

На правах рукописи

СЕРГИЕНКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ
НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк— 2017

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г. Донецк.

**Научный
руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент
Налётова Елена Николаевна

**Официальные
оппоненты:**

Черкесов Владимир Владимирович,
доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник, начальник оперативно-медицинского
отдела Департамента ГВГСС, МЧС ДНР

Легконогов Александр Викторович,
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры внутренней медицины №1 с курсом
клинической фармакологии Медицинской академии
им. С.И. Георгиевского Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Крымский
федеральный университет им. В.И.Вернадского»

**Ведущая
организация:**

ГУ «Луганский государственный медицинский
университет им. Святителя Луки», ЛНР

Защита состоится «21» сентября 2017 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «15 » августа 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Е. В. Щукина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), остается одной из важнейших проблем современной кардиологии. В Украине (исследование UNIVERS, Л. Г. Воронков, 2012) и России (исследование ЭПОХА-О-ХСН) средний возраст больных ХСН составляет около 60 лет. Распространенность ХСН в популяции составляет до 7 %, однако среди пациентов старше 65 лет она достигает 10 % и выше. В странах Западной Европы распространенность ХСН достигает 5,5% (The European health report). Исследования, проводившиеся в США, продемонстрировали постоянное увеличение числа таких больных, что позволило определить проблему ХСН с сохранной систолической функцией сердца, как одну из неинфекционных пандемий XXI века (Owan T.E., 2006).

В сравнении с периодом 20-летней давности, отмечено четырехкратное увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСН. Даже при своевременном и современном фармакотерапевтическом вмешательстве около 60% мужчин и 45% женщин умирают в течение 5 лет после манифестации первых клинических симптомов ХСН. Ежегодная смертность составляет от 10% среди пациентов с ХСН функционального класса (ФК) II и до 66% в группе ХСН ФК IV.

Значительную часть больных составляют пациенты, у которых ХСН является исходом ишемической болезни сердца (ИБС). ХСН у пациентов с ИБС развивается в 17-45% случаев, особенно при обширных поражениях сердечно - сосудистой системы. Около 40% больных страдают тяжелой ХСН (III и IV ФК по NYHA), при которой не достаточно только медикаментозной терапии для компенсации имеющихся нарушений гемодинамики (McMurrey J. J. V., 2012; Schwartz J.B., 2012). Угрожающий прогноз для жизни больных ХСН ставит вопрос эффективного ее лечения в ряд наиболее актуальных медико - социальных проблем. Общая смертность больных ХСН остается стабильно высокой, даже несмотря на снижение ее при ИБС (Беленков Ю. Н., 2004; Багрий А. Э., 2009; Perin E. S., 2003). Заметные успехи в лечении острого инфаркта миокарда (ИМ), и, как следствие, уменьшение летальности приводят к увеличению числа пациентов, имеющих дефекты сердечной мышцы, являющиеся субстратом для возникновения и прогрессирования ХСН.

Проведенные исследования показали, что у больных ИБС комбинированная медикаментозная терапия в сочетании с хирургическим лечением (стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование (АКШ)) не позволяют достичь значимого и длительного улучшения состояния пациентов в случае наличия постинфарктных рубцовых зон большой площади (Жукова Н.С., 2011).

Современная фармакотерапия ИБС, оказывая влияние на процессы ремоделирования сердечной мышцы, не в состоянии осуществить фактическую замену поврежденных кардиомиоцитов. Единственным эффективным методом лечения дисфункции миокарда, в этих случаях, является пересадка сердца, которая из-за дефицита донорских органов и в силу юридических проблем, доступна лишь немногим (Hunt S.A., 2009). В связи с этим возникает потребность в поиске новых методик, позволяющих повысить клиническую эффективность лечения ХСН, вызванной наличием обширных рубцовых изменений миокарда, у больных ИБС.

В последние годы все больше ученых и практикующих врачей считают клеточную трансплантацию перспективным методом лечения прогрессирующей необратимой дисфункции сердечной мышцы у больных ИБС (Tycho B. G., 2011; Dayan V., 2012; Hatzistergos K. E., 2012).

Трансплантация стволовых клеток (СК) костного мозга – новое перспективное направление современной медицины, с которым связаны большие ожидания. Однако, результаты первых клинических исследований в этой области достаточно противоречивы. Так, в исследовании TORCARE-CHD было доказано позитивное влияние клеточной трансплантации на течение хронической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших ИМ, после введения клеточного материала в зоны гибернации. Исследование REPAIR-AMI продемонстрировало повышение фракции выброса (ФВ) на 2,8% с сохранением эффекта в течение 12 месяцев наблюдения (Zhang C., 2010). В других исследованиях не отмечают существенного улучшения состояния больных и, более того, обращают внимание на ряд осложнений, связанных с применением данной методики. Увеличение ФВ ЛЖ на 3% было зарегистрировано в исследовании REGENT (Tendera M., 2009), однако через 6 месяцев достоверной разницы между группами сравнения не отмечалось. Не продемонстрировали длительного сохранения эффекта результаты исследований ASTAMI и BOOST (Lunde K., 2006). На сегодняшний день, не разработаны унифицированные клинические протоколы лечения сердечной недостаточности у больных ИБС, которые включали бы клеточные технологии.

Таким образом, представляется весьма актуальным изучить клиническую эффективность и безопасность клеточной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (аутоМСК) костного мозга для лечения ХСН у больных ИБС в случае неэффективности оперативных и медикаментозных методов лечения.

Степень разработанности темы

Регенеративная медицина с использованием клеточных технологий активно развивается, чему способствует ряд исследований проведенных в течение

последних десятилетий. В работах таких ученых как Carrel A., Donndorf P., Hamano K., Patel A. N. освещены результаты фундаментальных исследований по применению клеточных технологий в лечении ССЗ.

Возможность улучшения перфузии сердечной мышцы и ее систолической функции у больных ИБС после перенесенного ИМ путем трансплантации СК костного мозга были рассмотрены в работах Бокерия Л. А. (1989, 2001, 2003), Беленкова Ю. Н. (2003, 2008), Покушалова Е. А. (2008, 2011, 2013), Hare J. M. (2009, 2012), Tang Y. L. (2012).

Среди зарубежных исследователей, чьи работы посвящены различным видам кардиомиопластики, следует отметить Stamm C. (2003), Dohmann H. (2005), Strauer B. E. (2005), Kaminski A. (2008), Losordo D. W. (2009), Gowdak L. H. (2011). Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности использования различных видов клеток и различных методик проведения клеточной трансплантации при ССЗ, до сих пор до конца не определены оптимальные пути введения клеток, наиболее эффективный тип СК, необходимое количество вводимого клеточного материала, а также способы оценки клинической эффективности клеточной терапии (Комок В. В., 2015).

В настоящее время не разработаны унифицированные стандарты лечения ХСН у больных ИБС с применением клеточных технологий. Кроме того, результаты клинических исследований в этой области весьма противоречивы. Изучению эффективности и безопасности внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга в лечении ХСН у больных ИБС посвящена данная работа.

Цель исследования: повышение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца путем включения в традиционную терапию внутривенной клеточной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку эффективности традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на основании комплексного изучения функционального состояния сердечно - сосудистой системы больных ИБС с ХСН.

2. Изучить влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на основные параметры гемодинамики (конечный систолический объем, ФВ ЛЖ) на основании данных эхокардиографии (Эхо-КГ) у больных ИБС с ХСН.

3. Исследовать динамику зон гибернации ЛЖ сердца по результатам электроанатомического картирования у больных ИБС с ХСН при проведении

традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга.

4. Изучить динамику функционального состояния симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (САС и РАС соответственно) у больных ИБС с ХСН при проведении традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга.

5. Оценить динамику лабораторных маркеров сердечной недостаточности (мозговой натрийуретический пептид (МНУП), лактат плазмы крови) у больных ИБС с ХСН при проведении традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга.

6. Оценить влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на качество жизни больных ИБС с ХСН.

7. Сравнить безопасность традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, у больных ИБС с ХСН.

Предмет исследования: хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца.

Объект исследования: клиническое течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Научная новизна работы

Впервые проведен анализ клинической эффективности и безопасности внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга после их масштабирования в лечении ХСН у больных ИБС.

Впервые проведен анализ динамики субъективных и объективных клинических проявлений ХСН в зависимости от изменения площади зон гибернации, выявленных методом электроанатомического картирования ЛЖ сердца на навигационной системе NOGA XR, у больных ИБС под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК.

Впервые проведен анализ показателей лабораторных маркеров сердечной недостаточности (МНУП, лактат плазмы крови) под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга у больных ИБС с ХСН.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Разработана и внедрена в клиническую практику методика лечения ХСН у больных ИБС внутривенной трансплантацией культуры аутоМСК костного мозга.

Разработаны критерии отбора пациентов для проведения клеточной терапии

аутоМСК костного мозга.

Полученные результаты клинического исследования позволяют усовершенствовать патогенетическую терапию ХСН у больных ИБС путем включения в нее внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга.

Стандартная терапия ХСН в комбинации с внутривенной трансплантацией аутоМСК костного мозга оказывает позитивное влияние на внутрисердечную гемодинамику, достоверно улучшает систолическую функцию ЛЖ, улучшает качество жизни пациентов уже к концу 12 недели лечения.

Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинированное применение медикаментозной терапии и внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга для лечения ХСН у пациентов с ИБС в случае отсутствия возможности хирургической реваскуляризации миокарда ЛЖ.

Методы исследования: клинические, биохимические, инструментальные, статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга в комбинации с традиционной медикаментозной терапией является безопасным и эффективным методом лечения ХСН у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда.
2. Внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга может применяться в случае отсутствия возможности хирургической реваскуляризации миокарда ЛЖ.
3. Внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга демонстрирует максимальный терапевтический эффект к концу 12 недели наблюдения и сохраняется до 24 недели после вмешательства.
4. Исследование биохимических маркеров сердечной недостаточности (МНУП) может использоваться для определения показаний к проведению клеточной терапии и контроля эффективности комбинированного лечения ХСН, включающего внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, у пациентов с ИБС.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации были представлены на съездах сердечно - сосудистых хирургов Украины (Запорожье, 2010, Харьков, 2012), V конгрессе сердечно-сосудистых хирургов Украины и Польши «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии» (Ужгород, 2013); на научно-практической конференции с международным участием «Генетична і регенеративна медицина: проблеми та перспективи» (Киев, 2010), XIII международном Евразийском конгрессе хирургии и гастроэнтерологии (Баку, 2013), V конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» «Хроническая сердечная недостаточность –

современный взгляд на проблему» (Ростов-на-Дону, 2016); на ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2016), I Республиканском съезде врачей ДНР (Донецк, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из которых 11 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 2 статьи в Североамериканском журнале. 1 статья опубликована без соавторов.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику отдела неотложной и восстановительной кардиологии и кардиохирургии (отделения кардиохирургии, отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, отделения неотложной кардиологии и тромболизиса, отделения реабилитации) и отделения трансплантации костного мозга Института неотложной восстановительной хирургии им. В. К. Гусака (г. Донецк), а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования, которая включала 2 этапа. На I этапе проводилось обследование больных ИБС с целью выявления пациентов, соответствующих критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. В исследование включались пациенты, страдающие ИБС, имеющие ХСН и добровольно выразившие согласие на участие в исследовании. Все больные добровольно подписали «Информированное согласие», в котором изложены основная цель исследования, его продолжительность и права пациента. Больному предоставлялась полная информация о его болезни, индивидуальном состоянии и возможных осложнениях лечения. Все полученные данные заносились в индивидуальную регистрационную форму пациента.

Наличие ИБС подтверждалось данными инструментальных исследований (электрокардиограмма (ЭКГ), Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), тредмил-тест, коронаровентрикулография). Наличие и степень ХСН подтверждались 6-ти минутным тестом-ходьбой, тредмил-тестом. Степень ХСН определялась согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (Мареев В. Ю., 2013), Рекомендациям Европейского общества кардиологов (McMurray J. V., 2008) и ассоциации кардиологов Украины (Воронков Л. Г., 2011).

Больные ХСН другой этиологии в исследование не включались.

В исследование не включались также пациенты, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, клинически значимую недостаточность печени и почек, патологию желудочно-кишечного тракта в активной фазе, сахарный диабет, клинически значимую патологию щитовидной железы, страдающие алкоголизмом или наркотической зависимостью, имеющие противопоказания к приему препаратов, используемых в исследовании и при отказе от участия в исследовании по разным причинам, включая экономические.

Всего было обследовано 118 больных в возрасте от 42 до 80 лет. Из исследования были исключены 58 (49 %) пациентов по различным причинам.

Во II этапе исследования приняли участие 60 пациентов, страдающих ИБС и имеющих ХСН III ФК. Все пациенты были распределены в две группы по 30 человек: 1 группа – основная, 2 группа – контрольная.

Распределение больных, принявших участие в исследовании, по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам в соответствии с возрастом и полом

Группы пациентов	Показатели						
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Мужчины		Женщины	
				Абс.	% $\pm m\%$	Абс.	% $\pm m\%$
1 группа (n=30)	58,0 $\pm$ 1,5	42	75	27	90	3	10
2 группа (n=30)	60,1 $\pm$ 1,7	43	75	27	90	3	10

Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в двух группах ни по возрасту, ни по полу ($p > 0,05$).

На II этапе все пациенты, включенные в исследование, получали медикаментозную терапию, направленную на лечение ИБС и ХСН в соответствии с утвержденными клиническими протоколами, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы β -адренорецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, нитраты. Пациентам первой группы дополнительно назначалась внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга.

АутоМСК костного мозга получали по стандартной методике в лаборатории клеточного и тканевого культивирования ИНВХ им. В. К. Гусака. Аспирация костного мозга осуществлялась в асептических условиях из гребня подвздошной кости в количестве 50 мл с добавлением 0,5 мл гепарина (5000ЕД/5мл) в 15 мл физиологического раствора («Дарница», Украина). Шприцы, используемые для

эксплантации костного мозга, предварительно промывали рабочим раствором гепарина. Аспират костного мозга смешивали с раствором Хенкса («БиолоТ», Россия) в пропорции 1:1 и центрифугировали в течение 30 мин. при 447 g. Полученную в надосадке суспензию клеток костного мозга засеивали в культуральные флаконы площадью 75 см² («Cjrning-Costar», США) по 15 мл. Культивирование аутоМСК костного мозга проводили в смеси питательной среды DMEM/F 12 1:1 («Sigma», США) с добавлением 20% эмбриональной телячьей сыворотки («БиолоТ», Россия), 0,75 г/л глутамина («БиолоТ», Россия), $4 \cdot 10^{-6}$ г/л основного фактора роста фибробластов («Sigma», США), $5 \cdot 10^{-2}$ г/л L-аскорбиновой кислоты («Sigma», США) и для первичной культуры – по 100 ед./мл пенициллина и 10^{-4} г/л стрептомицина («Дарница», Украина), в СО₂-инкубаторе («Jouan», Франция) при 37° С и 5% атмосфере СО₂. Смену среды проводили каждые 3-4 дня культивирования. Культуры достигали первичного монослоя на 8-14 день культивирования. Пассаж, или субкультивирование, проводили с использованием смеси растворов 0,25 % трипсина/ЭДТА («БиолоТ», Россия) в соотношении 1:3 или 1:5. После этого клетки культивировали в СО₂-инкубаторе при тех же условиях. В результате данных манипуляций получали некомитированную культуру аутоМСК костного мозга. Выделенные клетки при маркировке антителами («BD Biosciences Pharmingen», США) имели фенотип CD105⁺, CD73⁺, CD90⁺ (> 95 % позитивных) и CD45⁻, CD34 (< 2 % позитивных).

Трансплантацию полученной культуры клеточностью 50 млн. проводили путем внутривенной инфузии всем пациентам 1 группы. Медикаментозная терапия в обеих группах проводилась в соответствии с современными рекомендациями по лечению ХСН и ИБС.

Исследование проводили в течение 24 недель. Запланированные процедуры проводили на визитах 0, 1 (12 недель), 2 (24 недели).

На визите 0 проводили исходную оценку состояния пациентов.

Проводили сбор жалоб и анамнеза заболевания, объективный осмотр, выполняли инструментальные методы исследования.

При помощи 6-ти минутного теста-ходьбы оценивали толерантность к физической нагрузке и клинически определялся ФК ХСН. Условия проведения пробы: коридор, размеченный с интервалом 1 метр (отделение кардиохирургии ИНВХ им. В. К. Гусака), часы с секундной стрелкой. После измерения исходных частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и регистрации ЭКГ пациенту предлагается в течение 6 минут ходить по коридору. Темп ходьбы пациент выбирал самостоятельно с таким расчетом, чтобы после окончания теста он не мог бы продолжить ходьбу без одышки, мышечной утомляемости или тяжести в ногах. При возникновении усталости, одышки больной продолжал ходьбу в более медленном темпе или останавливался для

отдыха. При остановке, время, затраченное на отдых, включалось в общий зачет. В соответствии с пройденной дистанцией, согласно критериям Европейского общества кардиологов и общества специалистов по сердечной недостаточности ВНОК, определяли ФК ХСН:

- 0 ФК > 550 м;
- I ФК ХСН – 426-549 м;
- II ФК ХСН – 301-425 м;
- III ФК ХСН – 151-300 м;
- IV ФК ХСН – <150 м.

Тест выполняли исходно, на 12 и 24 неделях лечения.

Рентгенографию органов грудной полости проводили с целью подтверждения диагноза ХСН (определение кардио-торакального индекса, выявления признаков венозного застоя в легких, плеврального выпота), а также выявление патологии, соответствующей критериям исключения из исследования.

ЭКГ выполняли в 12-ти отведениях на аппарате ЮКАРД-100 (Украина). Запись ЭКГ проводили по общепринятой методике. При анализе ЭКГ определяли: источник ритма, положение электрической оси сердца, продолжительность зубца Р, интервала PQ, наличие патологического зубца Q, морфологию и продолжительность QRS-комплекса и интервала ST, гипертрофию ЛЖ (признаки гипертрофии левых отделов сердца оценивали по критерию Соколова-Лайона), продолжительность интервала QT, атрио-вентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость.

ХМ ЭКГ проводили при помощи портативной системы «Кардиотехника-04-8» (ЗАО «Инкарт», С.-Петербург) в естественных для больного условиях без ограничения физических нагрузок. Пациент фиксировал субъективные ощущения в форме дневника. С помощью компьютерного анализа проводили расшифровку записи ЭКГ с последующим анализом под визуальным контролем. Оценивали суточные колебания сердечного ритма (средняя, минимальная и максимальная частота ритма); частота и спектр нарушений ритма сердца; общее количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол и их градация; смещение сегмента ST-T относительно изоэлектрической линии; наличие эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий или других суправентрикулярных тахикардий; желудочковые нарушения ритма; нарушения проводимости.

Трансторакальное Эхо-КГ исследование выполнялось на аппарате SSA-660 (Toshiba, Япония). В стандартных позициях определяли размеры и объемы полости ЛЖ в систолу и диастолу. Оценку ФВ ЛЖ осуществляли методом mod. Simpson в апикальной 4-х камерной проекции. Измеряли также конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ по методике mod. Simpson, проводили расчет их индексов. Оценку зон нарушения локальной

сократимости ЛЖ осуществляли с 16-ти сегментарной модели по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Для полуколичественной оценки нарушений локальной сократимости вычисляли индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ. Для этого сократимость каждого сегмента оценивали в баллах: нормальная сократимость – 1 балл, гипокинезия – 2 балла, акинезия – 3 балла, дискинезия – 4 балла. Сумму баллов делили на количество исследованных сегментов. Состояние клапанного аппарата и гемодинамики оценивали визуально в М-режиме исследования с использованием цветного картирования кровообращения и режимов импульсной и непрерывно-волновой доплерографии.

Исследование проводили исходно, а также на 12 и 24 неделях наблюдения.

Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) выполнялся на аппарате КардиоЛаб «ХАИ Медика» (г. Харьков, Украина), учитывая состояние больных, на фоне антиангинальной терапии утром. Проводили оценку толерантности к физической нагрузке, оценивали продолжительность и наличие ЭКГ критериев ишемии. Использовали щадящий протокол по Кудряшову в связи с высоким ФК стенокардии и выраженностью ХСН у участников исследования.

Всем пациентам выполняли селективную коронаровентрикулографию на ангиографических устройствах «Angioscop D» фирмы Siemens (Германия) и «Integris-3000» фирмы Phillips (Голландия). Исследование проводилось натощак, после премедикации десенсибилизирующими и седативными препаратами. Манипуляцию выполняли под местной анестезией (20 мл 0,5% раствора новокаина) по методу M. Jadcinski с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по S. Seldinger. Применяли контрастное средство «Омнипак». При анализе коронарограмм оценивали локализацию поражения и степень стенозирования коронарных артерий. Гемодинамически значимым считали сужение коронарной артерии более 50%. Ангиографические исследования выполняли в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии ИНВХ им. В. К. Гусака. Исследование проводили однократно на неделе 0.

Всем больным было проведено электроанатомическое картирование сердца через бедренную артерию посредством 7-Fr NOGA Star катетера («Biosense-Webster») с использованием нефлюороскопического картирования ЛЖ с помощью системы NOGA XP. По результатам картирования составляли вольтажную карту, отображавшую вольтажную характеристику различных зон ЛЖ, кодируемую в соответствующей цветовой гамме. Красный цвет (наиболее низкий униполярный вольтаж менее 5 мВ) соответствовал постинфарктному рубцу, жёлтый, зелёный, синий цвета отражали переходную зону с униполярным вольтажом от 5 до 7 мВ (зоны гибернированного миокарда). Здоровый миокард

имел наиболее высокий вольтаж более 7 мВ (фиолетовый цвет). Исследование проводили исходно, а также на 24 неделе наблюдения.

Оценку качества жизни пациентов обеих групп проводили с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), являющегося специфичным для данного заболевания. Данный опросник содержит 21 вопрос. В соответствии с методикой ответы на все вопросы должны быть даны пациентом самостоятельно. Качество жизни пациентов может быть оценено в диапазоне от 0 (невероятное, абсолютно лучшее качество жизни) до 105 (невероятное, катастрофично низкое качество жизни). Оценка качества жизни пациентов проводилась перед началом лечения, а также к концу 12 и 24 недели.

Для оценки функционального состояния САС у всех больных, принимавших участие в исследовании, определяли суточную экскрецию норадреналина (НА) с мочой путем колоночной хроматографии на окиси алюминия. Нормальный диапазон суточной экскреции НА с мочой у здоровых людей составляет 47,3-591,0 нмоль в сутки. Данный показатель определяли исходно, а также в конце 12 и 24 недель наблюдения.

Функциональное состояние РАС у всех больных оценивали по уровню активности ренина плазмы крови (АРП) с помощью набора «Immunotech angiotensin I RIA kit» (Чехия). Исследование основано на методе радиоиммуноанализа ангиотензина (АТ) I, образующегося *in vitro* в ходе ферментативной реакции ренина и ангиотензиногена в образце плазмы в управляемых условиях (температура, время, pH) и в присутствии ферментов, ингибируют преобразования АТ I в АТ II. В таких условиях в большинстве случаев количество преобразованного АТ I прямо пропорционально количеству активного ренина в плазме. Оценка АРП осуществлялась с помощью количественного определения АТ I в плазме крови. Нормальный диапазон значений для этого показателя составляет 1,9-6,0 (нг/мл)/час.

Определяли также уровень альдостерона в плазме крови с помощью набора «Aldosterone radioimmunoassay kit» (cat # тысяча шестьсот шестьдесят четыре) по стандартной методике. В норме этот показатель определяется в диапазоне 50,0-200,0 пкмоль/л.

Активность САС и РАС оценивали исходно, а также в конце 12 и 24 недель наблюдения.

Оценку лабораторных маркеров ХСН проводили всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Оценивали такие показатели как уровень МНУП, лактат плазмы крови. Определение МНУП проводили электрохемолуминисцентным методом на аппарате Elecses 2010 (референтный интервал 0-241 пмоль/л). Уровень лактата определяли на биохимическом

анализаторе калориметрическим методом на аппарате «COBAS INTEGRA 400 plus» (референтный интервал 0,5-2,2 ммоль/л).

Безопасность лечения контролировали, оценивая влияние обоих вариантов лечения на показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ); общий белок, глюкоза крови, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), электролиты крови (калий, натрий, кальций), мочевины, креатинин. Изучали состояние свертывающей системы крови. Количественное определение эритроцитов и лейкоцитов осуществляли традиционным методом при помощи камеры Горяева, СОЭ определяли по Панченкову. Исследование биохимических показателей осуществляли на аппарате «COBAS INTEGRA 400 plus» фирмы Roche энзиматическим и калориметрическим методами.

Все показатели определяли исходно, а также на 12 и 24 неделях наблюдения.

Для анализа результатов исследования применяли методы биостатистики. В работе приведены значения среднего арифметического ($\bar{X}$) и ошибки среднего (m) определяемых показателей. В отношении количественных признаков рассчитывали частоту их проявлений (%) и ее стандартную ошибку ($m\%$), кроме того приводили 95% вероятный интервал частоты (ВІ). Для определения влияния метода лечения на показатели, характеризующие состояние больного, использовали дисперсионный анализ (в случае нормального закона распределения), критерий Крускала-Уоллиса (в случае отличия закона распределения от нормального), для проведения парных сравнений – методы множественных сравнений. Для определения динамики изменения показателей использовали критерии сравнений для связанных выборок: критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), Т-критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального). Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Для выявления наличия и оценки силы парных связей между признаками, которые характеризуют состояние больного, были использованы методы корреляционного анализа.

Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлена на персональном компьютере с помощью корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica»).

Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии Стьюдента (S), Уилкоксона (W), Рао (R), Крискала-

Уоллиса (KW), Брауна-Форсите (BF), Левена (L), Хи-квадрат (χ^2) кростабуляцией и вероятность статистических показателей (p).

Результаты исследований. Оценка исходного состояния пациентов (таблица 2) обеих групп свидетельствует о наличии у них ХСН III ФК, что подтверждается результатами 6-ти минутного теста-ходьбы, тредмил-теста и данными Эхо-КГ.

Таблица 2

Показатели состояния больных ИБС с ХСН до начала лечения, $\bar{X} \pm m$

1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	Уровень значимости различия между группами, p
Возраст, лет		
58,0 $\pm$ 1,5	60,1 $\pm$ 1,7	0,21
Индекс массы тела, кг/м ²		
26,4 $\pm$ 0,5	27,4 $\pm$ 0,4	0,16
Систолическое АД, мм рт. ст.		
127,8 $\pm$ 3,1	130,3 $\pm$ 2,2	0,17
Диастолическое АД, мм рт. ст.		
79,8 $\pm$ 1,4	79,7 $\pm$ 1,2	0,97
ЧСС, уд./мин.		
79,3 $\pm$ 1,9	77,3 $\pm$ 1,9	0,45
ФВ, %		
35,2 $\pm$ 2,5	37,6 $\pm$ 1,2	0,38
6 мин. тест-ходьба, м		
278 $\pm$ 21	282 $\pm$ 20	0,89
Тредмил-тест, м		
262 $\pm$ 26	276 $\pm$ 25	0,71
Миннес.опрос., балл		
54,9 $\pm$ 2,4	56,1 $\pm$ 2,1	0,71
МНУП, пкг/мл		
407 $\pm$ 35	408 $\pm$ 30	0,95
Лактат сыворотки крови, ммоль/л		
5,08 $\pm$ 0,26	4,52 $\pm$ 0,25	0,12
Уровень альдостерона в плазме крови, пкмоль/л		
205,8 $\pm$ 7,7	209,2 $\pm$ 7,8	0,87
Уровень АРП крови (нг/мл)/час		
6,5 $\pm$ 0,1	6,4 $\pm$ 0,2	0,66
Суточная экскреция НА с мочой, нмоль/сутки		
667,2 $\pm$ 10,1	672,2 $\pm$ 12,1	0,75

Статистически значимого различия в исходном состоянии пациентов обеих групп по результатам проведенных исследований выявлено не было.

Данные, указанные в таблице 2, свидетельствуют о том, что уровень альдостерона в плазме крови, АРП крови, суточная экскреция НА с мочой превышают границы нормальных значений, что указывает на избыточную активность САС и РАС. Статистически значимого различия между группами выявлено не было ($p>0,05$).

До начала лечения уровень МНУП в первой группе составлял 407 ± 35 пкг/мл, что превышает верхнюю границу нормы на 68,9%, во второй 408 ± 30 пкг/мл, что на 69,3 % выше нормы.

Показатели клинических и биохимических анализов крови до начала лечения у пациентов обеих групп находились в границах возрастной нормы. Статистически значимого различия между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Оценка эффективности проводимой терапии показала, что за 12 недель лечения у пациентов первой группы показатель ФВ ЛЖ вырос на 9,65% в сравнении с исходными данными. К концу 24 недели наблюдения ФВ ЛЖ составляла $38,2\pm2,4\%$. Во второй группе было выявлено наличие нисходящего тренда по данному показателю.

Средний показатель 6-ти минутного теста-ходьбы к концу 12 недели в 1 группе вырос на 21%, тогда как во 2 группе отмечалось уменьшение проходимой дистанции на 6%. К концу 24 недели наблюдения в первой группе этот показатель составил 340 ± 21 м, а во второй - 249 ± 20 , что на 12% ниже исходного показателя в данной группе.

По результатам тредмил-теста к концу 12 недели наблюдения в 1 группе отмечено увеличение проходимой дистанции на 17 %, в то время как во 2 группе отмечено уменьшение дистанции на 9 %. К концу 24 недели наблюдения данный показатель составил 358 ± 25 и 252 ± 26 м в 1 и во 2 группе соответственно.

По данным электроанатомического картирования у пациентов первой группы к концу 12 недели после проведения внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга выявлено увеличение амплитуды униполярного сигнала с 6,5-6,9 мВ до 8,7-10,4 мВ в передне-латеральной и с 5,9-6,3 до 7,5-9,6 мВ в задне-септальной зонах. Во второй группе, получавшей только медикаментозную терапию при контрольном исследовании существенной положительной динамики не наблюдалось и в ряде случаев отмечено снижение амплитуды сигнала вплоть до формирования рубцовой ткани: в передне-латеральной зоне до 4,0-4,79 мВ, задне-септальной до 7,5-7,6 мВ, передне-септальной до 4,8-5,7 мВ.

К концу 12 недели наблюдения среднее значение показателя МНУП в первой группе было статистически значимо ($p=0,002$) ниже, чем во второй (311 ± 26 пкг/мл и 453 ± 34 пкг/мл, соответственно). К концу 24 недели наблюдения

среднее значение показателя МНУП в первой группе оставалось статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем во второй (322 ± 44 пкг/мл и 486 ± 35 пкг/мл соответственно). При этом во второй группе было выявлено наличие восходящего тренда, в то время как в первой группе тренд был нисходящим, что свидетельствует о позитивном влиянии внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга на течении ХСН ($p < 0,001$).

В процессе лечения показатели функционального состояния САС и РАС снижались в обеих группах. Уровень альдостерона в плазме крови у пациентов первой группы к концу 12 недели наблюдения снизился на 9,55 % в сравнении с исходными данными. К концу 24 недели наблюдения уровень альдостерона плазмы крови составлял $190,1 \pm 5,2$ пмоль/л.

Показатель АРП крови изменялся аналогично. К концу 12 недели наблюдения он составил $5,9 \pm 0,1$ (нг/мл)/час, что на 9,2 % ниже исходного показателя, а к концу 24 недели составил $6,2 \pm 0,1$ (нг/мл)/час.

Отмечено также снижение уровня экскреции НА с мочой. К концу 12 недели наблюдения данный показатель снизился на 4,64% и составил $636,2 \pm 11,3$ нмоль/сут., а к концу 24 недели – $648,1 \pm 9,4$ нмоль/сут.

По данным лабораторных анализов отмечено снижение функционального состояния САС и РАС и у пациентов второй группы. Анализ полученных результатов указывает на то, что оба варианта лечения обеспечивают снижение избыточной активности САС и РАС, однако, у пациентов первой группы результат лечения лучший.

Анализ результатов клинических и биохимических показателей крови свидетельствует о том, что за весь период наблюдения (24 недели) не было выявлено клинически значимых изменений со стороны данных показателей ни в одном из случаев, что говорит в пользу безопасности обоих вариантов лечения.

Анализ результатов анкетирования по Миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью» продемонстрировала, что у пациентов первой группы к концу 12 недели наблюдения, показатель балльной оценки качества жизни составил $38,6 \pm 2,0$ баллов, что на 29,69 % ниже исходного состояния ($54,9 \pm 2,4$ баллов). К концу 24 недели наблюдения данный показатель оставался статистически значимо ниже, чем исходные данные ($36,3 \pm 2,8$ баллов и $54,9 \pm 2,4$ баллов соответственно).

Анализ результатов опроса во второй группе выявил наличие медленного восходящего тренда изменения показателя качества жизни в течение всего периода наблюдения. К концу периода наблюдения (24 недели) значение данного показателя достигло ($61,2 \pm 2,7$ баллов) что статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в исходном состоянии ($56,1 \pm 2,1$ баллов).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено решение задачи повышения эффективности и безопасности лечения ХСН у больных ИБС путем включения в стандартную терапию ХСН внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга.

1. Внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга повышает эффективность медикаментозной терапии ХСН у больных ИБС, что выражается в достоверном ($p < 0,05$) увеличении ФВ ЛЖ на 9,65% и уменьшении конечно-систолического объема ЛЖ на 3,63% к концу 12 недели наблюдения.

2. Влияние внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга на увеличение насосной функции сердца и улучшение его геометрии достигает максимума к концу 12 недели после трансплантации и умеренно снижается к концу 24 недели, что может потребовать проведения повторных процедур трансплантации для стабилизации полученного результата лечения.

3. Оба варианта проводимого лечения снижают активность САС и РАС, однако, более значимое изменение показателей уровня альдостерона плазмы крови, активности ренина плазмы крови и экскреции норадреналина с мочой отмечается у пациентов первой группы ($190,1 \pm 5,2$ пкмоль/л, $6,2 \pm 0,1$ (нг/моль)/ч, $648,1 \pm 9,4$ нмоль в сутки соответственно).

4. Включение в традиционную терапию ХСН внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга способствует достоверному улучшению показателей биологических маркеров сердечной недостаточности – МНУП и лактата сыворотки крови (как показателя «усталости» миокарда), что подтверждается достоверным ($p < 0,05$) снижением МНУП на 20,9% в сравнении с исходными данными (407 ± 35 и 322 ± 44 пкг/мл соответственно), снижением уровня лактата сыворотки крови с $5,08 \pm 0,26$ до $4,86 \pm 0,25$ ммоль/л.

5. Оба варианта терапии безопасны, не вызывают клинически значимых изменений со стороны клинических и биохимических анализов крови и могут применяться длительно.

6. Включение в традиционную терапию ХСН внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга способствует достоверному ($p < 0,05$) улучшению качества жизни пациентов с ИБС, что подтверждается результатами анкетирования пациентов по Миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клиническая эффективность и безопасность внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга позволяет рекомендовать включение этой методики в комбинированную терапию ХСН у пациентов с ИБС в случае

отсутствия возможности хирургической реваскуляризации миокарда (стентирование, АКШ) и наличии зон гибернации миокарда.

2. Включение внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга в комбинированную терапию ХСН у пациентов с ИБС может быть рекомендовано пациентам с низкой ФВ ЛЖ (ниже 30%) на этапе, предшествующем хирургической реваскуляризации миокарда (АКШ), с целью достижения состояния операбельности и в послеоперационном периоде в случае сохраняющейся низкой ФВ ЛЖ.

3. Для достижения клинического эффекта комбинированного лечения ХСН у пациентов с ИБС следует применять введение культуры аутоМСК костного мозга клеточностью 50 млн.

4. С целью стабилизации результатов комбинированного лечения ХСН у больных ИБС показаны повторные сеансы внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга с периодичностью 4-5 месяцев.

5. Оценку эффективности комбинированной терапии ХСН у пациентов с ИБС можно осуществлять при помощи методов визуализации (электроанатомическое картирование сердца), а также лабораторных исследований – определение биологических маркеров ХСН (МНУП).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

1. Постішемічна міокардіальна дисфункція [Текст] / В. К. Гринь, О. І. Бассов, О. М. Денисова, **Н. В. Сергієнко** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 232-236.

2. Применение аутологичных стромальных стволовых клеток для лечения рефрактерной стенокардии [Текст] / В. К. Гринь, С. И. Эстрин, Т. В. Кравченко, Е. М. Денисова, **Н. В. Сергиенко**, А. В. Филюк, С. С. Вегуляр, Е. С. Акобиров, Е. К. Никифорова, И. Б. Поваляева // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Серцево-судинна хірургія. – 2010. – Вип.18. – С.137-140.

3. Биотехнологии в лечении ишемической болезни сердца [Текст] / В. К. Гринь, С. И. Эстрин, Т. В. Кравченко, Е. М. Денисова, **Н. В. Сергиенко**, А. В. Филюк, С. С. Вегуляр, Е. С. Акобиров, Е. К. Никифорова, И. Б. Поваляева // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України Серцево-судинна хірургія. – 2011. – Вип.19. – С.79-82.

4. Влияние клеточной трансплантации на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / В. К. Гринь,

А. Г. Попандопуло, С. И. Эстрин, Е. М. Денисова, **Н. В. Сергиенко**, А. А. Рябко // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 1-2 (50-51). – С.52-57.

5. Диагностика гибернированного миокарда левого желудочка у больных с рефрактерной формой стенокардии [Текст]/ В. К. Гринь, С. И. Эстрин, Т. В. Кравченко, Е. М. Денисова, А. В. Филук, **Н. В. Сергиенко** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 2. – С.155-161.

6. Аутологічні стовбурові клітини у лікуванні хронічної серцевої недостатності ішемічної етіології [Текст] / В. К. Гринь, А. Г. Попандопуло, О. М. Денисова, **Н. В. Сергієнко** // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3-4 (11-12). – С.93-95.

7. Клітинні технології в лікуванні ішемічної хвороби серця [Текст] / В. К. Гринь, С. И. Эстрин, О. М. Денисова, **Н. В. Сергиенко**, Т. В. Кравченко, А. О. Ковальчук // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Серцево-судинна хірургія. – 2012. – Вип.20. – С.115-119.

8. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки в лечении хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией [Текст] / В. К. Гринь, С. И. Эстрин, Е. М. Денисова, П. А. Тополов, Т. В. Кравченко, **Н. В. Сергиенко** // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Серцево-судинна хірургія. – 2013. – Вип.21. – С.79-82.

9. **Сергієнко, Н. В.** Клітинна терапія при серцево-судинних захворюваннях: огляд літератури [Текст] / Н. В. Сергієнко // Вестник неотложной и восстановительной медицины – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 279-283.

10. Первый клинический опыт интракоронарного введения мезенхимальных стволовых клеток при рефрактерной стенокардии [Текст] / С. И. Эстрин, **Н.В. Сергиенко**, В. Ю. Михайличенко, Т. В. Кравченко, Е. М. Денисова // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – № 2, Т.2 (36-II). – С.84-91.

11. **Сергиенко Н.В.** Влияние клеточной терапии на биохимические маркеры сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / Н.В. Сергиенко, Е.Н. Налотова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С.50-57.

Публикации в других изданиях:

12. **Sergienko N.V.** Dynamics of biochemical markers in patients suffering from heart failure under the influence of cell therapy [Электронный ресурс] / N. V. Sergienko, E. N. Nalotova, A. E. Berezin // Biological Markers and Guided Therapy. – 2015. – Vol.2, №1. – P. 49-61. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2015.5104>.

13. **Sergienko N.V.** Cell therapy of chronic heart failure: perspective of clinical approach [Электронный ресурс] / N. V. Sergienko, E. N. Nalotova, A. E. Berezin //

Biological Markers and Guided Therapy. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 137-141. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2015.51212>.

Публикации апробационного характера:

14. Лечение рефрактерной стенокардии с использованием аутологичных стромальных стволовых клеток / В. К. Гринь, С. И. Эстрин, А. Г. Попандопуло, Т. В. Кравченко, Е. М. Денисова, **Н. В. Сергиенко** // Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Генетична і регенеративна медицина: проблеми та перспективи». – Київ, 14-15 жовтня 2010. – Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, додаток. – С. 43-44

15. Popandopulo A.G. Cell technologies in the treatment of cardiac insufficiency in ischemic heart disease / A. G. Popandopulo, Y. M. Denisova, **N. V. Sergienko** // Abstract of XIII International Euroasian congress of surgery and gastroenterology. – Baku, 12-15 September 2013. – P.309-310.

16. **Сергиенко Н.В.** Изменение биохимических маркеров сердечной недостаточности у больных ИБС под влиянием клеточной терапии [Электронный документ] / **Н. В. Сергиенко**, Е. Н. Налётова, Е. М. Денисова // Электронный сборник материалов ежегодной научно- практической конференции „Актуальные вопросы терапии.”– Донецк, 25 марта 2016. – С. 187

17. Влияние клеточной терапии на динамику показателей мозгового натрий-уретического пептида у больных ишемической кардиомиопатией / **Н. В. Сергиенко**, Е. Н. Налётова, Е. М. Денисова, Н. Н. Канана, Н. А. Лаптева // Материалы V конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему» – Ростов-на- Дону, 22 апреля 2016. – С. 89-90.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД: артериальное давление

АКШ: аортокоронарное шунтирование

АРП: активность ренина плазмы

АТ: ангиотензин

АутоМСК: аутологичные мезенхимальные стволовые клетки

ИБС: ишемическая болезнь сердца

ИМ: инфаркт миокарда

ЛЖ: левый желудочек

МНУП: мозговой натрий-уретический пептид

НА: норадреналин

РАС: ренин-ангиотензиновая система

САС: симпатoadреналовая система

СК: стволовые клетки

СОЭ: скорость оседания эритроцитов

ССЗ: сердечно-сосудистые заболевания

ФВ: фракция выброса

ФК: функциональный класс

ХСН: хроническая сердечная недостаточность

ЧСС: частота сердечных сокращений

ЭКГ: электрокардиограмма

Эхо-КГ: эхокардиография

NYHA: New York Heart Association