 28–30.

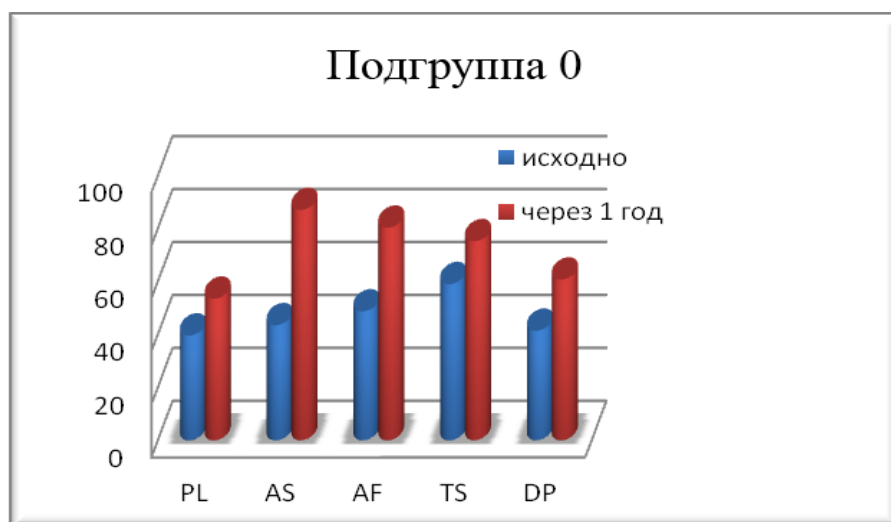


Рисунок 28 — Динамика показателей качества жизни согласно исходно и через 12 месяцев в подгруппе 0

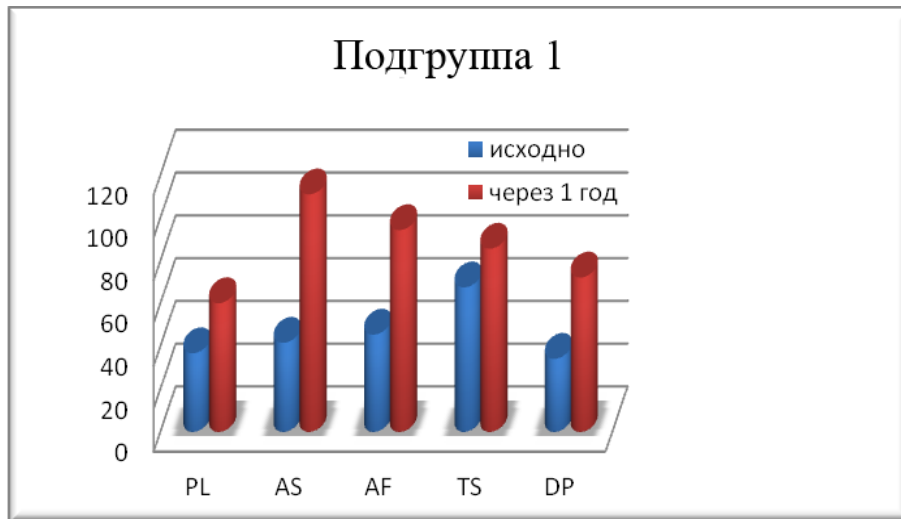


Рисунок 29 — Динамика показателей качества жизни изначально и через 12 месяцев в подгруппе 1

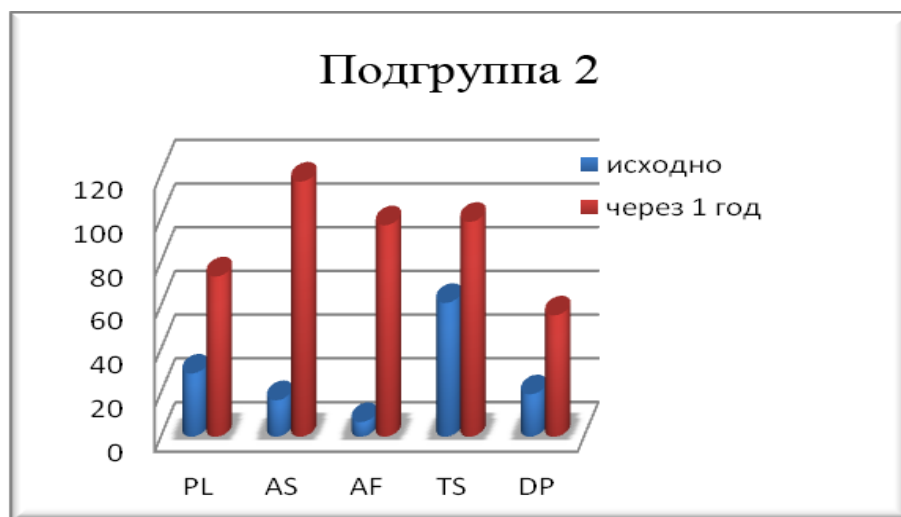


Рисунок 30 — Динамика показателей качества жизни изначально и через 12 месяцев в подгруппе 2.

Качество жизни по данным Сиэтлского опросника улучшилось во всех подгруппах исследования, что еще раз подтверждает высокую эффективность операции АКШ для хирургического лечения больных с ИБС. Однако, при анализе динамики показателей «физические ограничения, PL» ($p = 0,008$) и «частоты приступов стенокардии, AF» ($p = 0,03$) отмечены статистически значимые различия в подгруппах 1 и 2 по сравнению с подгруппой 0. При более низких

исходных показателях качества жизни по шкале «физические ограничения, PL» в подгруппе 2 ($28,9 \pm 11,1$) и подгруппе 1 ($36,8 \pm 6,4$) был отмечен значимый прирост, который составил $73,3 \pm 8,7$ и $60,2 \pm 5,03$ соответственно. В подгруппе 0 средний показатель «физические ограничения, PL» увеличился с $39,6 \pm 3,5$ до $53,5 \pm 2,7$. Для показателей «частоты приступов стенокардии, AF» общая тенденция была схожа с динамикой предыдущего показателя. В подгруппе 2 исходный показатель увеличился с $6,7 \pm 17,6$ до $96,7 \pm 14,02$. В подгруппе 1 повышение среднего показателя отмечено с $45,5 \pm 10,2$ до $94,4 \pm 8,09$. В подгруппе 0 с $48,7 \pm 5,5$ до $80,3 \pm 4,4$.

5.4 Обсуждение полученных результатов

Первые интраоперационные интрамиокардиальные и интракоронарные (через наложенные шунты) введения мы стали выполнять в 2003 году. Однако для лучшей оценки эффективности применения АМФКМ в дальнейшем наша научная группа сконцентрировалась на интракоронарном введении клеточного материала как вариант монотерапии. После того как нами были получены данные об эффективности и безопасности этого подхода мы вернулись к интраоперационному применению АМФКМ. Учитывая, что серьезной проблемой клеточных методов в кардиологии есть быстрое исчезновение большинства клеток из сердца после их трансплантации, интраоперационное введение клеточного материала на остановленном сердце может быть очень перспективным. Нас заинтересовали данные С. Teng et al. (2006), которые наблюдали семикратное увеличение задержки меченых микросфер в остановленном сердце при сравнении с работающим [519]. На рисунке 31 представлены указанные различия.

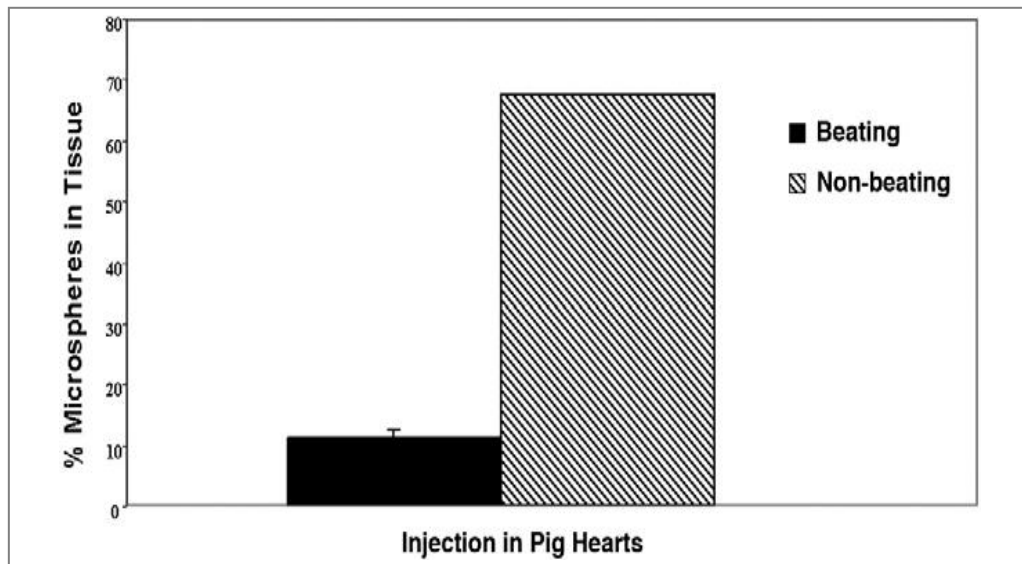


Рисунок 31 — Величина удержания микросфер в остановленном и работающем сердце [519]

В 2013 году было начато рандомизированное, слепое, плацебо контролируемое исследование интраоперационного применения клеток АМФКМ, которое было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификационный номер NCT02059512) и получило название «Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease (TAMIS)». В исследование было включено 102 пациента, которые были разделены на сопоставимые подгруппы для интрамиокардиального введения плацебо (группа 0), интрамиокардиального введения АМФКМ (подгруппа 1) и интрамиокардиального + интракоронарного (через наложенные шунты) введения клеток АМФКМ (подгруппа 2). Тема интраоперационного применения АМФКМ — самая не изученная из всех представленных в данной работе. На данный момент такое лечение получили всего 315 человек. Главное внимание исследователей было направлено на принципиальную выполнимость и безопасность этой интраоперационной методики. В качестве критериев ее эффективности были выбраны только параметры сократительной функции ЛЖ (ФВ и размеры ЛЖ). Разработанный нами метод интраоперационного использования АМФКМ не влиял на выполнение, длительность и последовательность стандартных этапов АКШ, на течение ближайшего и

отдаленного послеоперационного периодов в сравнении с изолированным АКШ. Данные лабораторных и инструментальных исследований также не выявили значимых отличий между исследуемыми группами. Разработанный метод легко вписывается в план операции и не оказывает какого-либо вредного действия на пациентов с хирургическим лечением ИБС, следовательно, является безопасной и выполнимой процедурой.

Важно подчеркнуть, что это единственное исследование, в котором изучена эффективность, выполнимость и безопасность сочетанного применения интрамиокардиального и интракоронарного введения АМФКМ во время АКШ.

5.4.1 Эффективность комбинированного лечения больных ишемической болезнью сердца

5.4.1.1 Влияние на систолическую функцию левого желудочка сердца

Комбинированное лечение оказывало положительное влияние на сократительную функцию ЛЖ. В подгруппах 1 и 2 было выявлено уменьшение показателей диаметра и объема ЛЖ. В подгруппе 0 была отмечена незначительная отрицательная динамика. Необходимо подчеркнуть, что в подгруппах 1 и 2 исходно эти показатели были выше, чем подгруппе 0, а значит, в подгруппах применения клеточных методов процесс патологического ремоделирования миокарда ЛЖ был более выражен. ФВ ЛЖ была нормальной во всех подгруппах наблюдения. Она незначительно увеличивалась в подгруппах применения АМФКМ и оставалась стабильной в подгруппе 0 в течение всего срока наблюдения.

Для оценки динамики толерантности к физическим нагрузкам были использованы следующие тесты: тредмил и 6-минутная ходьба. При выполнении тредмил-теста было отмечено увеличение толерантности к нагрузке во всех подгруппах наблюдения. При этом у 5 пациентов из подгруппы изолированного

АКШ (подгруппа 0) были зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ через 1 год, в подгруппе 1 ишемические изменения были зарегистрированы у 1 пациента, в подгруппе 2 подобных случаев выявлено не было. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой было отмечено увеличение толерантности к физическим нагрузкам с тенденцией к увеличению количества пройденных метров в подгруппах применения клеток АМФКМ (подгруппы 1 и 2) по сравнению с подгруппой 0. Дефицит пройденных метров в подгруппах 1 и 2 снизился статистически значимо в сравнении с подгруппой 0. Динамика тяжести стенокардии напряжения показала следующие результаты. Исходно более 95 % подгруппы комбинированного лечения (подгруппы 1 и 2) имели стенокардию напряжения 3 фк, через год наблюдения симптомы стенокардии напряжения 2 фк были выявлены у одного пациента подгруппы 1. При исходно схожих показателях с подгруппами комбинированного лечения в подгруппе 0 через 1 год отмечалось наличие стенокардии напряжения 2 фк у 5 пациентов (16,4 %) и стенокардии напряжения I фк функционального класса у двух пациентов (5,6 %). Эти различия было статистически значимыми ($p = 0,001$). В подгруппе 0 5 пациентам потребовалось выполнить ЧКВ. В подгруппе 1 ЧКВ была выполнена 1 пациенту. Среднее время рецидива болевого синдрома составило $6,2 \pm 2,9$ (1–11) мес.

Повышение качества жизни было отмечено у всех пациентов группы III с тенденцией к более высоким показателям в подгруппах с интраоперационным применением клеток АМФКМ. Ряд показателей опросника (физические ограничения, частота приступов стенокардии) в динамике показали статистически значимое увеличение в подгруппах 1 и 2 по сравнению с подгруппой 0. В подгруппе 2 показатель «физические ограничения» показал увеличение с 28,9 до 73,3. В подгруппе 1 — с 36,8 до 60,2. В подгруппе 0 этот показатель увеличился с 39,6 до 53,5. «Шкала частоты приступов» имела схожую картину. В подгруппе 2 исходный показатель увеличился с 6,7 до 96,7, в подгруппе 1 — с 45,5 до 94,4, в подгруппе 0 — с 48,7 до 80.

Применение клеток АМФКМ во время АКШ является выполнимой и безопасной процедурой, которая не увеличивает риск кардиохирургического вмешательства. Дополнительная интрамиокардиальная и интракоронарная

имплантация клеток АМФКМ по сравнению с изолированным АКШ улучшает функциональные возможности пациентов и снижает риск рецидива стенокардии и повторных манипуляций на коронарных сосудах.

5.4.1.2 Влияние на диастолическую функцию левого желудочка сердца

Диагноз ХСН_{сфв} увеличился за последние десятилетия и составляет 50 % от общего количества пациентов с ХСН. Не смотря на широкую распространенность эффективных методов лечения этого заболевания в настоящее время нет [33, 47, 77, 79, 88, 129, 148, 149, 232, 239, 242, 485, 584, 596, 597]. Считается, что в основе ХСН_{сфв} лежит нарушения релаксации кардиомиоцитов и снижение эластичности ЛЖ или диастолическая дисфункция. В настоящее время практически нет исследований, в которых изучались бы конкретные преимущества интраоперационного применения АМФКМ для предотвращения или нормализации диастолической дисфункции ЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ был использован ряд эхокардиографических параметров его диастолического наполнения: ранняя скорость трансмитрального потока (пик E), поздняя скорость трансмитрального потока (пик A), их отношение, время замедления пика E (DT), времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Также оценивался ряд показателей, характеризующих массу миокарда ЛЖ, для выявления гипертрофии. Известно о прямой корреляции между толщиной стенок ЛЖ и нарушениями его диастолической функции. Относительно степени проявления и динамики гипертрофических изменений стенок ЛЖ получена статистически значимая разница в показателе ИММЛЖ ($p = 0,018$). В подгруппе 1 указанный параметр снизился с $160,3 \text{ г/м}^2$ до $142,5 \text{ г/м}^2$, в подгруппе 2 — с $134,4 \text{ г/м}^2$ до $129,5 \text{ г/м}^2$, в подгруппе 0 отмечено увеличение за 1 год наблюдения с $118,4 \text{ г/м}^2$ до $129,4 \text{ г/м}^2$. При этом антигипертензивная терапия была назначена адекватно каждой клинической ситуации, поэтому полученная закономерность не случайна и

результаты можно отнести к действию клеток АМФКМ. Наши результаты согласуются с данными о антигипертрофическом эффекте клеточной терапии при лечении пациентов с ОИМ. В подгруппе 0 через 1 год наблюдения диастолическая дисфункция ЛЖ сохранилась у 15 пациентов из 19 (78,9 %). В подгруппе 1 — у 7 пациентов из 16 (43,7 %). В подгруппе 2 — только у 3 пациентов из 15 (20 %). Имеется прямая связь: уменьшение толщины стенок ЛЖ у пациентов из подгрупп клеточной терапии — восстановление его диастолической функции. Антигипертрофическое действие клеток АМФКМ на клеточном уровне проявляется уменьшением размеров гипертрофированных кардиомиоцитов. Это приводит к нормализации процессов релаксации, уменьшению внутренней жесткости кардиомиоцита. Также механизмы действия АМФКМ при диастолической дисфункции включает восстановление микроциркуляции через стимуляцию васкулогенеза, восстановление поврежденного эндотелиального слоя, разрешение воспаления. Усиленная васкуляризация гипертрофированной ткани предотвращает ее ишемию, апоптоз кардиомиоцитов и последующий интерстициальный и реактивный фиброз, снижая, так называемую, наружную жесткость. Нормализация диастолической функции приводит к нормализации конечно-диастолического давления ЛЖ-основы прогрессирования ХСН. Применение клеток АМФКМ приводит к нормализации диастолической функции ЛЖ, особенно в подгруппе 2 (интрамиокардиальное + интракоронарное введение АМФКМ). Эти данные чрезвычайно важные в аспекте ХСН_{сфв}: большое количество пациентов и отсутствие их эффективного лечения.

5.4.1.3 Влияние на состоятельность шунтов

В настоящее время в доступной литературе нет данных о влиянии интраоперационного применения клеток АМФКМ на состоятельность наложенных шунтов. Ухудшение проходимости аутовенозных шунтов через 10–15 лет после оперативного лечения приводит к рецидиву стенокардии,

снижению качества жизни и увеличению смертности. Эффективность медикаментозного и хирургического лечения таких пациентов невелика. Поэтому мы уделили большое внимание функциональной состоятельности коронарных шунтов после операции АКШ и интраоперационного применения клеток АМФКМ. Оценка производилась через 1 год после проведенного лечения. При обследовании определялись показания для выполнения коронаро-шунтографии. При отсутствии госпитализаций, связанных с кардиальными событиями, симптомов стенокардии высокого функционального класса, отрицательной динамики показателей ВЭМ и ЭХОКГ делался вывод о состоятельности коронарных шунтов. В остальных случаях выполнялась коронаро-шунтография. Всего пациентам в подгруппе 0 было выполнено 111 шунтов, из которых 97 (87 %) были проходимы через 1 год наблюдения. 91 (95 %) из 96 выполненных шунтов были проходимы в подгруппе применения клеток АМФКМ (подгруппа 1 + подгруппа 2). Не функционировали 14 (13 %) шунтов в подгруппе 0 и 5 (5 %) в подгруппе применения клеток АМФКМ ($p = 0,037$).

При наличии неработающих шунтов и показаний выполнялось стентирование коронарных артерий: в подгруппе 0 указанная процедура была выполнена пяти пациентам (16,4 %), в подгруппе 1 одному (4 %).

При изучении связи между диастолической функцией ЛЖ и проходимостью выполненных анастомозов впервые получены важные данные. Статистический анализ показал, что персистирующая диастолическая дисфункция ЛЖ серьезно ухудшает проходимость коронарных шунтов. Улучшение диастолической функции через год наблюдения отмечено во всех подгруппах, но соотношения разные. Из 19 пациентов подгруппы 0, у которых исходно имелась диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, через 1 год она сохранилась у 15 (78,9 %) пациентов. В подгруппе 1 исходная диастолическая дисфункция ЛЖ сохранилась у 7 (43,7 %) из 16 пациентов, в подгруппе 2 — только у 3 (20 %) из 15 пациентов. Через 1 год из 13 пациентов с неработающими шунтами у 9 (70 %) сохранялась диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. Таким образом, персистирующая диастолическая дисфункция ЛЖ статистически значимо влияет

на проходимость коронарных шунтов через год и интраоперационное применение АМФКМ позволяет значительно улучшить эту ситуацию.

В качестве примера возможного влияния интраоперационного применения АМФКМ на функциональную состоятельность наложенных шунтов приведем следующее клиническое наблюдение. Пациенту А. 70 лет, в 2003 году поступил в нашу клинику с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК по ССС. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2002 году). ХСН II ФК по NYHA. Обследован. По данным коронарографии выявлено: окклюзия ПМЖВ ЛКА и ПКА, стеноз ОВ ЛКА 80%. Установлены показания к оперативному лечению. 18 марта 2003 г. были выполнены анастомоз ЛВГА с ПМЖВ ЛКА, аутовенозные шунты на ПКА, на ОВ ЛКА. Пациент 5 лет после АКШ наблюдался нами с хорошими показателями качества жизни и далее выпал из нашего поля зрения. Вновь больной планово обследовался в нашей клинике в 2018 г. Через 15 лет после АКШ и интраоперационного применения АМФКМ (субэпикардальное и интракоронарное введения) пациент демонстрировал хорошие показатели качества жизни. Ему было предложено с научной целью выполнить коронарошунтографию.

Коронарошунтография показала, что все три шунта проходимы и не имеют признаков прогрессирования атеросклеротического процесса. Данные представлены на серии рисунков 32–35.

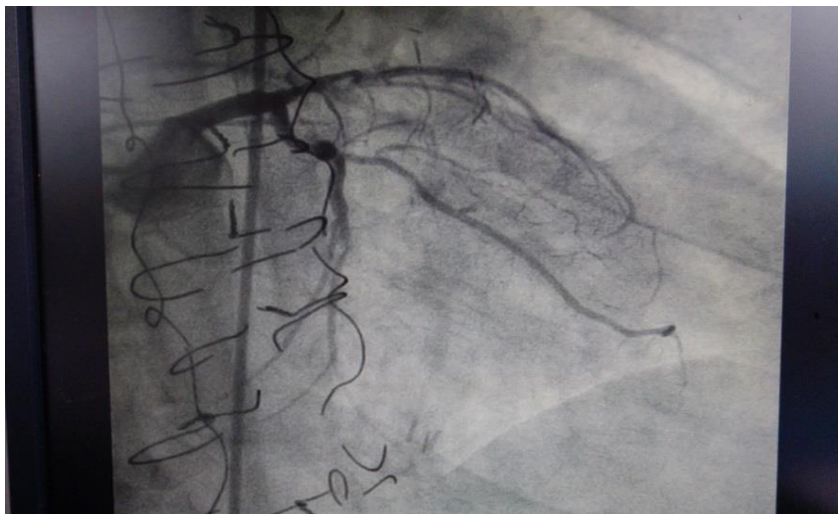


Рисунок 32 — Коронарография левой коронарной артерии в боковой проекции

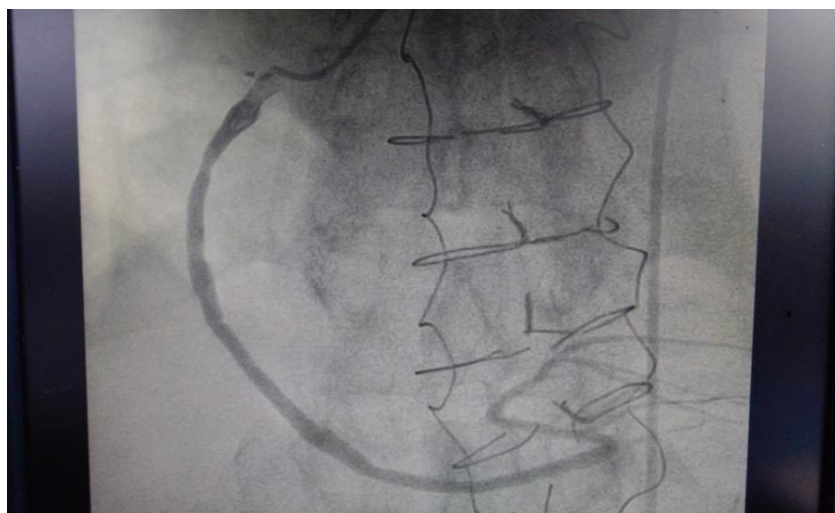


Рисунок 33 — Проходимый аутовенозный шунт на ПКА

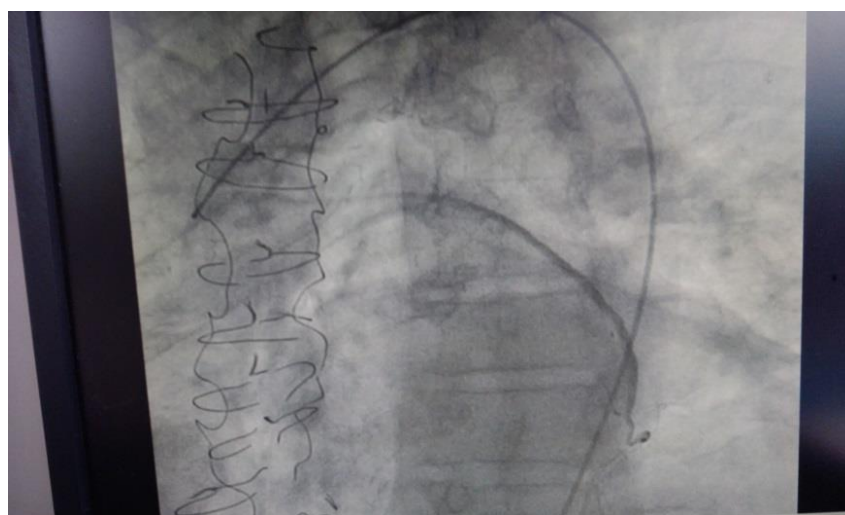


Рисунок 34 — Проходимый аутовенозный шунт на ОВ ЛКА

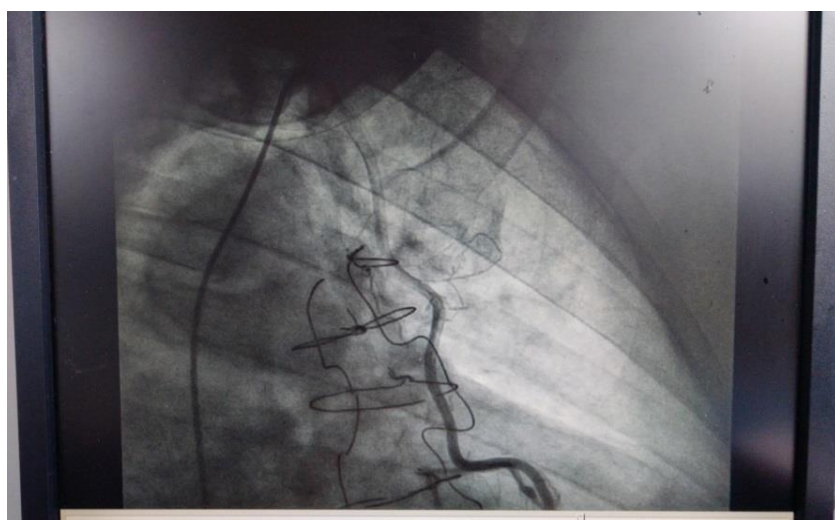


Рисунок 35 — Состоятельный шунт ВГА — ПМЖВ ЛКА

Мы продолжим наблюдение за пациентами из подгрупп с интраоперационным применением АМФКМ и оценим динамику их состояния через 5, 10 и 15 лет. Возможно дополнительное использование интрамиокардиального и интракоронарного (через наложенные шунты) введения АМФКМ во время АКШ поможет повысить состоятельность выполненных шунтов в течение длительного времени после операции и значительно улучшить качество жизни, выживаемость и снизить финансовые затраты на ведение этих пациентов. Важно подчеркнуть, что для внедрения данного интраоперационного метода применения АМФКМ в клиническую практику не требуется абсолютно никаких сложных преобразований и решений. Единственно на данный момент РКИ, в котором оценивался эффект интраоперационного интрамиокардиального введения АМФКМ в течение длительного времени (5 лет) — работа Z. Trifunović et al. (2015) [532]. Они показали, что в конце периода наблюдения в группе пациентов получавших АМФКМ 14 пациентов из 15 находились в функциональном классе I ($p = 0,002$) по NYHA. В группе изолированного АКШ таких пациентов было 5 из 15. Через 6 месяцев результаты теста с 6-минутной ходьбой (6MWT) значительно различались между группами (435 метров в группе АКШ + АМФКМ и 315 метров в группе АКШ $p = 0,001$). Эти различия сохранялись до конца периода наблюдения (520 метров в группе АКШ + АМФКМ и 343 метра в группе АКШ $p < 0,001$). Сердечно-сосудистая смертность также была значительно снижена в группе АКШ + АМФКМ ($p = 0,049$). Выводы авторов полностью совпадают с нашими: «интраоперационное применение АМФКМ является безопасной, выполнимой процедурой, которая приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности и улучшению качества жизни при 5 летнем наблюдении у пациентов с ИБС» [532]. В доступной литературе имеются данные о единственном РКИ от группы китайских авторов, в котором было изучено влияние интраоперационного введения АМФКМ через аутовенозные шунты. Через 12 месяцев были выявлены многочисленные положительные эффекты: обратное ремоделирование и улучшение систолической функции ЛЖ (в том числе была проведена оценка с помощью global longitudinal strain), уменьшение его

диссинхронии, уменьшение размера постинфарктных рубцов, улучшение диастолической функции ЛЖ, уменьшение объема ЛП [159]. Таким образом, интраоперационное применение АМФКМ чрезвычайно перспективная тема, которая, безусловно, требует дальнейшего изучения. Однако это не должно мешать внедрению этого безопасного и эффективного метода в клиническую практику уже сегодня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС является глобальной медицинской проблемой, с которой человечество борется более полувека. Ряд развитых стран (США, страны Евросоюза) достигли серьезных успехов в борьбе с факторами риска ИБС, в лечение острых и стабильных форм заболевания с применением ЧКВ и АКШ соответственно. Не смотря на это, даже перед лидерами встает колоссальная проблема лечения осложнений ИБС. Одним из таких осложнений, которое практически достигло статуса неинфекционной пандемии, является ХСН как исход постинфарктного ремоделирования. Действительно, количество больных с ХСН впечатляет. Было подсчитано, что 6,2 миллиона американцев старше 20 лет страдают ХСН. В Российской Федерации около 8 миллионов пациентов имеют симптомы ХСН, при этом более 4,5 миллионов имеют ХСН III–IV ФК по NYHA. Всего в мире с таким диагнозом живут более 25 миллионов человек. Продолжающееся снижение смертности из-за острого инфаркта миокарда (ОИМ) и старение население предполагает, что к 2030 году распространенность ХСН увеличится на 46 %, что составит более 8 миллионов пациентов только в США. Таким образом, ее распространенность продолжает расти тревожными темпами и ИБС является причиной почти 70 % всех случаев ХСН. За последние четыре десятилетия распространенность постинфарктной ХСН увеличилась на 26 % и 48 % соответственно среди мужчин и женщин. Это контрастирует со снижением случаев ХСН из-за гипертонической болезни на 13 % среди мужчин и 25 % среди женщин и на 25 % из-за пороков сердца для обоих полов. Также необходимо отметить огромные экономические затраты на ведение таких пациентов, которые в 2018 г. составили 40 миллиардов долларов и в первую очередь были связаны с более 1 миллиона госпитализаций. За последние два десятилетия произошел прогресс в медикаментозном, хирургическом и аппаратном лечении пациентов с ХСН, которые улучшили общую выживаемость. Тем не менее, важно отметить, что, хотя выживаемость при ХСН вышла на плато, прогноз при этом заболевании остается достаточно серьезным. После установки диагноза ХСН выживаемость

составляет 72–75 % через 1 год и 35–52 % через 5 лет. Общеизвестным и эффективным хирургическим методом лечения данного заболевания является трансплантация сердца. Однако количество таких операций в США составляет около 3 000 в год (в РФ около 300 операций в год). В США ИЛЖ с постоянным потоком крови устанавливается около 3 000 пациентам в год (в РФ практически не используется). Другими словами обе процедуры никак не влияют на глобальные исходы ХСН ввиду несопоставимости их количества и масштаба проблемы. Операция АКШ, «золотой стандарт» в лечении многососудистого коронарного поражения, показала мало ободряющие результаты при лечении пациентов с ХСН. Поэтому необходима методика лечения пациентов с постинфарктной ХСН, которая была бы выполнима и эффективна у этой тяжелой и многочисленной категории больных!

Сердце взрослого человека обладает минимальной регенераторной способностью и поэтому одномоментная гибель большого количества кардиомиоцитов приводит к заместительному фиброзу, постинфарктному ремоделированию ЛЖ и прогрессированию ХСН. Следовательно, усиление регенерации сердечной ткани для устранения основной причины развития ХСН является задачей, решение которой трудно переоценить для общественного здравоохранения. На сегодняшний момент только клеточные методы с применением АМФКМ могут помочь решить эту задачу и оказать прямое влияние на процесс постинфарктного ремоделирования. Лечебный механизм действия клеток АМФКМ включает прорегенеративный (кардиомиогенез и васкулогенез), антифиброзный, противовоспалительный и иммуномодулирующий компоненты, которые повышают сократимость, уменьшают фиброз и способствуют эндогенной регенерации ЛЖ. Эти механизмы не затрагивают стандартные нейрогормональные пути (РААС, СНС) на которые нацелена современная медикаментозная терапия. Поэтому взаимодействие между применением АМФКМ и медикаментозной терапией будет синергетическим и взаимоусиливающим. Лечение пациентов стволовыми клетками первого поколения было сосредоточено на отдельных типах клеток (МСК, СКС, ЭПК) и не привело к ожидаемому уровню эффективности. Поэтому в настоящее время

готовятся клинические испытания комбинированных методов лечения стволовыми клетками (МСК+, СКС+, ЭКП). Выращиваем эти клетки и создаем «CardioCluster» [383]. Затем вводим их пациенту или на матрице, имитируя искусственную «нишу» или предполагаем самосборку этой ниши уже после введения. Здесь необходимо напомнить, что природа уже создала уникальную комбинацию стволовых и иммунных клеток, и все они находятся в АМФКМ [107, 128, 132, 164, 174, 199, 216, 233, 237, 243, 265, 269, 286, 317, 358, 396, 411, 417, 431, 437, 454, 462, 486, 490, 494, 500, 542, 594, 603, 607]. Поэтому мы использовали именно этот клеточный материал для эффективного и безопасного лечения ИБС и ее осложнений.

Методологически наша работа с пациентами включала 3 этапа:

- предоперационную подготовку (амбулаторный этап);
- собственно интракоронарное введение АМФКМ (госпитальный этап);
- наблюдение пациентов в послеоперационном периоде.

Информация о предоперационной подготовке пациентов с ХСН к применению аутологичных клеточных технологий в доступной литературе отсутствует. В основе прогрессирования ХСН лежит выраженный провоспалительный фон, который поддерживается множеством порочных кругов на уровне органов и систем организма [23, 40, 55, 81, 98, 148, 156, 171, 196, 306, 319, 348, 453, 469, 474, 498, 615]. Например, повреждение миокарда ЛЖ приводит к стерильному воспалению и если не происходит его своевременного разрешения (по разным причинам) — это приводит к дальнейшему повреждению кардиомиоцитов и сохранению реакции иммунной системы на это повреждение. Системный застой в органах брюшной полости приводит к повреждению слизистого барьера желудочно-кишечного тракта, проникновение бактериальных токсинов в кровь и выраженному системному воспалительному ответу [197, 202, 208, 252, 308, 446, 453]. Выраженная активация нейрогормональных систем (РААС, СНС) также ведет к системному воспалительному ответу [257]. На фоне этих изменений происходит выраженный провоспалительный сдвиг в костном мозге в сторону классических моноцитов (CCR2+). Усиливается их трафик в селезенку, в которой формируются очаги немозгового миелопоэза [228, 232,

289, 440, 453, 469, 474, 498, 583]. Значительное увеличение количества провоспалительных клеток и продукция ими соответствующих цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ) приводит к повреждению органов и тканей. Это основной признак прогрессирующей ХСН на клеточном уровне [292, 319, 341, 355, 367, 453]. Все факторы риска ХСН гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, несбалансированное питание, гиподинамия вносят свой вклад в провоспалительный фон пациента [142, 145, 175, 225, 236, 364, 388, 557]. Из этого становится понятно, что АМФКМ из костного мозга больного с декомпенсированной или субкомпенсированной ХСН представляет агрессивную смесь воспалительных клеток и не может оказывать полезного действия. Более того, АМФКМ вводится интракоронарно в сердце, в котором отсутствуют условия для эффективной регенерации. Как здесь вновь не вспомнить, что 80 % исследований по изучению эффективности клеточных методов было проведено у пациентов с ОИМ, после которого имеется выраженный локальный и системный воспалительные ответы, состояние мало подходящее для лечения аутологичным клеточным материалом [211, 229, 231, 281, 284, 333, 463, 492, 562, 619].

Поэтому предоперационная подготовка пациента к клеточной терапии начиналась на амбулаторном уровне. В первую очередь назначались соответствующие медикаментозные препараты (ингибиторы АПФ/АРНИ, β -блокаторы, МКРБ, статины) и титровались до максимальных доз. При признаках системного застоя в обязательном порядке применялись минимально эффективные дозы петлевых диуретиков. С каждым пациентом проводилась беседа о необходимости титрования доз основных препаратов до максимальных, правильного применения мочегонных препаратов, сбалансированного питания и водного баланса, регулярной аэробной физической нагрузке. Мы добивались максимальной компенсации состояния пациентов с ХСН на амбулаторном уровне. На это обычно требовалось от 3 до 6 месяцев. Основная задача амбулаторного этапа лечения — создать максимальный прорегенеративный фон у каждого пациента с ХСН для применения аутологичных клеточных методов [27, 28, 42, 46, 55, 68, 71, 72, 73, 548]. Дополнительная задача была выявить группу пациентов,

у которых применение АМФКМ не приведет к улучшению прогноза и качества жизни. В эту группу вошли пациенты с ХСН IV ФК, которым не удалось назначить необходимое лечение и соответственно компенсировать их состояние. Такие пациенты были направлены в центры выполняющие ТС.

Для выполнения второго этапа, собственно интракоронарного введения АМФКМ пациенты госпитализировались в клинику на 5 дней. Важно подчеркнуть, что после описанного выше амбулаторного этапа предоперационной подготовки у госпитализированных пациентов не было выявлено маркеров системного воспаления! Разработанный нами метод интракоронарного введения АМФКМ позволил полностью локализовать весь процесс от забора костного мозга до интракоронарного введения клеточного материала в нашем лечебном учреждении и сделать его плановым, клиническим вмешательством. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ оказывает прорегенеративное, противовоспалительное, антифиброзное, иммуномодулирующее влияние и на перинфарктную зону и на зону жизнеспособного, отдаленного миокарда. Такое сочетанное воздействие на все зоны интереса в сердце приводит к процессу обратного ремоделирования ЛЖ.

3 этап — наблюдение за состоянием пациента в послеоперационном периоде. Важно подчеркнуть безопасность разработанного метода интракоронарного введения АМФКМ пациентам с ХСН. Даже тяжелые пациенты с ХСН III ФК хорошо переносили процедуру забора костного мозга и интракоронарного введения АМФКМ. В указанной группе больных не было даже осложнений характерных для ЧКВ и не было летальных исходов во время всего периода госпитализации. В течение всего времени наблюдения (от 4 до 20 лет) за пациентами после применения АМФКМ не было выявлено каких-либо специфических осложнений, в том числе повышенный риск онкологических заболеваний, орган-специфической кальцификации и фиброза. Здесь очень кстати слова известного кардиолога E. Braunwald (2015), в статье посвященной новым направлениям лечения ХСН, что современный кардиолог должен рассказать пациенту с ХСН о клеточных методах потому, что данное лечение: а) безопасно! и б) может быть эффективно [148].

Важные показатели в оценке результатов любого нового метода лечения — выживаемость и качество жизни больных с ХСН. Через 60 месяцев наблюдения в подгруппе интракоронарного применения клеток АМФКМ (подгруппа лечения) были живы 72 (72 %) пациентов из 100. Погибли соответственно 28 (28 %) пациента. В подгруппе сравнения — были живы 8 (36 %) пациентов из 22. Погибли соответственно 14 (64 %) пациентов. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ статистически значимо увеличил выживаемость этой тяжелой группы пациентов с плохим прогнозом.

Второй важный показатель применения клеток АМФКМ это статистически значимое улучшения качества жизни пациентов с ХСН на основании данных Миннесотского опросника и SF 36.

Третий важный показатель — это положительная динамика функционального класса ХСН, которая сопровождалась статистически значимыми изменениями пройденной дистанции за 6 минут (медиана исходной дистанции 276 метров): +79 метров (медиана дистанции 355 метров) через 12 месяцев, +120 метров (медиана дистанции 396 метров) через 24 месяца. По данным ЭХОКГ на фоне значимого улучшения сократимости ЛЖ (ФВ +4 % — через 12 месяцев, +5 — через 24 месяца) были отмечены признаки его «обратного» ремоделирования (уменьшение размеров сердца) и снижения давления в легочной артерии.

Статистически значимое увеличение накопления РФП с ФДГ по данным ПЭТ у больных с постинфарктным кардиосклерозом через 12 месяцев наблюдения подтверждают прорегенеративные свойства АМФКМ.

Предложенная программа демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с ХСН II–IV ФК и способствует увеличению выживаемости таких пациентов и улучшению качества их жизни. На основании представленного здесь анализа собственных данных по использованию трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения клеток АМФКМ у пациентов с постинфарктной ХСН, мы можем сформулировать современную концепцию хирургической помощи этой многочисленной и тяжелой группе больных. Максимальная стабилизация состояния больных с ХСН с помощью

медикаментозных и иных методов с последующим интракоронарным применением АМФКМ, которое оказывает положительное влияние и может быть рекомендована как один из основных компонентов лечения пациентов с ХСН.

Нами разработаны следующие показания для проведения трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ у пациентов с ХСН:

- ФВ ЛЖ <50 %;
- ДР ЛЖ >60 мм, СР ЛЖ >50 мм, КДО ЛЖ >200 мл, КСО ЛЖ >100 мл;
- стабильные пациенты ХСН II–IV ФК по NYHA;
- переносимость рекомендованной медикаментозной терапии ХСН;
- отсутствие возможности проведения АКШ или ЧКВ;
- интеллектуально и психически сохранные пациенты;

Противопоказания для применения клеток АМФКМ:

- заболевания костного мозга;
- острый коронарный синдром;
- острый миокардит;
- прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии;
- поражение ствола ЛКА;
- уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
- клинически значимое заболевания почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²);
- непереносимость гидроксиэтилкрахмала;
- инфекционные заболевания.

Мы включили в показания к применению клеток АМФКМ пороговые размеры ЛЖ и ФВ <50 %. По нашим данным, чем меньше размер сердца и выше ФВ ЛЖ, тем более выражен процесс «обратного» ремоделирования после применения клеток АМФКМ, который может привести даже к полной нормализации этих показателей. Мы наблюдали уменьшение размера ЛЖ до нормальных значений у ряда больных с относительно небольшими размерами сердца. Такой же вывод нами сделан и по ФВ ЛЖ. Поэтому мы не поддерживаем

мнение ряда зарубежных авторов, что клеточные методы эффективны только у больных с выраженной дилатацией ЛЖ (КДО более 300 мл). Чем раньше больному выполнено интракоронарное введение АМФКМ, тем результат будет лучше. На основании разработанного алгоритма данную методику можно рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.

Заключение. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ представляет собой современный эффективный метод лечения пациентов с ХСН, который увеличивает выживаемость больных, улучшает качество их жизни, снижает затраты, связанные с многократным стационарным лечением.

Следующая проблема, которую мы попытались решить в нашей работе, стала рефрактерная стенокардия — серьезное осложнение ИБС. Пациенты с этим диагнозом представляют гетерогенную группу: больные с дистальным (диффузным) поражением, хроническими окклюзиями коронарных артерий, которым изначально невозможно выполнить прямую реваскуляризацию; больные с рецидивом стенокардии в отдаленном периоде после использования методов прямой реваскуляризации; больные, которым по разным причинам, изначально выполнена неполная реваскуляризация. Всех их объединяет тяжелая стенокардия 3–4 ФК по CCS, резистентная к максимальной медикаментозной терапии, резкое снижение качества жизни и частые госпитализации на стационарное лечение [7, 44, 48, 91, 111, 117, 168, 169, 235, 240, 244, 261, 266, 330, 347, 368, 375, 426, 438, 447, 470, 521, 577, 613]. В Европе и США ежегодно диагностируется 50–75 000 новых пациентов с РФСт без возможности применить методы прямой реваскуляризации. К этой цифре добавляются больные с рецидивом стенокардии в отдаленном периоде после проведенных АКШ и ЧКВ и больные, которым исходно по разным причинам была выполнена неполная реваскуляризация. Таким образом, пациенты с РФСт — это большая и растущая проблема современного здравоохранения, которая требует адекватных подходов для ее решения. Разработанный нами метод интракоронарного введения АМФКМ может стать одним из них, учитывая что ее проангиогенные эффекты четко доказаны на большом экспериментальном и клиническом материале и не вызывают никаких

споров в научном мире [11, 12, 21, 22, 29, 30, 48, 52, 53, 83, 84, 107, 114, 125, 154, 161, 174, 210, 246, 269, 273, 283, 291, 307, 314, 316, 317, 322, 327, 328, 350, 391, 424, 427, 437, 467, 471, 534, 549, 550, 582, 605, 606, 611].

В нашем исследовании из 135 пациентов с РФСт у 54(40 %) исходно был выявлен тип поражения по данным коронарографии, который исключал выполнение прямой реваскуляризации. Оставшиеся 81 (60 %) имели рецидив стенокардии после АКШ без возможности выполнения ЧКВ. Аналогичные соотношения были и в группе сранения, которая составила 44 человека.

Предоперационная подготовка включала рекомендованную терапию стенокардии напряжения (короткодействующие нитраты / никорандил, β -блокаторы, аспирин) с обязательным, адекватным воздействием на факторы риска: артериальная гипертензия (ингибиторы АПФ/БРА), диабет (гликированный гемоглобин $<7,6$ мм/литр), гиперхолестеринемия (статины с титрованием доз до целевых показателей ЛПНП). Все указанные препараты обладают выраженным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием (блокаторы РААС и СНС, статины) [135, 141, 176, 304, 349, 363, 376, 418, 461, 589, 608]. Мы использовали достаточно высокие дозы статинов (аторвастатин — 40 мг, роузовастатин — 20 мг). Эти препараты помимо своего основного липид-снижающего действия обладают полезными дополнительными свойствами: выраженным противовоспалительным действием и способностью увеличивать количество ЭКП в костном мозге и периферической крови, увеличивая проангиогенный потенциал у пациента [419, 499]. С каждым пациентом проводилась беседа, в которой подчеркивалось важность сбалансированного питания, регулярных аэробных физических нагрузок, снижение избыточного веса и обязательного отказа от курения (подавляет активность и уменьшает количество ЭКП). Указанный комплекс мероприятий был направлен на ликвидацию провоспалительного фона у пациентов для достижения максимально возможного физиологического состояния органов и систем перед применением АМФКМ.

Для выполнения второго этапа, собственно интракоронарного введения АМФКМ пациенты госпитализировались в клинику на 5 дней. Важно подчеркнуть, что после описанного выше амбулаторного этапа предоперационной

подготовки у госпитализированных пациентов не было выявлено маркеров системного воспаления! Разработанный нами метод интракоронарного введения АМФКМ позволил полностью локализовать весь процесс от забора костного мозга до интракоронарного введения клеточного материала в нашем лечебном учреждении и сделать его плановым, клиническим вмешательством. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ, оказывая проангиогенное, противовоспалительное, антифиброзное, иммуномодулирующее действие, увеличивает кровоснабжение ишемического миокарда.

3 этап — наблюдение за состоянием пациента в послеоперационном периоде. Важно подчеркнуть безопасность разработанного метода интракоронарного введения АМФКМ пациентам с РФСт. Даже пациенты стенокардией напряжения 3–4 ФК хорошо переносили процедуру забора костного мозга и интракоронарного введения АМФКМ. В указанной группе больных не было даже осложнений характерных для ЧКВ и не было летальных исходов во время всего периода госпитализации.

Важные показатели в оценке результатов любого нового метода лечения — выживаемость и качество жизни больных с рефрактерной стенокардией. Через 60 месяцев наблюдения в подгруппе интракоронарного введения клеток АМФКМ были живы 125 (93 %) пациентов из 135. Погибли соответственно 10 (7 %) пациентов. В подгруппе сравнения к концу срока наблюдения были живы 40 (92 %) пациентов из 44. Погибли соответственно 4 (8 %) пациентов. По литературным данным летальность у этой группы пациентов колеблется от 4 до 14 %. Поэтому на первый план у пациентов с РФСт выходит качество жизни, которое оценивалось при помощи опросника SF 36. Исходно по качеству жизни больные подгруппы лечения и подгруппы сравнения отличались по выраженности болевого синдрома и его влияния на повседневную трудовую деятельность. Подгруппа лечения была статистически значимо более тяжелой. 116 (86 %) из 135 больных подгруппы лечения отметили улучшение своего самочувствия. В подгруппе сравнения так ответили только 10 (23 %) из 44 пациентов. О том, что состояние не изменилось, сообщили 18 (14 %) из 135 из подгруппы лечения и

15 (33 %) пациентов из 44 из подгруппы сравнения. Об ухудшении самочувствия сообщили 17 (39 %) пациентов из подгруппы сравнения.

Третий важный показатель — это статистически значимая положительная динамика клинических проявлений стенокардии по CCS через 12 месяцев наблюдения у пациентов подгруппы лечения, которая сопровождалась увеличением работоспособности с 4,6 до 7 Mets (в подгруппе сравнения с 4 до 4,5 Mets), уменьшением почти в 4 раза (с 56 до 16 таблеток) количества таблеток нитроглицерина, потребляемого в месяц.

Перфузии миокарда оценивалась с помощью ОФЭКТ миокарда с технетрилом, которая была выполнена 42 пациентам из подгруппы лечения. Было выявлено статистически значимое уменьшение дефекта перфузии миокарда с 18,3 до 11 % ($p < 0,05$) через 12 месяцев наблюдения. В течение 3 лет наблюдения за этими пациентами медиана дефекта перфузии была меньше исходной. К четвертому году наблюдения было отмечено статистически не значимое расширение зоны дефекта. Таким образом, однократное интракоронарное введение АМФКМ по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом давало стабильный эффект увеличения перфузии миокарда в сравнении с исходными показателями в течение 3 лет наблюдения. Этот факт бесспорно интересен и ставит вопрос о повторном интракоронарном введении АМФКМ для получения стабильного клинического результата, что требует дальнейших исследований с использованием современных методов исследования (МРТ и МСКТ), которые являются более чувствительными для оценки перфузии миокарда, чем ОФЭКТ.

Предложенная программа демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с рефрактерной стенокардией, способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, увеличению физической работоспособности, усилению кровообращения миокарда и, как следствие, улучшению качества их жизни. На основании представленного здесь анализа собственных данных по использованию трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения клеток АМФКМ у пациентов с РФСт, мы можем сформулировать современную концепцию хирургической помощи этой группе больных. Максимальная стабилизация состояния больных с рефрактерной

стенокардией с помощью медикаментозных и иных методов с последующим интракоронарным введением клеток АМФКМ, которое оказывает значительное положительное влияние и может быть рекомендовано как один из основных компонентов лечения пациентов с РФСт.

Нами разработаны следующие показания для проведения трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ у пациентов с РФСт:

- стабильные пациенты со стенокардией напряжения 3–4 ФК по ССС;
- нормальные размеры и ФВ ЛЖ;
- переносимость рекомендованной медикаментозной терапии стенокардии напряжения;
- отсутствие возможности проведения АКШ или ЧКВ;
- интеллектуально и психически сохранные пациенты.

Противопоказания для применения клеток АМФКМ:

- заболевания костного мозга;
- острый коронарный синдром;
- поражение ствола ЛКА;
- уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
- клинически значимое заболевание почек (СКФ менее 30 мл/мин/ 1,73 м²);
- непереносимость гидроксипропилкрахмала;
- инфекционные заболевания.

На основании разработанного алгоритма данный метод можно рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.

Заключение. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ представляет собой современный эффективный метод лечения пациентов с РФСт, который снижает функциональный класс стенокардии напряжения, количество принимаемых нитропрепаратов, увеличивает кровоснабжение миокарда ЛЖ, улучшает качество жизни и снижает затраты, связанные с многократным стационарным лечением.

Важный вопрос современной кардиохирургии — улучшение отдаленных результатов операции АКШ, которая значительно увеличивает выживаемость и качество жизни пациентов с ИБС. К сожалению, длительность этого эффекта ограничена от 5 до 15 лет после операции. Через 1 год частота не функционирующих венозных шунтов достигает 20 % и 40 % венозных шунтов не работают при 10-летнем наблюдении из-за жировой имбибии в шунтах и прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях. Комбинирование АКШ и клеточных методов будет обладать аддитивным действием на эффективность хирургического лечения ИБС. Особенно привлекательно выглядит интраоперационное применение клеток АМФКМ на остановленном сердце. В таких условиях более 60 % введенных стволовых клеток остаются в сердце и позитивно влияют на процессы неоангиогенеза и кардиомиогенеза, усиливают эффект прямой реваскуляризации миокарда. В наше рандомизированное, слепое, плацебо контролируемое исследование (NCT02059512) было включено 102 пациента с ИБС. В подгруппу сравнения (подгруппа 0) было включено 36 пациентов, которым было выполнено АКШ и интрамиокардиальное введение 0,9 %-ного раствора NaCl по 0,2 мл в 10 точек. В подгруппу 1 было включено 32 пациента, которым было выполнено АКШ и интрамиокардиальное (субэпикардальное) введение АМФКМ по 0,2 мл в 10 точек. В подгруппу 2 было включено 34 пациента, которым было выполнено АКШ и интрамиокардиальное (субэпикардальное) и интракоронарное введение АМФКМ. Важно подчеркнуть, что в современной литературе содержится минимальная информация о применении АМФКМ во время АКШ. Основным методом введения — субэпикардальный (более 99 % исследований). Об интракоронарном (через наложенные шунты) практически информации нет. Во всех исследованиях, в которых выполнялось интраоперационное применение клеток АМФКМ, изучалась выполнимость метода, его безопасность и динамику размеров сердца и ФВ ЛЖ. Мы также изучили эти аспекты при комбинированном лечении АКШ + АМФКМ по указанным группам.

Разработанный нами метод интраоперационного применения АМФКМ дал возможность выполнять все его этапы в одном медицинском учреждении. Он не

влиял на длительность операции, ИК, течение послеоперационного периода и развитие осложнений. Более благоприятный профиль динамики размеров, ФВ ЛЖ и пройденной дистанции за 6 минут был отмечен в подгруппах применения клеток АМФКМ, что привело к статистически значимому снижению ФК ХСН по NYHA ($p = 0,04$). Полученные нами данные полностью согласуются с данными РКИ по этой теме. Нарушения диастолической функции ЛЖ по серьезности прогноза не уступают нарушениям систолической функции ($ХСН_{сфв}$). Поэтому мы уделили большое внимание оценке диастолической функции ЛЖ в динамике после комбинированного лечения. Мы получили статистически значимое уменьшение гипертрофии ЛЖ (ИММЛЖ) в подгруппах применения АМФКМ при сравнении с подгруппой сравнения ($p = 0,018$). Это важный показатель, потому что при гипертрофии ЛЖ происходит нарушения расслабления и увеличения жесткости его стенки, что в обязательном порядке приведет к диастолической дисфункции. Поэтому уменьшение гипертрофии как правило приводит к нормализации диастолической функции ЛЖ. Это подтвердило наше исследование. Основной показатель диастолической функции ЛЖ соотношение волны Е к волне А в подгруппе 1 увеличился с $0,94 \pm 0,48$ до $1,2 \pm 0,6$ (+0,26), в подгруппе 2 — с $0,77 \pm 0,17$ до $1,18 \pm 0,5$ (+0,41) и подгруппе 0 — с $0,91 \pm 0,42$ до $1,0$ (+0,09). Обращает внимание, что в группе 1 и 2 отмечалось значительное увеличение данного показателя в течение срока наблюдения. Через 12 месяцев наблюдения диастолическая дисфункция ЛЖ сохранялась почти у 79 % пациентов подгруппы 0, у 44 % больных подгруппы 1 и только у 20 % подгруппы 2.

Исходно у большинства пациентов включенных в исследование был III ФК стенокардии напряжения. В подгруппе 0 у 5 (16,4 %) пациентов была выявлена стенокардия напряжения II фк, в подгруппе 1 у 1 (4 %) пациента также была выявлена стенокардия напряжения II фк через 12 месяцев после проведенного лечения. В подгруппе 2 подобных случаев отмечено не было. Стентирование коронарных артерий было выполнено 5 пациентам из подгруппы 0 и 1 пациенту из подгруппы 1.

Длительная функциональная состоятельность коронарных шунтов — главный показатель эффективности хирургического лечения. Через 12 месяцев в

подгруппах с интраоперационным применением клеток АМФКМ были проходимы 91 (95 %) из 96 шунтов, в подгруппе сравнения — 97 (87 %) из 111 шунтов ($p = 0,037$). Здесь важно подчеркнуть, что впервые установлена статистически значимая корреляция ($p = 0,04$) между персистирующей диастолической дисфункцией ЛЖ и несостоятельностью шунтов через 12 месяцев наблюдения. Следовательно, нормализация диастолической функции ЛЖ имеет важное прогностическое значение.

По всем шкалам Сиэтлского опросника качества жизни была отмечена положительная динамика у пациентов группы III через 12 месяцев. Однако динамика показателей шкалы ограничения физических нагрузок (PL) и шкалы частоты приступов (AF) показали статистически значимо лучшую динамику у пациентов из подгрупп применения АМФКМ в сравнении с подгруппой сравнения 0. При этом, наилучшую динамику показателей качества жизни показала подгруппа 2.

Нами разработаны следующие показания для интраоперационного применения клеток АМФКМ у пациентов ИБС:

- мужчины и женщины в возрасте от 30 до 70 лет;
- стабильная стенокардия напряжения 3–4 ФК;
- стабильная ХСН II–III ФК;
- невозможность выполнения полной реваскуляризации;
- две и более стенозированные коронарные артерии по данным ангиографического исследования с анатомией подходящей для выполнения АКШ;
- ФВ ЛЖ >30 %;
- КДР ЛЖ <70 мм, КСР ЛЖ <50 мм.

Противопоказания для применения клеток АМФКМ:

- заболевания костного мозга;
- острый коронарный синдром;
- ХСН IV ФК по NYHA;
- уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;

- клинически значимое заболевание почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²);
- непереносимость гидроксиэтилкрахмала;
- патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет;
- инфекционные заболевания.

На основании разработанного алгоритма данный метод можно рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.

Заключение. Предложенный метод интраоперационного применения АМФКМ повышает эффективность операции АКШ, способствует улучшению качества жизни больных ИБС и уменьшению рецидивов заболевания. По нашим данным сочетанное использование субэпикардального и интракоронарного (через наложенные аутовенозные шунты) способов доставки АМФКМ во время операции АКШ является оптимальным.

ВЫВОДЫ

1. Интракоронарное и интрамиокардиальное применение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга являются научно – обоснованными и безопасными методами, которые могут быть рекомендованы для эффективного лечения больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией и для повышения эффективности хирургического лечения ишемической болезни сердца.
2. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга приводит к обратному ремоделированию левого желудочка и повышает пятилетнюю выживаемость больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (кумулятивная доля выживших за 60 месяцев наблюдения 72% против 36% при стандартном лечении, $p = 0,0331$, Log-Rank = 13,385).
3. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга значительно улучшает качество жизни больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью по данным Миннесотского опросника и пациентов с рефрактерной стенокардией по данным опросника SF 36, что проявляется снижением ее функционального класса, зависимости от приема нитроглицерина и улучшением кровоснабжения сердца по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с технетрилом.
4. Интраоперационное применение клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (в виде интрамиокардиального и интракоронарного введений) повышает эффективность операции аорто-коронарного шунтирования, улучшая проходимость шунтов, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, способствует улучшению качества жизни и снижению рецидивов заболевания.
5. Разработаны показания, противопоказания и алгоритм подготовки к лечению аутологичной моноклеарной фракцией костного мозга больных

ишемической болезнью сердца и ее осложнениями для получения максимальной эффективности предлагаемых методов и минимизации возможных осложнений.

6. Безопасность клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца подтверждена при наблюдении до 20 лет, не было выявлено риска онкологических заболеваний, кальцификации сердца, фиброзирование легких и других органов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Получение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения выполняется в изолированной системе трех гематологических контейнеров в градиенте плотности гидроксиэтилкрахмала с использованием двух последовательных циклов центрифугирования.
2. Получение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для интраоперационного применения выполняется в изолированной системе четырех гематологических контейнеров в градиенте плотности гидроксиэтилкрахмала с использованием одного цикла центрифугирования.
3. Для трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга забор костного мозга осуществляется из верхней трети грудины и передней трети крыла подвздошной кости в количестве 140 мл, для интраоперационного применения забор костного мозга выполняется из верхней трети грудины в количестве 70 мл до выполнения операционного разреза кожи.
4. Показаниями для выполнения клеточных методов с использованием аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью является размер сердца: КДР ЛЖ >60 мм, КСР ЛЖ >50 мм, КДО ЛЖ >200 мл, КСО ЛЖ >100 мл. Своевременное выполнение интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга приводит к нормализации размеров левого желудочка.
5. Интраоперационное применение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга в виде субэпикардального и интракоронарного введений является оптимальным для повышения эффективности оперативного лечения.
6. Клинический эффект от применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга появляется через 12 месяцев и сохраняется в течение 3 и более лет, поэтому необходим ежегодный контроль состояния пациентов для

определения показаний к повторному лечению. Если у больных хронической сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией к 12 месяцам не получено положительного эффекта, такие пациенты являются «нереспондерами» и им надо рекомендовать другие методы лечения.

7. Пациентам с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией проводится амбулаторная подготовка (медикаментозное лечение, контроль факторов риска, коррекция образ жизни), целью которой является стабилизация состояния пациентов перед применением аутологичных клеточных методов лечения. При недостижении стабилизации эти методы не применяются.
8. Противопоказания для применения клеток АМФКМ:
 - заболевания костного мозга;
 - острый коронарный синдром;
 - острый миокардит;
 - прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии;
 - поражение ствола ЛКА;
 - уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
 - заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/ 1,73 м²);
 - непереносимость гидроксипропилкрахмала;
 - патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет;
 - инфекционные заболевания.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспектива дальнейшей разработки темы исследования имеет практическую и научную составляющую. В практическом аспекте разработанные методы применения аутологической моноклеарной фракции костного мозга для лечения пациентов с ИБС и ее осложнениями, позволяют охватить значительное число таких больных и могут без больших экономических затрат внедрены в работу кардиохирургических отделений Российской Федерации. В сложившейся эпидемиологической ситуации это позволит не только уменьшить смертность, повысить качество жизни больных с ИБС, но и уменьшить нагрузку на систему здравоохранения РФ из-за большого количества повторных госпитализаций больных с ХСН и рефрактерной стенокардией.

В научном аспекте выполнение повторных циклов интракоронарного введения АМФКМ будет приводить к более значительному эффекту у тяжелых больных ХСН с выраженными структурными изменениями сердца (КДО ЛЖ более 300 мл, КСО ЛЖ более 150 мл) вплоть до нормализации размеров левого желудочка и, следовательно, значительного улучшения прогноза таких пациентов. Повторные циклы интракоронарного введения АМФКМ у тяжелых больных рефрактерной стенокардией (функциональных класс 3–4) будут эффективно и длительно повышать качество жизни таких пациентов. Полученные предварительные результаты повторных циклов интракоронарных введений АМФКМ обнадеживают, но этот вопрос требует дальнейшего научного исследования.

Нам представляется идея интраоперационного применения АМФКМ в виде повторных циклов перфузии сердца через отдельный контур во время искусственного кровообращения перспективной для дальнейшего повышения эффективности операции АКШ с применением клеточных методов.

Описанные в работе ряд уникальных механизмов благоприятного действия клеток АМФКМ на сердце (противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиапоптотическое, антифиброзное и др.) могут быть, по-видимому, направлены на другие системы и органы. Это позволяет говорить о возможном применении АМФКМ как вариант антивозрастного лечения (здоровое старение).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АКТ	— аутологичные клеточные технологии
АКШ	— аорто-коронарное шунтирование
АМФКМ	— аутологичная моноклеарная фракция костного мозга
Анг 1-7	— ангиотензин 1-7
Анг II	— ангиотензин II
антагонисты СА	— антагонисты кальциевых канальцев
АРНИ	— ангиотензин неприлизин ингибиторы
БПВ	— большая подкожная вена
ВАБК	— внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВОЗ	— Всемирной Организации Здравоохранения
ВЭМ	— велоэргометрия
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГИ	— гиперплазия интимы
ГСК	— гемопоэтические стволовые клетки
ГЭК	— гидроксипропилкрахмал
ДК	— дендритные клетки
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИК	— искусственное кровообращение
ИКМП	— ишемическая кардиомиопатия
ИЛ-1	— интерлейкин 1
ИЛ-4	— интерлейкин 4
ИЛ-6	— интерлейкин 6
ИЛ-8	— интерлейкин 8
ИЛ-10	— интерлейкин 10
ИЛ-12	— интерлейкин 12
ИММЛЖ	— индекс (ММЛЖ/ИМТ г/м ²) массы миокарда левого желудочка

ИТМ	— индекса массы тела
КА	— коэффициент атерогенности
КДО ЛЖ	— конечно-диастолический объем левого желудочка
КДО _{инд.}	— индекс конечно диастолического объема ЛЖ
КДР	— конечно-диастолический размер левого желудочка
КДР _{инд.}	— индекс (КДР/ИМТ) конечно диастолического размера
КСО _{инд.}	— индекс конечно систолического объема ЛЖ
КСО ЛЖ	— конечно-систолический объем левого желудочка
КСР	— конечно-систолический размер левого желудочка
КСР _{инд.}	— индекс конечно систолического размера
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛЖ	— левый желудочек сердца
ЛКА	— левая коронарная артерия
ЛП	— левое предсердие
Л(П)ВГА	— левая(правая) внутренняя грудная артерия
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛП _{инд.}	— индекс левого предсердия
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛПУ	— лечебно-профилактические учреждения
МЕТ	— метаболический эквивалент
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МК	— митральный клапан
МКРБ	— блокаторы минералокортикоидных рецепторов
МКШ	— маммаро-коронарное шунтирование
ММП	— матричные металлопротеиназы
МРТ	— магнитно резонансная томография
МСК	— мезенхимальные стволовые клетки
НР	— неполная реваскуляризация
ОВ ЛКА	— огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОИМ	— острый инфаркт миокарда

ОТС	— относительная толщина стенок левого желудочка
ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОХ	— общий холестерин
ПЖ	— правый желудочек
ПКА	— правая коронарная артерия
ПМЖА	— передняя межжелудочковая артерия
ПП	— правое предсердие
ПР	— полная реваскуляризация
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РААС	— ренин ангиотензин альдостероновая система
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
Рла	— давление в легочной артерии
РФСт	— рефрактерная стенокардия
СД	— сахарный диабет
СКС	— стволовые клетки сердца
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СНС	— симпатическая нервная система
СРБ	— С-реактивный белок
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ССС	— сердечно-сосудистая система
ТГ	— триглицериды
ТИМП	— тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ
ТК	— трикуспидальный клапан
ТФР- β	— трансформирующий фактор роста β
Т4	— Т-лимфоциты хелперы
Т8	— Т-лимфоциты цитотоксические
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФК	— функциональный класс
ХПО	— хроническая полная окклюзия
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ХСН _{нфв}	— ХСН с низкой фракцией выброса

XCH _{сфв}	— XCH с сохраненной фракцией выброса
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	— электрокардиография
ЭКК	— экстракорпоральное кровообращение
ЭКП	— эндотелиальные клетки предшественники
ЭХО КГ	— эхокардиография
CCS	— Канадское кардиологическое общество
CD	— кластер дифференцировки
c-kit	— тирозинкиназный рецептор стволовых клеток
DT	— время замедления пика E
IFN- γ	— интерферон γ
IGF1	— инсулин-подобный фактор роста 1
IVRT	— времени изоволюметрического расслабления левого желудочка
FGFb	— фактор роста фибробластов b
HGF	— фактор роста гепатоцитов
MCP-1	— моноцитарный хемоаттрактантный белок 1
MHFLQ	— Миннесотский опросник
NYHA	— New York Heart Association
PDGF	— фактор роста тромбоцитов
SAQ	— Сиэтлский опросник
SDF-1	— стромальный фактор роста
TNF- α	— фактор некроза опухоли α
Treg	— T-регуляторные клетки
VEGF	— фактор роста эндотелия сосудов
6MWT	— тест с 6-минутной ходьбой
6MWD (i)	— должные величины теста с 6 минутной ходьбой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин, Р. С. Современные тенденции в коронарной хирургии / Р. С. Акчурин, А. А. Ширяев, В. П. Васильев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2017. — Т. 21, № 3S. — С. 34–44.
2. Амчиславский, Е. И. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза / Е. И. Амчиславский, Д. И. Соколов, Э. А. Старикова, И. С. Фрейдлин // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 5–6. — С. 493–506.
3. Арутюнов, А. Г. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. — 2015. — Т. 16, № 5. — С. 270–278.
4. Байракова, Ю. В. Динамика С-реактивного белка в процессе шунтирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю. В. Байракова, Я. В. Казачек, О. В. Груздева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 3. — С. 3–6.
5. Беленков, Ю. Н. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических исследований / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалов, И. С. Чекнева // Kardiol serdečno-sosud hir. — 2008. — № 5. — С. 4–18.
6. Беленков, Ю. Н. Кардиология : национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Беришвили, И. И. Выполнение ТМЛР в сочетании с АКШ у больных ИБС с диффузными изменениями в коронарных артериях / И. И. Беришвили, М. Х. Семенов, Ю. В. Игнатьева [и др.] // Лазерная медицина. — 2015. — Т. 19, № 2. — С. 4–10.
8. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2018. — № 6. — С. 7–122.

9. Бойцов, С. А. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 4–11.

10. Бокерия, Л. А. Новые горизонты применения клеточных технологий для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, Т. Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. — 2009. — № 2. — С. 3–47.

11. Бокерия, Л. А. Возможности применения стволовых клеток в лечении ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, С. А. Донаканян // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2014. — Т. 15, № 6. — С. 29–39.

12. Бокерия, Л. А. Непосредственные результаты операций изолированной ТМЛР в сочетании интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, А. Д. Петросян [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2016. — Т. 17, № 6. — С. 42–52.

13. Бокерия, Л. А. Венозные трансплантаты и их состоятельность в ближайшем и отдаленном периодах после аортокоронарного шунтирования / Л. А. Бокерия, В. М. Авалиани, С. П. Буторин // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2013. — Т. 14, № 5. — С. 38–48.

14. Бурнос, С. Н. Фракция выброса и размеры левого желудочка после интракоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга у больных с ИБС со сниженной фракцией выброса / С. Н. Бурнос, А. С. Немков, С. А. Белый, В. И. Лукашенко // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2011. — № 4. — С. 16–19.

15. Гендлик, Г. Е. Методика исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения / Г. Е. Гендлик, Е. В. Самсонова, О. В. Бухало [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2000. — № 4. — С. 1–12.

16. Гилеревский, С. Р. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С. Р. Гилеревский, В. А. Орлов, Н. Г. Бенделиана [и др.] // Русский кардиологический журнал. — 2001. — № 3. — С. 58–72.

17. Гинзбург, М. Л. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения больных острым инфарктом миокарда в рамках регистра : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Гинзбург М. Л. — М., 2016. — 211 с.

18. Гордеев, И. Г. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных с многососудистым поражением / И. Г. Гордеев, А. Ю. Лебедева, Н. А. Волов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 130, № 2. — С. 90–94.

19. Гурылева, М. Э. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии / М. Э. Гурылева, В. М. Журавлева, Г. Н. Алеева // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 262. — С. 761–763.

20. Давыденко, В. В. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на морфофункциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В. В. Давыденко, А. А. Матюков, Н. В. Цупкина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2007. — Т. 2, № 2. — С. 52–61.

21. Давыденко, В. В. Использование клеток аутологичного костного мозга для улучшения перфузии миокарда при хирургическом лечении больных пороками клапанов сердца / В. В. Давыденко, В. В. Гриценко, Б. В. Афанасьев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т. VI, № 3. — С. 60–66.

22. Дергилев, К. В. Интрамиокардиальное введение резидентных C-kit⁺-прогениторных клеток сердца вызывает активацию прогениторных клеток эпикарда и стимулирует васкуляризацию миокарда после инфаркта / К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова [и др.] // Гены & Клетки. — 2018. — Т. XIII, № 1. — С. 75–81.

23. Егорова, Е. Н. Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ — тканевых ингибиторов металлопротеиназ при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Егорова, В. В. Мазур, М. Н. Калинин // Журнал сердечная недостаточность. — 2012. — Т. 13, № 4 (72). — С. 233–236.

24. Жолдин, Б. К. Модифицируемые факторы риска и их влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний / Б. К. Жолдин, Н. Б. Ешниязов,

В. В. Медовщиков, Г. Л. Курманалина // Медицинский журнал Западного Казахстана. — 2017. — Т. 53, № 1. — С. 4–12.

25. Жукова, Н. С. Возможности использования стволовых клеток для лечения больных с ишемической болезнью сердца. Часть II. Мононуклеарная фракция клеток костного мозга / Н. С. Жукова, И. И. Староверов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 5, № 10. — С. 99–105.

26. Зотов, А. С. Выбор шунта в коронарной хирургии / А. С. Зотов, А. В. Анохин, Р. С. Терещенко [и др.] // Клиническая практика. — 2015. — № 2. — С. 35–45.

27. Караман, Н. В. Оценка влияния [А]1, [В]1, [В]2-адреноблокады и иммунологической коррекции на структурно-функциональные изменения миокарда, эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06, 14.00.36 / Караман Н. В. — Томск, 2008.

28. Ким, И. И. Влияние морфофункциональных свойств мобилизованных прогениторных клеток пациентов с хронической сердечной недостаточностью на эффективность аутологичной интрамиокардиальной клеточной трансплантации / И. И. Ким, О. В. Повещенко, Н. А. Бондаренко [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2014. — № 2. — С. 117–123.

29. Киргизова, М. А. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133+-клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. А. Киргизова, В. В. Рябов, Т. Е. Сусллова // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 131, № 3. — С. 80–86.

30. Кливер, Е. Н. Трехлетние результаты эндокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца с нормальной фракцией выброса левого желудочка / Е. Н. Кливер, А. М. Чернявский, Е. А. Покушалов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2015. — Т. 19, № 1. — С. 59–65.

31. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых / Министерство здравоохранения РФ. Российское кардиологическое общество. — 2020.

32. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца / Министерство здравоохранения РФ. Российское кардиологическое общество. — 2020.

33. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность / Министерство здравоохранения РФ. Российское кардиологическое общество. — 2020.

34. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58. — С. 6.

35. Коненков, В. И. Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности / В. И. Коненков, О. В. Повещенко, В. Ф. Прокофьев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — Т. 14, №1. — С. 23–29.

36. Комок, В. В. 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 [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2019. — Т. XXI, № 2. — С. 112–120.

37. Комок, В. В. Оценка эффективности комбинированного лечения ишемической болезни сердца — аортокоронарное шунтирование, трансплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга: результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования / В. В. Комок, Н. С. Буненков, С. А. Белый [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2019. — Т. XXI, № 4. — С. 54–66.

38. Концевая, А. В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А. В. Концевая, О. М. Драпкина, Ю. А. Баланова [и др.] // РФК. — 2018. — Т. 14, № 2. — С. 156–166.

39. Кривенцов, А. В. Клеточная терапия застойной сердечной недостаточности. Экспериментальное исследование : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26, 14.03.03 / Кривенцов А. В. — СПб., 2011.

40. Кручинкина, Е. В. Иммуный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности / Е. В. Кручинкина, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. — 2018. — Т. 153, № 1. — С. 72–77.

41. Крючков, Д. В. Первичный и повторный инфаркт миокарда: различия в отдаленной выживаемости пациентов / Д. В. Крючков, Г. В. Артамонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2015. — № 3. — С. 47–52.

42. Кузнецова, О. Д. Клиническое значение маркеров воспаления при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.41 / Кузнецова О. Д. — М., 2006. — 167 с.

43. Курьянов, П. С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза / П. С. Курьянов, А. С. Разуваев, В. Н. Вавилов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 146–147.

44. Лупанов, В. П. Лечение хронической рефрактерной стенокардии (обзор) / В. П. Лупанов, Д. М. Аронов // Медицинский совет. — 2010. — № 11–12. — С. 35–39.

45. Макарова, Н. А. Роль компенсаторных механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца / Н. А. Макарова // Клиническая медицина. — 2013. — № 9. — С. 4–9.

46. Максимова, Т. А. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние системы цитокинов и эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Максимова Т. А. — СПб., 2002.

47. Мареев, В. Ю. Хроническая сердечная недостаточность / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. — 2017. — Т. 18, № 1. — С. 3–40.

48. Михайличенко, В. Ю. Оценка эффективности трансэндокардиального и интракоронарного введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток пациентам с рефрактерной стенокардией / В. Ю. Михайличенко, С. И. Эстрин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2015. — № 1. — С. 45–53.

49. Мясоедова, Н. А. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. А. Мясоедова, Э. Б. Тхостова, Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 1. — С. 10–14.

50. Никифоров, Н. Г. Активизация макрофагов при атеросклерозе. Сообщение 2. Факторы, влияющие на активацию макрофагов / Н. Г. Никифоров, Н. В. Елизова, Н. А. Никитина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2016. — Т. 60, № 1. — С. 59–64.

51. Немков, А. С. Введение аутологичных мононуклеаров костного мозга как первый этап комплексного хирургического лечения ишемической болезни сердца в сочетании с аортокоронарным шунтированием / А. С. Немков, С. А. Белый, В. В. Комок [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2015. — Т. 174, № 6. — С. 85–88.

52. Рябов, В. В. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца / В. В. Рябов, А. Э. Гомбожапова, Ю. В. Роговская [и др.] // Иммунология. — 2016. — Т. 37, № 6. — С. 305–311.

53. Немков, А. С. Качество жизни у больных ишемической болезнью сердца после применения клеточной терапии / А. С. Немков, С. А. Белый, Ю. А. Нестерук [и др.] // Вестник хирургии. — 2012. — Т. 171, № 1. — С. 16–20.

54. Нестерук, Ю. А. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга / Ю. А. Нестерук, А. С. Немков, С. А. Белый [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13, № 3 (51). — С. 23–30.

55. Оганов, Р. Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10 (4). — С. 4–9.

56. Озерова, Е. А. Динамика иммунных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Озерова Е. А. — К., 2005.

57. Осипов, Д. А. Объективизация оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Д. А. Осипов, Т. В. Рождественская, И. Л. Кром [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6, № 3. — С. 585–588.

58. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. — М. : Медицина, 2003.

59. Потапнев, М. П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого / М. П. Потапнев // Иммунология. — 2014. — № 2. — С. 95–102.

60. Прокопова, Л. В. Роль простых клинико-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз» / Л. В. Прокопова, С. М. Кашуба, В. Л. Галенко [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. — 2015. — Т. 16, № 3. — С. 137–144.

61. Резник, Е. В. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т. 8, № 2. — С. 85–99.

62. Рябов, В. В. Отделенные клинические результаты трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга больным при остром инфаркте миокарда / В.В. Рябов, М.А. Киргизова, Т.Е. Сулова // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Т. 29, № 3. — С. 30–37.

63. Седов, В. М. Отдаленные результаты клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для регенеративной терапии больных с ИБС / В. М. Седов, А. С. Немков, Б. В. Афанасьев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2012. № 5. — С. 11–19.

64. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень ВОЗ. — 2017.

65. Селедцов, В. И. Гуморальные и клеточные факторы иммунитета при инфаркте миокарда / В. И. Селедцов, Л. С. Литвинова, И. А. Селедцова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 12, № 6. — С. 477–484.

66. Сигаев, И. Ю. Современные тенденции развития коронарной хирургии в НЦССХ им. А. Н. Бакулева / И. Ю. Сигаев, М. М. Алшибая, О. Л. Бокерия [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2016. — Т. 17, № 3. — С. 66–76.

67. Ситникова, М. Ю. Высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности / М. Ю. Ситникова, П. А. Федотов, Л. В. Прокопова // Кардиология: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 2. — С. 104–119.

68. Ситникова, М. Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: состояние эндотелия и возможности медикаментозной коррекции : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Ситникова М. Ю. — СПб., 2002. — 296 с.

69. Ситникова, М. Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования / М. Ю. Ситникова, Е. А. Лясникова, М. А. Трукшина // Журнал сердечная недостаточность. — 2012. — Т. 13, № 6 (74). — С. 372–376.

70. Соколов, Е. И. Интегральный подход к оценке взаимосвязи изменений показателей иммунного статуса и маркеров неспецифического воспаления при ИБС / Е. И. Соколов, Т. И. Гришина, С. Р. Штин // Архивъ внутренней медицины. — 2013. — Т. 13, № 5. — С. 57–60.

71. Темнов, А. А. Контролируемая иммунокоррекция больного и последующее активирование мононуклеарных клеток костного мозга, улучшают функцию миокарда при хронической сердечной недостаточности / А. А. Темнов, С. В. Гуреев, Н. А. Онищенко, В. И. Шумаков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 65–73.

72. Темнов, А. А. Значение взаимосвязи функционального состояния клеток костного мозга и показателей клеточного звена иммунитета у больных с хронической сердечной недостаточностью при проведении терапии

аутологичными клетками костного мозга / А. А. Темнов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2008. — № 1. — С. 37–39.

73. Темнов, А. А. Клеточная трансплантация при лечении хронической сердечной недостаточности : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.41 / Темнов А. А. — М., 2008. — 240 с.

74. Уразалина, С. Ж. Стратификация сердечно-сосудистого риска, современное состояние проблемы / С. Ж. Уразалина // Российский медицинский журнал. — 2012. — № 5. — С. 39–45.

75. Филиппов, Е. В. Миокардит как причина хронической сердечной недостаточности / Е. В. Филиппов // Медицинский совет. — 2018. — № 16. — С. 80–85.

76. Фомин, И. В. Распространенность ХСН в европейской части РФ — данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 4–7.

77. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Р.Ф.: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 8. — С. 7–13.

78. Фомичев, А. В. Результаты интрамиокардиальной имплантации обработанных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий / А. В. Фомичев, А. М. Чернявский, К. К. Гуляева // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 1. — С. 62–69.

79. Фролова, Э. Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э. Б. Фролова, М. Ф. Яушев // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, вып. 2. — С. 87–92.

80. Хубулава, Г. Г. Лечение пациентов кардиологического профиля. Современные хирургические возможности («кардиохирургия для кардиологов») [в 3 т.] / Г. Г. Хубулава, С. П. Марченко, Н. Н. Шихвердиев. — СПб., 2011.

81. Черешнев, В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 1–2. — С. 9–20.

82. Черешнев, В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 6. — С. 557–568.

83. Чернявский, А. М. Отдаленные результаты применения метода трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с введением моноклеарной фракции аутологичного костного мозга при лечении хронической ишемической болезни сердца / А. М. Чернявский, А. В. Фомичев, М. А. Чернявский [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2016. — Т. 18, № 2. — С. 82–90.

84. Чернявский, А. М. Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в отдаленный период наблюдения / А. М. Чернявский, А. В. Фомичев, Н. А. Никитин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2018. — Т. 17, № 4. — С. 171–179.

85. Чернявский, А. М. Результаты интрамиокардиального введения моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / А. М. Чернявский, Е. Н. Кливер, Е. А. Покушалов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2013. — Т. 15, № 3. — С. 83–91.

86. Чернявский, А. М. Отдаленные результаты клеточной терапии ИБС, осложненной СН / А. М. Чернявский, Е. Н. Кливер, Е. А. Покушалов [и др.] // Сердце: Журнал для практикующих врачей. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 19–24.

87. Черных, Е. Р. Роль макрофагов в восстановлении повреждений центральной нервной системы: новые возможности в лечении неврологических расстройств / Е. Р. Черных, Е. Я. Шевела, А. А. Останин // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19, № 1. — С. 7–18.

88. Шаварова, Е. К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика / Е. К. Шаварова, Л. А. Бабаева, С. С. Падарьян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 6. — С. 631–637.

89. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, Ф. Г. Стэг [и др.] // Кардиология. — 2013. — Т. 53, № 8. — С. 28–33.

90. Шумаков, В. И. Прогностическое значение С-реактивного белка и неоптерина при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью / В. И. Шумаков, О. П. Шевченко, О. В. Орлова [и др.] // Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 19–26.

91. Abbate, A. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge / A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, P. Agostoni [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, № 9. — P. 1057–1065.

92. Afzal, M. R. Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease: evidence and insights from randomized controlled trials / M. R. Afzal, A. Samanta, Z. I. Shah [et al.] // Circ. Res. — 2015. — Vol. 117. — P. 558–575.

93. Ahmadbeigi, N. The aggregate nature of human mesenchymal stromal cells in native bone marrow / N. Ahmadbeigi, M. Soleimani, F. Babaeijandaghi [et al.] // Cytotherapy. — 2012. — Vol. 14, № 8. — P. 917–924.

94. Aktas, M. Separation of adult bone marrow mononuclear cells using the automated closed separation system Sepax / M. Aktas, T. F. Radke, B. E. Strauer [et al.] // Cytotherapy. — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 203–211.

95. Ale, A. Cardioprotective C-kit⁺ bone marrow cells attenuate apoptosis after acute myocardial infarction in mice — in-vivo assessment with fluorescence molecular imaging / A. Ale, F. Siebenhaar, K. Kosanke [et al.] // Theranostics. — 2013. — Vol. 3, № 11. — P. 903–913.

96. Alestalo, K. Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation Restores Inflammatory Balance of Cytokines after ST Segment Elevation Myocardial Infarction / K. Alestalo, J. A. Miettinen, O. Vuolteenaho [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, № 12. — P. 1–15.

97. Ali-Hassan-Sayegh, S. Transplantation of bone marrow stem cells during cardiac surgery / S. Ali-Hassan-Sayegh, S. J. Mirhosseini, M. R. Lotfaliani [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2015. — Vol. 23. — P. 363–374.

98. Alvarez, P. Immune Modulation in Heart Failure: the Promise of Novel Biologics / P. Alvarez, A. Briasoulis // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* — 2018. — Vol. 20, № 3. — P. 26.

99. An, S. Age-Related Impaired Efficacy of Bone Marrow Cell Therapy for Myocardial Infarction Reflects a Decrease in B Lymphocytes / S. An, X. Wang, M. A. Ruck [et al.] // *Mol. Ther.* — 2018. — Vol. 26, № 7. — P. 1685–1693.

100. Anzai, T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword / T. Anzai // *Circ. J.* — 2013. — Vol. 77, № 3. — P. 580–587.

101. Aoki, M. Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-infarcted myocardium and infarcted myocardium: up-regulation of essential transcription factor for angiogenesis, ets / M. Aoki, R. Morishita, Y. Taniyama [et al.] // *Gene Ther.* — 2000. — Vol. 7. — P. 417–427.

102. Apostolakis, S. Monocytes in heart failure: relationship to a deteriorating immune overreaction or a desperate attempt for tissue repair? / S. Apostolakis, G. Y. Lip, E. Shantsila // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — Vol. 85, № 4. — P. 649–660.

103. Appleton, C. P. Relation of Transmitral Flow Velocity Patterns to Left Ventricular Diastolic Function : New Insights From a Combined Hemodynamic and Doppler Echocardiographic Study / C. P. Appleton, L. K. Hatle, R. L. Popp // *JACC.* — 1988. — Vol. 12, № 2. — P. 426–440.

104. Arce-Sillas, A. Regulatory T Cells: Molecular Actions on Effector Cells in Immune Regulation / A. Arce-Sillas, D. D. Alvarez-Luquin, B. Tamaya-Domínguez [et al.] // *J. Immunol Res.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 1–12.

105. Arnett, D. K. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines/ D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // *Circulation.* — 2019. — Vol. 40, № 11. — P. 596–646.

106. Arsalan, M. Coronary Artery Bypass Grafting Is Currently Underutilized / M. Arsalan, M. J. Mack // *Circulation.* — 2016. — Vol. 133, № 10. — P. 1036–1045.

107. Asahara, T. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization /

T. Asahara, H. Masuda, T. Takahashi [et al.] // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 85, № 3. — P. 221–228.

108. Assmus, B. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus, V. Schdchinger, C. Teupe [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 24. — P. 3009–3017.

109. Assmus, B. Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival / B. Assmus, D. M. Leistner, V. Schdchinger; REPAIR-AMI Study Group // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35, № 19. — P. 1275–1283.

110. Assmus, B. Cardiac Cell Therapy. Lost in Meta-Analyses // B. Assmus, S. Dimmeler, A. M. Zeiher // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116. — P. 1291–1292.

111. Aurigemma, C. Definitions and clinical impact of revascularization completeness / C. Aurigemma, F. Burzotta, G. Russo [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* — 2018. — Vol. 66, № 5. — P. 594–599.

112. Aurora, A. B. Immune modulation of stem cells and regeneration / A. B. Aurora, E. N. Olson // *Cell. Stem. Cell.* — 2014. — Vol. 15. — P. 14–25.

113. Ayyat, K. S. Combined Coronary Artery Bypass Surgery with Bone Marrow Stem Cell Transplantation — Are We There Yet? / K. S. Ayyat, A. Argawi, M. Mende [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2019. — Vol. 108, № 6. — P. 1913–1921.

114. Balaji, S. The Role of Endothelial Progenitor Cells in Postnatal Vasculogenesis: Implications for Therapeutic Neovascularization and Wound Healing / S. Balaji, A. King, T. M. Crombleholme [et al.] // *Adv Wound Care (New Rochelle).* — 2013. — Vol. 2, № 6. — P. 283–295.

115. Balsam, L. B. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium / L. B. Balsam, A. J. Wagers, J. L. Christensen // *Nature.* — 2004. — Vol. 428. — P. 668–673.

116. Banerjee, M. N. Clinical Studies of Cell Therapy in Cardiovascular Medicine: Recent Developments and Future Directions / M. N. Banerjee, R. Bolli, J. M. Hare // *Circ. Res.* — 2018. — Vol. 123, № 2. — P. 266–287.

117. Bangalore, S. Complete revascularization in patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A meta analysis / S. Bangalore, S. Sawhney, S. Kinlay [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — S. 978.

118. Bansal, S. S. Activated T Lymphocytes are Essential Drivers of Pathological Remodeling in Ischemic Heart Failure / S. S. Bansal, M. A. Ismahil, M. Goel [et al.] // *Circ. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 10. — P. 1–12.

119. Bansal, S. S. Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy / S. S. Bansal, M. A. Ismahil, M. Goel // *Circulation*. — 2019. — Vol. 139, № 2. — P. 206–221.

120. Bareja, A. Hypoxia and Akt Induced Stem Cell Factor Exerts Cardioprotective Effects via Specific Binding to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor : Abstract 15731 / A. Bareja, C. Hodgkinson, A. Payne, R. Pratt, V. Dzau.— *Circulation*. — 2014. — Vol. 130. — P. A15731.

121. Bareja, A. HASF (C3orf58) is a novel ligand of the insulin-like growth factor 1 receptor / A. Bareja, C. P. Hodgkinson, A. J. Payne // *Biochem J*. — 2017. — Vol. 474, № 5. — P. 771–780.

122. Bhatnagar, A. Bone marrow cell characteristics associated with patient profile and cardiac performance outcomes in the LateTIME-Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN) trial / A. Bhatnagar, R. Bolli, B. H. Johnstone [et al.] // *Am. Heart J.* — 2016. — Vol. 179. — P. 142–150.

123. Barile, L. Bone marrow-derived cells can acquire cardiac stem cells properties in damaged heart / L. Barile, F. Cerisol, G. Frati [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2011. — Vol. 15, № 1. — P. 63–71.

124. Barisione, C. CD14CD16 Monocyte Subset Levels in Heart Failure Patients / C. Barisione, S. Garibaldi, G. Ghigliotti [et al.] // *Dis Markers*. — 2010. — Vol. 28, № 2. — P. 115–124.

125. Bartunek, J. Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) trial design / J. Bartunek, B. Davison, W. Sherman [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2016. — Vol. 18, № 2. — P. 160–168.

126. Bassetti, B. Cell Therapy for Refractory Angina: A Reappraisal / B. Bassetti, P. Nigro, V. Catto [et al.] // *Stem. Cells Int.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 1–11.

127. Van Beem, R. T. Recovery and functional activity of mononuclear bone marrow and peripheral blood cells after different cell isolation protocols used in clinical trials for cell therapy after acute myocardial infarction / R. T. van Beem, A. Hirsch, I. M. Lommerse [et al.] // *EuroIntervention.* — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 133–138.

128. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. Chiuve [et al.] // *Circulation.* — 2017. — Vol. 135, № 10. — P. 146–603.

129. Ben-Mordechai, T. Macrophage Subpopulations Are Essential for Infarct Repair With and Without Stem Cell Therapy / T. Ben-Mordechai, R. Holbova, N. Landa-Rouben [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, № 20. — P. 1890–1901.

130. Berliner, D. Current Drug Therapy in Chronic Heart Failure: the New Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) / D. Berliner, J. Bauersachs // *Korean Circ. J.* — 2017. — Vol. 47, № 5. — P. 543–554.

131. Bergmann, O. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans / O. Bergmann, R. D. Bhardwaj, S. Bernard [et al.] // *J. Science.* — 2009. — Vol. 324, № 5923. — P. 98–102.

132. Bersell, K. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury / K. Bersell, S. Arab, B. Haring [et al.] // *Cell.* — 2009. — Vol. 138, № 2. — P. 257–270.

133. Bhartiya, D. Very small embryonic-like stem cells with maximum regenerative potential get discarded during cord blood banking and bone marrow processing for autologous stem cell therapy / D. Bhartiya, A. Shaikh, P. Nagvenkar [et al.] // *Stem Cells Dev.* — 2012. — Vol. 21, № 1. — P. 1–6.

134. Bhatt, A. B. Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease / A. B. Bhatt, P. H. Stone // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 492–502.

135. Bielecka-Dabrowa, A. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / A. Bielecka-Dabrowa, I. Bytyçi, S. Von Haehling // *Lipids Health Dis.* — 2019. — Vol. 18, № 1. — P. 188.

136. Blatt, A. Intracoronary administration of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic ischemic symptomatic cardiomyopathy: 5 years follow-up / A. Blatt, S. Minha, G. Moravsky [et al.] // *Isr Med. Assoc. J.* — 2010. — Vol. 12, № 12. — P. 738–741.

137. Bock-Marquette, I. Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair / I. Bock-Marquette, A. Saxena, M. D. White [et al.] // *Nature.* — 2004. — Vol. 432. — P. 466–472.

138. Bolam, H. Drug therapies in chronic heart failure: a focus on reduced ejection fraction // H. Bolam, G. Morton, P. R. Kalra // *Clin. Med. (Lond).* — 2018. — Vol. 18, № 2. — P. 138–145.

139. Bolli, R. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial / R. Bolli, A. Chugh, D. D'Amario [et al.] // *Lancet.* — 2011. — Vol. 378, № 9806. — P. 1847–57.

140. Bolli, R. Stem cells: Cell therapy for cardiac repair: what is needed to move forward? / R. Bolli, S. Ghafghazi // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2017. — Vol. 14, № 5. — P. 257–258.

141. Bonsu, K. O. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac Function in Heart Failure: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials / K. O. Bonsu, D. D. Reidpath, A. Kadirvelu // *Cardiovasc. Ther.* — 2015. — Vol. 33, № 6. — P. 338–346.

142. Booth, F. W. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases / F. W. Booth, C. K. Roberts, M. J. Laye // *Compr. Physiol.* — 2012. — Vol. 2, № 2. — P. 1143–1211.

143. Van den Borne, S. W. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts / S. W. van den Borne, J. Diez, W. M. Blankesteyn [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 30–37.

144. Bowen, K. J. Nutrition and Cardiovascular Disease-an Update / K. J. Bowen, V. K. Sullivan, P. M. Kris-Etherton [et al.] // *Curr. Atheroscler Rep.* — 2018. — Vol. 20, № 2. — P. 8.

145. Bowen, R. E. S. Statistics of heart failure and mechanical circulatory support in 2020 / R. E. S. Bowen, T. J. Graetz, D. A. Emmert [et al.] // *Ann. Transl. Med.* — 2020. — Vol. 8, № 13. — P. 827.

146. Boyle, A. J. Additive effects of endothelial progenitor cells combined with ACE inhibition and beta-blockade on left ventricular function following acute myocardial infarction / A. J. Boyle, M. Schuster, P. Witkowski [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2005. — Vol. 6, № 1. — P. 33–37.

147. Bozdog-Turan, I. Intra coronary freshly isolated bone marrow cells transplantation improve cardiac function in patients with ischemic heart disease / I. Bozdog-Turan, R. G. Turan, S. Ludovicy et al. // *BMC Res. Notes.* — 2012. — Vol. 5. — P. 195.

148. Braunwald, E. The war against heart failure: the Lancet lecture / E. Braunwald // *Lancet.* — 2015. — Vol. 385, № 9970. — P. 812–824.

149. Braunwald, E. Heart failure / E. Braunwald // *JACC Heart Fail.* — 2013. — Vol. 1, № 1. — P. 1–20.

150. Briasoulis, A. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure / A. Briasoulis, E. Androulakis, T. Christophides [et al.] // *Heart Fail. Rev.* — 2016. — Vol. 21, № 2. — P. 169–176.

151. Broughton, K. M. Empowering Adult Stem Cells for Myocardial Regeneration V2.0: Success in Small Steps / K. M. Broughton, M. A. Sussman // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118, № 5. — P. 867–880.

152. Broughton, K. M. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration / K. M. Broughton, B. J. Wang, F. Firouzi [et al.] // *Circulation Research.* — 2018. — Vol. 122. — P. 1151–1163.

153. Bujak, M. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling / M. Bujak, N. G. Frangogiannis // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 74. — P. 184–195.

154. Burchfield, J. S. Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis / J. S. Burchfield, S. Dimmeler // *Fibrogenesis Tissue Repair*. — 2008. — Vol. 1. — P. 4.

155. Burchfield, J. S. Interleukin-10 From Transplanted Bone Marrow Mononuclear Cells Contributes to Cardiac Protection After Myocardial Infarction / J. S. Burchfield, M. Iwasaki, M. Koyanagi [et al.] // *Circ. Res.* — 2008. — Vol. 103. — P. 203–211.

156. Burchfield, J. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 / J. Burchfield, M. Xie, J. Hill // *Circulation*. — 2013. — Vol. 128, № 4. — P. 388–400.

157. Cambria, E. Translational cardiac stem cell therapy: advancing from first-generation to next-generation cell types / E. Cambria, F. S. Pasqualini, P. Wolint // *Regen Med*. — 2017. — Vol. 2. — 17 p.

158. Canty, J. M. Widespread Intracoronary Cardiopoietic Cell Infusion: Treating at the Time of Myocardial Reperfusion to Prevent Rather Than Reverse Established Left Ventricular Dysfunction Moves Us Closer to Practical Clinical Translation / J. M. Canty Jr., B. R. Weil, G. Suzuki // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118, № 7. — P. 1045–1048.

159. Cao, F. Long-term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up / F. Cao, D. Sun, C. Li [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 16. — P. 1986–1994.

160. Carrick, D. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis / D. Carrick, C. Haig, S. Rauhalampi [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 8, № 7. — P. 779–789.

161. Castro, P. R. Cellular and Molecular Heterogeneity Associated with Vessel Formation Processes / P. R. Castro, A. S. Barbosa, J. M. Pereira [et al.] // *Biomed Res. Int.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 1-32.

162. Chan, P. S. Appropriateness of percutaneous coronary intervention / P. S. Chan, M. R. Patel, L. W. Klein [et al.] // *JAMA*. — 2011. — Vol. 306. — P. 53–61.

163. Chan, W. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion // W. Chan, S. J. Duffy, D. A. White [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2012. — Vol. 5. — P. 884–893.

164. Chen, B. Immune cells in repair of the infarcted myocardium / B. Chen, N. G. Frangogiannis // *Microcirculation*. — 2017. — Vol. 24, № 1. — P. 5–40.

165. Chen, C. Concise Review: Mending a Broken Heart: The Evolution of Biological Therapeutics / C. Chen, V. Termglinchan, I. Karakikes // *Stem Cells*. — 2017. — Vol. 35, № 5. — P. 1131–1140.

166. Chen, X. H. In vivo hepatocyte growth factor gene transfer reduces myocardial ischemia-reperfusion injury through its multiple actions / X. H. Chen, S. Minatoguchi, K. J. Kosai [et al.] // *Card. Fail.* — 2007. — Vol. 13. — P. 874–883.

167. Cheng, K. Intramyocardial autologous cell engraftment in patients with ischaemic heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials / K. Cheng, F. Wu, F. Cao // *Heart Lung Circ.* — 2013. — Vol. 22. — P. 887–894.

168. Cheng, K. Management of Refractory Angina Pectoris / K. Cheng, P. Sainsbury, M. Fisher [et al.] // *Eur. Cardiol.* — 2016. — Vol. 11, № 2. — P. 69–76.

169. Cheng, K. New Advances in the Management of Refractory Angina Pectoris / K. Cheng, R. de Silva // *Eur. Cardiol.* — 2018. — Vol. 13, № 1. — P. 70–79.

170. Chiarugi, P. Anoikis: a necessary death program for anchorage-dependent cells / P. Chiarugi, E. Giannoni // *Biochem. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 76, № 11. — P. 1352–1364.

171. Chiurchiù, V. Resolution of inflammation is altered in chronic heart failure and entails a dysfunctional responsiveness of T lymphocytes / V. Chiurchiù, A. Leuti, S. Saracini [et al.] // *FASEB J.* — 2019. — Vol. 33, № 1. — P. 909–916.

172. Cho, H. J. Role of host tissues for sustained humoral effects after endothelial progenitor cell transplantation into the ischemic heart / H. J. Cho, N. Lee, J. Y. Lee [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204. — P. 3257–3269.

173. Choi, H. M. Update on heart failure management and future directions / H. M. Choi, M. S. Park, J. C. Youn // *Korean J Intern Med.* — 2019. — Vol. 34, № 1. — P. 11–43.

174. Chopra, H. Insights into Endothelial Progenitor Cells: Origin, Classification, Potentials, and Prospects / H. Chopra, M. K. Hung, D. L. Kwong [et al.] // *Stem Cells Int.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 1–24.

175. Christ, A. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming / A. Christ, P. Günther, M. A. Lauterbach [et al.] // *Cell.* — 2018. — Vol. 172, № 1–2. — P. 162–175.

176. Ciulla, M. M. Potential advantages of cell administration on the inflammatory response compared to standard ACE inhibitor treatment in experimental myocardial infarction / M. M. Ciulla, E. Montelatici, S. Ferrero [et al.] // *J. Transl. Med.* — 2008. — Vol. 12, № 6. — P. 30.

177. Clifford, D. M. Long-term effects of autologous bone marrow stem cell treatment in acute myocardial infarction: factors that may influence outcomes / D. M. Clifford, S. A. Fisher, S. J. Brunskill [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 5. — P. 1–9.

178. Cogle, C. R. Detailed analysis of bone marrow from patients with ischemic heart disease and left ventricular dysfunction: BM CD34, CD11b, and clonogenic capacity as biomarkers for clinical outcomes / C. R. Cogle, E. Wise, A. M. Meacham; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN) // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 115, № 10. — P. 867–874.

179. Cokkinos, D. V. Left Ventricular Remodelling: A Problem in Search of Solutions / D. V. Cokkinos, C. Belogiannas // *Eur Cardiol.* — 2016. — Vol. 11, № 1. — P. 29–35.

180. Cole-Jeffrey, C. T. Beneficial Effects of Angiotensin-(1-7) on CD34+ Cells From Patients With Heart Failure / C. T. Cole-Jeffrey, C. J. Pepine, M. J. Katovich [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 71, № 3. — P. 155–159.

181. Collantes, M. Non-invasive in vivo imaging of cardiac stem/progenitor cell biodistribution and retention after intracoronary and intramyocardial delivery in a swine model of chronic ischemia reperfusion injury / M. Collantes, B. Pelacho, M. José García-Velloso [et al.] // *J Transl Med.* — 2017. — Vol. 15, № 1. — P. 56.

182. Contreras, A. Identification of cardiovascular risk factors associated with bone marrow cell subsets in patients with STEMI: a biorepository evaluation from the

CCTRN TIME and LateTIME clinical trials / A. Contreras, A. F. Orozco, M. Resende [et al.], Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN) // *Basic Res. Cardiol.* — 2017. — Vol. 112, № 1. — P. 3.

183. Cook, C. The annual global economic burden of heart failure / C. Cook, G. Cole, P. Asaria, R. Jabbour, D. P. Francis // *Int. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 171. — P. 368–376.

184. Cools, N. Balancing between immunity and tolerance: an interplay between dendritic cells, regulatory T cells, and effector T cells / N. Cools, P. Ponsaerts, V. F. Van Tendeloo [et al.] // *J. Leukoc Biol.* — 2007. — Vol. 82, № 6. — P. 1365–1374.

185. Cools, N. Immunosuppression induced by immature dendritic cells is mediated by TGF-beta/IL-10 double-positive CD4+ regulatory T cells / N. Cools, V. F. Van Tendeloo, E. L. Smits [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 12, № 2. — P. 690–700.

186. Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41, № 2. — P. 255–323.

187. Cordero-Reyes, A. M. The Role of B-Cells in Heart Failure / A. M. Cordero-Reyes, K. A. Youker, G. Torre-Amione // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* — 2013. — Vol. 9, № 1. — P. 15–19.

188. Czarna, A. Single-cell analysis of the fate of c-kit-positive bone marrow cells / A. Czarna, F. Sanada, A. Matsuda [et al.] // *NPJ Regen Med.* — 2017. — Vol. 2. — P. 27.

189. Dawn, B. Transplantation of bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction / B. Dawn, S. Tiwari, M. J. Kucia [et al.] // *Stem Cells.* — 2008. — Vol. 26, № 6. — P. 1646–1655.

190. Deb, A. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients /

A. Deb, S. Wang, K. A. Skelding [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 9. — P. 1247–1249.

191. Deb, S. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study) / S. Deb, E. A. Cohen, S. K. Singh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 28–35.

192. DeBerge, M. Efferocytosis and Outside-In Signaling by Cardiac Phagocytes. Links to Repair, Cellular Programming, and Intercellular Crosstalk in Heart / M. DeBerge, S. Zhang, K. Glinton [et al.] // *Front Immunol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 1428.

193. Delewi, R. Long term outcome after mononuclear bone marrow or peripheral blood cells infusion after myocardial infarction / R. Delewi, A. M. van der Laan, L. F. H. J. Robbers [et al.] // *Heart*. — 2015. — Vol. 101, № 5. — P. 363–368.

194. De Angelis, E. Cross-Talk between Neurohormonal Pathways and the Immune System in Heart Failure: A Review of the Literature / E. De Angelis, M. Pecoraro, M. R. Rusciano [et al.] // *A. Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20, № 7. — P. 1698.

195. Derlet, A. Metabolism Regulates Cellular Functions of Bone Marrow-Derived Cells used for Cardiac Therapy / A. Derlet, T. Rasper, A. R. Choudhury [et al.] // *Cells*. — 2016. — Vol. 34, № 8. — P. 2236–2248.

196. Dick, S. A. Chronic Heart Failure and Inflammation. What Do We Really Know? / S. A. Dick, S. Epelman // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 119. — P. 159–176.

197. Domanjko, P. A. Systemic inflammation in dogs with advanced-stage heart failure / P. A. Domanjko, T. Lukman, B. Verk [et al.] // *Acta Vet Scand.* — 2018. — Vol. 60, № 1. — P. 20.

198. Donndorf, D. Intramyocardial bone marrow stem cell transplantation during coronary artery bypass surgery: A meta-analysis / D. Donndorf, G. Kundt, A. Kaminski [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2011. — Vol. 142. — P. 911–920.

199. Dresske, B. Multipotent cells of monocytic origin improve damaged heart function / D. Dresske, N. E. Mokhtari, H. Ungefroren [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2006. — Vol. 6, № 5, Pt 1. — P. 947–958.

200. Dunlay, S. M. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future / S. M. Dunlay, V. L. Roger // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2014. — Vol. 11, № 4. — P. 404–415.

201. Duran, J. M. Bone-derived stem cells repair the heart after myocardial infarction through transdifferentiation and paracrine signaling mechanisms / J. M. Duran, C. A. Makarewich, T. E. Sharp [et al.] // *Circ. Res.* — 2013. — Vol. 113, № 5. — P. 539–552.

202. Dutka, M. Various aspects of inflammation in heart failure / M. Dutka, R. Bobiński, I. Ulman-Włodarz // *Heart Fail Rev.* — 2020. — Vol. 25, № 3. — P. 537–548.

203. El Desoky, E. S. Drug therapy of heart failure: an immunologic view / E. S. El Desoky // *Am. J. Ther.* — 2011. — Vol. 18, № 5. — P. 416–425.

204. Elgendy, I. Y. Medical Therapy for Heart Failure Caused by Ischemic Heart Disease // I. Y. Elgendy, D. Mahtta, C. J. Pepine // *Circ. Res.* — 2019. — Vol. 124, № 11. — P. 1520–1535.

205. Ellison, G. M. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart / G. M. Ellison, D. Torella, S. Dellegrottaglie [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58, № 9. — P. 977–986.

206. Emami, H. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: demonstration of a cardiosplenic axis in humans / H. Emami, P. Singh, M. MacNabb [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* — 2015. — Vol. 8, № 2. — P. 121–130.

207. Epelman, S. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair / S. Epelman, P. P. Liu, D. L. Mann // *Nat. Rev. Immunol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 117–129.

208. Epstein, S. E. Persistent Inflammation, Stem Cell-Induced Systemic Anti-Inflammatory Effects, and Need for Repeated Stem Cell Injections: Critical Concepts Influencing Optimal Stem Cell Strategies for Treating Acute Myocardial Infarction and Heart Failure / S. E. Epstein, M. J. Lipinski, D. Luger // *J. Am. Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7, № 4. — P. 1–4.

209. Erbs, S. Intracoronary administration of circulating blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion improves endothelial function / S. Erbs, A. Linke, G. Schuler [et al.] // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98. — P. 48–49.

210. Erbs, S. Restoration of microvascular function in the infarct-related artery by intracoronary transplantation of bone marrow progenitor cells in patients with acute myocardial infarction: the Doppler Substudy of the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial / S. Erbs, A. Linke, V. Schachinger [et al.] // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 366–374.

211. Fang, L. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction / L. Fang, X. L. Moore, A. M. Dart [et al.] // *J Geriatr Cardiol.* — 2015. — Vol. 12, № 3. — P. 305–312.

212. Favaloro, R. G. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: A 30-year journal / R. G. Favaloro // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31. — P. 1–63.

213. Favaloro, R. G. Double internal mammary artery-myocardial implantation. Clinical evaluation of results in 150 patients / R. G. Favaloro, D. B. Effler, L. K. Groves [et al.] // *Circulation.* — 1968. — Vol. 37. — P. 549–555.

214. Favaloro, R. G. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique / R. G. Favaloro // *Ann. Thorac. Surg.* — 1968. — Vol. 5. — P. 334–339.

215. Fazel, S. Cardioprotective c-kit⁺ cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines / S. Fazel, M. Cimini, L. Chen [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116, № 7. — P. 1865–1877.

216. Ferraro, B. Pro-Angiogenic Macrophage Phenotype to Promote Myocardial Repair / B. Ferraro, G. Leoni, R. Hinkel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2019. — Vol. 73, № 23. — P. 2990–3002.

217. Fihn, S. D. 2014 ACC / AHA / AATS / PCNA / SCAI / STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S. D. Fihn, J. C. Blankenship, K. P. Alexander [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2015. — Vol. 149, № 3. — P. 5–23.

218. Finan, A. Bone marrow SSEA1+ cells support the myocardium in cardiac pressure overload / A. Finan, N. Sopko, F. Dong [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 7. — P. 1–13.

219. Fisher, S. A. Bone Marrow Stem Cell Treatment for Ischemic Heart Disease in Patients with No Option of Revascularization: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. A. Fisher, C. Dorée, S. J. Brunskill [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 18, № 6. — P. 1–8.

220. Fisher, S. A. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure / S. A. Fisher, S. J. Brunskill, C. Doree [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2014. — P. 4.

221. Fisher, S. A. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure / S. A. Fisher, C. Doree, A. Mathur [et al.] // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116. — P. 1361–1377.

222. Fisher, S. A. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure / S. A. Fisher, C. Doree, A. Mathur [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — P. 6.

223. FitzGibbon, G. M. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and of 1132 after one year / G. M. FitzGibbon, J. R. Burton, A. J. Leach // *Circulation.* — 1978. — Vol. 57. — P. 1070–1074.

224. Fitzgibbon, G. M. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years / G. M. Fitzgibbon, H. P. Kafka, A. J. Leach [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 28. — P. 616–626.

225. Flynn, M. C. Transient Intermittent Hyperglycemia Accelerates Atherosclerosis by Promoting Myelopoiesis / M. C. Flynn, M. J. Kraakman, C. Tikellis // *Circ. Res.* — 2020. — Vol. 127, № 7. — P. 877–892.

226. Forbes, S. J. Preparing the ground for tissue regeneration: from mechanism to therapy / S. J. Forbes, N. Rosenthal // *Nat Med.* — 2014. — Vol. 20, № 8. — P. 857–869.

227. Forest, V. F. Cell distribution after intracoronary bone marrow stem cell delivery in damaged and undamaged myocardium: implications for clinical trials / V. F. Forest, A. M. Tirouvanziam, C. Perigaud [et al.] // *Stem Cell. Res. Ther.* — 2010. — Vol. 1, № 1. — P. 4.

228. Frangogiannis, N. G. Contribution of extramedullary organs in myocardial inflammation and remodeling: does the spleen cause cardiac melancholy? / N. G. Frangogiannis // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 114, № 2. — P. 230–232.

229. Frangogiannis, N. G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling / N. G. Frangogiannis // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2014. — Vol. 11, № 5. — P. 255–265.

230. Frangogiannis, N. G. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities / N. G. Frangogiannis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 63, № 3. — P. 185–195.

231. Frangogiannis, N. Pathophysiology of Myocardial Infarction / N. Frangogiannis // *Compr. Physiology.* — 2015. — Vol. 5. — P. 1841–1875.

232. Frangogiannis, N. G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure / N. G. Frangogiannis // *Circ. Res.* — 2019. — Vol. 125, № 1. — P. 117–146.

233. Fukata, M. Contribution of bone marrow-derived hematopoietic stem/progenitor cells to the generation of donor-marker⁺ cardiomyocytes in vivo / M. Fukata, F. Ishikawa, Y. Najima [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 5. — P. 1–10.

234. Fung, T. H. W. An emerging role of regulatory T-cells in cardiovascular repair and regeneration / T. H. F. Fung, K. Y. Yang, K. O. Lui // *Theranostics.* — 2020. — Vol. 10, № 20. — P. 8924–8938.

235. Gallone, G. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies / G. Gallone, L. Baldetti, G. Tzanis [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* — 2020. — Vol. 13, № 1. — P. 1–19.

236. García-Gómez, L. Smoking cessation treatments: current psychological and pharmacological options / L. García-Gómez, A. Hernández-Pérez, V. Noé-Díaz [et al.] // *Rev. Invest. Clin.* — 2019. — Vol. 71, № 1. — P. 7–16.

237. Garcha-Gonzalez, P. Tolerogenic dendritic cells for reprogramming of lymphocyte responses in autoimmune diseases / P. Garcha-Gonzalez, G. Ubilla-Olgun, D. Catalan [et al.] // *Autoimmun Rev.* — 2016. — Vol. 15, № 11. — P. 1071–1082.

238. Garcia, S. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies / S. Garcia, Y. Sandoval, H. Roukoz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, № 16. — P. 1421–1431.

239. Gheorghiade, M. Developing New Treatments for Heart Failure: Focus on the Heart / M. Gheorghiade, C. J. Larson, S. J. Shah [et al.] // *Circ. Heart Fail.* — 2016. — Vol. 9, № 5. — P. 1–8.

240. Giannopoulos, A. A. Pharmacological approaches of refractory angina / A. A. Giannopoulos, G. D. Giannoglou, Y. S. Chatzizisis // *Pharmacol. Ther.* — 2016. — Vol. 163. — P. 118–131.

241. Golle, L. Bone marrow-derived cells and their conditioned medium induce microvascular repair in uremic rats by stimulation of endogenous repair mechanisms / L. Golle, H. U. Gerth, K. Beul // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 9444.

242. González, A. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives / A. González, E. B. Schelbert, J. Díez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 71, № 15. — P. 1696–1706.

243. Goodchild, T. T. Bone marrow-derived B cells preserve ventricular function after acute myocardial infarction / T. T. Goodchild, K. A. Robinson, W. Pang [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* — 2009. — Vol. 2, № 10. — P. 1005–1016.

244. Gössl, M. Complete versus incomplete revascularization with coronary artery bypass graft or percutaneous intervention in stable coronary artery disease / M. Gössl, D. P. Faxon, M. R. Bell [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2012. — Vol. 5, № 4. — P. 597–604.

245. Gourdie, R. G. Novel therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease / R. G. Gourdie, S. Dimmeler, P. Kohl // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2016. — Vol. 15, № 9. — P. 620–638.

246. Gowdak, L. H. W. Early increase in myocardial perfusion after stem cell therapy in patients undergoing incomplete coronary artery bypass surgery / L. H. W. Gowdak, I. T. Schettert, C. E. Rochitte [et al.] // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 106–113.

247. Gneocchi, M. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells / M. Gneocchi, H. He, O. D. Liang [et al.] // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 367–368.

248. Gneocchi, M. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy / M. Gneocchi, Z. Zhang, A. Ni [et al.] // *Circ. Res.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1204–1219.

249. Gruntzig, A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis / A. Gruntzig // *Lancet.* — 1978. — Vol. 1. — P. 263.

250. Guo, Y. Locally overexpressing hepatocyte growth factor prevents post-ischemic heart failure by inhibition of apoptosis via calcineurin-mediated pathway and angiogenesis / Y. Guo, J. He, J. Wu [et al.] // *Arch. Med. Res.* — 2008. — Vol. 39. — P. 179–188.

251. Gyöngyösi, M. Long-Term Outcome of Combined (Percutaneous Intramyocardial and Intracoronary) Application of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Post Myocardial Infarction: The 5-Year MYSTAR Study / M. Gyöngyösi, G. A. Giurgea, B. Syeda [et al.]; MYSTAR investigators // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 10. — P. 1–117.

252. Halade, G. V. Heart functional and structural compendium of cardiopulmonary and cardiorenal networks in acute and chronic heart failure pathology / G. V. Halade, V. Kain, K. A. Ingle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2018. — Vol. 314, № 2. — P. 255–267.

253. Halade, G. V. Splenic leukocytes define the resolution of inflammation in heart failure / G. V. Halade, P. C. Norris, V. Kain [et al.] // *Sci. Signal.* — 2018. — Vol. 11, № 520. — P. 1–10.

254. Hammer, A. The Prognostic Impact of Circulating Regulatory T Lymphocytes on Mortality in Patients with Ischemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / A. Hammer, P. Sulzgruber, L. Koller [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2020. — Vol. 2020. — P. 1–7.

255. Hannan, E. L. American College of Cardiology; American Heart Association. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/ American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? / E. L. Hannan, M. J. Racz, J. Gold [et al.] // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 267–275.

256. Hara, H. Pathophysiology and therapeutic potential of cardiac fibrosis / H. Hara, N. Takeda, I. Komuro // *Inflamm. Regen.* — 2017. — Vol. 37. — P. 13.

257. Hartupee, J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / J. Hartupee, D. L. Mann // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2017. — Vol. 14, № 1. — P. 30–38.

258. Hasegawa, H. Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo / H. Hasegawa, T. Matsumoto // *Front Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 350.

259. Hashimoto, H. Therapeutic approaches for cardiac regeneration and repair / H. Hashimoto, T. N. Olson, R. Bassel-Duby // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2018. — Vol. 15, № 10. — P. 585–600.

260. He, L. Heart Regeneration by Endogenous Stem Cells and Cardiomyocyte Proliferation: Controversy, Fallacy, and Progress / L. He, N. B. Nguyen, R. Ardehali [et al.] // *Circulation.* — 2020. — Vol. 142, № 3. — P. 275–291.

261. Head, S. J. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data // S. J. Head, M. J. Mack, D. R. Holmes [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2012. — Vol. 41, № 3. — P. 535–541.

262. Head, S. J. Coronary artery bypass grafting: Part 1 — the evolution over the first 50 years / S. J. Head, T. M. Kieser, V. Falk [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 37. — P. 2862–2872.

263. Head, S. J. Coronary artery bypass grafting: Part 2 — optimizing outcomes and future prospects / S. J. Head, J. Börgermann, R. L. Osnabrugge [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 37. — P. 2873–2886.

264. Heidt, T. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction / T. Heidt, G. Courties, P. Dutta [et al.] // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 115, № 2. — P. 284–295.

265. Heinen, A. IGF1 Treatment Improves Cardiac Remodeling after Infarction by Targeting Myeloid Cells / A. Heinen, R. Nederlof, P. Panjwani [et al.] // *Mol. Ther.* — 2019. — Vol. 27, № 1. — P. 46–58.

266. Henry, T. D. Long-term survival in patients with refractory angina / T. D. Henry, D. Satran, J. S. Hodges [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 34. — P. 2683–2688.

267. Henry, T. D. Autologous CD34⁺ Cell Therapy for Refractory Angina: 2-Year Outcomes From the ACT34-CMI Study / T. D. Henry, G. L. Schaer, J. H. Traverse [et al.] // *ACT. Cell Transplant.* — 2016. — Vol. 25, № 9. — P. 1701–1711.

268. Henry, T. D. The Athena trials: autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction / T. D. Henry, C. J. Pepine, C. R. Lambert [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* — 2017. — Vol. 89, № 2. — P. 169–177.

269. Henry, T. D. Autologous CD34⁺ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials / T. D. Henry, D. W. Losordo, J. H. Traverse [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39, № 23. — P. 2208–2216.

270. Hermann, P. C. Concentration of bone marrow total nucleated cells by a point-of-care device provides a high yield and preserves their functional activity / P. C. Hermann, S. L. Huber, T. Herrle [et al.] // *Cell. Transplant.* — 2008. — Vol. 16, № 10. — P. 1059–1069.

271. Hilgendorf, I. Ly-6Chigh monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium / I. Hilgendorf, L. MS Gerhardt, T. C. Tan [et al.] // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 114, № 10. — P. 1611–1622.

272. Hillis, L. D. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L. D. Hillis, P. K. Smith, J. L. Andersen [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124. — P. 652–735.

273. Hodgkinson, C. P. Emerging Concepts in Paracrine Mechanisms in Regenerative Cardiovascular Medicine and Biology / C. P. Hodgkinson, A. Bareja, J. A. Gomez // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118, № 1. — P. 95–107.

274. Hoetzenecker, K. Mononuclear cell secretome protects from experimental autoimmune myocarditis / K. Hoetzenecker, M. Zimmermann, W. Hoetzenecker [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 36, № 11. — P. 676–85.

275. Hofmann, U. How can we cure a heart "in flame"? A translational view on inflammation in heart failure / U. Hofmann, S. Frantz // *Basic Res. Cardiol.* — 2013. — Vol. 108, № 4. — P. 356.

276. Hofmann, U. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction / U. Hofmann, S. Frantz // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116. — P. 354–367.

277. Holmes, D. R. Jr. Balloon angioplasty in acute and chronic coronary artery disease / D. R. Jr. Holmes, R. E. Vlietstra // *JAMA*. — 1989. — Vol. 261. — P. 2109–2115.

278. Horckmans, M. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype / M. Horckmans, L. Ring, J. Duchene [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2017. — Vol. 38, № 3. — P. 187–197.

279. Horton, C. Harnessing the properties of dendritic cells in the pursuit of immunological tolerance / C. Horton, K. Shanmugarajah, P. J. Fairchild // *Biomed J.* — 2017. — Vol. 40, № 2. — P. 80–93.

280. Hossne, N. A. Refractory angina cell therapy (ReACT) involving autologous bone marrow cells in patients without left ventricular dysfunction: a possible role for monocytes / N. A. Hossne Jr, A. L. Invitti, E. Buffolo [et al.] // *Cell. Transplant.* — 2009. — Vol. 18, № 12. — P. 1299–1310.

281. Huang, W. C. Systemic Inflammatory Response Syndrome is an Independent Predictor of One-Year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction /

W. C. Huang, R. H. Chou, C. C. Chang [et al.] // *Acta Cardiol. Sin.* — 2017. — Vol. 33, № 5. — P. 477–485.

282. Hui, S. P. Zebrafish Regulatory T Cells Mediate Organ-Specific Regenerative Programs / S. P. Hui, D. Z. Sheng, K. Sugimoto [et al.] // *Dev. Cell.* — 2017. — Vol. 43, № 6. — P. 659–672.

283. Hur, J. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis / J. Hur, C. H. Yoon, H. S. Kim [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 288–293.

284. Hummitzsch, L. Human monocytes subjected to ischaemia/reperfusion inhibit angiogenesis and wound healing in vitro / L. Hummitzsch, M. Albrecht, K. Zitta [et al.] // *Cell. Prolif.* — 2020. — Vol. 53, № 2. — P. 1–14.

285. Hénon, P. Key Success Factors for Regenerative Medicine in Acquired Heart Diseases / P. Hénon // *Stem Cell. Rev. Rep.* — 2020. — Vol. 16, № 3. — P. 441–458.

286. Iberg, C. A. Dendritic cells as inducers of peripheral tolerance / C. A. Iberg, A. Jones, D. Hawiger // *Trends Immunol.* — 2017. — Vol. 38, № 11. — P. 793–804.

287. Iekushi, K. Regulation of cardiac microRNAs by bone marrow mononuclear cell therapy in myocardial infarction / K. Iekushi, F. Seeger, B. Assmus [et al.] // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125, № 14. — P. 1765–1773.

288. Ingason, A. B. Angiogenesis precedes cardiomyocyte migration in regenerating mammalian hearts / A. B. Ingason, A. B. Goldstone, M. J. Paulsen // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2018. — Vol. 155, № 3. — P. 1118–1127.

289. Ismahil, M. A. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure / M. A. Ismahil, T. Hamid, S. S. Bansal [et al.] // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 114. — P. 266–282.

290. Iso, Y. Multipotent human stromal cells improve cardiac function after myocardial infarction in mice without long-term engraftment / Y. Iso, J. L. Spees, C. Serrano [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 354. — P. 700–706.

291. Iwasaki, H. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional

regenerative recovery after myocardial infarction / H. Iwasaki, A. Kawamoto, M. Ishikawa [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1311–1325.

292. Jahng, J. W. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure / J. W. Jahng, E. Song, G. Sweeney // *Exp. Mol. Med.* — 2016. — Vol. 48, № 3. — P. 1–11.

293. Jayaraj, J. S. Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy in Advanced Heart Failure Patients: A Systematic Review with a Meta-analysis of Recent Trials Between 2017 and 2019 / J. S. Jayaraj, R. N. Janapala, A. Qaseem [et al.] // *Cureus*. — 2019. — Vol. 11, № 9. — P. 55-85.

294. Jeevananthan, V. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis / V. Jeevananthan, M. Butler, A. Saad [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126, № 5. — P. 551–568.

295. Jennings, R. B. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury / R. B. Jennings // *Circ. Res.* — 2013. — Vol. 113, № 4. — P. 428–438.

296. Jensen, M. D. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology : American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society // M. D. Jensen, D. H. Ryan, C. M. Apovian [et al.] // *Circulation*. — 2014. — Vol. 129, № 25, Suppl. 2. — S. 102–138.

297. Jessup, M. The heart failure paradox: an epidemic of scientific success / M. Jessup // *Circulation*. — 2014. — Vol. 129. — P. 2717–2722.

298. Jiang, M. Randomized controlled trials on the therapeutic effects of adult progenitor cells for myocardial infarction: Meta-analysis / M. Jiang, B. He, Q. Zhang [et al.] // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2010. — Vol. 10. — P. 667–680.

299. Jiang, M. The effect of bone marrow-derived cells on diastolic function and exercise capacity in patients after acute myocardial infarction / M. Jiang, J. Mao, B. He // *Stem Cell. Res.* — 2012. — Vol. 9, № 1. — P. 49–57.

300. Johansson, S. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review / S. Johansson, A. Rosengren, K. Young [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2017. — Vol. 17, № 1. — P. 53.

301. Jones, E. L. Importance of complete revascularization in performance of the coronary bypass operation / E. L. Jones, J. M. Craver, R. A. Guyton [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1983. — Vol. 51. — P. 7–12.

302. Johnson, T. Approaches to therapeutic angiogenesis for ischemic heart disease / T. Johnson, L. Zhao, G. Manuel // *J Mol Med (Berl)*. — 2019. — Vol. 97, № 2. — P. 141–151.

303. Jones, D. A. The Impact of Cell Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients With Refractory Angina. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / D. A. Jones, D. Weeraman, M. Colicchia [et al.] // *Circ. Res.* — 2019. — Vol. 124. — P. 1786–1795.

304. Jugdutt, B. I. Pleiotropic effects of cardiac drugs on healing post-MI. The good, bad, and ugly / B. I. Jugdutt // *Heart Fail Rev.* — 2008. — Vol. 13, № 4. — P. 39–52.

305. Jung, M. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation / M. Jung, Y. Ma, R. P. Iyer [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* — 2017. — Vol. 112, № 3. — P. 33.

306. Kain, V. Inflammation revisited: inflammation versus resolution of inflammation following myocardial infarction / V. Kain, S. D. Prabhu, G. V. Halade // *Basic Res Cardiol.* — 2014. — Vol. 109, № 6. — P. 444.

307. Kamihata, H. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines / H. Kamihata, H. Matsubara, T. Nishiue [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1046–1052.

308. Kamo, T. Novel Concept of a Heart-Gut Axis in the Pathophysiology of Heart Failure / T. Kamo, H. Akazawa, J. I. Suzuki // *Korean Circ. J.* — 2017. — Vol. 47, № 5. — P. 663–669.

309. Kanda, M. Leukemia Inhibitory Factor Enhances Endogenous Cardiomyocyte Regeneration after Myocardial Infarction / M. Kanda, T. Nagai, T. Takahashi [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11, № 5. — P. 1-10.

310. Kandala, J. Meta-analysis of stem cell therapy in chronic ischemic cardiomyopathy / J. Kandala, G. Upadhyay, E. Pokushalov [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 112, № 2. — P. 217–225.

311. Kang, H. J. Five-year results of intracoronary infusion of the mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in patients with myocardial infarction / H. J. Kang, M. K. Kim, H. Y. Lee [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 24. — P. 3062–3069.

312. Kang, S. Relationship of High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations and Systolic Heart Failure / S. Kang, L. Y. Fan, M. Chen [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 15, № 4. — P. 390–396.

313. Karabekian, Z. Immunological Barriers to Stem-Cell Based Cardiac Repair / Z. Karabekian, N. G. Posnack, N. Sarvazyan // *Stem Cell. Rev.* — 2011. — Vol. 7, № 2. — P. 315–325.

314. Karantalis, V. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling / V. Karantalis, W. Balkan, I. H. Schulman // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2012. — Vol. 303, № 3. — P. 256–270.

315. Kathleen K. M. Enhancement Strategies for Cardiac Regenerative Cell Therapy. Focus on Adult Stem Cells / K. M. Broughton, M. A. Sussman // *Circulation Research*. — 2018. — Vol. 123. — P. 177–187.

316. Kawamoto, A. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia / A. Kawamoto, T. Tkebuchava, J. Yamaguchi [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 461–468.

317. Keighron, C. Recent Advances in Endothelial Progenitor Cells Toward Their Use in Clinical Translation / C. Keighron, C. J. Lyons, M. Creane [et al.] // *Front Med. (Lausanne)*. — 2018. — Vol. 18, № 5. — P. 354.

318. Keith, M. C. Effect of the stop-flow technique on cardiac retention of c-kit positive human cardiac stem cells after intracoronary infusion in a porcine model of

chronic ischemic cardiomyopathy / M. C. Keith, Y. Tokita, X. L. Tang [et al.] // *Basic Res Cardiol.* — 2015. — Vol. 110, № 5. — P. 503.

319. Kelkar, A. A. Mechanisms Contributing to the Progression of Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Possible Modulating Effects of Paracrine Activities of Stem Cells / A. A. Kelkar, J. Butler, E. B. Schelbert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — Vol. 66, № 18. — P. 2038–2047.

320. Khan, A. R. Impact of Cell Therapy on Myocardial Perfusion and Cardiovascular Outcomes in Patients With Angina Refractory to Medical Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. R. Khan, T. A. Farid, A. Pathan [et al.] // *Circ Res.* — 2016. — Vol. 18, № 6. — P. 984–993.

321. King, W. Role of White Blood Cells in Blood- and Bone Marrow-Based Autologous Therapies / W. King, K. Toler, J. Woodell-May // *Biomed Res Int.* — 2018. — Vol. 10. — P. 1–9. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112414/> \l "affiliation-1".

322. Kinnaird, T. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms / T. Kinnaird, E. Stabile, M. S. Burnett [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1543–1549.

323. Kino, T. The Regulatory Role of T Cell Responses in Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction / T. Kino, M. Khan, S. Mohsin // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21, № 14. — P. 5013.

324. Van Klarenbosch, B. R. Deformation imaging to assess global and regional effects of cardiac regenerative therapy in ischaemic heart disease: A systematic review / B. R. van Klarenbosch, S. A. J. Chamuleau, A. J. Teske // *J. Tissue Eng. Regen Med.* — 2019. — Vol. 13, № 10. — P. 1872–1882.

325. Kleisli, T. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery / T. Kleisli, W. Cheng, M. J. Jacobs [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 129. — P. 1283–1291.

326. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 407–477.

327. Kocher, A. A. Neovascularisation of ischemic myocardium by human bone-marrow derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function / A. A. Kocher, M. D. Schuster, M. J. Szabolcs [et al.] // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 430–436.

328. Korf-Klingebiel, M. Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction / M. Korf-Klingebiel, T. Kempf, T. Sauer [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 23. — P. 2851–2858.

329. Korf-Klingebiel, M. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction / M. Korf-Klingebiel, M. R. Rebold, S. Klede [et al.] // *Nat. Med.* — 2015. — Vol. 21, № 2. — P. 140–9.

330. Kornowski, R. Refractory Myocardial Angina and Determinants of Prognosis / R. Kornowski // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* — 2010. — Vol. 75. — P. 892–894.

331. Kotseva, K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. de Bacquer [et al.] // *Eur. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 23, № 6. — P. 636–648.

332. Koudstaal, S. Sustained delivery of insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor stimulates endogenous cardiac repair in the chronic infarcted pig heart // S. Koudstaal, M. M. Bastings, D. A. Feyen // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* — 2014. — Vol. 7, № 2. — P. 232–241.

333. Kristono, G. A. Association between inflammatory cytokines and long-term adverse outcomes in acute coronary syndromes: A systematic review / G. A. Kristono, A. S. Holley, P. Lakshman [et al.] // *Heliyon.* — 2020. — Vol. 6, № 4. — P. 1–8.

334. Krishnamurthy, P. Interleukin-10 deficiency impairs bone marrow-derived endothelial progenitor cell survival and function in ischemic myocardium / P. Krishnamurthy, M. Thal, S. Verma [et al.] // *Circ. Res.* — 2011. — Vol. 109, № 11. — P. 1280–1289.

335. Kubal, C. Bone marrow cells have a potent anti-ischemic effect against myocardial cell death in humans / C. Kubal, K. Sheth, B. Nadal-Ginard [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 132, № 5. — P. 1112–1118.

336. Kula, A. J. Influence of Titration of Neurohormonal Antagonists and Blood Pressure Reduction on Renal Function and Decongestion in Decompensated Heart Failure / A. J. Kula, J. S. Hanberg, F. P. Wilson // *Circ. Heart Fail.* — 2016. — Vol. 9, № 1. — P. 1–7.

337. Kushwah, R. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells / R. Kushwah, J. Hu // *Cell. Biosci.* — 2011. — Vol. 1. — P. 20.

338. Laflamme, M. A. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts / M. A. Laflamme, D. Myerson, J. E. Saffitz [et al.] // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90, № 6. — P. 634–640.

339. Lai, V. K. Bone marrow cell-induced protection of the human myocardium: characterization and mechanism of action / V. K. Lai, J. Linares-Palomino, B. Nadal-Ginard [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2009. — Vol. 138, № 6. — P. 1400–1408.

340. Landin, A. M. The quest for a successful cell-based therapeutic approach for heart failure / A. M. Landin, J. M. Hare // *Eur. Heart J.* — 2017. — Vol. 38, № 9. — P. 661–664.

341. Lavine, K. J. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure / K. J. Lavine, O. L. Sierra // *Heart Fail Rev.* — 2017. — Vol. 22, № 2. — P. 179–189.

342. Lee R. H. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 / R. H. Lee, A. A. Pulin, M. J. Seo [et al.] // *Cell. Stem Cell.* — 2009. — Vol. 5. — P. 54–63.

343. Lee, S. H. Discrepancy between short-term and long-term effects of bone marrow-derived cell therapy in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / S. H. Lee, J. H. Hong, K. H. Cho [et al.] // *Stem Cell. Res. Ther.* — 2016. — Vol. 7, № 1. — P. 153.

344. Lee, W. W. PET/MRI of inflammation in myocardial infarction / W. W. Lee, B. Marinelli, A. M. van der Laan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59, № 2. — P. 153–163.

345. Lehtinen, M. Intramyocardial bone marrow mononuclear cell transplantation in ischemic heart failure: Long-term follow-up / M. Lehtinen, T. Pätilä, E. Kankuri [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* — 2015. — Vol. 34, № 7. — P. 899–905.

346. Leistner, D. M. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy / D. M. Leistner, U. Fischer-Rasokat, J. Honold [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* — 2011. — Vol. 100, № 10. — P. 925–934.

347. Lemos, P. A. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician / P. A. Lemos, A. Hoye, P. W. Serruys // *Coron. Artery Dis.* — 2004. — Vol. 15, № 1S. — P. S11–15.

348. Leoni, G. (Re) Solving Repair After Myocardial Infarction / G. Leoni, O. Soehnlein // *Front Pharmacol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 1342.

349. Leuschner, F. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction / F. Leuschner, P. Panizzi, I. Chico-Calero [et al.] // *Circ Res.* — 2010. — Vol. 107, № 11. — P. 1364–1373.

350. Lewis, F. C. Non-invasive strategies for stimulating endogenous repair and regenerative mechanisms in the damaged heart / F. C. Lewis, S. D. Kumar, G. M Ellison-Hughes // *Pharmacol Res.* — 2018. — Vol. 127. — P. 33–40.

351. Li, J. Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration / J. Li, J. Tan, M. M. Martino [et al.] // *Front Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 585.

352. Li, J. Regulatory T-cells regulate neonatal heart regeneration by potentiating cardiomyocyte proliferation in a paracrine manner / J. Li, Y. Y. Kevin, R. C. Y. Tam [et al.] // *Theranostics.* — 2019. — Vol. 9, № 15. — P. 4324–4341.

353. Li, N. Stem cell therapy is a promising tool for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Li, Y. J. Yang, Q. Zhang [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2013. — Aug. 29, № 8. — P. 908–914.

354. Lichtman, A. H. The heart of the matter: protection of the myocardium from T cells / A. H. Lichtman // *J Autoimmun.* — 2013. — Vol. 45. — P. 90–96.
355. Van Linthout, S. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? / S. van Linthout, C. Tschupee // *Curr Heart Fail Rep.* — 2017. — Vol. 14, № 4. — P. 251–265.
356. Liu, N. Bone Marrow Is a Reservoir for Cardiac Resident Stem Cells / N. Liu, X. Qi, Z. Han [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 1–10.
357. Loffredo, F. S. Bone marrow-derived cell therapy stimulates endogenous cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac repair / F. S. Loffredo, M. L. Steinhauser, J. Gannon // *Cell. Stem Cell.* — 2011. — Vol. 8, № 4. — P. 389–398.
358. Loop, F. D. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events / F. D. Loop, B. W. Lytle, D. M. Cosgrove et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — № 314. — P. 1–6.
359. Losordo, D.W. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina / D.W. Losordo, T.D. Henry, C. Davidson [et al.] // *Circ. Res.* — 2011. — Vol. 109, № 4. — P. 428–436.
360. Lutz, M. B. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? // M. B. Lutz, G. Schuler // *Trends Immunol.* — 2002. — Vol. 23, № 9. — P. 445–449.
361. Lytle, B. W. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts / B. W. Lytle, F. D. Loop, D. M. Cosgrove [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1985. — Vol. 89. — P. 248–258.
362. Lytle, B. W. Two internal thoracic artery grafts are better than one / B. W. Lytle, E. H. Blackstone, F. D. Loop [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 117. — P. 855–872.
363. Ma, Y. ACE inhibitor suppresses cardiac remodeling after myocardial infarction by regulating dendritic cells and AT₂ receptor-mediated mechanism in mice / Y. Ma, J. Yuan, J. Hu [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* — 2019. — Vol. 114. — P. 1–7.

364. Ma, Y. Hyperlipidemia inhibits the protective effect of lisinopril after myocardial infarction via activation of dendritic cells / Y. Ma, L. Ma, J. Ma [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2020. — Vol. 24, № 7. — P. 4082–4091.

365. Makkar, R. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial / R. Makkar, R. Smith, K. Cheng [et al.] // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379, № 9819. — P. 895–904.

366. Maldonado, R. A. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells / R. A. Maldonado, U. H. von Andrian // *Adv. Immunol.* — 2010. — Vol. 108. — P. 111–165.

367. Mann, D. L. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation / D. L. Mann // *Ann. Rev. Physiol.* — 2003. — Vol. 65. — P. 81–101.

368. Mannheimer, C. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina / C. Mannheimer, P. Camici, M. R. Chester et al // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 355–370.

369. Marino, M. Lack of implementation of guidelines recommendations for coronary revascularization in stable patients with complex disease is associated with high rates of incomplete revascularization: Analysis from the Apache study / M. Marino, S. Leonardi, G. Crimi et al // *Heart Vessels.* — 2020. — Vol. 35, № 1. — P. 30–37.

370. Marketou, M. E. Pathological Left Ventricular Hypertrophy and Stem Cells: Current Evidence and New Perspectives / M. E. Marketou, F. Parthenakis, P. E. Vardas // *Stem Cells Int.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 1–11.

371. Martin-Rendon, E. Meta-Analyses of Human Cell-Based Cardiac Regeneration Therapies. What Can Systematic Reviews Tell Us About Cell Therapies for Ischemic Heart Disease? / E. Martin-Rendon // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118. — P. 1264–1272.

372. Mathison, M. Heart regeneration: The endothelial cell comes first / M. Mathison, T. K. Rosengart // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2018. — Vol. 155, № 3. — P. 1128–1129.

373. Matsumoto, R. Vascular endothelial growth factor-expressing mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction / R. Matsumoto, T. Omura, M. Oshiyama [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1168–1173.

374. Matsuura, K. Cardiomyocytes fuse with surrounding noncardiomyocytes and reenter the cell cycle / K. Matsuura, H. Wada, T. Nagai [et al.] // *J. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 167, № 2. — P. 351–363.

375. McGillion, M. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Pain Society joint guidelines / M. McGillion, H. M. Arthur, A. Cook [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 28, № 2, Suppl. — S. 20–41.

376. Meyers, T. A. Acute AT 1 R blockade prevents isoproterenol-induced injury in mdx hearts / T. A. Meyers, J. A. Heitzman [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2019. — Vol. 128. — P. 51–61.

377. Michel, J. B. Anoikis in the cardiovascular system: known and unknown extracellular mediators / J. B. Michel // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23, № 12. — P. 2146–2154.

378. Millen, B. E. 2013 American Heart Association/American College of Cardiology Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: practice opportunities for registered dietitian nutritionists // B. E. Millen, D. M. Wolongevicz, J. M de Jesus [et al.] // *J. Acad. Nutr. Diet.* — 2014. — Vol. 114, № 11. — P. 1723–1729.

379. Mirosou, M. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair / M. Mirosou, Z. Zhang, A. Deb [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 1643–1648.

380. Miyazaki, S. Emerging methods for preparing iPS cells / S. Miyazaki, H. Yamamoto, N. Miyoshi [et al.] // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 42, № 9. — P. 773–779.

381. Mohr, F. W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary

disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial / F. W. Mohr, M. C. Morice, A. P. Kappetein [et al.] // *Lancet*. — 2013. — Vol. 381. — P. 629–638.

382. Mohr, F. W. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years / F. W. Mohr, A. J. Rastan, P. W. Serruys [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2011. — Vol. 141. — P. 130–140.

383. Monsanto, M. M. Enhancing myocardial repair with CardioClusters / M. M. Monsanto, B. J. Wang, Z. R. Ehrenberg [et al.] // *Nat. Commun.* — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 1–11.

384. Moore, K. W. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K. W. Moore, R. de Waal Malefyt, R. L. Coffman [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 683–765.

385. Morimoto, H. Bone marrow-derived CXCR4+ cells mobilized by macrophage colony-stimulating factor participate in the reduction of infarct area and improvement of cardiac remodeling after myocardial infarction in mice / H. Morimoto, M. Takahashi, Y. Shiba [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2007. — Vol. 171. — P. 755–766.

386. Motwani, J. G. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention / J. G. Motwani, E. J. Topol // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 916–931.

387. Mouquet, F. The presence of apoptotic bone marrow cells impairs the efficacy of cardiac cell therapy / F. Mouquet, G. Lemesle, C. Delhaye [et al.] // *Cell. Transplant.* — 2011. — Vol. 20, № 7. — P. 1087–1097.

388. Mouton, A. J. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation / A. J. Mouton, X. Li, M. E. Hall [et al.] // *Circ. Res.* — 2020. — Vol. 126, № 6. — P. 789–806.

389. Mullens, W. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, V. P. Harjola [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2019. — Vol. 21, № 2. — P. 137–155.

390. Mundth, E. D. Surgical measures for coronary heart disease (first of three parts) / E. D. Mundth, W. G. Austen // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 293. — P. 13–80.

391. Murohara, T. Therapeutic Angiogenesis with Somatic Stem Cell Transplantation / T. Murohara // *Korean Circ. J.* — 2020. — Vol. 50, № 1. — P. 12–21.

392. Murry, C. E. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts / C. E. Murry, M. H. Soonpaa, H. Reinecke [et al.] // *Nature.* — 2004. — Vol. 428. — P. 664–668.

393. Musialek, P. Infarct Size Determines Myocardial Uptake of CD34+ Cells in the Peri-Infarct Zone. Results From a Study of ^{99m}Tc-extametazime–Labeled Cell Visualization Integrated With Cardiac Magnetic Resonance Infarct Imaging / P. Musialek, L. Tekieli, M. Kostkiewicz [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* — 2013. — Vol. 6. — P. 320–328.

394. Nagaya, N. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure / N. Nagaya, T. Satoh, T. Nishikimi [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 498–503.

395. Nahrendorf, M. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions / M. Nahrendorf, F. K. Swirski, E. Aikawa [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204, № 12. — P. 3037–3047.

396. Nahrendorf, M. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair / M. Nahrendorf, M. Pittet, F. Swirski // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, № 22. — P. 2437–2445.

397. Nair, N. Stem cell therapy in heart failure: Where do we stand today? / N. Nair, E. Gongora // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* — 2020. — Vol. 1866, № 4. — P. 1–9.

398. Nakamura, K. Function Follows Form — A Review of Cardiac Cell Therapy / K. Nakamura, C. E. Murry // *Circ. J.* — 2019. — Vol. 83, № 12. — P. 2399–2412.

399. Nakamura, T. Hepatocyte growth factor prevents tissue fibrosis, remodeling, and dysfunction in cardiomyopathic hamster hearts / T. Nakamura, K. Matsumoto,

S. Mizuno [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. 2131–2139.

400. Naranbhai, V. Impact of blood processing variations on natural killer cell frequency, activation, chemokine receptor expression and function / V. Naranbhai, P. Bartman, D. Ndlovu [et al.] // *J. Immunol. Methods.* — 2011. — Vol. 366, № 1–2. — P. 28–35.

401. Nesteruk, J. Stem cell registry programme for patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting: what benefits does it derive? / J. Nesteruk, N. Voronina, G. Kundt [et al.] // *ESC Heart Fail.* — 2017. — Vol. 4, № 2. — P. 105–111.

402. Neves, J. Rejuvenating Strategies for Stem Cell-Based Therapies in Aging / J. Neves, P. Sousa-Victor, H. Jasper // *Cell. Stem Cell.* — 2017. — Vol. 20, № 2. — P. 161–175.

403. Neumann, F-J. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / F-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2019. — Vol. 40. — P. 87–165.

404. Nieto, J. C. Selective loss of chemokine receptor expression on leukocytes after cell isolation / J. C. Nieto, E. Canty, C. Zamora [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 3. — P. 1–8.

405. Nishida, S. Protective effect of basic fibroblast growth factor against myocyte death and arrhythmias in acute myocardial infarction in rats / S. Nishida, H. Nagamine, Y. Tanaka [et al.] // *Circ. J.* — 2003. — Vol. 67. — P. 334–339.

406. Van Nunen, L. X. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial / L. X. van Nunen, F. M. Zimmermann, P. A. L. Tonino [et al.] // *Lancet.* — 2015. — Vol. 386, № 10006. — P. 1853–1860.

407. Oguz, E. Long-term results of autologous stem cell transplantation in the treatment of patients with congestive heart failure / E. Oguz, F. Ayik, P. Ozturk [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2011. — Vol. 43, № 3. — P. 931–934.

408. Oh, H. Challenges to success in heart failure: Cardiac cell therapies in patients with heart diseases / H. Oh, H. Ito, S. Sano // *J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 68, № 5. — P. 361–367.

409. Oh, J. Diastolic Heart Failure Can Be Diagnosed by Comprehensive Two-Dimensional and Doppler Echocardiography / J. Oh, L. Hatle, W. Little // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, № 3. — P. 500–506.

410. Ohnishi, S. Mesenchymal stem cells attenuate cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis through paracrine actions / S. Ohnishi, H. Sumiyoshi, S. Kitamura [et al.] // *FEBS Lett.* — 2007. — Vol. 581. — P. 3961–3966.

411. Okyere, A. D. Leukocyte-Dependent Regulation of Cardiac Fibrosis / A. D. Okyere, D. G. Tilley // *Front Physiol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 301.

412. Orlic, D. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *Nature.* — 2001. — Vol. 410, № 6829. — P. 701–705.

413. Ortega-Gymez, A. Resolution of inflammation: an integrated view / A. Ortega-Gymez, M. Perretti, O. Soehnlein // *EMBO Mol. Med.* — 2013. — Vol. 5, № 5. — P. 661–674.

414. Pagano, F. The Biological Mechanisms of Action of Cardiac Progenitor Cell Therapy / F. Pagano, V. Picchio, F. Angelini [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2018. — Vol. 20, № 10. — P. 84.

415. Pagano, F. On the Road to Regeneration: «Tools» and «Routes» Towards Efficient Cardiac Cell Therapy for Ischemic Cardiomyopathy / F. Pagano, V. Picchio, I. Chimenti // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2019. — Vol. 21, № 11. — P. 133.

416. Palazzuoli, A. The impact of infarct size on regional and global left ventricular systolic function: a cardiac magnetic resonance imaging study / A. Palazzuoli, M. Beltrami, L. Gennari [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* — 2015. — Vol. 31, № 5. — P. 1037–1044.

417. Pallante, B. A. Bone marrow Oct3/4+ cells differentiate into cardiac myocytes via age-dependent paracrine mechanisms / B. A. Pallante, I. Duignan, D. Okin [et al.] // *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 100, № 1. — P. 1–11.

418. Panahi, M. Immunopharmacology of Post-Myocardial Infarction and Heart Failure Medications / M. Panahi, N. Vadgama, M. Kuganesan // *J. Clin. Med.* — 2018. — Vol. 7, № 11. — P. 403.

419. Park, A. Use of Statins to Augment Progenitor Cell Function in Preclinical and Clinical Studies of Regenerative Therapy: a Systematic Review / A. Park, J. Barrera-Ramirez, I. Ranasinghe [et al.] // *Stem Cell. Rev. Rep.* — 2016. — Vol. 12, № 3. — P. 327–339.

420. Parker, S. J. Bone marrow mononuclear cells induce beneficial remodeling and reduce diastolic dysfunction in the left ventricle of hypertensive SS/MCWi rats / S. J. Parker, D. N. Didier, J. R. Karcher [et al.] // *Physiol. Genomics.* — 2012. — Vol. 44, № 19. — P. 925–933.

421. Patel, V. B. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure / V. B. Patel, J. C. Zhong, M. B. Grant [et al.] // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118, № 8. — P. 1313–1326.

422. Peet, C. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction / C. Peet, A. Ivetic, D. I. Bromage [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2020. — Vol. 116, № 6. — P. 1101–1112.

423. Pelliccia, A. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Pelliccia, S. Sharma, S. Gati [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2021. — Vol. 42, № 1. — P. 1796.

424. Pennella, S. Does stem cell therapy induce myocardial neoangiogenesis? Histological evaluation in an ischemia/reperfusion animal model / S. Pennella, L. Reggiani Bonetti, M. Migaldi [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2017. — Vol. 8, № 4. — P. 277–282.

425. Perin, E. C. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure

(FOCUS-HF) / E. C. Perin, G. V. Silva, T. D. Henry [et al.] // *Am. Heart J.* — 2011. — Vol. 161, № 6. — P. 1078–1087.

426. Perl, L. «No option» patients for coronary revascularization: the only thing that is constant is change / L. Perl, R. Kornowski // *J. Thorac. Dis.* — 2019. — Vol. 11, Suppl. 3. — S. 300–S302.

427. Perrotta, F. The State of Art of Regenerative Therapy in Cardiovascular Ischemic Disease: Biology, Signaling Pathways, and Epigenetics of Endothelial Progenitor Cells / F. Perrotta, A. Perna, K. Komici [et al.] // *Cells.* — 2020. — Vol. 9, № 8. — P. 1886–1905.

428. Pestka, S. Interleukin-10 and related cytokines and receptors / S. Pestka, C. D. Krause, D. Sarkar [et al.] // *Annu Rev Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 929–979.

429. Piepoli, M. F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37, № 29. — P. 2315–2381.

430. Plewka, M. The effects of intracoronary delivery of mononuclear bone marrow cells in patients with myocardial infarction: a two year follow-up results / M. Plewka, M. Krzeminska-Pakula, J. Z. Peruga [et al.] // *Kardiol. Pol.* — 2011. — Vol. 69, № 12. — P. 1234–1240.

431. Podaru, M. N. Reparative macrophage transplantation for myocardial repair: a refinement of bone marrow mononuclear cell-based therapy / M. N. Podaru, L. Fields, S. Kainuma [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* — 2019. — Vol. 114, № 5. — P. 34.

432. Poglajen, G. Stem cell therapy for chronic heart failure / G. Poglajen, B. Vrtovec // *Curr. Opin Cardiol.* — 2015. — Vol. 30, № 3. — P. 301–310.

433. Pompilio, G. Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease. The Never Ending Story / G. Pompilio, P. Nigro, B. Bassetti [et al.] // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 117. — P. 490–493.

434. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Euro. J. Heart Fail.* — 2016. — Vol. 18, № 8. — P. 891–975.

435. Poulsen, S. H. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction / S. H. Poulsen // *Dan Med. Bull.* — 2001. — Vol. 48, № 4. — P. 199–210.

436. Povsic, T. J. A phase 3, randomized, double-blinded, active-controlled, unblinded standard of care study assessing the efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34+ cell administration in patients with refractory angina: design of the RENEW study / T. J. Povsic, C. Junge, A. Nada // *Am. Heart J.* — 2013. — Vol. 165, № 6. — P. 854–861.

437. Povsic, T. J. The RENEW Trial: Efficacy and Safety of Intramyocardial Autologous CD34(+) Cell Administration in Patients With Refractory Angina / T. J. Povsic, T. D. Henry, J. H. Traverse [et al.]; RENEW Investigators // *JACC Cardiovasc. Interv.* — 2016. — Vol. 9, № 15. — P. 1576–1585.

438. Povsic, T. J. Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina / T. J. Povsic, S. Broderick, K. J. Anstrom [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2015. — Vol. 4, № 2. — P. 1–12.

439. Prabhu, S. D. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis / S. D. Prabhu, N. G. Frangogiannis // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 119, № 1. — P. 91–112.

440. Prabhu, S. D. The cardiosplenic axis is essential for the pathogenesis of ischemic heart failure / S. D. Prabhu // *Trans Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 2018. — Vol. 129. — P. 202–214.

441. Protti, A. Bone marrow transplantation modulates tissue macrophage phenotype and enhances cardiac recovery after subsequent acute myocardial infarction / A. Protti, H. Mongue-Din, K. J. Mylonas [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2016. — Vol. 90. — P. 120–128.

442. Cellular, P. J. Therapy for Heart Failure / P. J. Cellular, N. Schwarz, D. Toledo-Flores // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2016. — Vol. 12, № 3. — P. 195–215.

443. Pusel, C. Density gradient centrifugation compromises bone marrow mononuclear cell yield / C. Püsel, K. Müller, W. Frühlich [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 12. — P. 1–7.

444. Qin, S. L. Meta-analysis of coronary artery bypass graft surgery combined with stem cell transplantation in the treatment of ischemic heart diseases / S. L. Qin, C. Y. He, J. S. Xu [et al.] // *Coron Artery Dis.* — 2015. — Vol. 26. — P. 170–175.

445. Quijada, P. Circulating around the Tissue Hematopoietic Cell Based Fusion versus Transdifferentiation / P. Quijada, M. A. Sussman // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116, № 4. — P. 563–565.

446. Rahman, A. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure / A. Rahman, S. Jafry, K. Jeejeebhoy [et al.] // *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.* — 2016. — Vol. 40, № 4. — P. 475–486.

447. Rakhimov, K. Non-pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina / K. Rakhimov, T. Gori // *Biomedicines.* — 2020. — Vol. 8, № 8. — P. 285.

448. Van Ramshorst, J. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia / J. van Ramshorst, J. J. Bax, S. L. Beeres [et al.] // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, № 19. — P. 1997–2004.

449. Råmunddal, T. Prognostic Impact of Chronic Total Occlusions / T. Råmunddal, L. P. Hoebers, J. P. S. Henriques [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* — 2016. — Vol. 9, № 15. — P. 1535–1544.

450. Ratajczak, M. Z. A Novel View of the Adult Stem Cell Compartment From the Perspective of a Quiescent Population of Very Small Embryonic-Like Stem Cells / M. Z. Ratajczak, J. Ratajczak, M. Suszynska [et al.] // *Circ. Res.* — 2017. — Vol. 120, № 1. — P. 166–178.

451. Redon, J. Impact of hypertension on mortality and cardiovascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: the ESCARVAL-risk study / J. Redon, M. Tellez-Plaza, D. Orozco-Beltran [et al.] // *J. Hypertension.* — 2016. — Vol. 34, № 6. — P. 1075–1083.

452. Rieckmann, M. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses / M. Rieckmann, M. Delgobo, C. Gaal [et al.] // *J. Clin. Investig.* — 2019. — Vol. 130. — P. 4922–4936.

453. Riehle, C. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure / C. Riehle, J. Bauersachs // *Herz.* — 2019. — Vol. 44, № 2. — P. 96–106.

454. Rehman, J. Peripheral blood «endothelial progenitor cells» are derived from monocyte/ macrophages and secrete angiogenic growth factors / J. Rehman, C. M. Li, C. M. Orschell [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1164–1169.

455. Renzi, P. Analysis of T cell subsets in normal adults. Comparison of whole blood lysis technique to Ficoll-Hypaque separation by flow cytometry / P. Renzi, L. C. Ginns // *J. Immunol. Methods.* — 1987. — Vol. 98, № 1. — P. 53–56.

456. Rock, L. Innate and adaptive immune responses to cell death / L. Rock, J. J. Lai, H. Kono // *Immunol. Rev.* — 2011. — Vol. 243, № 1. — P. 191–205.

457. Rolf, A. Maladaptive hypertrophy after acute myocardial infarction positive effect of bone marrow-derived stem cell therapy on regional remodeling measured by cardiac MRI / A. Rolf, B. Assmus, V. Schöchinger [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* — 2011. — Vol. 100, № 11. — P. 983–992.

458. Romano, M. Proresolving Lipid Mediators and Receptors in Stem Cell Biology: Concise Review / M. Romano, S. Patruno, A. Pomilio [et al.] // *Stem Cells Transl Med.* — 2019. — Vol. 8, № 10. — P. 992–998.

459. Romeu, M. A. Lymphocyte immunophenotyping by flow cytometry in normal adults. Comparison of fresh whole blood lysis technique, Ficoll-Paque separation and cryopreservation / M. A. Romeu, M. Mestre, L. González // *J. Immunol. Methods.* — 1992. — Vol. 154, № 1. — P. 7–10.

460. Rosenberg, M. Coculture with hematopoietic stem cells protects cardiomyocytes against apoptosis via paracrine activation of AKT / M. Rosenberg, M. Lutz, C. Kühl [et al.] // *J. Transl. Med.* — 2012. — Vol. 10. — P. 115.

461. Rosenblatt-Velin, N. Pharmacological Therapy in the Heart as an Alternative to Cellular Therapy: A Place for the Brain Natriuretic Peptide? / N. Rosenblatt-Velin, S. Badoux, L. Liaudet // *Stem Cells Int.* — 2016. — 2016. — P. 1–19.

462. Rosser, E. C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function / E. C. Rosser, C. Maur // *Immunity*. — 2015. — Vol. 42, № 4. — P. 607–612.

463. Ruparelia, N. Myocardial infarction causes inflammation and leukocyte recruitment at remote sites in the myocardium and in the renal glomerulus / N. Ruparelia, J. E. Digby, A. Jefferson [et al.] // *Inflamm Res*. — 2013. — Vol. 62, № 5. — P. 515–525.

464. Sadat, K. The effect of bone marrow mononuclear stem cell therapy on left ventricular function and myocardial perfusion / K. Sadat, S. Ather, W. Aljaroudi, J. Heo, A. E. Iskandrian, F. G. Hage // *J. Nucl. Cardiol*. — 2014. — Vol. 21. — P. 351–367.

465. Sager, H. B. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure / H. B. Sager, M. Hulsmans, K. J. Lavine [et al.] // *Circ. Res*. — 2016. — Vol. 119, № 7. — P. 853–864.

466. Sakaguchi, S. Regulatory T cells and immune tolerance / S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura [et al.] // *Cell*. — 2008. — Vol. 133. — P. 775–787.

467. Salybekov, A. A. Regeneration-associated cells improve recovery from myocardial infarction through enhanced vasculogenesis, anti-inflammation, and cardiomyogenesis / A. A. Salybekov, A. T. Kawaguchi, H. Masuda [et al.] // *PLoS One*. — 2018. — Vol. 13, № 11. — P. 1–24.

468. Samak, M. Stem Cells in Cardiovascular Medicine: Historical Overview and Future Prospects / M. Samak, R. Hinke // *Cells*. — 2019. — Vol. 8, № 12. — P. 1530.

469. Sánchez-Trujillo, L. Role of Adaptive Immunity in the Development and Progression of Heart Failure: New Evidence / L. Sánchez-Trujillo, E. Vázquez-Garza, E. C. Castillo [et al.] // *Arch. Med. Res*. — 2017. — Vol. 48, № 1. — P. 1–11.

470. Sandoval, Y. Complete versus incomplete coronary revascularization of patients with multivessel coronary artery disease / Y. Sandoval, E. S. Brilakis, M. Canoniero [et al.] // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med*. — 2015. — Vol. 17, № 3. — P. 366.

471. Sanganalmath, S. K. Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions / S. K. Sanganalmath, R. Bolli // *Circ. Res*. — 2013. — Vol. 113, № 6. — P. 810–834.

472. Dos Santos, L. Cell therapy prevents structural, functional and molecular remodeling of remote non-infarcted myocardium / L. dos Santos, G. A. Gonzalves, A. P. Davel [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 168, № 4. — P. 3829–3836.

473. Dos Santos, L. Bone marrow cell therapy prevents infarct expansion and improves border zone remodeling after coronary occlusion in rats / L. dos Santos, A. A. Santos, G. A. Gonzalves [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 145, № 1. — P. 34–39.

474. Santos-Zas, I. Adaptive Immune Responses Contribute to Post-ischemic Cardiac Remodeling / I. Santos-Zas, J. Lemarié, A. Tedgui // *Front Cardiovasc. Med.* — 2019. — Vol. 10, № 5. — P. 198.

475. Sattler, S. The adaptive immune response to cardiac injury — the true roadblock to effective regenerative therapies? / S. Sattler, P. Fairchild, F. M. Watt [et al.] // *NPJ Regen Med.* — 2017. — Vol. 2. — P. 19.

476. Saxena, A. Regulatory T cells are recruited in the infarcted mouse myocardium and may modulate fibroblast phenotype and function / A. Saxena, M. Dobaczewski, V. Rai [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2014. — Vol. 307. — P. 1233–1242.

477. Schiaffino, S. Regulatory T cells and skeletal muscle regeneration / S. Schiaffino, M. G. Pereira, S. Ciciliot [et al.] // *FEBS J.* — 2017. — Vol. 284, № 4. — P. 517–524.

478. Schneider, C. Transplantation of bone marrow-derived stem cells improves myocardial diastolic function: strain rate imaging in a model of hibernating myocardium / C. Schneider, K. Jaquet, S. Geidel et al // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2009. — Vol. 22, № 10. — P. 1180–1189.

479. Schutt, R. C. Bone marrow characteristics associated with changes in infarct size after STEMI: a biorepository evaluation from the CCTRN TIME trial / R. C. Schutt, B. H. Trachtenberg, J. P. Cooke; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN) // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116, № 1. — P. 99–107.

480. Scott, R. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization /

R. Scott, E. H. Blackstone, P. M. McCarthy [et al.] / *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 120. — P. 173–184.

481. Seeger, F. H. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction / F. H. Seeger, T. Tonn, N. Krzossok [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 6. — P. 766–772.

482. Senyo, S. E. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes / S. E. Senyo, M. L. Steinhauser, C. L. Pizzimenti [et al.] // *Nature.* — 2013. — Vol. 493, № 7432. — P. 433–436.

483. Serhan, C. N. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators / C. N. Serhan, N. Chiang, T. E. Van Dyke // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8, № 5. — P. 349–361.

484. Shah, R. A comprehensive meta-analysis of stem cell therapy for chronic angina / R. Shah, S. B. Latham, S. A. Khan [et al.] // *Clin. Cardiol.* — 2018. — Vol. 41, № 4. — P. 525–531.

485. Shannon, D. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future / D. Shannon, L. Véronique // *Curr. Heart Fail Rep.* — 2014. — Vol. 11, № 4. — P. 404–415.

486. Shinde, A. V. Mediators secreted by myeloid cells may protect and repair the infarcted myocardium / A. V. Shinde, N. G. Frangogiannis // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 117, № 1. — P. 10–12.

487. Simari, R. D. Bone marrow mononuclear cell therapy for acute myocardial infarction: a perspective from the cardiovascular cell therapy research network / R. D. Simari, C. J. Pepine, J. H. Traverse // *Circ Res.* — 2014. — Vol. 114, № 10. — P. 1564–1568.

488. Simxes, E. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis / E. Simxes, A. C. Silva, M. M. Teixeira // *Pharmacol. Res.* — 2016. — Vol. 107. — P. 154–162.

489. Singh, N. ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis stimulates vascular repair-relevant functions of CD34+ cells / N. Singh, S. Joshi, L. Guo [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2015. — Vol. 309, № 10. — P. 1697–1707.

490. Sîrbulescu, R. F. Mature B cells accelerate wound healing after acute and chronic diabetic skin lesions / R. F. Sîrbulescu, C. K. Boehm, E. Soon [et al.] // *Wound Repair Regen.* — 2017. — Vol. 25, № 5. — P. 774–791.

491. Snipelisky, D. The Many Faces of Heart Failure / D. Snipelisky, S. P. Chaudhry, G. C. Stewart // *Card. Electrophysiol. Clin.* — 2019. — Vol. 11, № 1. — P. 11–20.

492. Solheim, S. Inflammatory responses after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction / S. Solheim, I. Seljeflot, K. Lunde [et al.] // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 155, № 1. — P. 1–9.

493. Sones, F. M. Jr. Cine coronary arteriography / F. M. Jr. Sones, E. K. Shirey // *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* — 1962. — Vol. 31. — P. 735–738.

494. Sovalat, H. Identification and Isolation From Either Adult Human Bone Marrow or G-CSF-mobilized Peripheral Blood of CD34(+) / CD133(+) / CXCR4(+) / Lin(-) CD45(-) Cells, Featuring Morphological, Molecular, and Phenotypic Characteristics of Very Small Embryonic-Like (VSEL) Stem Cells / H. Sovalat, M. Scrofani, A. Eidenschenk [et al.] // *Exp. Hematol.* — 2011. — Vol. 39, № 4. — P. 495–505.

495. Van der Spoel, T. I. G. Transendocardial cell injection is not superior to intracoronary infusion in a porcine model of ischaemic cardiomyopathy: a study on delivery efficiency / T. I. G. van der Spoel, K. R. Vrijsen, S. Koudstaal [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2012. — Vol. 16, № 11. — P. 2768–2776.

496. Springeling, T. Evolution of reperfusion post-infarction ventricular remodeling: new MRI insights // T. Springeling, A. Uitterdijk, A. Rossi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 169, № 5. — P. 354–358.

497. Squiers, J. J. Coronary artery bypass grafting-fifty years of quality initiatives since Favaloro / J. J. Squiers, M. J. Mack // *Ann. Cardiothorac. Surg.* — 2018. — Vol. 7, № 4. — P. 516–520.

498. Stanciu, A. E. Cytokines in heart failure / A. E. Stanciu // *Adv. Clin. Chem.* — 2019. — Vol. 93. — P. 63–113.

499. Stefanie, D. Statins Enhance Migratory Capacity by Upregulation of the Telomere Repeat-Binding Factor TRF2 in Endothelial Progenitor Cells / D. Stefanie, I. Spyridopoulos, J. Haendeler [et al.] // *Circ.* — 2004. — Vol. 110, № 31. — P. 36–42.

500. Steinbrink, K. Myeloid dendritic cell: From sentinel of immunity to key player of peripheral tolerance? / K. Steinbrink, K. Mahnke, S. Grabbe [et al.] // *Hum. Immunol.* — 2009. — Vol. 70, № 5. — P. 289–293.

501. Stewart, J. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature / J. Stewart, G. Manmathan, P. Wilkinson // *JRSM Cardiovascular Disease.* — 2017. — Vol. 6. — P. 1–9.

502. Strauer, B. E. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heARt failure: the STAR-heart study / B. E. Strauer, M. Yousef, C. M. Schannwell // *Eu.r J. Heart Fail.* — 2010. — Vol. 12, № 7. — P. 721–729.

503. Sun, Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovasc. Res.* — 2009. — Vol. 81, № 3. — P. 482–490.

504. Sung, P. H. The Five-Year Clinical and Angiographic Follow-Up Outcomes of Intracoronary Transfusion of Circulation-Derived CD34+ Cells for Patients With End-Stage Diffuse Coronary Artery Disease Unsuitable for Coronary Intervention-Phase I Clinical Trial / P. H. Sung, F. Y. Lee, M. S. Tong [et al.] // *Crit Care Med.* — 2018. — Vol. 46, № 5. — P. 411–418.

505. Sung, P. H. Baseline factors identified for the prediction of good responders in patients with end-stage diffuse coronary artery disease undergoing intracoronary CD34+ cell therapy / P. H. Sung, H. J. Chiang, Y. C. Li [et al.] // *Stem Cell. Res. Ther.* — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 324.

506. Suzuki, G. Global intracoronary infusion of allogeneic cardiosphere-derived cells improves ventricular function and stimulates endogenous myocyte regeneration throughout the heart in swine with hibernating myocardium / G. Suzuki, B. R. Weil, M. M. Leiker [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. 1–12.

507. Suzuki, G. Nonocclusive multivessel intracoronary infusion of allogeneic cardiosphere-derived cells early after reperfusion prevents remote zone myocyte loss and improves global left ventricular function in swine with myocardial infarction /

G. Suzuki, B. R. Weil, R. F. Young [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2019. — Vol. 317, № 2. — P. 345–356.

508. Sweet, M. E. Transcriptome analysis of human heart failure reveals dysregulated cell adhesion in dilated cardiomyopathy and activated immune pathways in ischemic heart failure / M. E. Sweet, A. Cocciolo, D. Slavov [et al.] // *BMC Genomics.* — 2018. — Vol. 19, № 1. — P. 812.

509. Swiatkiewicz, I. The usefulness of C-reactive protein for the prediction of post-infarct left ventricular systolic dysfunction and heart failure / I. Swiatkiewicz, P. R. Taub // *Kardiol. Pol.* — 2018. — Vol. 76, № 5. — P. 821–829.

510. Swirski, F. K. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites / F. K. Swirski, M. Nahrendorf, M. Etzrodt [et al.] // *Science.* — 2009. — Vol. 325, № 5940. — P. 612–616.

511. Tan, J. K. Maturation requirements for dendritic cells in T cell stimulation leading to tolerance versus immunity / J. K. Tan, H. C. O'Neill // *J. Leukoc Biol.* — 2005. — Vol. 78, № 2. — P. 319–324.

512. Tang, T. T. Defective circulating CD4CD25⁺Foxp3⁺CD127^(low) regulatory T-cells in patients with chronic heart failure / T. T. Tang, Y. J. Ding, Y. H. Liao [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2010. — Vol. 25, № 4–5. — P. 451–458.

513. Tang, T. T. Pathologic T-cell response in ischaemic failing hearts elucidated by T-cell receptor sequencing and phenotypic characterization / T. T. Tang, Y. C. Zhu, N. G. Dong [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2019. — Vol. 40, № 48. — P. 3924–3933.

514. Tang, X. L. Repeated Administrations of Cardiac Progenitor Cells Are Superior to a Single Administration of an Equivalent Cumulative Dose / X. L. Tang, S. Nakamura, Q. Li [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7, № 4. — P. 1–10.

515. Takahashi, K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki [et al.] // *Cell.* — 2007. — Vol. 131, № 5. — P. 861–872.

516. Takahashi, M. Cytokines produced by bone marrow cells can contribute to functional improvement of the infarcted heart by protecting cardiomyocytes from ischemic injury / M. Takahashi, T. S. Li, R. Suzuki [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 886–893.

517. Taylor, D. A. Identification of Bone Marrow Cell Subpopulations Associated With Improved Functional Outcomes in Patients With Chronic Left Ventricular Dysfunction: An Embedded Cohort Evaluation of the FOCUS-CCTRN Trial / D. A. Taylor, E. C. Perin, J. T. Willerson; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN) // *Cell. Transplant.* — 2016. — Vol. 25, № 9. — P. 1675–1687.

518. Teerlink, J. R. Benefit of cardiopoietic mesenchymal stem cell therapy on left ventricular remodelling: results from the Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) study / J. R. Teerlink, M. Metra, G. S. Filippatos; CHART Investigators // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19, № 11. — P. 1520–1529.

519. Teng, C. J. Massive mechanical loss of microspheres with direct intramyocardial injection in the beating heart: implications for cellular cardiomyoplasty / C. J. Teng, J. Luo, R. C. Chiu [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 132, № 3. — P. 628–632.

520. Terada, N. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion / N. Terada, T. Hamazaki, M. Oka [et al.] // *Nature.* — 2002. — Vol. 416, № 6880. — P. 542–545.

521. Thadani, U. Recurrent and refractory angina following revascularization procedures in patients with stable angina pectoris / U. Thadani // *Coronary Artery Disease.* — 2004. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. S1–S4.

522. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2019. — Vol. 40. — P. 247–269.

523. Tian T. Intramyocardial autologous bone marrow cell transplantation for ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / T. Tian, B. Chen, Y. Xiao [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2014. — Vol. 233. — P. 485–492.

524. Tian, Y. The spleen contributes importantly to myocardial infarct exacerbation during post-ischemic reperfusion in mice via signaling between cardiac HMGB1 and splenic RAGE / Y. Tian, D. Pan, M. D. Chordia [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* — 2016. — Vol. 111, № 6. — P. 62.

525. Tokita, Y. Repeated Administrations of Cardiac Progenitor Cells Are Markedly More Effective Than a Single Administration: A New Paradigm in Cell Therapy / Y. Tokita, X. L. Tang, Q. Li [et al.] // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 119, № 5. — P. 635–651.

526. Tomasoni, D. Highlights in heart failure / D. Tomasoni, M. Adamo, C. M. Lombardi [et al.] // *ESC Heart Fail.* — 2019. — Vol. 6, № 6. — P. 1105–1127.

527. Tomczyk, M. Splenic Ly6C hi monocytes contribute to adverse late post-ischemic left ventricular remodeling in heme oxygenase-1 deficient mice / M. Tomczyk, I. Kraszewska, K. Szade [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* — 2017. — Vol. 112, № 4. — P. 39.

528. Tomita, S. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function / S. Tomita, R. K. Li, R. D. Weisel [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 247–256.

529. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37, № 42. — P. 3232–3245.

530. Tourki, B. Leukocyte diversity in resolving and nonresolving mechanisms of cardiac remodeling / B. Tourki, G. Halade // *FASEB J.* — 2017. — Vol. 31, № 10. — P. 4226–4239.

531. Tranbaugh, R. F. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: clinical outcomes, patency, and need for reintervention / R. F. Tranbaugh, K. R. Dimitrova, P. Friedmann [et al.] // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. S170–S175.

532. Trifunović, Z. Functional Recovery of Patients With Ischemic Cardiomyopathy Treated With Coronary Artery Bypass Surgery and Concomitant Intramyocardial Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation : A Long-Term Follow-Up Study / Z. Trifunović, S. Obradović, B. Balint [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* — 2015. — Vol. 72, № 3. — P. 225–232.

533. Tse, H. F. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation / H. F. Tse, Y. L. Kwong, J. K. F. Chan [et al.] // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361, № 9351. — P. 47–49.

534. Tse, H.-F. Paracrine effects of direct intramyocardial implantation of bone marrow derived cells to enhance neovascularization in chronic ischaemic myocardium / H.-F. Tse, C.-W. Siu, S.-G. Zhu [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9, № 8. — P. 747–753.

535. Tse, H. F. Bone marrow stem cell therapy for myocardial angiogenesis / H. F. Tse, K. H. Yiu, C. P. Lau // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 5, № 2. — P. 103–112.

536. Tse, H. F. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial) / H. F. Tse, S. Thambar, Y. L. Kwong [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 24. — P. 2998–3005.

537. Tseliou, E. Widespread Myocardial Delivery of Heart-Derived Stem Cells by Nonocclusive Triple-Vessel Intracoronary Infusion in Porcine Ischemic Cardiomyopathy: Superior Attenuation of Adverse Remodeling Documented by Magnetic Resonance Imaging and Histology / E. Tseliou, H. Kanazawa, J. Dawkins [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 1. — P. 1–9.

538. Tsuruda, T. An autocrine or a paracrine role of adrenomedullin in modulating cardiac fibroblast growth / T. Tsuruda, J. Kato, K. Kitamura [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 43. — P. 958–967.

539. Turan, R. G. Improved functional activity of bone marrow derived circulating progenitor cells after intra coronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with ischemic heart disease / R. G. Turan, I. Bozdog-T, J. Ortak [et al.] // *Stem Cell. Rev. Rep.* — 2011. — Vol. 7, № 3. — P. 646–656.

540. Turan, R. G. Improvement of cardiac function by intracoronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with acute myocardial infarction / R. G. Turan, I. Bozdog-T, J. Ortak [et al.] // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75, № 3. — P. 683–691.

541. Uemura, R. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling / R. Uemura, M. Xu, N. Ahmad // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98, № 11. — P. 1414–1421.

542. Ungefroren, H. Peripheral Blood Monocytes as Adult Stem Cells: Molecular Characterization and Improvements in Culture Conditions to Enhance Stem Cell Features and Proliferative Potential / H. Ungefroren, A. Hyder, M. Schulze [et al.] // *Stem Cells Int.* — 2016. — 2016. — P. 1–8.

543. Urbich, C. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells / C. Urbich, A. Aicher, C. Heeschen [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — Vol. 39. — P. 733–742.

544. Vagnozzi, R. J. New Myocyte Formation in the Adult Heart: Endogenous Sources and Therapeutic Implications / R. J. Vagnozzi, J. D. Molkenkin, S. R. Houser // *Circ. Res.* — 2018. — Vol. 123, № 2. — P. 159–176.

545. Vagnozzi, R. J. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy / R. J. Vagnozzi, M. Maillet, M. A. Sargent // *Nature.* — 2020. — Vol. 577, № 7790. — P. 405–409.

546. Van der Borgh, K. Myocardial Infarction Primes Autoreactive T Cells through Activation of Dendritic Cells / K. Van der Borgh, C. L. Scott, V. Nindl [et al.] // *Cell. Rep.* — 2017. — Vol. 18. — P. 3005–3017.

547. Varda-Bloom, N. Cytotoxic T lymphocytes are activated following myocardial infarction and can recognize and kill healthy myocytes in vitro / N. Varda-Bloom, J. Leor, D. G. Ohad [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 2141–2149.

548. Vasam, G. Reversal of Bone Marrow Mobilopathy and Enhanced Vascular Repair by Angiotensin-(1-7) in Diabetes / G. Vasam, S. Joshi, S. E. Thatcher [et al.] // *Diabetes.* — 2017. — Vol. 66, № 2. — P. 505–518.

549. Velagapudi, P. Intramyocardial autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: A meta-analysis of randomized controlled trials / P. Velagapudi, M. Turagam, D. Kolte [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* — 2019. — Vol. 20, № 3. — P. 215–219.

550. Velazquez, O. C. Angiogenesis and vasculogenesis: inducing the growth of new blood vessels and wound healing by stimulation of bone marrow-derived progenitor cell mobilization and homing / O. C. Velazquez // *J. Vasc. Surg.* — 2007. — Vol. 45, Suppl. A. — P. 39–47.

551. Verbiest, M. National guidelines for smoking cessation in primary care: a literature review and evidence analysis / M. Verbiest, E. Brakema, R. van der Kleij // *NPJ Prim Care Respir Med.* — 2017. — Vol. 27, № 1. — P. 2.

552. Vignali, D. A. How regulatory T cells work / D. A. Vignali, L. W. Collison, C. J. Workman // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8, № 7. — P. 523–532.

553. Vlahović, A. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function Using Doppler Echocardiography / A. Vlahović, A. D. Popović // *Med. Pregl.* — 1999. — Vol. 52, № 1–2. — P. 13–18.

554. Von Herrath, M. G. Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity / M. G. von Herrath, L. C. Harrison // *Nat Rev Immunol.* — 2003. — Vol. 3, № 3. — P. 223–232.

555. Vrtovec, B. Potential Strategies for Clinical Translation of Repeated Cell Therapy / B. Vrtovec, R. Bolli // *Circ. Res.* — 2019. — Vol. 124, № 5. — P. 690–692.

556. Wagner, M. J. Healing the Broken Heart; The Immunomodulatory Effects of Stem Cell Therapy / M. J. Wagner, M. Khan, S. Mohsin // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 639.

557. Walker, M. E. A Western-Type Dietary Pattern Induces an Atherogenic Gene Expression Profile in the Coronary Arteries of the Ossabaw Pig / M. E. Walker, N. R. Matthan, S. Lamon-Fava [et al.] // *Curr. Dev. Nutr.* — 2019. — Vol. 3, № 5. — P. 23.

558. Wan, E. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction / E. Wan, X. Y. Yeap, S. Dehn [et al.] // *Circ. Res.* — 2013. — Vol. 113. — P. 1004–1012.

559. Wang, J. Lymphocytic subsets play distinct roles in heart diseases / J. Wang, Y. Duan, J. P. G. Sluijter [et al.] // *Theranostics.* — 2019. — Vol. 9, № 14. — P. 4030–4046.

560. Wang, N. P. Recruitment of macrophages from the spleen contributes to myocardial fibrosis and hypertension induced by angiotensin II / N. P. Wang, J. Erskine, W. W. Zhang [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2017. — Vol. 18, № 2. — P. 1–12.

561. Wang, S. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina / S. Wang, J. Cui, W. Peng [et al.] // *Cardiology*. — 2010. — Vol. 117, № 2. — P. 140–147.

562. Wang, X. Donor myocardial infarction impairs the therapeutic potential of bone marrow cells by an interleukin-1-mediated inflammatory response / X. Wang, J. Takagawa, V. C. Lam [et al.] // *Sci Transl Med*. — 2011. — Vol. 3, № 100. — P. 1–8.

563. Wang, X. Myocardial regeneration: the role of progenitor cells derived from bone marrow and heart / X. Wang, A. H. From, J. Zhang J // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. — 2012. — Vol. 111. — P. 195–215.

564. Wang, X. Impaired therapeutic efficacy of bone marrow cells from post-myocardial infarction patients in the TIME and LateTIME clinical trials / X. Wang, L. I. Chacon, R. Derakhshandeh [et al.] // *PLoS One*. — 2020. — Vol. 15, № 8. — P. 1–12.

565. Wang, Y. Hepatocyte growth factor prevents ventricular remodeling and dysfunction in mice via Akt pathway and angiogenesis / Y. Wang, N. Ahmad, M. A. Wani [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol*. — 2004. — Vol. 37. — P. 1041–1052.

566. Wang, Y. Effect of stem cell transplantation on patients with ischemic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Wang, F. Xu, J. Ma [et al.] // *Stem Cell. Res. Ther*. — 2019. — Vol. 10, № 1. — P. 125.

567. Wang, Y. Myd88 promotes Cardiomyocyte proliferation and Neonatal Heart regeneration / Y. Wang, Y. Li, J. Feng [et al.] // *Theranostics*. — 2020. — Vol. 10, № 20. — P. 9100–9112.

568. Weber-Nordt, R. M. Interleukin-10 increases Bcl-2 expression and survival in primary human CD34+ hematopoietic progenitor cells / R. M. Weber-Nordt, R. Henschler, E. Schott [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 88, № 7. — P. 2549–2558.

569. De Weger, R. A. Stem cell-derived cardiomyocytes after bone marrow and heart transplantation / R. A. de Weger, I. Verbrugge, A. H. Bruggink [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. — 2008. — Vol. 41, № 6. — P. 563–569.

570. Weintraub, W. S. Comparative effectiveness of revascularization strategies / W. S. Weintraub, M. V. Grau-Sepulveda, J. M. Weiss [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1467–1476.

571. Weirather, J. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation / J. Weirather, U. D. Hofmann, N. Beyersdorf [et al.] // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 115. — P. 55–67.

572. Wen Y. Direct autologous bone marrow-derived stem cell transplantation for ischemic heart disease: a meta-analysis / Y. Wen, L. Meng, J. Xie et al. // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2011. — Vol. 11. — P. 559–567.

573. Westermeier, F. Novel players in cardioprotection: Insulin like growth factor-1, angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9) / F. Westermeier, M. Bustamante, M. Pavez [et al.] // *Pharmacol. Res.* — 2015. — Vol. 101. — P. 41–55.

574. Westman, P. C. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction / P. C. Westman, M. J. Lipinski, D. Luger [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 67. — P. 2050–2060.

575. Wezenbeek, J. C-Reactive Protein and N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Levels Correlate With Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Heart Failure Across a Wide Range of Ejection Fraction / J. Wezenbeek, J. M. Canada, K. Ravindra [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* — 2018. — Vol. 5. — P. 178.

576. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39, № 33. — P. 3021–3104.

577. Williams, B. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality / B. Williams, M. Menon, D. Satran [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* — 2010. — Vol. 75, № 6. — P. 886–891.

578. Whelton, P. K. Aronow WS 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College

of Cardiology : American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2018. — Vol. 71, № 19. — P. 127–248.

579. Wilcox, J. E. «Targeting the Heart» in Heart Failure: Myocardial Recovery in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. E. Wilcox, G. C. Fonarow, H. Ardehali [et al.] // JACC Heart Fail. — 2015. — Vol. 3, № 9. — P. 661–669.

580. Wojakowski, W. Cardiomyocyte differentiation of bone marrow-derived Oct-4+CXCR4+SSEA-1+ very small embryonic-like stem cells / W. Wojakowski, M. Tendera, M. Kucia [et al.] // Int. J. Oncol. — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 237–247.

581. Wojakowski, W. Very small embryonic-like stem cells in cardiovascular repair / W. Wojakowski, M. Kucia, E. Zuba-Surma [et al.] // Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 129, № 1. — P. 21–28.

582. Wojakowski, W. Effects of transendocardial delivery of bone marrow-derived CD133⁺ cells on left ventricle perfusion and function in patients with refractory angina / W. Wojakowski, T. Jadczyk, A. Michalewska-Włodarczyk [et al.] // Circulation Research. — 2017. — Vol. 120, № 4. — P. 670–680.

583. Wrigley, B. J. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure / B. J. Wrigley, G. Y. Lip, E. Shantsila // Eur. J. Heart Fail. — 2011. — Vol. 13, № 11. — P. 1161–1171.

584. WRITING COMMITTEE MEMBERS 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / WRITING COMMITTEE MEMBERS; ACC / AHA TASK FORCE MEMBERS // J. Card. Fail. — 2016. — Vol. 22, № 9. — P. 659–669.

585. Wu, J. M. Circulating cells contribute to cardiomyocyte regeneration after injury / J. M. Wu, Y. C. Hsueh, H. J. Ch'ang [et al.] // Circ. Res. — 2015. — Vol. 116, № 4. — P. 633–641.

586. Wu, S. Autologous bone marrow stem cell therapy for patients undergoing coronary artery bypass grafting : A meta-analysis of 14 randomized controlled trials /

S. Wu, L. Yao, P. Yan [et al.] // *Exp. Ther. Med.* — 2019. — Vol. 17, № 4. — P. 2985–2994.

587. Wynn, T. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis / N. Wynn, K. Vannella // *Immunity.* — 2016. — Vol. 44, № 3. — P. 450–462.

588. Wysoczynski, M. New Paradigms in Cell Therapy: Repeated Dosing, Intravenous Delivery, Immunomodulatory Actions, and New Cell Types / M. Wysoczynski, A. Khan, R. Bolli // *Circ. Res.* — 2018. — Vol. 123, № 2. — P. 138–158.

589. Xia, J. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction / J. Xia, Y. Qu, C. Yin [et al.] // *Cardiol J.* — 2017. — Vol. 24, № 2. — P. 188–194.

590. Xie, M. Pathological ventricular remodeling: therapies : part 2 of 2 / M. Xie, J. Burchfield, J. Hill // *Circulation.* — 2013. — Vol. 128, № 9. — P. 1021–1030.

591. Xu, M. In vitro and in vivo effects of bone marrow stem cells on cardiac structure and function / M. Xu, R. Uemura, Y. Dai [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 441–448.

592. Xu, R. Autologous transplantation of bone marrow/blood-derived cells for chronic ischemic heart disease : A systematic review and meta-analysis / R. Xu, S. Ding, Y. Zhao [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 30. — P. 1370–1377.

593. Xu, X. Effects of mesenchymal stem cell transplantation on extracellular matrix after myocardial infarction in rats / X. Xu, Z. Xu, Y. Xu [et al.] // *Coron Artery Dis.* — 2005. — Vol. 16. — P. 245–255.

594. Yamaguchi, Y. Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis / Y. Yamaguchi, M. Kuwana // *Histol Histopathol.* — 2013. — Vol. 28, № 2. — P. 175–183.

595. Yan, X. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction / X. Yan, A. Anzai, Y. Katsumata [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 24–35.

596. Yancy, C. W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American

College of Cardiology : American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // JACC. — 2017. — Vol. 70, № 6. — P. 776–803.

597. Yancy, C W. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation : American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // JACC. — 2013. — Vol. 62, № 16. — P. 1776–1803.

598. Yancy, C. W. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways / C. W. Yancy, J. L. Januzzi, L. A. Allen [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2018. — Vol. 71, № 2. — P. 201–230.

599. Yang, D. Meta-analysis of short- and long-term efficacy of mononuclear cell transplantation in patients with myocardial infarction / D. Yang, C. G. O'Brien, G. Ikeda [et al.] // Am Heart J. — 2020. — Vol. 220. — P. 155–175.

600. Yang, W. J. Cell fusion contributes to the rescue of apoptotic cardiomyocytes by bone marrow cells / W. J. Yang, S. H. Li, R. D. Weisel [et al.] // J Cell Mol Med. — 2012. — Vol. 16, № 12. — P. 3085–3095.

601. Yang, Z. Neovascularization and cardiomyocytes regeneration in acute myocardial infarction after bone marrow stromal cell transplantation: comparison of infarct-relative and noninfarct-relative arterial approaches in swine / Z. Yang, D. Ma, W. Wang [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2007. — Vol. 381, № 2. — P. 114–118.

602. Yang, Z. A novel approach to transplanting bone marrow stem cells to repair human myocardial infarction: delivery via a noninfarct-relative artery / Z. Yang, F. Zhang, W. Ma [et al.] // Cardiovasc. Ther. — 2010. — Vol. 28, № 6. — P. 380–385.

603. Yellamilli, A. Abcg2-expressing side population cells contribute to cardiomyocyte renewal through fusion / A. Yellamilli, Y. Ren, R. T. McElmurry [et al.] // FASEB J. — 2020. — Vol. 34, № 4. — P. 5642–5657.

604. Yip, H. K. Autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy prevents the damage of viable myocardium and improves rat heart function following

acute anterior myocardial infarction / H. K. Yip, L. T. Chang, C. J. Wu // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72, № 8. — P. 1336–1345.

605. Yokokura, Y. Influence of angiogenesis by implantation of bone marrow mononuclear cells in the rat ischemic heart / Y. Yokokura, N. Hayashida, T. Okazaki [et al.] // *Kurume Med J.* — 2007. — Vol. 54, № 3–4. — P. 77–84.

606. Yoon, C. H. Mechanism of improved cardiac function after bone marrow mononuclear cell therapy: role of cardiovascular lineage commitment / M. Koyanagi, K. Iekushi [et al.] // *Circulation.* — 2018. — Vol. 121, № 18. — P. 2001–2011.

607. Yoon, J. Bone marrow-derived side population cells are capable of functional cardiomyogenic differentiation / J. Yoon, S. C. Choi, C. Y. Park [et al.] // *Molecules and Cells.* — 2008. — Vol. 25, № 2. — P. 216–223.

608. Yoshiyama, M. Angiotensin converting enzyme inhibitor prevents left ventricular remodelling after myocardial infarction in angiotensin II type 1 receptor knockout mice / M. Yoshiyama, Y. Nakamura, T. Omura [et al.] // *J. Heart.* — 2005. — Vol. 91, № 8. — P. 1080–1085.

609. Yusuf, S. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration / S. Yusuf, D. Zucker, P. Peduzzi [et al.] // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344. — P. 563–570.

610. Zacchigna, S. Paracrine effect of regulatory T cells promotes cardiomyocyte proliferation during pregnancy and after myocardial infarction / S. Zacchigna, V. Martinelli, S. Moimas [et al.] // *Nat. Commun.* — 2018. — Vol. 9. — P. 2432.

611. Zamilpa, R. Stem cell mechanisms during left ventricular remodeling post-myocardial infarction: Repair and regeneration / R. Zamilpa, M. M. Navarro, I. Flores // *World J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 6, № 7. — P. 610–620.

612. Ziaeeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B. Ziaeeian, G. C. Fonarow // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2016. — Vol. 13, № 6. — P. 368–378.

613. Zimarino, M. Complete myocardial revascularization confers a larger clinical benefit when performed with state-of-the-art techniques in high-risk patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of randomized and observational

studies / M. Zimarino, F. Ricci, M. Romanello [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2016. — Vol. 87, № 1. — P. 3–12.

614. Zhang, S. Long-term effects of bone marrow mononuclear cell transplantation on left ventricular function and remodeling in rats / S. Zhang, J. Guo, P. Zhang [et al.] // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 74, № 23. — P. 853–864.

615. Zhang, Y. Immune mechanisms in heart failure / Y. Zhang, J. Bauersachs, H. F. Langer // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19, № 11. — P. 1379–1389.

616. Zhao, Q. Additive value of adult bone-marrow-derived cell transplantation to conventional revascularization in chronic ischemic heart disease : A systemic review and meta-analysis / Q. Zhao, X. Ye // *Expert Opin Biol. Ther.* — 2011. — Vol. 11. — P. 1569–1579.

617. Zhou, L. VEGF165 and angiopoietin-1 decreased myocardium infarct size through phosphatidylinositol-3 kinase and Bcl-2 pathways / L. Zhou, W. Ma, Z. Yang [et al.] // *Gene Ther.* — 2005. — Vol. 12. — P. 196–202.

618. Zizzo, G. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction / G. Zizzo, B. A. Hilliard, M. Monestier [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 189, № 7. — P. 3508–3520.

619. Zouggari, Y. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction / Y. Zouggari, H. Ait-Oufella, P. Bonnin [et al.] // *Nat Med.* — 2013. — Vol. 19, № 10. — P. 1273–1280.

620. Zuppo, D. A. Fusion heals the broken-hearted / D. A. Zuppo, M. Tsang // *Ann. Transl. Med.* — 2018. — Vol. 6, Suppl. 1. — S 21.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Патент № 2496871

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2496871

**СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ
КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ВНУТРИСОСУДИСТОГО
ВВЕДЕНИЯ**Патентообладатель(ли): *Осутин Сергей Владимирович (RU)*Автор(ы): *Немков Александр Сергеевич (RU), Белый Сергей
Алексеевич (RU), Осутин Сергей Владимирович (RU)*

Заявка № 2012134097

Приоритет изобретения **09 августа 2012 г.**Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **27 октября 2013 г.**Срок действия патента истекает **09 августа 2032 г.**Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 496 871** ⁽¹³⁾ **C1**(51) МПК
C12N 5/0775 (2010.01)
A61K 35/28 (2006.01)
A61L 27/38 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012134097/10, 09.08.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.08.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.08.2012

(45) Опубликовано: 27.10.2013 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2341257 C2, 20.12.2008. RU 2373942 C2,
27.11.2009. RU 2007135220 A, 27.03.2009. RU
2347577 C1, 27.02.2009. US 0006642049 B1,
04.11.2003.

Адрес для переписки:

197136, Санкт-Петербург, а/я 73, Г.П. Мус

(72) Автор(ы):

Немков Александр Сергеевич (RU),
Белый Сергей Алексеевич (RU),
Осутин Сергей Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Осутин Сергей Владимирович (RU)

(54) СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ
ВНУТРИСОСУДИСТОГО ВВЕДЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии. Предложен способ выделения стволовых клеток, включающий центрифугирование гепаринизированного костного мозга с гидроксипропилкрахмалом в соотношении исходных ингредиентов 1:2 со скоростью 700g в течение 15 мин в замкнутой системе трех гематологических контейнеров, соединенных между собой трубками, с последующим удалением примесей жира и плазмы в контейнер №1, перевод мононуклеарной фракции костного мозга, части супернатанта и эритроцитов, примыкающих к линии разделения двух сред, в контейнер №2, при этом в основном контейнере остаются сладжированные

эритроциты и костные фрагменты, центрифугирование полученного образца со скоростью 900g в течение 15 мин в контейнере №2 для получения клеточного материала для внутрисосудистого введения, при этом после упомянутого центрифугирования удаляют часть супернатанта в контейнер №1 без разгерметизации системы. Благодаря получению паракринного эффекта мононуклеаров костного мозга и обеспечению безопасности способ может быть использован в медицине для внутрисосудистого введения полученного клеточного материала, а также в регенераторной терапии в области кардиологии, в частности, с целью внутрисосудистого введения для регенерации органа. 1 табл., 2 пр.

RU 2 496 871 C1

RU 2 496 871 C1

Приложение Б
(справочное)

Патент № 2661048

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2661048

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА С ПОЗДНЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЕЙ**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017146918

Приоритет изобретения 28 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 11 июля 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 28 декабря 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** (11) **2 661 048** (13) **C1**(51) МПК
A61B 17/00 (2006.01)
A61M 19/00 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)
A61K 35/30 (2015.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61B 17/00 (2006.01); *A61M 19/00* (2006.01); *A61K 35/30* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017146918, 28.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.12.2017Дата регистрации:
11.07.2018Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 28.12.2017

(45) Опубликовано: 11.07.2018 Бюл. № 20

Адрес для переписки:
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, отд. правовой охраны объектов интеллектуальной собственности, Г.Б. Сахновской(72) Автор(ы):
Хубулава Геннадий Григорьевич (RU),
Немков Александр Сергеевич (RU),
Белый Сергей Алексеевич (RU),
Лукашенко Вадим Игоревич (RU),
Овчаренко Дмитрий Владимирович (RU),
Воронков Андрей Андреевич (RU),
Смолей Виктор Владимирович (RU)(73) Патентообладатель(и):
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: STRAUER BE, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circ 2002, N106, P. 1913-1918. RU 2284190 C1, 27.09.2006. RU 2535966 C2, 20.12.2014. EA 25027 B1, 30.11.2016. WO 2016170541 A1, 27.10.2016. ХУБУЛАВА Г.Г. и др. Направление клеточной терапии в лечении сердечной (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОЗДНЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии. Перед эндоваскулярным этапом лечения, включающим эндоваскулярную коронарную ангиопластику и стентирование инфаркт-связанной артерии, у пациента осуществляют забор костного мозга в количестве 120-140 мл из области рукоятки грудины и области передневерхней ости подвздошной кости. Добавляют к нему раствор гидроксиптилкрахмала

в соотношении 2:1. Осаждают эритроциты центрифугированием при скорости 700 G в течение 15 мин. Отбирают мононуклеарную фракцию костного мозга объемом 50-60 мл, пропускают ее через гематологический фильтр с ячейкой 100-200 мкм и вводят после выполнения стентирования в коронарное русло сердца через установленный для стентирования катетер. Способ позволяет своевременно усилить

RU 2 661 048 C1

RU 2 661 048 C1

Приложение В
(справочное)

Патент № 2250772

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 250 772**⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 35/28, A 61 P 9/10**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004121691/14, 16.07.2004
(24) Дата начала действия патента: 16.07.2004
(45) Опубликовано: 27.04.2005 Бюл. № 12
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 94015926 A1, 27.12.1995. RU 2137484 C1, 20.09.1999. CA 2465672, 27.03.2003. CA 2339182, 10.02.2000. EP 1221966, 17.07.2002. ХУБУТИЯ М.Ш. Дилатационная кардиомиопатия. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2001, №3-4, с.32-40. TIMMERMANS F. et al. Stem cells for the heart, are we there yet? Cardiology, 2003; 100(4); 176-85. VULLIET PR. et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. Lancet, 2004, Mar 6; 363(9411): 783-4. (см. прод.)

Адрес для переписки:
197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул.
Ленинградская, 70/4, ЦНИРРИ, В.П. Черепановой

(72) Автор(ы):
Гранов А.М. (RU),
Зверев О.Г. (RU),
Немков А.С. (RU),
Белый С.А. (RU),
Гранов Д.А. (RU),
Цурупа С.П. (RU),
Шлойд Е.А. (RU),
Жаринев Г.М. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):
Центральный научно-исследовательский
рентгено-радиологический институт МЗ РФ
(ЦНИРРИ) (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

(57) Реферат.
Изобретение относится к медицине, в частности к кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, и может найти применение при тяжелом течении ИБС, а также при лечении дилатационной кардиомиопатии. Способ заключается в использовании аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга, содержащей $6-9 \times 10^4$ мезенхимных клеток в 1 мл или аутологичные мезенхимные стволовые клетки, выделенные из биоптата костного мозга больного, в

количестве 10^5 клеток/кг массы больного. Препараты вводят интракоронарно дробно в объеме до 50 мл со скоростью не выше 5-10 мл/мин в левую и до 30 мл дробно со скоростью не выше 3-5 мл/мин в правую коронарную артерию. Введение можно осуществлять также внутривенно струйно или внутривенно капельно. Способ обуславливает более высокую выживаемость и качество жизни кардиологических больных за счет повышения функциональных возможностей сердца при фиброзной трансформации миокарда. 1 ил.

(56) (продолжение):
FUKUDA K. Application of mesenchymal cells for the regeneration of cardiomyocyte and its use for cell transplantation therapy. Hum. Cell. 2003 Sep; 16(3) 83-94.

