

На правах рукописи

Сергиенко Наталья Владимировна

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

14.01.05 – кардиология

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

*Экземпляр диссертации  
идентичен по содержанию  
с другим экземпляром,  
которые были представлены  
в диссертационный совет*

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Налётова Елена Николаевна

*Ученый секретарь  
диссертационного совета*



*Ученый секретарь  
С.В. Шукшина*

Донецк – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Раздел 1. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ, НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (Обзор литературы)</b> .....	12
1.1. Клиническое и социальное значение хронической сердечной недостаточности. Патофизиология нарушений гемодинамики при ишемической болезни сердца.....	12
1.2. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности.....	19
1.3. Клеточная терапия при сердечно - сосудистых заболеваниях.....	28
<b>Раздел 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	34
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Статистические методы исследования .....	53
<b>Раздел 3. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ И ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ВНУТРИВЕННУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК</b> .....	55
3.1. Оценка систолической функции левого желудочка и динамики размеров камер сердца на фоне традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.....	55
3.2. Оценка динамики зон гибернации под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.....	61

<b>Раздел 4. ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....</b>	<b>66</b>
4.1. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида и лактата сыворотки крови у больных ИБС под влиянием традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга.....	66
4.2 Оценка состояния симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем при проведении традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга.....	70
<b>Раздел 5. ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	<b>75</b>
5.1. Влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на качество жизни больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.....	75
5.2. Влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС с ХСН.....	80
5.3. Безопасность и переносимость традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, у больных ИБС с ХСН.....	82
<b>АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>85</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>108</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>111</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее распространенных проблем современной кардиологии. В Украине (исследование *UNIVERS*, *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 ФК II 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 (ССС). Около 40% больных страдают тяжелой ХСН (III и IV ФК по NYHA), при которой не достаточно только медикаментозной терапии для компенсации имеющихся нарушений гемодинамики [20, 47, 68, 117, 238].

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 не смотря 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 [2, 3, 9, 23, 41, 47, 52, 171].

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 [144, 159, 175, 176, 207, 221].

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.

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 сердечно-сосудистых заболеваний (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 В.Е.(2005), Kaminski A.(2008), Losordo D.W.(2009), Gowdak L.H. (2011). 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 [182, 185]. 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 [209, 230].

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.

**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 аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на основании комплексного изучения функционального состояния сердечно - сосудистой системы больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.

2. Изучить влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на основные параметры гемодинамики (конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка) на основании данных Эхо-КГ у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.

3. Исследовать динамику зон гибернации левого желудочка сердца по результатам электроанатомического картирования у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью при проведении традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

4. Изучить динамику функционального состояния симпатoadреналовой и ренин - ангиотензиновой систем у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью при проведении традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

5. Оценить динамику лабораторных маркеров сердечной недостаточности (мозговой натрийуретический пептид, лактат плазмы крови) у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью при проведении традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

6. Оценить влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на качество жизни больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.

7. Сравнить безопасность традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, у больных ишемической болезни сердца с хронической сердечной недостаточностью.

**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 исследования.** Впервые проведен анализ клинической эффективности и безопасности внутривенной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга после их масштабирования в

лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца.

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 ишемической болезнью сердца под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток.

Впервые проведен анализ показателей лабораторных маркеров сердечной недостаточности (мозговой натрийуретический пептид, лактат плазмы крови) под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью.

#### **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 СН (мозговой натрийуретический пептид) 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, Украины, Российской Федерации, 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 ИНВХ им. В.К. Гусака (г. Донецк), а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

## РАЗДЕЛ I

### **ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1. Клиническое и социальное значение хронической сердечной недостаточности. Патофизиология нарушений гемодинамики при ишемической болезни сердца**

Сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) остаются актуальной проблемой здравоохранения экономически развитых стран [67, 69, 164]. По данным ВОЗ, основной причиной летальности в мире являются заболевания сердечно - сосудистой системы (ССС), среди которых ишемическая болезнь сердца устойчиво удерживает ведущие позиции [241, 244].

В структуре ССЗ 62% приходится на патологию, связанную с частичной потерей сократительной активности миокарда [20, 120, 246]. Ежегодная летальность при ИБС в мире в 2008 году составила 17,3 млн. человек. Несмотря на разработку новых эффективных методов лечения, как медикаментозных, так и хирургических, по прогнозам к 2030 году этот показатель возрастет до 23,6 млн. человек [47, 112, 163, 179].

Исходом ИБС, как и другой патологии ССС, является ХСН, состояние, которое сопровождается значительным ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни пациентов [9, 41, 46, 52]. ХСН является одной из основных проблем современной кардиологии. Она сохраняет свои позиции не только как одна из ведущих причин наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с различными ССЗ, но и как потенциально необратимая и фатальная стадия кардиоваскулярного континуума [19, 183, 205]. ХСН ведет к потере трудоспособности, значительному снижению продолжительности и

качества жизни населения во всех экономически развитых странах мира. ХСН – единственная патология ССС, распространенность которой продолжает увеличиваться. Это определяется во многом увеличением продолжительности жизни людей и успехами в лечении, позволяющими пациентам, страдающим ССЗ, дожить до конечной стадии любой кардиальной патологии - ХСН. По разным данным до 2% населения земного шара страдает ХСН, что составляет около 22 млн. человек. Ежегодно регистрируется до 2 млн. новых случаев ХСН [238]. В странах Западной Европы распространенность ХСН достигает 5,5% [164, 239]. Данные национальных реестров стран Европы и России свидетельствуют, что распространенность данного синдрома составляет 1 - 9%, увеличивается с возрастом и после 65 лет достигает 10-28% [46, 112, 116, 117, 238, 239]. Увеличение заболеваемости происходит на фоне заметных достижений в лечении кардиологических больных и, прежде всего, ИБС [18]. Заметные успехи в лечении острого инфаркта миокарда (ИМ), и, как следствие, уменьшение летальности приводит к увеличению количества пациентов, имеющих дефекты сердечной мышцы, являющиеся субстратом дальнейшего возникновения и прогрессирования ХСН. В структуре ХСН на долю ИБС по данным различных исследований приходится от 40 до 65% всех случаев [23, 41, 94, 239, 244].

Около 40% пациентов страдают тяжелой ХСН (III и IV функционального класса (ФК) по NYHA), при которой медикаментозная терапия не дает значимого и продолжительного эффекта [11, 19, 238]. По данным различных популяционных исследований в развитых странах мира средний возраст пациентов с ХСН колеблется от 70 до 75 лет. В Украине и России средний возраст больных ХСН составляет около 60 лет [46, 112].

Ежегодная смертность составляет от 10% у пациентов с ХСН I-II ФК, достигая 66% в группе ХСН III и IV ФК [116, 239]. Около 60% мужчин и 45% женщин умирают в течение 5 лет после появления первых клинических признаков ХСН. А за год с момента установления диагноза умирает около 10% больных с легким течением, и почти 50% с тяжелым течением ХСН [51, 106, 117]. Роттердамское исследование продемонстрировало аналогичные данные: 1-, 2-, и

5-летняя выживаемость больных ХСН составила 89, 79 и 59% соответственно [132, 238]. По наблюдениям украинских исследователей средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет около 5,2-6,98 года, а 5-летняя выживаемость - от 33 до 48% [109, 116]. Смертность, обусловленная наличием ХСН, остается высокой, несмотря на проведение современной фармакотерапии и применение адекватной хирургической коррекции основного заболевания [88, 90, 111].

Неблагоприятный прогноз для жизни больных ставит вопрос эффективного лечения ХСН в ряд важнейших медико-социальных проблем.

Лечение ХСН требует значительных материальных затрат, что создает не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему. До 2-3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения, затрачиваются на оказание помощи пациентам, страдающим ХСН. Наибольших затрат требует помощь больным ХСН в стадии декомпенсации. Расходы на госпитальное лечение таких пациентов составляют почти 70-80% от общей суммы [102, 132, 136]. Так, среди пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения в странах ЕС, 92% пациентов имели диагноз ХСН [132, 239]. Продолжает расти количество повторных госпитализаций. До 37% пациентов нуждаются в стационарном лечении уже в течение первых 3 месяцев после выписки из стационара.

С патофизиологической точки зрения сердечная недостаточность (СН) это неспособность сердца обеспечить органы и ткани кислородом в соответствии их метаболическими потребностями в условиях покоя и/или при умеренной физической нагрузке. ХСН может развиваться в результате нарушения как систолической так и диастолической функции миокарда.

Патогенез ХСН - это многофакторный процесс, характеризующийся тесной взаимосвязью изменений, вызванных воздействием этиологического фактора на ССС и мобилизацией целого комплекса компенсаторных механизмов [41, 106, 136]. Исследования последних десятилетий существенно изменили взгляд на патофизиологию ХСН. Последние 50 лет XX столетия ознаменовались

разработкой трех основных концепций патогенеза ХСН: кардио-ренальной, кардиоциркуляторной и нейрогуморальной.

Основные положения кардио-ренальной модели были сформулированы в 40-60-е годы. Считалось, что основной причиной ХСН является формирование отечного синдрома [41, 96]. Развитие этого синдрома объясняли две гипотезы. Согласно первой, развитию отеков способствует неспособность сердца перекачивать кровь в артерии, что сопровождается снижением почечного кровотока и приводит к нарушению выведения натрия и воды [106, 136]. Согласно второй гипотезе формирование отечного синдрома происходит из-за неспособности сердца перекачивать кровь из периферических вен, что повышает уровень венозного давления, ухудшает венозный возврат крови от почек, почечную микроциркуляцию и выделительную функцию почек. Кардио-ренальная модель патогенеза ХСН успешно обосновывала применение для её лечения сердечных гликозидов (СГ) и мочегонных средств [11, 89, 96, 118, 148, 170, 172].

Кардиоциркуляторная модель ХСН являлась ведущей в 60-80-е годы [41, 128, 130]. Согласно этой концепции снижение сократительной способности миокарда приводит к стойкой констрикции периферических артерий и вен с последующим повышением пред- и постнагрузки, дальнейшим ухудшением функции сердца с развитием его гипертрофии и дилатации, а также уменьшением периферического кровотока в различных органах и тканях [41, 106, 136]. Нарушение почечного кровотока ведет к формированию отечного синдрома. Представление о том, что в основе развития ХСН лежат нарушения гемодинамики, обосновывало широкое применение в клинической практике периферических вазодилататоров и негликозидных инотропных средств [41, 65, 106, 112, 118, 120, 136].

Взгляды на патогенез ХСН претерпели существенные изменения в 80-90-е годы, что определило значительное переосмысление тактики фармакотерапии при ХСН. Нейрогуморальная модель позволила преодолеть противоречия и недостатки предыдущих концепций патогенеза [41, 53, 136, 192].

Представление о гиперактивации различных звеньев нейрогуморальной системы в условиях ХСН является основным в данной модели. Наиболее важными являются симпатoadреналовая система (САС) и ренин – альдостероновая система (РАС), а также система предсердного натрийуретического фактора [41, 86, 137, 141, 184].

Увеличение выработки предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) является одним из наиболее ранних адаптационных ответов на миокардиальную дисфункцию. Повышение секреции ПНУП происходит практически одновременно с активацией САС и зависит от степени дилатации полостей сердца. На ранних стадиях миокардиальной дисфункции ПНУП играет ведущую роль в сохранении почечной гемодинамики и снижении реабсорбции натрия. Уровень ПНУП является не только ранним маркером заболевания, но и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ХСН [16, 138, 141, 186, 204, 228].

Активация САС является одной из первых адаптационных реакций организма, возникающих в ответ на повреждение миокарда. Изменение симпатической иннервации происходит еще до снижения сердечного выброса и направлено на поддержание адекватного АД, способного обеспечить перфузию жизненно важных органов. Все эффекты САС регулируются двумя основными нейрогормонами: норадреналином и адреналином. Нейрогормоны не проникают непосредственно в клетку, свои эффекты они реализуют через взаимодействие с альфа- и бета-адренорецепторами клеточных мембран. Повышение активности САС сопровождается увеличением синтеза ренина, а в конечном итоге, и ангиотензина II, за счет стимуляции бета1-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек. Нейрогормоны САС оказывают также влияние на синтез серотонина и мелатонина в эпифизе, а также на выработку оксида азота – эндогенного эндотелиального вазодилатирующего фактора.

Если быстрого восстановления функции миокарда не происходит, активация САС может стать фактором длительной компенсации.

На ранних стадиях миокардиальной дисфункции активность РАС практически минимальная, вероятно за счет активации ПНУП. Однако по мере развития и прогрессирования ХСН активность РАС возрастает, что приводит к развитию процессов ремоделирования миокарда и повышению гидролитического давления в почечных капиллярах. Важную роль в регуляции функционирования РАС играет снижение перфузионного давления в почках. Даже незначительное снижение сердечного выброса (СВ) улавливается барорецепторами почечных артериол, в результате чего происходит синтез ренина и в дальнейшем ангиотензина II. Активация САС и РАС характеризуется следующими изменениями: повышение ЧСС и сократимости миокарда - для обеспечения насосной функции сердца; вазоконстрикция артериол – для поддержания АД в условиях сниженного СВ; веноконстрикция – для обеспечения венозного возврата и повышения давления наполнения сердца и СВ через механизм Франка-Старлинга [205].

Активация САС и РАС при ХСН вначале носит компенсаторный характер и направлена на поддержание адекватного кровотока в жизненно важных органах [41, 252]. Однако, длительная активация и особенно гиперактивация САС и РАС оказывает отрицательное влияние на организм и является одним из ведущих патогенетических механизмов формирования и прогрессирования ХСН [73, 240].

Независимым фактором риска летального исхода у больных СН является активация нейрогуморальных систем, а содержание норадреналина в плазме является достоверным признаком неблагоприятного прогноза, также как фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) или степень толерантности к физической нагрузке [80, 86, 113].

К основным кардиальным компенсаторным механизмам относятся механизм Франка – Старлинга и ремоделирование миокарда.

Механизм Франка – Старлинга относится к кардиальным факторам немедленной адаптации и связан с тоногенной дилатацией желудочков сердца. Его эффективность ощутимо уменьшается в условиях снижения сократимости миокарда и при значительном повышении конечного диастолического давления

(КДД) в желудочках сердца. Дальнейшая дилатация полостей сердца является пусковым механизмом активации локальных нейрогуморальных систем и запуску процессов ремоделирования миокарда [1, 26, 42, 165, 208].

Термин «ремоделирование сердца» был предложен в конце 70-х годов XX века для определения структурных и геометрических изменений после острого инфаркта миокарда (ИМ), но впоследствии приобрел более широкое значение. Ремоделирование ЛЖ при ХСН это: его гипертрофия, дилатация и геометрическая деформация. Процессы ремоделирования миокарда ЛЖ в значительной мере определяются соотношением роста его стромы и паренхимы (перегрузка давлением или объемом), а также механизмами и степенью первичного повреждения кардиомиоцитов [142, 190, 199, 208, 235, 251]. Локальными медиаторами, запускающими процессы ремоделирования миокарда, могут быть гистамин, серотонин, брадикинин, медиаторы воспаления, вырабатываемые эндотелиальными клетками, оксид азота (NO), эндотелины, трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF-  $\beta 1$ ). Важнейшую роль в ремоделировании миокарда играет локальная миокардиальная РАС. В тканях миокарда параллельно с развитием гипертрофии и фиброза происходит увеличение плотности рецепторов АТ II, что является мощным фактором роста кардиомиоцитов и фибробластов и стимулирует процессы гипертрофии миокарда [127, 139, 235]. Повышение активности АТ II ассоциируется с развитием некроза кардиомиоцитов. Активация миокардиальной РАС является одним из факторов, определяющих прогрессирующее повреждение миокарда и формирование дилатации полостей сердца. Прогрессирующая дилатация полостей сердца при ХСН сопровождается перераспределением кардиомиоцитов и повышенной деградацией протеинов экстрацеллюлярного матрикса [73, 231, 245]. В процессах ремоделирования миокарда при ИБС (инфаркт миокарда) ключевую роль играют особенности развития фиброзной ткани. При этом происходит диспропорциональный рост стромы. Выделяют реактивный и репаративный фиброз, который может развиваться одновременно в различных участках ткани [96, 214]. Возможно развитие патологической гипертрофии отдельных кардиомиоцитов с увеличением

их длины или патологическое ремоделирование ткани с превалированием дилатации полости сердца [40, 198, 208, 234].

Таким образом, ремоделирование миокарда играет важную роль в развитии и прогрессировании ХСН.

В новой концепции прогрессирования ХСН важная роль отводится иммунной активации и системному воспалению миокарда как маркерам высокого кардиоваскулярного риска [42, 215, 226, 236].

Итак, современная модель патогенеза ХСН объединяет в себе все предыдущие модели на основе взаимодополнения. Расширены представления об иммунопатологии СН, роли апоптоза, генетических факторов в прогрессировании дисфункции сердца. СН является терминальной стадией различных заболеваний сердца и характеризуется истощением резервных возможностей миокарда и системных компенсаторных механизмов [27, 124, 128, 130, 136, 138, 165].

## **1.2. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности**

Длительное время СГ и диуретики были основными средствами, улучшающими состояние пациентов, страдающих ХСН [41, 106, 237].

Механизм положительного инотропного эффекта СГ основан на способности этих препаратов блокировать натрий/калиевую АТФ-азу, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  и повышению сократимости миокарда. СГ увеличивают рефрактерный период АВ-узла, уменьшают ЧСС при фибрилляции предсердий. Эти препараты способны снижать симпатическую активность в результате влияния на барорецепторы сердца. Под влиянием СГ снижается реабсорбция натрия, что приводит к уменьшению продукции ренина почками.

По результатам исследования RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme, 1993) включение дигоксина в терапию ХСН в комбинации с иАПФ и диуретиком способствует быстрому улучшению качества жизни пациентов, повышает толерантность к физической

нагрузке, уменьшает выраженность симптомов ХСН, однако, не влияет на продолжительность их жизни.

По результатам исследования DIG, в котором изучалось влияние длительного применения дигоксина на продолжительность жизни больных ХСН, отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений СН, снижение частоты госпитализаций (в среднем, на 28%) в связи с декомпенсацией ХСН. Общая частота случаев смерти в связи с декомпенсацией ХСН уменьшилась при лечении дигоксином в среднем на 15%.

Исследования DIG, RADIANCE, PROVED и другие продемонстрировали эффективность и безопасность длительного лечения дигоксином в дозе 0,5 мг/сут.

Всем больным ХСН с избыточной задержкой натрия и воды в организме показано назначение диуретиков. Клинический эффект большинства диуретиков основан на снижении реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, следствием которого является уменьшение объема циркулирующей крови. Включение диуретиков в фармакотерапию ХСН способно существенно улучшить состояния больных, хотя они не оказывают влияния на патологические процессы в сердце [41, 65, 237].

Наиболее широкое применение при ХСН нашли петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота). Меньшую эффективность при ХСН демонстрируют тиазидовые диуретики. Их применение оправдано в том случае, когда этиологическим фактором СН является АГ. Тиазидовые диуретики малоэффективны даже при незначительном нарушении экскреторной функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин.). Несмотря на то, что применение препаратов этой группы регламентировано всеми современными руководствами и клиническими протоколами [65, 118, 164], до настоящего времени не проведено крупных исследований, позволяющих оптимизировать их использование в терапии ХСН. Следует отметить, однако, что применение диуретиков может оказывать значительное влияние на нейрогормональную активацию при ХСН, вызывать электролитные нарушения, ведущие к нарушениям ритма сердца.

Диуретики следует назначать лишь в комбинации с иАПФ, бета-адреноблокаторами при лечении больных ХСН с признаками задержки жидкости. Лечение диуретическими препаратами необходимо начинать с малых доз. Доза препарата увеличивается до тех пор, пока не разовьется достаточный диуретический эффект, выражающийся в ежедневном снижении массы тела на 0,5-1кг. Обычно диуретики назначают ежедневно в фиксированной дозе. В случае увеличения массы тела пациента рекомендуется увеличить дозу препарата до стабилизации состояния.

Основным препаратом в лечении отечного синдрома является фуросемид [172]. Препарат применяется как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения. Интерес вызывают и новые петлевые диуретики, такие как торасемид, имеющие ряд преимуществ в сравнении с другими петлевыми диуретиками. В отличие от фуросемида, параметры, характеризующие распределение торасемида в организме, практически не изменяются в зависимости от приема пищи и уровня альбумина в плазме. Так, в исследовании TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) проводилось сравнение эффективности и безопасности торасемида (10 мг/сутки), фуросемида (40 мг/сутки) и других диуретиков у 1377 пациентов с ХСН II–III ФК по NYHA. Торасемид оказался эффективнее фуросемида и других диуретиков. В группах торасемида и фуросемида уменьшение функционального класса ХСН произошло у 45,8% и 37,2% соответственно ( $p = 0,00017$ ). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, в сравнении с фуросемидом (у 12,9% и 17,9% соответственно;  $p = 0,013$ ). Положительное влияние торасемида на прогноз у больных ХСН подтверждалось снижением летальности более чем в два раза в сравнении с группой, получавшей фуросемид и другие диуретики [96, 148]. Помимо этого торасемид имеет и другие позитивные эффекты. Это препарат длительного действия (эффект сохраняется до 24 часов), характеризуется высокой биодоступностью, метаболически нейтрален, не имеет феномена «рикошета». Исследования подтвердили его антиальдостероновую эффективность. Препарат

способен блокировать негативные эффекты АТ II (апоптоз), стимулировать синтез вазодилатирующих простагландинов и тормозить накопление  $Ca^{2+}$  в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов.

Понимание роли САС и РАС в развитии и прогрессировании ХСН привело к переосмыслению подходов к ее лечению [5, 13, 50, 65, 119, 164, 168, 250].

Включение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в фармакотерапию стало краеугольным камнем в лечении ХСН. Успешное применение препаратов этого класса для лечения различных заболеваний позволило назвать последнюю четверть XX столетия в области кардиологии «эрой иАПФ» [10, 34, 91, 151, 206]. Особенности применения иАПФ у пациентов с ХСН были изучены более чем в 30 плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 15 тыс. пациентов, в том числе CONSENSUS, SOLVD-Treatment Study, V-HeFT II. Эти исследования показали, что прием иАПФ снижает риск смерти пациентов с ХСН на 23%, суммарный риск смерти и госпитализаций на 35% [89, 155, 156, 218].

Эффективность иАПФ определяется способностью препаратов данной группы подавлять активность ангиотензин-превращающего фермента (киназы II), что в конечном итоге приводит к снижению продукции ангиотензина II. Их применение позволяет замедлить, а возможно, и устранить вазопрессорное, антинатрийуретическое и антидиуретическое действие ангиотензина II [11, 153, 154, 157]. При этом наблюдается усиление сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилататоров (простагландинов, натрийуретического пептида, эндотелиального вазодилатирующего фактора) посредством активации калликреин-кининовой системы. Для профилактики и лечения ХСН в первую очередь рекомендованы каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл, хотя это не исключается возможность применения и других представителей данного класса [64, 112, 118]. Особенность действия иАПФ состоит в наличии немедленного эффекта, который связан с блокадой циркулирующих нейрогормонов, а также отсроченного, связанного с постепенной

блокадой тканевых нейрогормонов [234]. Этим обусловлена эффективность иАПФ как на этапе начальных проявлений ХСН (в том числе при бессимптомной дисфункции ЛЖ), так и на самых поздних стадиях – декомпенсации. Эта группа препаратов показана всем больным ХСН при любой стадии заболевания и этиологии патологического процесса.

Обеспечить дополнительную блокаду действия ангиотензина II вне зависимости от способа его образования можно и путем использования АРА II. Длительный прием препаратов этой группы вызывает ослабление пролиферативных эффектов ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов, мезангиальных клетках, фибробластах, способствует уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов, что является важнейшим механизмом обратимости ремоделирования миокарда [106, 128, 165, 169, 198].

Эффективность АРА II в лечении и профилактике ХСН изучалась в таких исследованиях, как ELITE II, ValHeFT, CHARM-Preserved, CHARM-Added, CHARM-Alternative, VALIANT, OPTIMAAL, I-PRESERVE и др. АРА II рекомендованы больным с систолической дисфункцией ЛЖ, при сохраняющихся симптомах ХСН, несмотря на оптимальную терапию иАПФ,  $\beta$ -АБ, АА [143, 152, 248]. Достоверное снижение летальных исходов и случаев госпитализации по причине декомпенсации ХСН в сравнении с плацебо без иАПФ было доказано в исследовании CHARM, где кандесартан применяли в целевой дозе 32 мг/сутки [152]. Эффективность валсартана в дозе 160 мг/сутки как средства профилактики ХСН у больных с острым коронарным синдромом была доказана в исследовании VALIANT [247, 248]. Интерес представляют и результаты исследования Val-HeFT в особой подгруппе больных ХСН, не получавших иАПФ вследствие противопоказаний. Назначение валсартана снижало риск общей смертности на 33,1%, а частоты комбинированной конечной точки (общей смертности + неблагоприятных ССЗ) – на 44%. По данным Эхо-КГ, валсартан обеспечивал регресс ремоделирования ЛЖ, уменьшая КДД и увеличивая ФВ к концу 4-месячной профилактической терапии [34, 67, 68].

Следует отметить, что в отличие от иАПФ, АРА II обладают высокой безопасностью и малым количеством побочных эффектов, сравнимым с плацебо. Применение АРА II практически не вызывает кашля и не оказывает негативного действия на функцию почек.

Таким образом, в настоящее время препаратами выбора для лечения ХСН любого ФК, а также диастолической дисфункции ЛЖ, являются кандесартан (уровень доказательности А), и валсартан (уровень доказательности В) назначается пациентам с ХСН II ФК, а также после ИМ). Эти препараты рекомендованы в качестве терапии первой линии у больных ХСН как альтернатива иАПФ. Применение лосартана для лечения ХСН требует дополнительного изучения, препарат рекомендован пациентам лишь в случае непереносимости иАПФ (уровень доказательности В), а также для профилактики ХСН [50, 64, 68, 152, 225]. АРА II могут применяться для лечения ХСН наравне с иАПФ.

Блокаторы бета-адренорецепторов подобно иАПФ и АРА II оказывают благоприятное воздействие на течение ХСН за счет снижения нейрогуморальной активации. Эффективность применения бета-адреноблокаторов при ХСН была исследована более чем в 20 многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых приняли участие более 10000 пациентов, имеющих систолическую СН (ФВ менее 35-45%). Для длительного лечения больных ХСН наиболее перспективными бета-адреноблокаторами были признаны четыре препарата - бисопролол, карведилол, метопролол и небивалол.

Положительное влияние на течение и прогноз ХСН доказано для метопролола сукцината в исследовании MERIT-HF. Целевые дозы этого препарата улучшали прогноз амбулаторных больных со стабильной ХСН II-IV ФК при ФВ ЛЖ <40%, снижая общую смертность на 34% [17, 149,168].

В плацебо-контролируемом исследовании CIBIS было показано, что применение бисопролола приводит к уменьшению риска смерти больных ХСН II-IV ФК, в среднем, на 20%, однако, это снижение риска не достигает статистически значимой величины. В сравнении с контрольной группой,

госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН достоверно реже требовалась больным, леченным бисопрололом [160]. Проведенное в 2004 году исследование SENIORS показало, что применение высокоселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов небиволола, который обладает сосудорасширяющим действием за счет влияния на выделение оксида азота, не влияет на общую смертность в сравнении с плацебо у больных ХСН старше 70 лет (недостоверное снижение смертности), но снижает комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу ССЗ на 14% [223]. При ретроспективном анализе результатов исследования SENIORS было обнаружено, что небивалол достоверно снижает смертность (в среднем на 38%) в подгруппе больных моложе 75 лет с ФВ ЛЖ не более 35%. Однако, с позиций доказательной медицины, следует отметить, что ни метопролола тартрат (исследование COMET), ни небиволол не могут использоваться для длительной терапии ХСН вместо бисопролола, карведилола или метопролола.

В исследовании COPERNICUS, в котором участвовали более 2000 больных ХСН III–IV ФК NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 25\%$  (с симптомами ХСН в покое и при минимальной физической нагрузке), назначение карведилола снижало общий риск смерти на 35%, а риск внезапной смерти – на 67%, причем расхождение кривых смертности происходило уже через 3–4 месяца от начала терапии [145, 146, 213].

Изучение данных препаратов убедительно доказало их благоприятное воздействие на функцию ЛЖ, улучшение выживания больных ХСН, а также способность облегчить клинические проявления болезни. В соответствии с современными рекомендациями по лечению ХСН  $\beta$ -АБ назначают пациентам с ФВ ЛЖ 40% при тяжелой и средней тяжести ХСН (II–IV ФК NYHA), в комбинации с иАПФ и/или АРА II.  $\beta$ -АБ используют после стабилизации клинических симптомов. Сегодня  $\beta$ -АБ заняли ведущие позиции в ряду основных фармакотерапевтических препаратов, которые применяют для лечения больных ХСН.

Применение антагонистов альдостерона для лечения ХСН позволяет оказать дополнительное воздействие на РАС и тканевые эффекты альдостерона, угнетение которых имеет прямое отношение к блокированию механизмов прогрессирования ХСН. Избыток альдостерона приводит к ряду нежелательных последствий, таких как увеличение сродства рецепторов ангиотензина I к ангиотензину II, активности АПФ, синтеза коллагена фибробластами, продукции свободных радикалов, снижение синтеза оксида азота. Исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), в котором приняли участие 1600 пациентов с ХСН III-IV ФК NYHA, показало снижение смертности на 30% у больных, получавших спиронолактон в дозе 25-50 мг/сутки [158, 227]. В другом исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) изучался селективный антагонист альдостероновых рецепторов эплеренон у пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка и ХСН. В исследование было включено более 6000 больных. Эплеренон при добавлении к стандартной терапии достоверно снижал общую смертность на 15%, преимущественно за счет замедления раннего электрического и структурного ремоделирования ЛЖ, а также смертность и частоту госпитализаций от сердечно-сосудистых причин [125]. Интерес представляет и тот факт, что данный препарат, применяемый в дозе 25 мг/сут. в течение 30 дней от рандомизации после острого ИМ, приводил к уменьшению общей смертности на 31%, а сердечно-сосудистой – на 32 %. По мнению исследователей, эплеренон должен назначаться всем больным с перенесенным ИМ сразу после достижения стабилизации гемодинамики, а также пациентам с систолической ХСН III-IVФК и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и его прием должен осуществляться длительное время [164].

Улучшение клинического состояния, качества жизни и прогноза у больных ХСН в клинических исследованиях отмечено при назначении ингибитора I<sub>Г</sub>-каналов ивабрадина. В исследовании SHIFT продемонстрировано снижение риска развития осложнений, связанных с ХСН, в случае применения этого препарата дополнительно к стандартной терапии у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ [101]. Использование ивабрадина привело к достоверному

уменьшению риска развития смертности в результате осложнений ССЗ и госпитализаций по поводу ХСН. Данные, полученные в исследовании SHIFT, послужили основанием для включения ивабрадина в Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН [65].

Дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин и фелодипин) не влияют на прогноз больных ХСН. Эти препараты могут быть назначены на фоне основной терапии ХСН для дополнительного контроля АД, давления в лёгочной артерии и клапанной регургитации (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B) [65]. Так, благоприятное влияние на частоту исходов и прогноз у пациентов с АГ и ИБС было доказано для амлодипина. В крупных клинических исследованиях подтвержден антиатеросклеротический эффект у больных с коронарным и каротидным атеросклерозом. В исследованиях PRAISE-1 (1996 г.) и PRAISE-2 (2001 г.) была подтверждена безопасность амлодипина в лечении ХСН. Однако наиболее выраженное снижение риска неблагоприятных сердечно – сосудистых исходов наблюдалось в подгруппе пациентов с неишемическим генезом ХСН (дилатационной кардиопатией) [212].

В дополнение к основным средствам лечения декомпенсации ХСН всем больным с ФВ <35% рекомендуется применение эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор в дозе 1 г/сут.). Эффективность и влияние на прогноз пациентов с ХСН омакора изучалось в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF. Было достигнуто достоверное снижение риска общей смерти больных ХСН на 9 % и количества госпитализаций на 8%. При этом количество побочных эффектов в группе лечения омакором оказалось меньше, чем при приеме плацебо [196].

К вспомогательным средствам лечения ХСН (уровень доказанности C) относятся препараты, влияние которых на течение и прогноз ХСН не доказано или недостаточно изучено. При определенных клинических ситуациях используются в комплексной терапии ХСН вазодилататоры, блокаторы медленных кальциевых каналов. Препаратом выбора для лечения нарушений

ритма при ХСН является амиодарон. Антиагреганты применяют в качестве вторичной профилактики ИМ у пациентов с ХСН, препаратом выбора является клопидогрель в дозе 75 мг/сут [222]. Негликозидные инотропные средства можно использовать лишь в виде коротких курсов терапии у больных с критической декомпенсацией и артериальной гипотензией, когда использование основных средств лечения ХСН неэффективно или невозможно.

### **1.3. Клеточная терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях**

Исследования показали, что использование фармакологических препаратов, как и большинство хирургических методов коррекции коронарного кровотока, не позволяют достичь значимого и длительного улучшения состояния пациента при наличии больших постинфарктных зон [2, 3, 9, 18, 47, 52, 110, 195].

Повреждение сердечной мышцы при остром ИМ приводит к ремоделированию полости ЛЖ и структурно-морфологическим изменениям в зоне повреждения, что, в свою очередь, способствует ухудшению сократительной способности миокарда и развитию СН [1, 23, 95, 231, 235]. Единственно эффективным методом лечения в этих случаях является пересадка сердца, которая из-за дефицита донорских органов и в силу юридических проблем доступна лишь немногим. В связи с этим возникает потребность в поиске методов, позволяющих повысить клиническую эффективность лечения ССЗ. Современная медикаментозная терапия и хирургическое лечение ИБС не всегда позволяют достичь значимых успехов в лечении ХСН. Внимание мировой медицинской общественности направлено на возможность применения альтернативных методов лечения, в частности, клеточной терапии, в том числе, с использованием мезенхимальных стволовых клеток.

Развитие фундаментальных разделов клеточной и молекулярной биологии открывает новые возможности в лечении заболеваний внутренних органов, в том числе и заболеваний сердца и сосудов. Наряду с химическими способами коррекции метаболизма в поврежденных клетках, открываются перспективы перейти к использованию биологических способов [29, 32, 33, 36, 56, 61, 126, 129,

143, 176]. В последнее десятилетие бурно развивается область генной и клеточной терапии заболеваний в направлении использования естественных механизмов восстановления тканей и органов. Важнейшей задачей регенеративной медицины является разработка методов восстановления кровоснабжения поврежденных тканей, без которого полноценная регенерация невозможна [79, 93, 178, 189].

К исследованию стволовых клеток и клеточной терапии последнее время прикован пристальный интерес, ни одна область науки не вызывала такой научной полемики. Использование стволовых клеток для восстановления функции сердечной мышцы в последние годы считают перспективным направлением лечения. Применение клеточных технологий в кардиологии активно изучается уже на протяжении 10-15 лет [84, 98, 99, 103, 115, 135, 166, 180]. Рабочей группой Европейского общества кардиологов выделены основные проблемы в использовании стволовых клеток по регенерации пораженных участков сердца: определение типа клеток, использование которых наиболее целесообразно для восстановления сердечной функции, организация исследований и их финансирования, определение методик адекватной оценки полученных результатов [22, 78, 107, 108, 134, 173, 216]. Регенераторные возможности миокарда практически не в состоянии самостоятельно восстановить мышечную массу, потерянную в результате инфаркта или ишемии. Необратимые повреждения в кардиомиоцитах возникают уже через 10 минут аноксии, а через 30-60 минут ишемии формируется зона некроза, даже если будет восстановлен коронарный кровоток [37, 243]. Ранее считалось, что сердце, как и головной мозг, относятся к постмитотическим органам, не способным к дальнейшей регенерации, и кардиомиоциты являются конечной точкой дифференцировки. Частичное восстановление миокарда после его повреждения, как считалось, происходит за счет гипертрофии, что и приводит к увеличению массы миокарда [182, 190]. В таком случае, если кардиомиоциты способны к митотической активности, то они функционируют всю свою жизнь и замена поврежденных клеток осуществляется за счет гипертрофии, но этот процесс не может быть

бесконечным. Американскими исследователями было доказано, что кардиомиоциты взрослого человека могут делиться [174, 221]. Этот процесс усиливается в условиях патологии, например пролиферация кардиомиоцитов в периинфарктной зоне увеличивается в 57 раз в сравнении с сердцем здорового человека. Поскольку специфической клеточной популяции, ответственной за восстановление миокарда, в самом сердце обнаружить не удавалось, было высказано предположение о роли циркулирующих в крови предшественников. В ряде исследований было доказано увеличение количества стволовых клеток в миокарде при патологии сердца (инфаркте миокарда, аортальном стенозе, дилатационной кардиомиопатии) [8, 31, 39, 48, 249]. Поражение вызывает естественную мобилизацию циркулирующих моноклеаров CD 34+ и уровня факторов роста, достигающие пикового значения к 7 суткам [209, 229].

Стволовые клетки (СК) - это популяция недифференцированных клеток, способных к дифференцировке и достаточно длительному самообновлению. При соответствующих условиях СК способны дифференцироваться в сердечные миоциты и эндотелиальные клетки. Кроме того, они имеют свойство стимулировать ангиогенез, что обуславливает их применение в кардиологии. Сейчас детально изучены молекулярные механизмы взаимодействия эндотелиальных и гладкомышечных клеток. В ответ на стимуляцию эндотелиальные клетки индуцируют формирование и развитие эндотелиального канала. Ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов является одним из двух путей неоваскуляризации у человека в постнатальном периоде. Этот физиологический процесс имеет место при эмбриональном развитии, менструальном цикле и при заживлении ран, а также играет определённую роль в таких патофизиологических процессах как рост опухоли, ревматоидный артрит, диабет и ССЗ. Большинство известных в настоящее время факторов, влияющих на ангиогенез, стимулируют пролиферацию и миграцию клеток в сосудистой стенке и тормозят апоптоз. Ведущая роль отводится оксиду азота, сосудистому

эндотелиальному фактору (vascular endothelial cell growth factor – VEGF), фактору роста фибробластов (platelet-derived growth factor – PDGF), индуцируемому гипоксией фактору 1 (hypoxia-inducible factor 1 – HIF-1). Ангиогенез и артериогенез (увеличение перфузии тканей за счет превращения уже существующих мелких артериол в крупные сосуды) в основном обеспечиваются пролиферацией местных эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Исследования показали, что значительную роль в процессах неоваскуляризации играют прогениторные клетки костного мозга КМ, мигрирующие в ишемизированные ткани. Многие субпопуляции СК КМ могут быть источниками факторов роста, играющими ведущую роль в инициации и регуляции ангиогенеза [57, 60, 133, 144, 159, 210].

В использовании клеточных технологий в клинической практике важным является мобилизация СК, их «хоуминг» в очаг повреждения и дифференцировки в функциональные клетки пораженной ткани.

«Хоуминг» – эффектом называют способность СК, вводимых в кровоток, мигрировать и локализоваться в зоне ишемии миокарда без участия экзогенных индуцирующих факторов. Предположительно, такая миграция происходит вследствие выделения поврежденной тканью внутренних биологически активных веществ, вероятнее всего, воспалительных цитокинов. СК под действием этих веществ перемещаются по кровотоку к месту повреждения и начинают восстановительный процесс, препятствуя апоптозу собственных кардиомиоцитов, стимулируя гибернирующий миокард и дифференцируясь в кардиомиоциты [38, 64, 66, 232].

Выделять СК можно посредством забора костного мозга пациента путем стерильной пункции или трепанобиопсии [110].

Большинству критериев, которыми должны обладать клетки, используемые в заместительной терапии ССЗ, соответствуют мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Данный вид клеток участвует в процессе гемопоэза путем синтеза

различных цитокинов, факторов роста, интегринов и молекул адгезии. МСК способны также дифференцироваться в различные тканевые ростки, т.е. являются мультипотентными клетками [21, 49, 54, 81, 193]. МСК являются клетками CD34– и CD45–. Другими поверхностными маркерами МСК считаются CD29+, CD44+, CD71+, CD90+, CD106+, CD120a+, CD124+, SH2+, SH3+ и SH4+ [30, 83, 85]. МСК способны дифференцироваться в кардиомиоциты, содержать сократительные структуры; отсутствуют реакции "трансплантант против хозяина" даже при применении аллогенного субстрата. МСК легко выделяются из костного мозга, отработана методика культивирования с использованием 5-азотицидина, также существует возможность криохранения. Исследователи отмечают также способность пересаженных клеток к репарации поврежденного участка (замещение соединительной ткани и формирование полноценной биомеханической архитектоники сердечной ткани) [181, 191, 201, 202, 207, 230].

Эффект клеточной кардиомиопластики зависит не только от вида клеточного трансплантата, сроков введения, но и от пути введения. При ишемическом повреждении сердца существует несколько путей доставки клеточного трансплантата. Для введения культуры клеток в настоящее время используют интравенозные [45, 70, 232], интракоронарные [24, 167], трансмиокардиальные, трансэпикардиальные инъекции [104, 150, 175, 217], катетерные трансэндокардиальные инъекции [24, 75, 177, 187, 188, 233, 242] и трансвенозное введение в коронарные вены [76, 105].

Внутривенное введение СК – наиболее простой и безопасный метод введения, однако не позволяющий создать большую концентрацию клеток в коронарных сосудах. Исследования, проведенные к настоящему времени, не дали ответа на вопрос сколько времени необходимо для миграции клеток к месту повреждения при данном способе введения, какое количество клеток выживет и сохранит способность к дифференцировке и какое количество клеток благодаря «хоуминг» - эффекту достигнет области ишемизированного миокарда [45, 38, 64].

На данный момент не разработаны унифицированные стандарты лечения больных ИБС и ХСН с применением клеточных технологий. Кроме того,

результаты первых клинических исследований в этой области весьма противоречивы. Возможность улучшения перфузии сердечной мышцы и ее систолической функции с помощью трансплантации СК костного мозга у больных ИМ была продемонстрирована в ряде исследований, таких как REVIVAL -2, FIRSTLINE – AMI, MAGIC, ASTAMI, STEMI, BOOST, REPAIR – AMI, TOPCARE – CHD, POSEIDON, FOCUS-CCTRN.

Таким образом, использование СК при ИБС и ХСН требует дальнейшего изучения. В будущих исследованиях планируется сосредоточить усилия на решении таких вопросов, как: изучение и разъяснение механизмов действия СК; выделение оптимальных популяций СК; определение оптимальных путей введения СК для лечения отдельных нозологических единиц; определение оптимальной дозы и периодичности терапии клетками; оценка пораженности и продолжительности действия трансплантированных клеток; разработка методов увеличения концентрации СК в месте поражения. Эти и другие вопросы должны решить исследователи в ближайшее время. Совершенствование методики клеточной терапии дает надежду на решение многих вопросов в лечении кардиологических больных.

## РАЗДЕЛ 2

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Исследование было клиническим, сравнительным, в параллельных группах, продолжительностью 6 месяцев, проводилось в соответствии с поставленной целью и задачами. Обследование больных осуществлялось в стационарных условиях в Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, который является клинической базой кафедры общей практики, семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького, в отделениях кардиохирургии, трансплантации костного мозга и реабилитации.

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Комиссии по вопросам биоэтики ГУ «ИНВХ им. В. К. Гусака НАМН Украины» (протокол № 1 от 02.06.2008 г).

##### I этап

На I этапе проводилось скрининговое обследование больных ХСН, с целью выявления пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Было обследовано 118 больных.

Наличие ИБС подтверждалось данными инструментальных исследований (ЭКГ, Эхо-КГ, 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), Европейского общества кардиологов (J. V. McMurray, 2008) и ассоциации кардиологов Украины (Воронков Л.Г., 2011).

Вся полученная информация заносилась в индивидуальную регистрационную форму пациента.

Критериями включения в исследование были следующие:

- ХСН IIА-IIБ ст. (по классификации Василенко – Стражеско, 1935), III ФК (по классификации NYHA, 1994) у пациентов с ИБС;
- возраст от 42 до 75 лет;
- наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе (более 6 месяцев назад);
- добровольное подписание «Информированного согласия» на участие в исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, добровольно подписали «Информированное согласие», в котором были изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Пациентам предоставлялась полная информация о его заболевании, личном состоянии и возможных осложнениях.

Из исследования исключались пациенты, имеющие:

- ХСН I, II и IV ФК у больных ИБС;
- ХСН другой этиологии;
- гемодинамически значимые пороки сердца;
- тяжелые сопутствующие заболевания органов ЖКТ, почек, эндокринных органов, крови, онкологические заболевания;
- алкоголизм и наркотическую зависимость;
- отказавшиеся от участия в исследовании по разным причинам.

Таким образом, по разным причинам из исследования было исключено 58 пациентов, что составило 49,1 (%). Причины исключения из исследования представлены в таблице 2.1.

*Таблица 2.1*

**Сопутствующая патология и причины исключения больных из исследования**

Причины исключения	Частота абс.	%
ХСН I, II и IV ФК при ИБС	19	16,1
ХСН другой этиологии	7	5,9
Тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек	7	5,9

Продолжение таблицы 2.1

Гемодинамически значимые пороки сердца	5	4,2
Сопутствующие заболевания ЖКТ в активной фазе	8	6,7
Онкологические заболевания (состояния после оперативного вмешательства)	3	2,5
Наркотическая или алкогольная зависимость	3	2,5
Отказ от участия в исследовании по разным причинам	6	5,1
Всего	58	49,1

II этап

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.

Методом рандомизации пациенты были распределены в две группы (таблица 2.2).

Таблица 2.2

**Распределение больных по группам в соответствии с возрастом и полом**

Группы пациент ов	Показатели						
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Минималь- ный возраст, лет	Максималь- ный 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

Распределение больных, принявших участие во II этапе исследования, по полу и возрасту представлено в таблице 2.2. Статистически значимых различий между группами ни по полу ( $p=0$ ), ни по возрасту ( $p=0,21$ ) выявлено не было. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

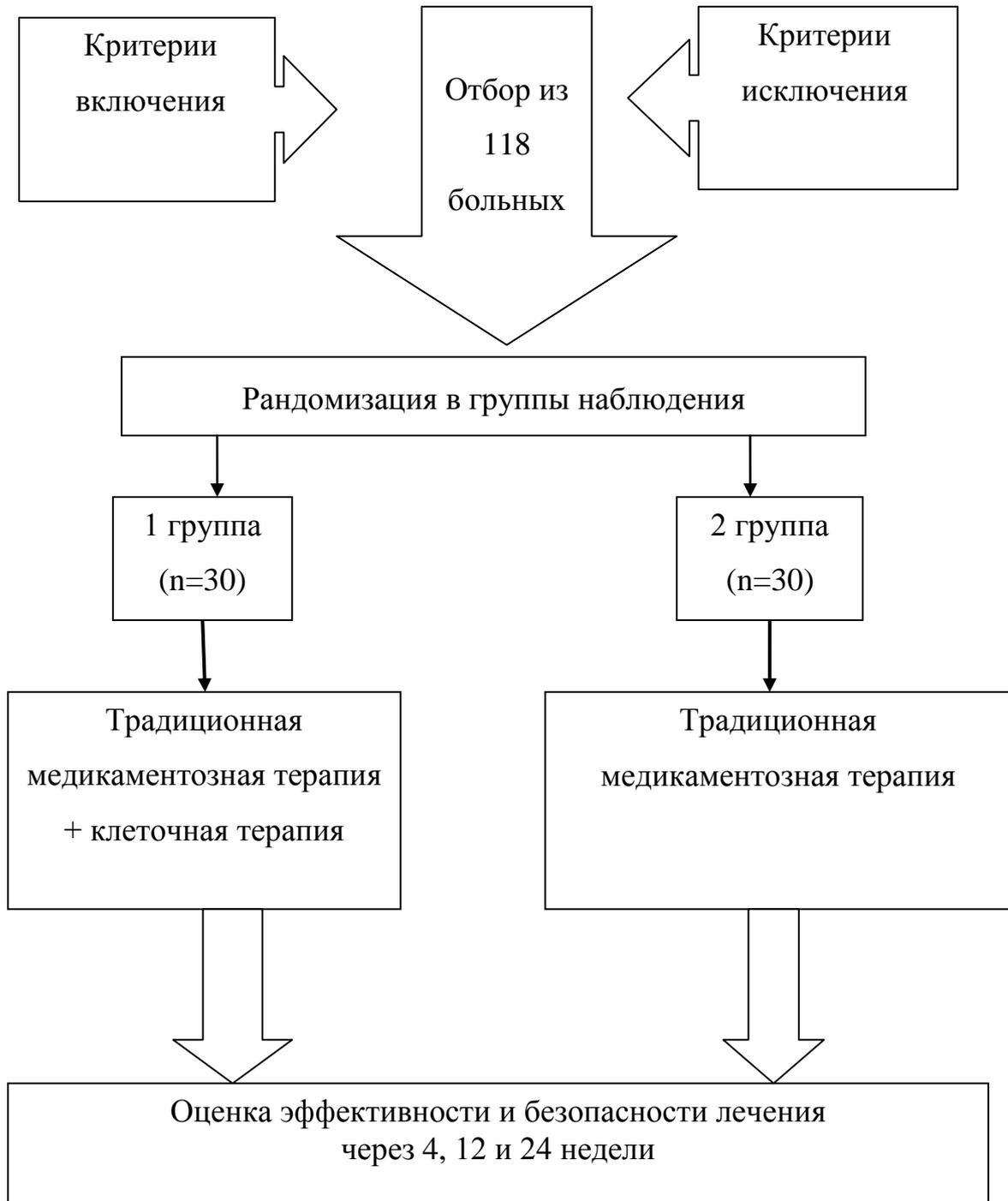


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Основные показатели гемодинамики больных до начала лечения представлены в таблице 2.3. Показатели сАД и дАД находятся в диапазоне цифр нормального АД. Показатели ЧД и ЧСС не превышали верхней границы возрастной нормы. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2.3

**Витальные показатели больных ИБС с ХСН до начала лечения,  $\bar{X} \pm m$**

1 группа, n=30	2 группа, n=30
сАД (мм рт. ст.)	
127,8±3,1	130,3±2,2
дАД (мм рт. ст.)	
79,8±1,4	79,7±1,2
ЧД (дых./мин.)	
19±1,4	19±1,01
ЧСС(уд./ мин.)	
79,3±1,9	77,3±1,9

Представленные в таблице 2.4 антропометрические показатели свидетельствуют о том, что до начала лечения показатели ИМТ у пациентов обеих групп составляли 26,4±0,5 и 27,4±0,4 соответственно.

Таблица 2.4

**Антропометрические показатели больных ИБС с ХСН до начала лечения,  $\bar{X} \pm m$**

1 группа, n=30	2 группа, n=30
Рост (см)	
176,7±1,2	176,1±1,0
Вес (кг)	

Продолжение таблицы 2.4

82,3±1,5	84,9±1,3
ИМТ(кг/кв.м)	
26,4±0,5	27,4±0,4

Статистически значимых различий антропометрических показателей у пациентов обеих групп до начала лечения не выявлено ( $p>0,05$  по критерию Крускала – Уоллиса).

Результаты других методов инструментальных исследования представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

### Исходные показатели состояния больных ИБС с ХСН

Показатель	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
КСО, мл	164,1±14,0	143,6±8,0	0,21
УО, мл	85,7±5,4	82,2±3,8	0,61
ФВ, %	35,2±2,5	37,6±1,2	0,38
6 мин.тест-ходьба, м	278±21	282±20	0,89
Тредмил-тест, м	262±26	276±25	0,71
Миннес.опрос., балл	54,9±2,4	56,1±2,1	0,71
Вольтажная характеристика миокарда ЛЖ, мВ	7,2±1,4	7,1±1,5	0,97

До начала лечения всем пациентам выполнялись коронароангиография (КАГ), электрофизиологическое картирование и навигационная система NOGA XR.

По данным КАГ атеросклеротическое поражение коронарных артерий было выявлено у всех больных 1-ой и 2-ой групп. Поражение передней межжелудочковой ветви ЛКА наблюдалось у 88,8 % больных 1-ой группы и у 89,6 % - во 2-ой группе; поражение диагональной ветви (ДВ) составляло 53,4 и 55,6 % соответственно. Правая коронарная артерия (ПКА) имела стенозы более 50% у 78,4% в 1-ой группе и у 75,6% во 2-ой группе, поражение огибающей ветви (ОВ) выявлено у 33,2 и 33,6 % у пациентов 1-ой и 2-ой групп соответственно.

Была выполнена оценка показателей обмена липидов у пациентов обеих групп. Все параметры оценивались в начале лечения, в конце 12 и 24 недель наблюдения.

Таблица 2.6

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

1 группа, n=30	2 группа, n=30
ОХ, ммоль/л	
5,06±1,31	5,38±0,92
ТГ, ммоль/л	
1,91±0,92	1,96±0,91
ЛПВП, ммоль/л	
1,0±0,19	0,99±1,12
ЛПНП, ммоль/л	
2,84±0,91	3,03±0,6
ЛПОНП, ммоль/л	
0,87±0,21	0,89±0,19
ИА	
4,24±1,4	4,47±0,97

Оценка лабораторных маркеров ХСН проводилась всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Оценивались такие показатели как уровень мозгового натрийуретического пептида, лактат плазмы крови.

Таблица 2.8.

### Динамика показателя МНУП в группах исследования

Время исследования	Среднее значение показателя МНУП, пкг/мл $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	407±35	408±30	0,95
Через 12 недель	311±26*	453±34*	0,002
Через 24 недели	322±44*	486±35*	<0,001

\* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

Таблица 2.9.

### Динамика показателя лактата сыворотки крови в группах исследования

Время исследования	Среднее значение показателя лактата сыворотки крови, ммоль/л, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	5,08±0,26	4,52±0,25	0,12
Через 12 недель	4,37±0,28*	4,8±0,25*	0,18
Через 24 недели	4,86±0,25	5,03±0,25*	0,63

\* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

Оценка качества жизни пациентов обеих групп проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной

недостаточностью» (MLHFQ), который является специфичным для данного заболевания. Оценка качества жизни пациентов проводилась перед началом лечения и спустя 4, 12 и 24 недели наблюдения.

Безопасность лечения контролировалась по показателям клинических анализов крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, СОЭ) и мочи, а также биохимических анализов крови (общий белок, глюкоза, билирубин, трансаминазы (АлАТ, АсАТ), мочевины, креатинина, электролиты - калий, натрий, кальций; состояние свертывающей системы крови).

*Таблица 2.10*

**Гематологические и биохимические показатели крови у больных, включенных в исследование, на момент госпитализации (M ± m)**

Показатели	1 группа, n=30	2 группа, n=30
Эритроциты, г/л	4,12±1,32	4,23±0,097
Гемоглобин, г/л	129±2,45	132±1,44
Лейкоциты, г/л	5,98±0,87	4,93±1,24
СОЭ, мм/час	5,71±1,19	5,65±1,18
Креатинин, ммоль/л	0,079±0,016	0,078±1,13
Билирубин общ, мкмоль/л	18,5±2,71	18,43±2,42
АСТ, Е/л	0,30±0,09	0,29±0,087
АЛТ, Е/л	0,26±0,07	0,25±0,08
Калий, ммоль/л	4,42±0,40	4,37±0,42
Натрий, ммоль/л	141,6±2,31	140,8±2,28

Пациенты, принявшие участие во II этапе исследования получали традиционную медикаментозную терапию (в соответствии со стандартами лечения ХСН и ИБС), включающую:

- ИАПФ (эналаприл),
- сердечные гликозиды (дигоксин),
- диуретики (фуросемид, гипотиазид),
- бета-адреноблокаторы (бисопролол),
- антагонисты альдостерона (верошпирон),
- нитраты (нитросорбид).

С целью устранения нарушений липидного обмена пациенты обеих групп получали аторвастатин в дозе 20-40 мг/сут. Все пациенты получали антиагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг/сут. или клопидогрель в дозе 75 мг/сут.) в соответствии со стандартами лечения.

Пациентам 1-ой группы дополнительно к традиционной терапии назначалось лечение аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками (аутоМСК) костного мозга. Забор клеток костного мозга осуществлялся в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики.



Рисунок 2.2 - Пункция задне-верхней ости подвздошной кости

После выполнения местной анестезии 0,5 % р-ром новокаина (рисунок 2.2) иглой для стеральной пункции осуществлялся забор костного мозга через задне-верхнюю ость крыла подвздошной кости (рисунок 2.3). Аспирация костного мозга (КМ) 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).

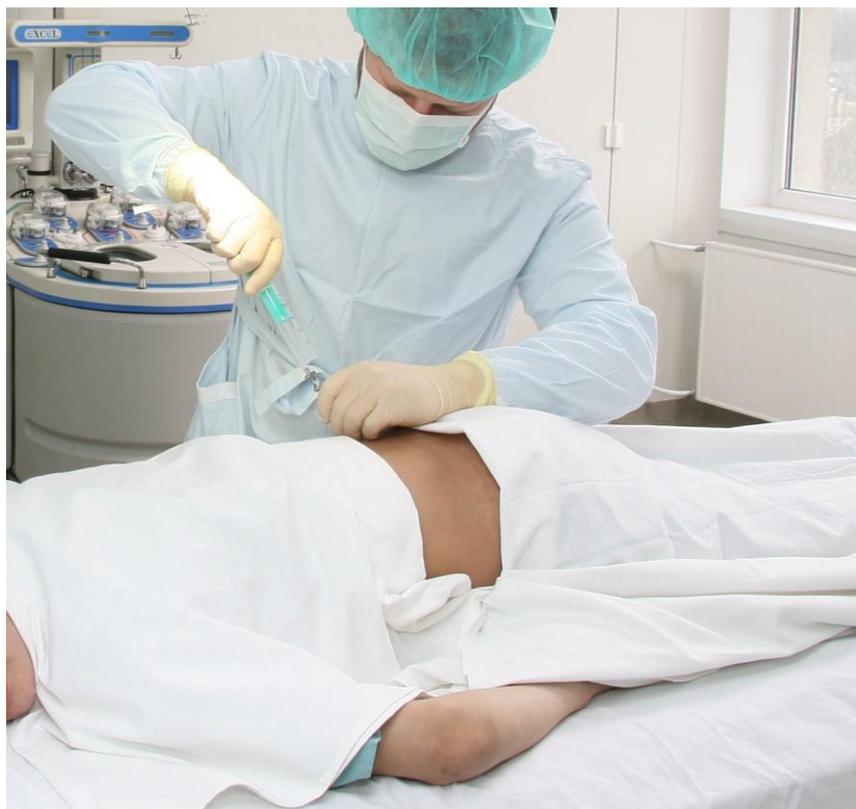


Рисунок 2.3 - Аспирация костного мозга

АутоМСК костного мозга получали по стандартной методике в лаборатории клеточного и тканевого культивирования ИНВХ. Шприцы, используемые для эксплантации КМ, предварительно промывали рабочим раствором гепарина. Аспират КМ смешивали с раствором Хенкса («БиолоТ», Россия) в пропорции 1:1 и центрифугировали в течение 30 мин. при 447 g. Полученную в надосадке суспензию клеток КМ засекали в культуральные флаконы площадью 75 кв. см («Corning-Costar», США) по 15 мл. Культивирование МСК 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 CO<sub>2</sub>-инкубаторе («Jouan», Франция) при 37°C и 5% атмосфере CO<sub>2</sub>. смену среды проводили каждые 3-4 дня культивирования. Культуры достигали первичного монослоя на 8-14 день культивирования. Пассажи, 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 CO<sub>2</sub>-инкубаторе при тех же условиях. В результате данных манипуляций получали некомитированную культуру МСК. Выделенные клетки при маркерровке антителами («BD Biosciences Pharmingen», США) имели фенотип CD105<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>, CD90<sup>+</sup> (> 95 % позитивных) и CD45<sup>-</sup>, CD34<sup>-</sup> (< 2 % позитивных).

Трансплантацию полученной культуры клеточностью 50 млн. осуществляли путем внутривенной инфузии пациентам 1-ой группы. 2-ую группу составили 30 больных, принимавших только традиционную медикаментозную терапию ХСН.

Наблюдение и лечение проводилось в течение 24 недель. Оценка состояния пациентов осуществлялась на 12 и 24 неделях.

## 2.2. Методы исследования

В процессе проведения исследования использовались следующие методы (рисунок 2.4): общеклинические (опрос, осмотр, определение антропометрических показателей, частота дыханий, частота сердечных сокращений, измерение артериального давления, 6 минутный тест-ходьба, оценка качества жизни); лабораторные (клинические анализы крови и мочи, глюкоза плазмы крови натощак, билирубин, показатели липидного обмена, креатинин, мочевины, электролиты крови, показатели состояния САС и РАС, биологические маркеры ХСН); инструментальные (ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, тредмил - тест (Brace protocol), рентгенография органов грудной полости,

коронаро-вентрикулография, электромеханическое картирование навигационной системой NOGA XP).

Артериальное давление измеряли непрямым аускультативным методом при помощи ртутного сфигмоманометра BD 2100 (BREMED, Италия) по методу Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерения производились троекратно с интервалом 2-3 мин., регистрировали среднее значение трех измерений.

Частота сердечных сокращение определялась электрокардиографически, УО оценивался при помощи Эхо-КГ, МОК рассчитывался по стандартной методике:

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС},$$

где УО – ударный объем;

ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту.

Антропометрические показатели (рост, вес) оценивались в начале лечения и в конце 12 недели. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{М}}{\text{Н}^2}, \quad (2.4)$$

где М – масса тела, кг;

Н – рост, м.

При помощи 6 – минутного теста – ходьбы оценивали толерантность к физической нагрузке и клинически определяли ФК ХСН [131]. Условия проведения пробы: коридор, размеченный с интервалом 1 метр (отделение кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака), часы с секундной стрелкой. После измерения исходных ЧСС, АД и регистрации ЭКГ пациенту предлагается в течение 6 минут ходить по коридору. Темп ходьбы пациент выбирает самостоятельно с таким расчетом, чтобы после окончания теста он не мог бы продолжать ходьбу без одышки, мышечной утомляемости или тяжести в ногах. При возникновении усталости, одышки больной продолжает ходьбу в более медленном темпе или останавливается для отдыха. При остановке, время, затраченное на отдых, включается 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.



Рисунок 2.4 - Методы исследования

Рентгенография органов грудной полости проводилась с целью подтверждения диагноза ХСН (определение кардиоторакального индекса, выявления признаков венозного застоя в легких, плеврального выпота), а также выявление патологии, соответствующей критериям исключения из исследования.

Всем пациентам выполнялась ЭКГ в 12 отведениях на аппарате ЮКАРД-100 (Украина). Запись ЭКГ проводили по общепринятой методике. При анализе ЭКГ определяли: сердечный ритм, положение ЭОС, продолжительность зубца Р, интервала PQ, оценивали наличие патологического зубца Q, морфологию и продолжительность QRS - комплекса и интервала ST, гипертрофию левого желудочка (признаки гипертрофии левых отделов сердца оценивали по критерию Соколова-Лайона). Оценивали продолжительность интервала QT, состояние AV-и внутрижелудочковой проводимости [122].

Суточное мониторирование 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 проводилась расшифровка 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; уровень колебаний сегмента ST-T относительно изоэлектрической линии; наличие эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий или других суправентрикулярных тахикардий; желудочковые нарушения ритма; нарушения проводимости [12, 90, 100, 121].

Эхо-КГ исследование выполнялось на аппарате «SSA-660» (Toshiba, Япония). В стандартных позициях определяли размеры и объемы полости ЛЖ в систолу и диастолу. Оценку фракции выброса миокарда ЛЖ осуществляли методом mod. Simpson в апикальной 4-х камерной проекции. Измеряли также конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл) и конечный систолический

объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл) по методике mod. Simpson, проводили расчет индексов КДО ЛЖ (ИКДО ЛЖ, мл/ м) и КСО ЛЖ (ИКСО ЛШЖ мл / м). 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 (ИПЛС) 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 - модальном 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 и состояние коронарного русла по данным КВГ, выполняли на фоне полной антиангинальной терапии утром. Проводилась оценка толерантности к физической нагрузке, оценивали продолжительность и наличие ЭКГ критериев ишемии. Использовали щадящий протокол по Кудряшову в связи с высоким функциональным классом стенокардии и выраженностью ХСН у участников исследования [4].

Всем пациентам выполняли селективную коронароангиографию 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. Jadcins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по S. Seldinger. Применяли контрастное средство «Омнипак». При анализе коронарограмм оценивались локализация 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 [15].

Всем больным, принявшим участие в исследовании, исходно и в конце 24 недели периода наблюдения проводилось электроанатомическое картирование сердца навигационной системой NOGA XP (рисунок 2.5) через бедренную артерию посредством 7-Fr NOGA Star катетера («Biosense-Webster»). Данная кардионавигационная система предназначена для внутрисердечной навигации, топографирования и анализа полученной информации, что позволяет создавать трехмерные электромеханические карты сердца, анализируя данные, полученные в результате интракардиального картирования, отражающие механическую, динамическую и электрическую активность картируемых зон. Сопоставление полученных результатов позволяет выявить зоны гибернирующего миокарда и ишемического повреждения [147].



Рисунок 2.5 - Навигационная система NOGA XP

Построение электроанатомического 3D-изображения ЛЖ являлось результатом картирования эндокардиальной поверхности электродом системы Nogastar (рисунок 2.6). Катетер данного типа позволяет выполнять как диагностику, так и лечение. Регистрируемая катетером электрограмма, полученная при его перемещении по ткани миокарда, выводится на монитор электрофизиологического комплекса и записывается системой NOGA.

Изображение анализировалось по вольтажной карте, которая отражает характеристику различных зон ЛЖ, полученную путем кодирования, в цветовой гамме от красного цвета (вольтаж менее 5 мВ) к фиолетовому (вольтаж более 7 мВ). Зона красного цвета соответствует постинфарктному рубцу, переходная зона (желтый, зеленый, синий цвет; вольтаж от 5 до 7 мВ) – зона ишемического повреждения, фиолетовая зона – здоровый миокард.

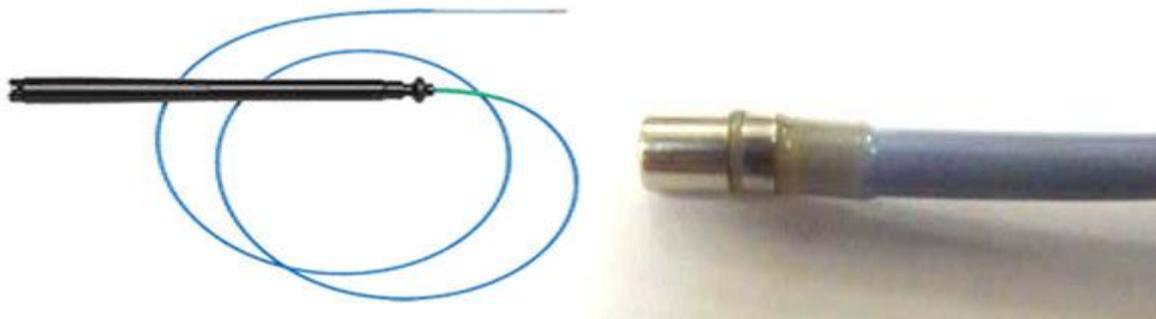


Рисунок 2.6 - Катетер системы Nogastar, наконечник катетера для картирования

Среднее количество точек используемых для построения 3D модели эндокардиальной поверхности левого желудочка составляет  $112 \pm 18$  точек. Сопоставление вольтажной карты и карты сократимости миокарда ЛЖ позволяет определить зону гибернирующего миокарда.

Оценка качества жизни пациентов обеих групп проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), который является специфичным для данного заболевания [71, 74]. 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 и спустя 4, 12 и 24 недели наблюдения.

Для оценки состояния обмена липидов определялся уровень ОХС в сыворотке крови по методу Илька, основанному на реакции Либерманна-Бурхардта. Уровень ТГ и ЛПВП определялся методом Бурштейна, рассчитывались показатели ЛПНП и ЛПОНП. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле:

$$ИА = \frac{ОХС - ЛПВП}{ЛПВП}, \text{ где } (2.6)$$

ОХС – общий холестерин;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Оценка показателей липидного обмена в обеих группах проводилась исходно, а также на 12 и 24 неделе наблюдения.

Состояние активности САС и РАС изучалось у пациентов обеих групп по показателям суточной экскреции НА с мочой путем колоночной хроматографии на окиси алюминия. Суточная экскреция НА с мочой у здоровых людей находится в диапазоне 47,3-591,0 нмоль/сут. Уровень экскреции НА с мочой определялся исходно, а также на 12 и 24 неделях лечения.

Функциональное состояние РАС оценивалось по уровню АРП при помощи набора «Immunotech angiotensin I RIA kit» (Чехия). Исследование основано на методе радиоиммуноанализа ангиотензина I. Оценка АРП осуществлялась при помощи количественного определения ангиотензина I в плазме крови. В норме ожидаемый диапазон значений 1,9 – 6,0 (нг/мл)/час. АРП определялась исходно, а также на 12 и 24 неделях лечения.

Оценка лабораторных маркеров ХСН проводилась всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Оценивались такие показатели как уровень МНУП, лактат плазмы крови. Определение МНУП проводилось электрохемолуминисцентным методом на аппарате Elecses 2010. Уровень лактата

определяли на биохимическом анализаторе калориметрическим методом на аппарате «COBAS INTEGRA 400 plus».

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, АсАТ, АлАТ, электролиты крови (калий, натрий, кальций), мочевины, креатинин. Изучалось состояние свертывающей системы крови. Количественное определение эритроцитов и лейкоцитов осуществлялось традиционным методом при помощи камеры Горяева, СОЭ определялось по Панченкову. Исследование биохимических показателей осуществляли на аппарате «COBAS INTEGRA 400 plus» фирмы Roche энзиматическим и калориметрическим методами.

Все показатели определялись исходно, а также на 4, 12 и 24 неделях наблюдения.

### **2.3. Статистические методы исследования**

Для анализа результатов исследования применялись методы биостатистики. В работе приведены значения среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) и ошибки среднего ( $m$ ) определяемых показателей. В отношении количественных признаков рассчитывалась частота их проявлений (%) и ее стандартная ошибка ( $m\%$ ), кроме того приводится 95% вероятный интервал частоты (ВИ). Для определения влияния метода лечения на показатели, характеризующие состояние больного был использован 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 использован критерий  $\chi^2$ . 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 [35, 43, 77, 123].

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 (2) кростабуляцией и вероятность статистических показателей (p) [28, 44, 58, 59, 63, 72, 97].

### РАЗДЕЛ 3

## **ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ И ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ВНУТРИВЕННУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

### **3.1. Оценка систолической функции левого желудочка и динамики размеров камер сердца на фоне традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга**

В настоящей главе представлен анализ изменения основных Эхо-КГ показателей, характеризующих параметры гемодинамики у больных ИБС с ХСН под влиянием традиционной медикаментозной терапии (иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды и другие препараты в соответствии со стандартами лечения), а также терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга. Приведена динамика УО ЛЖ, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, ИКСО ЛЖ в 1-ой и 2-ой группах.

Динамика показателя КСО ЛЖ представлена в таблице 3.1. До начала лечения показатели КСО ЛЖ в обеих группах достоверных различий не имели ( $p>0,05$ ). В 1-ой группе к концу 12-той недели наблюдения КСО ЛЖ уменьшился на 3,6% с 164,1 мл до 158,1 мл, а концу 24 недели наблюдения составил 157,8 мл, что на 3,8% меньше исходного показателя. Статистический анализ не выявил линейного тренда изменения показателя КСО ЛЖ ( $p=0,33$ ). В среднем не было выявлено изменения значения показателя КСО ЛЖ за период наблюдения ( $p>0,05$ ).

**Динамика показателя КСО ЛЖ в группах при проведении различных вариантов лечения**

Время исследования	Среднее значение показателя КСО ЛЖ, мл, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	164,1±14,0	143,6±8,0	0,21
Через 12 недель	158,1±12,8	148,6±7,8*	0,53
Через 24 недели	157,8±11,4	158,6±8,4*	0,95

Примечание:

при сравнении групп в соответствующие периоды измерения использовался критерий Стьюдента (нормальный закон распределения), критерий W-Вилкоксона (закон распределения отличался от нормального); при анализе динамики изменения показателя использовался ANOVA для повторных измерений; \* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

Во 2-ой группе к концу 12 недели наблюдения КСО ЛЖ увеличился на 3,5% и составил 148,6 мл, в сравнении с исходным показателем (143,6 мл) (табл. 3.1). К концу 24 недели наблюдения КСО ЛЖ увеличился на 10,45% в сравнении с исходным значением. Увеличение КСО ЛЖ в этой группе является достоверным ( $p < 0,05$ ).

При проведении анализа не было выявлено статистически значимого различия средних значений показателя КСО ЛЖ между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

В то же время для 2-ой группы выявлено наличие ( $p = 0,002$ ) положительного линейного тренда изменения показателя КСО ЛЖ со временем. При этом выявлено увеличение ( $p = 0,01$ ) показателя КСО ЛЖ к концу 12 недели наблюдения (148,6±7,8 мл) и также ( $p = 0,005$ ) показателя КСО ЛЖ к концу 24 недели наблюдения (158,6±8,4 мл) в сравнении с исходным состоянием (143,6±8,0 мл).

Был проведен анализ показателя ИКСО ЛЖ. Полученные данные представлены в таблице 3.2. В 1-ой группе ИКСО к концу 12 недели наблюдения снизился на 3,3%, а именно с  $82,0 \pm 7,0$  до  $79,3 \pm 6,7$ . Данный показатель к концу 24 недели наблюдения составил  $78,9 \pm 5,8$ , что на 3,8% ниже исходного значения.

Таблица 3.2.

**Динамика показателя ИКСО ЛЖ в группах при проведении различных вариантов лечения**

Время исследования	Среднее значение показателя ИКСО, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
исходно	$82,0 \pm 7,0$	$70,7 \pm 4,0$	0,17
Через 12 недель	$79,3 \pm 6,7$	$73,1 \pm 3,9^*$	0,43
Через 24 недели	$78,9 \pm 5,8$	$76,4 \pm 4,0^*$	0,72

Примечание:

при сравнении групп в соответствующие периоды измерения использовался критерий Стьюдента (нормальный закон распределения), критерий W-Вилкоксона (закон распределения отличался от нормального); при анализе динамики изменения показателя использовался ANOVA для повторных измерений; \* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

При проведении анализа в 1-ой группе не было выявлено линейного тренда изменения показателей ИКСО ЛЖ ( $p = 0,36$ ). В среднем не было выявлено изменения значения показателя ИКСО ЛЖ за период наблюдения ( $p > 0,05$ ).

Проведенный анализ не выявил статистически значимого различия средних значений показателя ИКСО ЛЖ между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

В то же время во 2-ой группе выявлено наличие ( $p < 0,001$ ) восходящего линейного тренда изменения показателя ИКСО ЛЖ со временем. При этом выявлено увеличение ( $p = 0,02$ ) показателя ИКСО ЛЖ к концу 12 недели наблюдения ( $73,1 \pm 3,9$ ) и также ( $p = 0,001$ ) показателя ИКСО ЛЖ к концу 24 недели наблюдения ( $76,4 \pm 4,0$ ) в сравнении с исходным значением ( $70,7 \pm 4,0$ ).

Анализ динамики КСО ЛЖ и ИКСО ЛЖ в группах исследования показал тенденцию к снижению этих показателей у пациентов 1-ой группы и достоверное увеличение в сравнении с исходными значениями во 2-ой группе. Это позволяет сделать вывод, что традиционная медикаментозная терапия в сочетании с внутривенной трансплантацией аутоМСК костного мозга оказывает позитивное влияние на основные показатели гемодинамики, хотя и не позволяет достичь достоверных различий в сравнении с группой контроля.

В таблице 3.3 представлена динамика УО ЛЖ в группах исследования исходно, а также через 12 и 24 недели. Исходные показатели УО в обеих группах достоверных различий не имели ( $p > 0,05$ ).

У пациентов 1-ой группы УО ЛЖ за 12 недель увеличился на 4,5 % с  $85,7 \pm 5,4$  мл до  $89,6 \pm 4,3$  мл. К концу 24 недели показатель УО ЛЖ составил  $90,2 \pm 4,8$  мл, что на 5,25 % выше исходного. В 1-ой группе линейного тренда изменения показателя УО ЛЖ выявлено не было ( $p = 0,11$ ).

Во 2-ой группе показатель УО ЛЖ к концу 12 недели увеличился на 2,44%, а именно с  $82,2 \pm 3,8$  мл до  $84,2 \pm 3,7$  мл. К концу 24 недели наблюдения данный показатель снизился на 0,7% и составил  $83,6 \pm 4,1$  мл. Таким образом, к концу периода наблюдения показатель УО ЛЖ увеличился на 1,7% в сравнении с исходным значением (таблица 3.3).

Таблица 3.3

**Динамика показателя УО ЛЖ в группах при проведении различных вариантов лечения**

Время исследования	Среднее значение показателя УО, мл, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
исходно	$85,7 \pm 5,4$	$82,2 \pm 3,8$	0,61
Через 12 недель	$89,6 \pm 4,3$	$84,2 \pm 3,7$	0,16
Через 24 недели	$90,2 \pm 4,8$	$83,6 \pm 4,1$	0,31

Примечание:

при сравнении групп в соответствующие периоды измерения использовался критерий Стьюдента (нормальный закон распределения), критерий W-Вилкоксона (закон распределения отличался от нормального); при анализе динамики изменения показателя использовался ANOVA для повторных измерений; \* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

Анализ не выявил достоверного изменения показателей УО ( $p = 0,49$ ) во 2-ой группе. Не выявлено статистически значимого различия средних значений показателя УО между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Несмотря на отсутствие достоверных изменений показателя УО в группах исследования и между группами в период наблюдения, прослеживается тенденция более значимого увеличения УО в 1-ой группе. Это позволяет сделать вывод, что терапия, включающая внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, оказывает более значимое влияние на данный показатель.

В таблице 3.4 представлена динамика ФВ ЛЖ, одного из основных показателей гемодинамики, характеризующего систолическую функцию ЛЖ, через 12 и 24 недели в сравнении с исходными показателями.

*Таблица 3.4*

**Динамика показателя ФВ ЛЖ в группах при проведении различных вариантов лечения**

Время исследования	Среднее значение показателя ФВ, % $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	35,2±2,5	37,6±1,2	0,38
Через 12 недель	38,6±2,3*	36,6±1,2	0,46
Через 24 недели	38,2±2,4*	35,0±1,2*	0,23

Примечание: при сравнении групп в соответствующие периоды измерения использовался критерий Стьюдента (нормальный закон распределения), критерий

W-Вилкоксона (закон распределения отличался от нормального); при анализе динамики изменения показателя использовался ANOVA для повторных измерений; \* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

До начала исследования показатели в обеих группах достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). В 1-ой группе выявлено наличие ( $p = 0,004$ ) восходящего линейного тренда для показателя ФВ ЛЖ. При этом выявлено увеличение ( $p = 0,001$ ) показателя ФВ ЛЖ через 12 недель до  $38,6 \pm 2,3\%$ , а также его увеличение ( $p = 0,01$ ) через 24 недели до  $38,2 \pm 2,4\%$  в сравнении с исходным состоянием ( $35,2 \pm 2,5\%$ ). Наличие тренда для показателя ФВ ЛЖ выявлено ( $p < 0,001$ ) и во 2-ой группе, однако в этом случае тренд был нисходящий (рисунок 3.1).

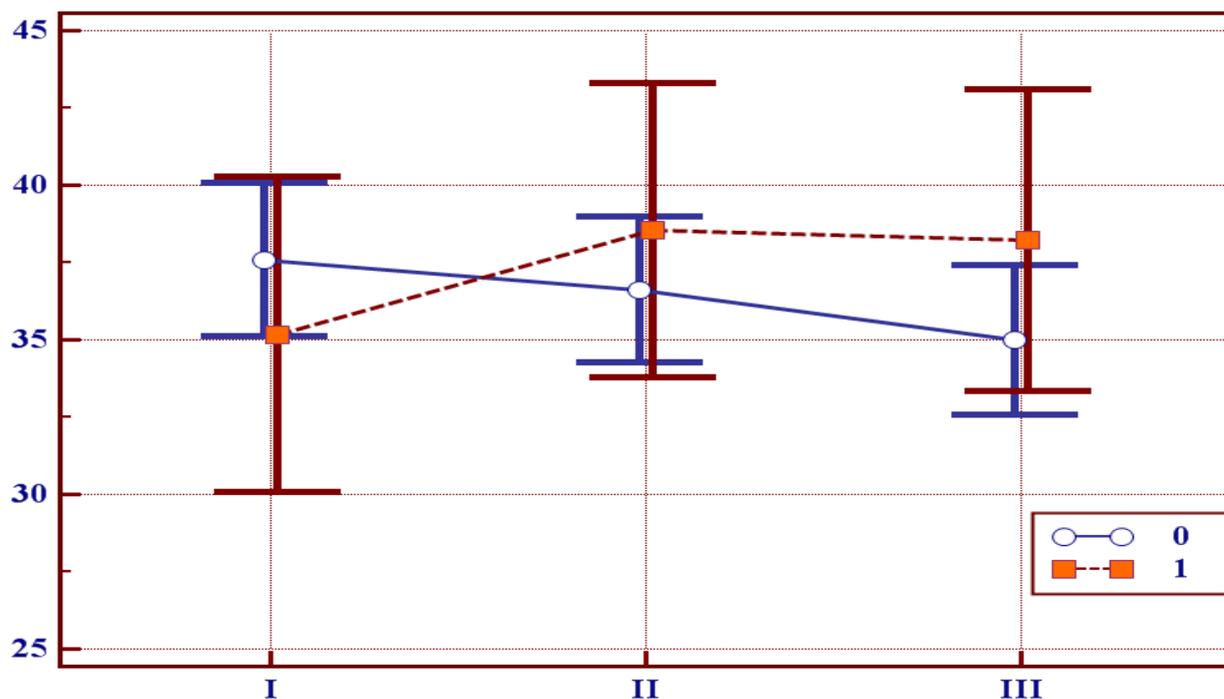


Рисунок 3.1. -Динамика изменения показателя ФВ ЛЖ во 2-ой группе (0) и 1-ой группе (1): I – исходное состояние, II – значение показателя через 12 недель, III – значение показателя через 24 недели после начала лечения. Указано среднее значение и 95% ДИ.

Выявлено снижение показателя ФВ ЛЖ через 24 недели до  $35,0 \pm 1,2\%$  в сравнении с его значением в конце 12 недели ( $36,6 \pm 1,2\%$  ( $p=0,01$ )) и в сравнении с исходным состоянием ( $37,6 \pm 1,2\%$  ( $p<0,001$ )).

При проведении анализа не было выявлено статистически значимого различия средних значений показателя ФВ ЛЖ между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Увеличение показателя ФВ ЛЖ в группе больных, получавших терапию, включающую внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, регистрировалось через 12 недель после начала исследования. В то время как во 2-ой группе наблюдалось некоторое снижение данного показателя.

Через 24 недели в 1-ой группе показатель ФВ ЛЖ практически не изменился, тогда как во 2-ой группе отмечалось его дальнейшее снижение. Клеточная терапия в сочетании с медикаментозным лечением, согласно принятых стандартов, позитивно влияет на ФВ ЛЖ, что создает условия для более эффективного лечения ХСН у пациентов с ИБС.

### **3.2. Оценка динамики зон гибернации у больных ишемической болезнью сердца под влиянием традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга**

Сопоставление вольтажной карты и карт сократимости при исходном электроанатомическом картировании с помощью системы NOGA XP у пациентов 1-ой и 2-ой групп выявило гибернирующий миокард на границе с рубцовой тканью в зоне перенесенного инфаркта. Униполярный вольтаж здорового миокарда составлял от 7,5 до 13,8 мВ, в зоне гибернации – 5-7 мВ, зону рубца определял вольтаж менее 5 мВ.

К концу 24 недели наблюдения при электроанатомическом картировании у пациентов 1-ой группы выявлено увеличение среднего значения амплитуды униполярного сигнала от 6,5-6,9 мВ до 8,7-10,4 мВ в передне-латеральной и от 5,9-6,3 до 7,5-9,6 мВ в задне-септальной зонах миокарда ЛЖ.

Увеличение вольтажа в зонах гибернации было отмечено у 25 пациентов (83%) этой группы, однако в большинстве случаев изменения носили недостоверный характер ( $p > 0,05$ ). Увеличения рубцовой зоны по данным контрольного электроанатомического картирования не отмечалось.

На рисунке 3.4 представлены электромеханические и вольтажные карты пациента 1-ой группы в динамике.

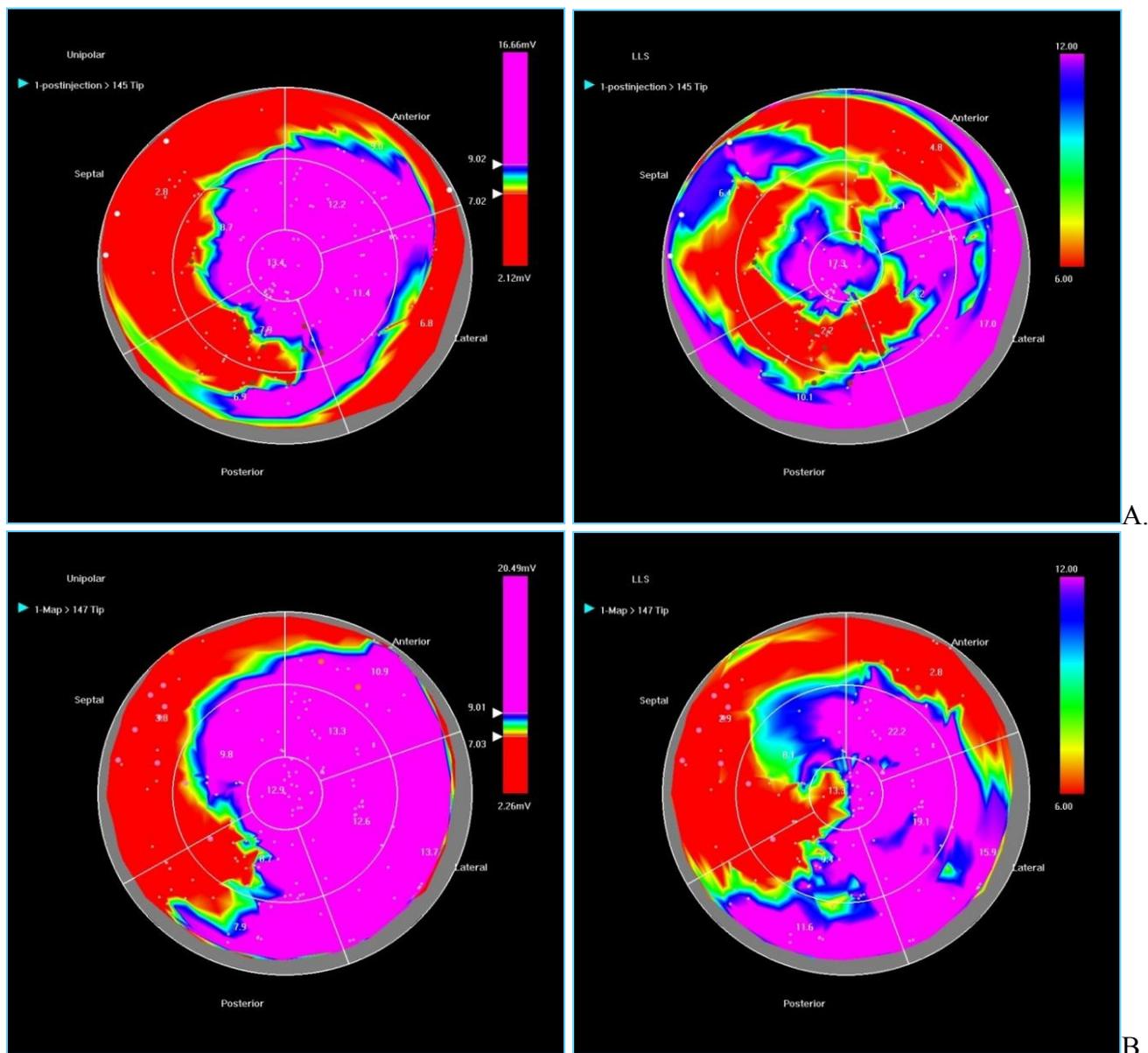


Рисунок 3.4 - Пациент К., 60 л. ИБС: стенокардия напряжения ФК III, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Состояние после МКШ - 1 и АКШ - 2 в 2008 г. Окклюзия венозных шунтов. СН ФК III со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ-40%). А – исходно, В – в конце 24 недели наблюдения.

На исходных картах (А) до внутривенного введения аутоМСК костного мозга в передних и базально-латеральных сегментах ЛЖ определяются зоны гибернации. При контрольном картировании (В) в конце 24 недели периода наблюдения в латеральной зоне отмечается улучшение перфузии миокарда ЛЖ, что подтверждается уменьшением площади красного цвета (рубец) и увеличением зоны фиолетового цвета (здоровый миокард) в сравнении с исходными данными. Данный факт может свидетельствовать о восстановлении функционально компетентного миокарда в этой зоне.

При контрольном электроанатомическом картировании у 5 (17%) пациентов 1-ой группы не было выявлено динамики вольтажа электрограммы в сравнении с исходными данными, в то время как при проведении Эхо-КГ, тредмил – теста и теста шестиминутной ходьбы у этих больных отмечалась положительная динамика. Несмотря на то, что униполярный вольтаж в большинстве сегментов миокарда оставался практически неизменным, достоверное улучшение было отмечено также при оценке качества жизни этих пациентов.

Во 2-ой группе, получавшей только медикаментозную терапию, при контрольном исследовании существенной положительной динамики по данным электроанатомического картирования выявлено не было. В ряде случаев отмечено снижение амплитуды сигнала вплоть до показателей, указывающих на формирование 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.

На рисунке 3.5 представлены электромеханические и вольтажные карты пациента 2-ой группы в динамике. При исходном картировании (А) определяется среднего размера зона гипокинеза в латеральных отделах (зона гибернированного миокарда). Контрольное картирование через 24 недели (В): без динамики в сравнении с исходными картами.

Следует отметить, что при анализе амплитуды электрического сигнала не было выявлено статистически значимого различия средних значений вольтажных карт ни в одной из точек измерения между группами ( $p > 0,05$  во всех случаях),

несмотря на значимые различия основных показателей гемодинамики по данным Эхо-КГ.

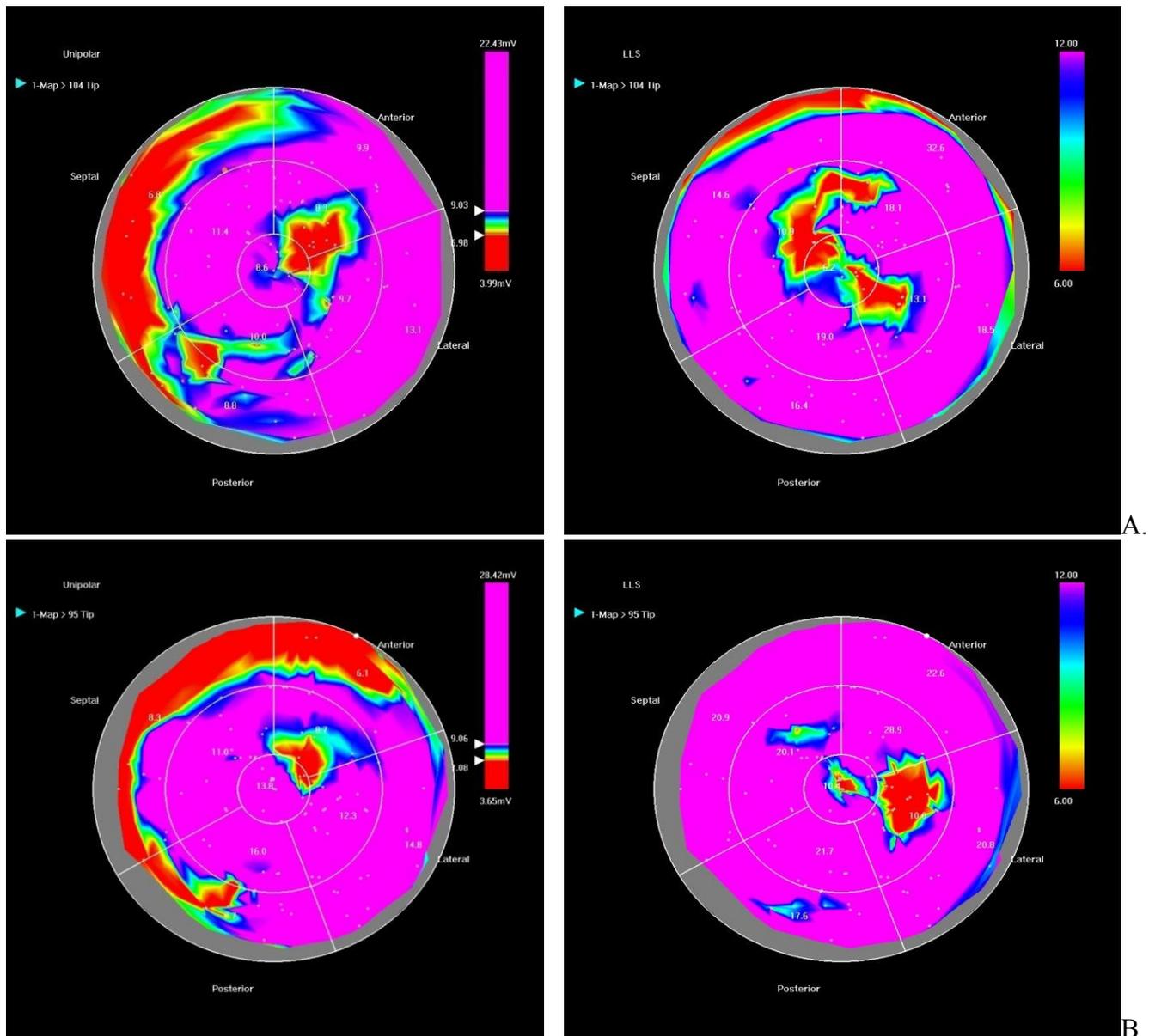


Рисунок 3.5 - Больной М., 52 лет. Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения ФК III, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (ИМ ЛЖ в 2007 г.). СН ФК III (А – исходно, В – через 24 недели).

Таким образом, через 24 недели после внутривенного введения аутоМСК костного мозга по данным электроанатомического картирования у пациентов 1-ой группы отмечено улучшение показателей электромеханической активности миокарда ЛЖ, однако, в сравнении с показателями пациентов 2-ой группы данные изменения были недостоверны. При этом, по результатам Эхо-КГ

исследования у пациентов 1-ой группы отмечается достоверное улучшение основных показателей гемодинамики.

Улучшение гемодинамических параметров, регистрируемых при Эхо-КГ-исследовании, на фоне терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, было более выраженным, чем при традиционном лечении. При проведении традиционной терапии ХСН у пациентов с ИБС отмечалось некоторое снижение систолической функции ЛЖ, что можно расценить, как ухудшение гемодинамики. Это позволяет рассматривать включение внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга в традиционную терапию ХСН как более перспективную для больных ИБС.

## РАЗДЕЛ 4

### **ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

В настоящей главе будет представлена оценка динамики биохимических маркеров сердечной недостаточности: уровня МНУП, лактата сыворотки крови, а также показателей активности САС и РАС у больных ИБС на фоне традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга.

#### **4.1. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида и лактата сыворотки крови у больных ИБС под влиянием традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга**

Наиболее значимым биохимическим маркером дисфункции миокарда ЛЖ у больных ХСН признан МНУП. Определение его плазменной концентрации рекомендовано в качестве диагностического лабораторного теста для оценки риска сердечно - сосудистых событий у пациентов с ХСН, а также в качестве мониторинга эффективности проводимой терапии [16, 80, 109, 186, 228]. Мониторирование плазменной концентрации МНУП проводилось в ряде контролируемых клинических исследований. Степень увеличения его концентрации, по данным многих исследований, соответствует степени тяжести СН и находится в прямой корреляционной зависимости от ФВ ЛЖ и ФК СН. В связи с этим, одной из задач данного исследования была оценка динамики МНУП под влиянием клеточной терапии у больных ИБС.

Интерес представляет также изучение динамики уровня лактата сыворотки крови у пациентов с ИБС под влиянием клеточной терапии [16, 42, 113]. Являясь продуктом анаэробного гликолиза, который имеет место в ишемизированном

миокарде, лактат сыворотки крови может быть использован как маркер тканевой перфузии и метаболизма.

Представленные в таблице 4.1 данные свидетельствуют о том, что до начала исследования у пациентов обеих групп исходные значения МНУП значительно превышают верхнюю границу нормы (241 пмоль/л) и составляют  $407 \pm 35$  пкг/мл 1-ой группе и  $408 \pm 30$  пкг/мл во 2-ой группе. Статистически значимого различия ( $p=0,95$ ) средних значений показателя МНУП между группами до начала лечения не выявлено.

Таблица 4.1

**Динамика показателя МНУП в группах при проведении различных вариантов лечения**

Время исследования	Среднее значение показателя МНУП, пкг/мл $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	$407 \pm 35$	$408 \pm 30$	0,95
12 недель	$311 \pm 26^*$	$453 \pm 34^*$	0,002
24 недели	$322 \pm 44^*$	$486 \pm 35^*$	<0,001

Примечание: при сравнении групп в соответствующие периоды измерения использовался критерий Стьюдента (нормальный закон распределения), критерий W-Вилкоксона (закон распределения отличался от нормального); при анализе динамики изменения показателя использовался ANOVA для повторных измерений; \* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

К концу 12 недели наблюдения среднее значение показателя МНУП в 1-ой группе было статистически значимо ( $p=0,002$ ) ниже, чем во 2-ой группе ( $311 \pm 26$  пкг/мл и  $453 \pm 34$  пкг/мл соответственно). Аналогично, к концу 24 недели

наблюдения среднее значение показателя МНУП в 1-ой группе было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем во 2-ой группе ( $322 \pm 44$  пкг/мл и  $486 \pm 35$  пкг/мл соответственно). При этом во 2-ой группе было выявлено наличие восходящего, а в 1-ой группе – нисходящего трендов изменения показателей МНУП за период наблюдения ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.1).

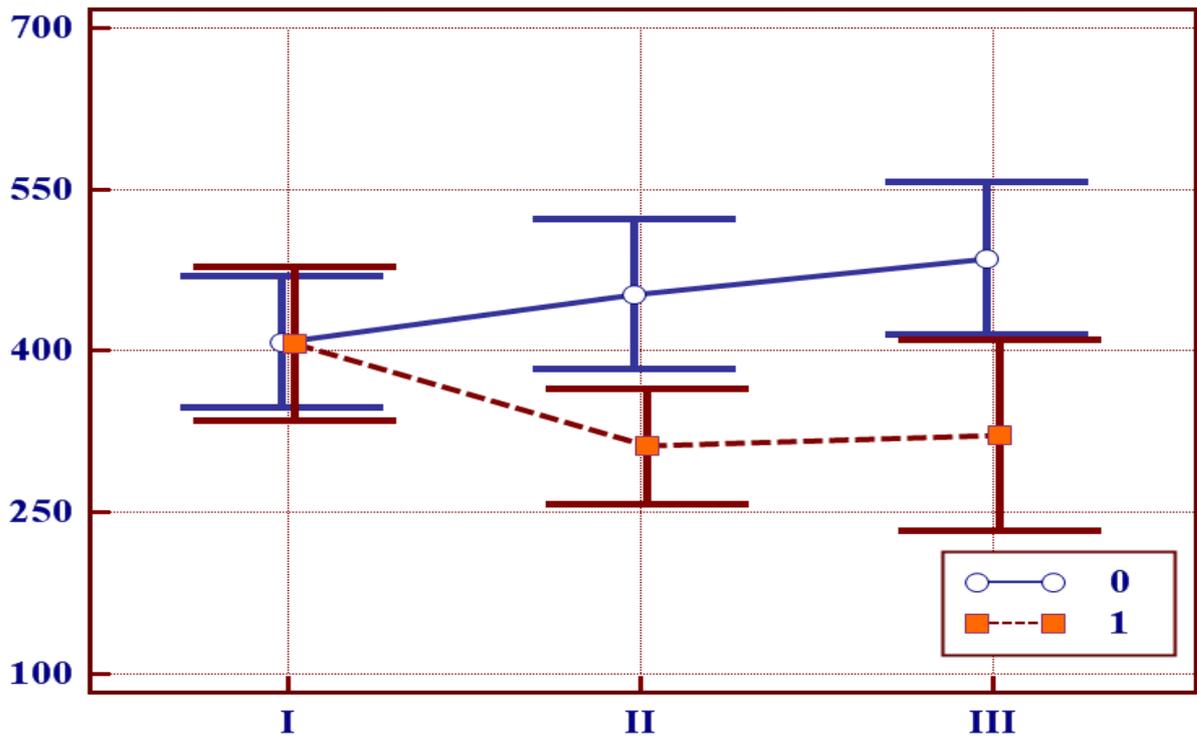


Рисунок 4.1 - Динамика показателя МНУП во 2-ой группе (0) и 1-ой группе (1), представлено среднее значение (точка) и 95% ДИ (верхняя и нижняя границы доверительного интервала – усы). Здесь: I – исходное состояние, II – через 12 недель от начала лечения, III – через 24 недели от начала лечения.

Оценка исходных данных свидетельствует о том, что у пациентов обеих групп, включенных в исследование, отмечается повышение уровня лактата сыворотки крови, что соответствует представлениям о ключевой роли гипоксии в патогенезе снижения контрактильной функции сердца. Анализ исходных данных, представленных в таблице 4.2, свидетельствует об отсутствии статистически значимого различия средних значений показателя лактата сыворотки крови между группами ( $p > 0,05$ ).

**Динамика показателя лактата сыворотки крови в группах при  
проведении различных вариантов лечения**

Время исследования	Среднее значение показателя лактата сыворотки крови, ммоль/л, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	5,08±0,26	4,52±0,25	0,12
12 недель	4,37±0,28*	4,8±0,25*	0,18
24 недели	4,86±0,25	5,03±0,25*	0,63

Примечание:

\* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

Для 2-ой группы выявлено наличие ( $p < 0,001$ ) восходящего линейного тренда изменения показателя лактата сыворотки крови со временем (рисунок 4.2).

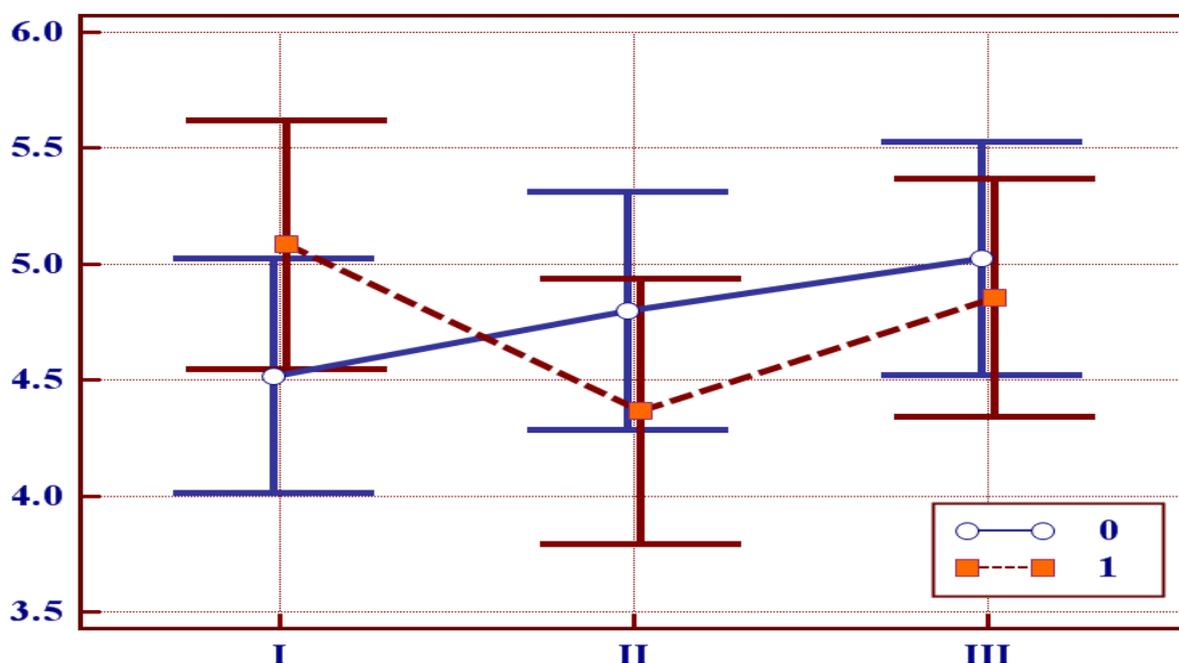


Рисунок 4.2 - Динамика изменения показателя лактата (ммоль/л) в группе 2 (0) и группе 1 (1), представлено среднее значение (точка) и 95% ДИ (верхняя и нижняя границы доверительного интервала – усы). Здесь: I – исходное состояние, II – через 12 недель от начала лечения, III – через 24 недели от начала лечения.

При этом выявлено увеличение ( $p=0,02$ ) этого показателя к концу 12 недели наблюдения ( $4,80\pm 0,25$  ммоль/л) и ( $p<0,001$ ) к концу 24 недели ( $5,03\pm 0,25$  ммоль/л) в сравнении с исходным состоянием ( $4,52\pm 0,25$  ммоль/л). В 1-ой группе выявлено наличие ( $p<0,001$ ) нисходящего линейного тренда изменения показателя лактата сыворотки крови со временем. При этом выявлено снижение ( $p<0,02$ ) этого показателя к концу 12 недели наблюдения на 13,9% до значения  $4,37\pm 0,28$  ммоль/л в сравнении с исходным состоянием ( $5,08\pm 0,26$  ммоль/л). Однако снижение концентрации лактата сыворотки крови в 1-ой группе к концу 24 недели составило  $4,86\pm 0,25$ , что на 4,13% меньше исходного значения.

#### **4.2. Оценка состояния симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем при проведении традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга**

Ведущую роль в формировании и прогрессировании синдрома СН играет гиперактивация нейро - гуморальных систем – САС и РАС. Изменение активности этих систем на начальных этапах является важным компенсаторным механизмом, позволяющим сохранить сердечный выброс и уровень системного АД, благодаря чему сохраняется нормальная перфузия органов и тканей. В случае развития дисфункции миокарда, активация САС позволяет сохранить МОС за счет увеличения частоты и силы сердечных сокращений.

Однако длительная гиперактивация САС способствует прогрессированию ХСН и ухудшает прогноз заболевания. Это подтверждают данные многочисленных клинических исследований [86, 137, 184]. Доказана тесная взаимосвязь между концентрацией норадреналина (НА) в плазме крови больных ХСН с их клиническим состоянием и прогнозом для жизни [16, 53].

В патогенезе ХСН важную роль играет также избыток альдостерона, который вызывает дисфункцию эндотелия [158, 227], стимулирует процессы фиброза в миокарде и стенке сосудов [96], способствует задержке жидкости в организме и выраженным электролитным нарушениям. Эти изменения могут

стать причиной развития опасных для жизни нарушений сердечного ритма, а также внезапной сердечной смерти у больных ХСН [90].

Анализ данных, представленных в таблице 4.3, свидетельствует о том, что до начала лечения уровень альдостерона плазмы крови, активность ренина плазмы крови и уровень экскреции НА с мочой у пациентов обеих групп превышал верхнюю границу нормы, что свидетельствует о гиперактивации САС и РАС. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 4.3

**Динамика показателей активности симпатoadреналовой и ренин – ангиотензиновой систем,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	Группы	
	1 группа, n=30	2 группа, n=30
Уровень альдостерона в плазме крови, пкмоль/л, $\bar{X} \pm m$		
Исходно	208,5±7,7	209,2±7,8
12 недель	188,6±8,0	204,5±7,1
24 недели	190,1±5,2	208,3±6,9
Уровень активности ренина плазма крови, (нг/мл)/ч, $\bar{X} \pm m$		
Исходно	6,5±0,1	6,4±0,2
12 недель	5,9±0,1	6,2±0,1
24 недели	6,2±0,1	6,6±0,2
Уровень экскреции НА с мочой, (нмоль в сутки), $\bar{X} \pm m$		
Исходно	667,2±10,1	672,2±12,1
12 недель	636,2±11,3	681,5±12,1
24 недели	648,1±9,4	688,5±15,7

Анализ средних значений показателя альдостерона сыворотки крови не выявил статистически значимого различия между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях). К концу 12 недели наблюдения в 1-ой группе

уровень альдостерона плазмы крови снизился на 9,6% от исходного ( $208,5 \pm 7,7$  пкмоль/л) и составил  $188,6 \pm 8,0$  пкмоль/л. К концу 24 недели наблюдения этот показатель составил  $190,1 \pm 5,2$  пкмоль/л, что на 8,8% ниже исходных данных (рисунок 4.3).

Во 2-ой группе отмечено снижение уровня альдостерона плазмы крови к концу 12 недели наблюдения на 3,2% от исходного ( $209,2 \pm 7,8$  пкмоль/л), а к концу 24 недели данный показатель составил  $208,3 \pm 6,9$ , что лишь на 0,43% ниже исходного значения.

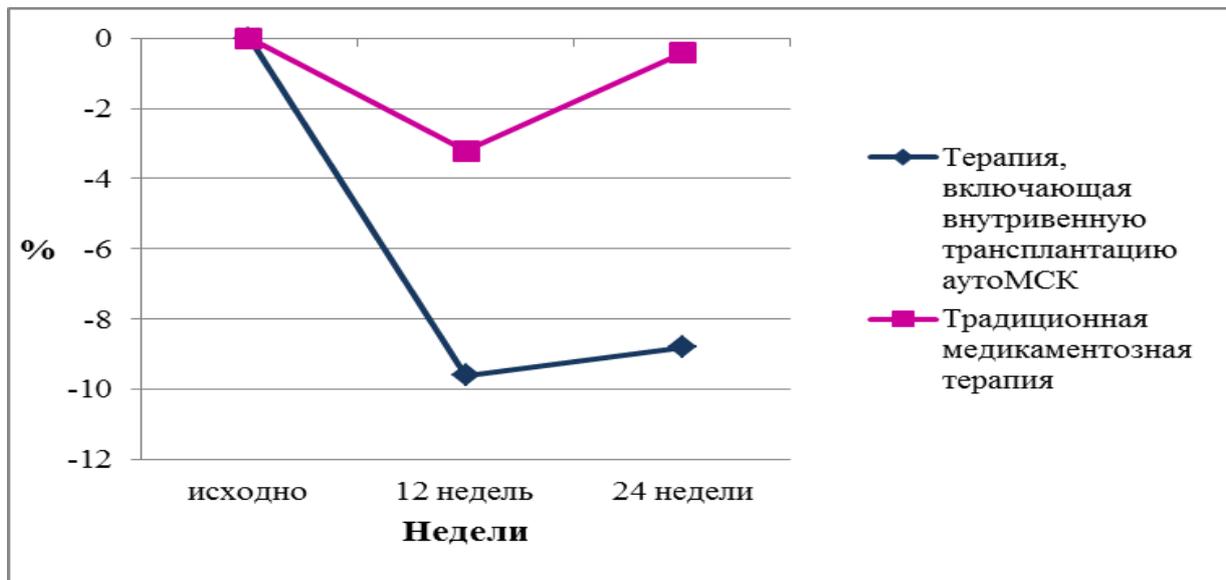


Рисунок 4.3 - Динамика интенсивности изменений альдостерона (%) при традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга у больных ИБС с ХСН

Оценка исходных данных активности ренина плазмы крови не выявила статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Снижение показателя активности ренина плазмы крови в 1-ой группе к концу 12 недели наблюдения составило 9,2%, в то время как во 2-ой группе данный показатель снизился на 3,1% (см. рисунок 4.4). К концу 24 недели наблюдения в 1-ой группе снижение активности ренина плазмы крови составило 4,6 % от исходного значения, а во 2-ой группе отмечено повышение данного показателя на 3,1% в сравнении с исходным значением.

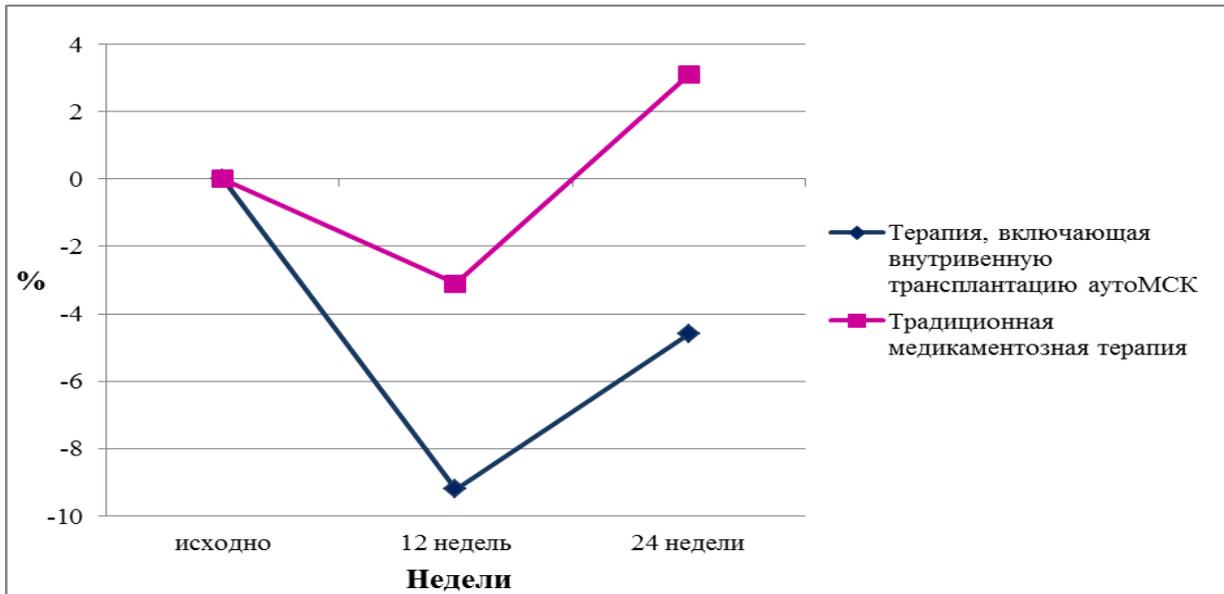


Рисунок 4.4 - Динамика интенсивности изменений АРП (%) при традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга у больных ИБС с ХСН

Анализ исходных показателей экскреции НА с мочой не выявил статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).

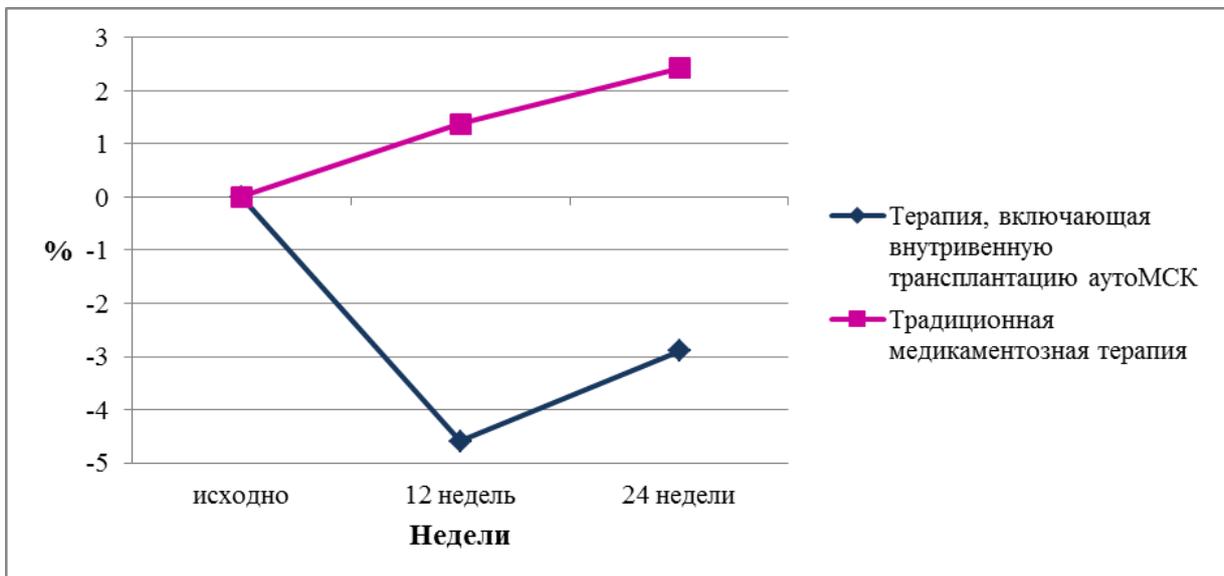


Рисунок 4.5 - Динамика интенсивности изменений экскреции НА с мочой (%) при традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга у больных ИБС с ХСН

К концу 12 недели наблюдения показатель экскреции НА с мочой у пациентов 1-ой группы снизился на 4,6%, а к концу 24 недели на 2,9% в сравнении с исходным значением (рисунок 4.5). Во 2-ой группе отмечено

увеличение экскреции НА с мочой на 1,38% и 2,42% к концу 12 и 24 недели наблюдения соответственно.

Повышение уровня МНУП, гиперактивация САС и РАС в сочетании с изменениями геометрии сердца, снижением растяжимости миоцитов и подвижности стенок ЛЖ, системной вазоконстрикцией и сосудистым ремоделированием, являются важными факторами патогенеза ХСН.

Включение в традиционную медикаментозную терапию ХСН внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга у больных ИБС обеспечивает статистически значимое снижение уровня МНУП и лактата сыворотки крови в сравнении с традиционной медикаментозной терапией. Отмечено также более значимое снижение избыточной активности САС и РАС при включении в традиционную медикаментозную терапию ХСН внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга.

## РАЗДЕЛ 5

### **ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Данные, представленные в настоящей главе, позволяют оценить влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на качество жизни пациентов с ИБС и ХСН. Также будет рассмотрен вопрос безопасности и переносимости применяемых методик лечения на основании их влияния на клинические и биохимические показатели крови до начала лечения и через 4, 12 и 24 недели терапии.

#### **5.1. Влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на качество жизни больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью**

В данном подразделе будет рассмотрено влияние проводимых вариантов терапии на качество жизни больных ИБС с ХСН. Изучению качества жизни (КЖ) пациентов в современных исследованиях уделяется большое внимание, т.к. это один из основных критериев успешности терапии. Данный показатель в настоящее время является самостоятельным индикатором состояния больного, и оценке его динамики отводится важное место наряду с клиническими данными.

Всемирная организация здравоохранения определяет КЖ как восприятие индивидуумами своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей той среды, в которой они живут, в неразрывной связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами, как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии (1996).

Оценка КЖ позволяет изучить изменения состояния здоровья пациента, основываясь на его субъективных ощущениях. При этом учитываются все составляющие здоровья, в том числе поддержание максимально высокого для данного больного уровня физического, психического и социального благополучия.

Самостоятельный анализ пациентом ограничений физической активности, обусловленных патологией сердца, позволяет оценить их КЖ. Анкетирование пациентов с помощью стандартных опросников является источником таких данных. В нашем исследовании для оценки качества жизни использовался Миннесотский опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (Приложение 1).

Оценка КЖ с помощью Миннесотского опросника в нашем исследовании проводилась исходно, а также через 4, 12 и 24 недели от начала наблюдения. В таблице 5.1 представлены данные, полученные при анкетировании пациентов 1-ой и 2-ой групп.

*Таблица 5.1*

**Динамика показателей качества жизни по данным Миннесотского опросника в группах исследования**

Время исследования	Среднее значение показателя КЖ, баллы, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	54,9±2,4	56,1±2,1	0,71
4 недели	51,2±2,2*	56,1±2,6	0,21
12 недель	38,6±2,0*	57,8±2,5	<0,001
24 недели	36,2±2,8*	61,2±2,7*	<0,001

Примечание: при сравнении групп в соответствующие периоды измерения использовался критерий Стьюдента (нормальный закон распределения), критерий W-Вилкоксона (закон распределения отличался от нормального); при анализе динамики изменения показателя использовался ANOVA для повторных измерений; \* – отмечено статистически значимое отличие значения показателя от значений в исходном состоянии, ( $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони).

При проведении анализа для 2-ой группы было выявлено ( $p < 0,001$ ) наличие медленного восходящего тренда (рисунок 5.1) изменения показателя КЖ согласно Миннесотского опросника со временем наблюдения. К концу 24 недели наблюдения значение этого показателя ( $61,2 \pm 2,7$  баллов) стало статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше исходного состояния ( $56,1 \pm 2,1$  баллов). Показатель вырос за время наблюдения на 9,09%, что говорит о снижении качества жизни пациентов 2-ой группы.

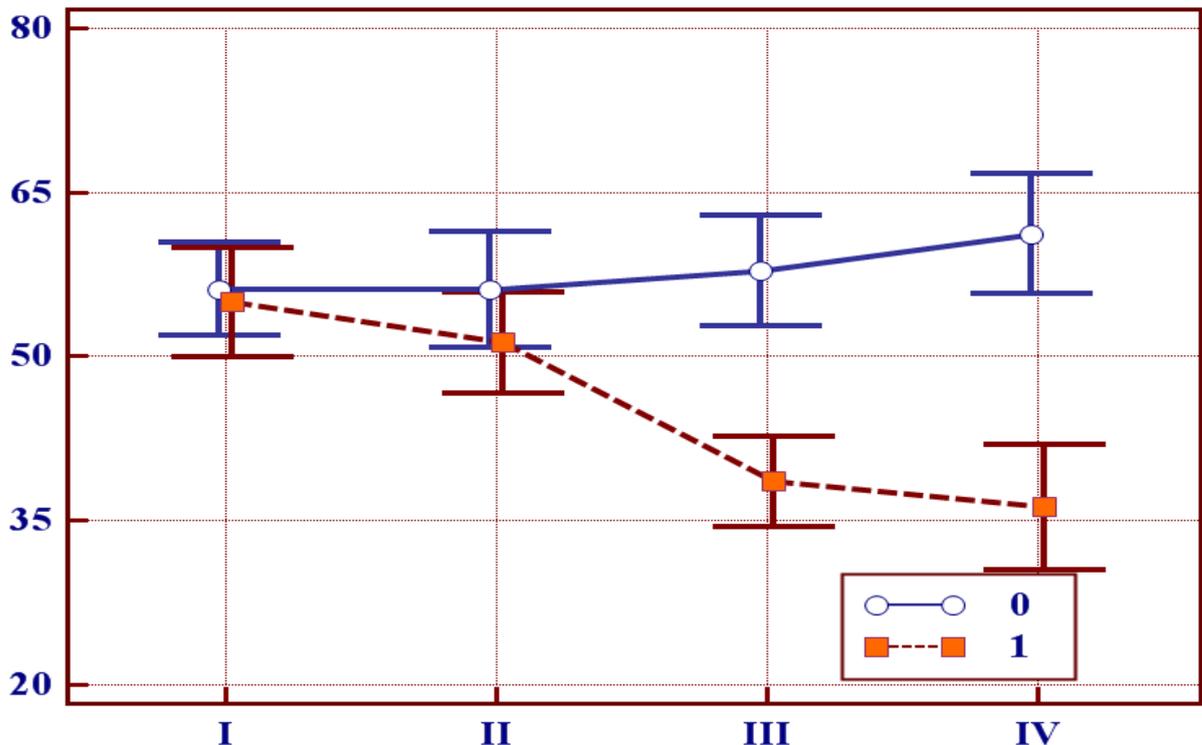


Рисунок 5.1 - Динамика изменения показателя КЖ по данным Миннесотского опросника в 1-ой группе (1) и 2-ой группе (0), представлено среднее значение и 95% ДИ. Здесь: I – исходное состояние, II – через 4 недели от начала лечения, III – через 12 недель от начала лечения, IV – через 24 недели от начала лечения.

В 1-ой группе выявлено ( $p < 0,001$ ) наличие быстрого нисходящего тренда (рисунок 5.1) изменения показателя КЖ со временем наблюдения. Уже к концу 4 недели наблюдения значение этого показателя ( $51,2 \pm 2,2$  балла) снизилось ( $p < 0,001$ ) в сравнении с исходным состоянием ( $54,9 \pm 2,4$  баллов).

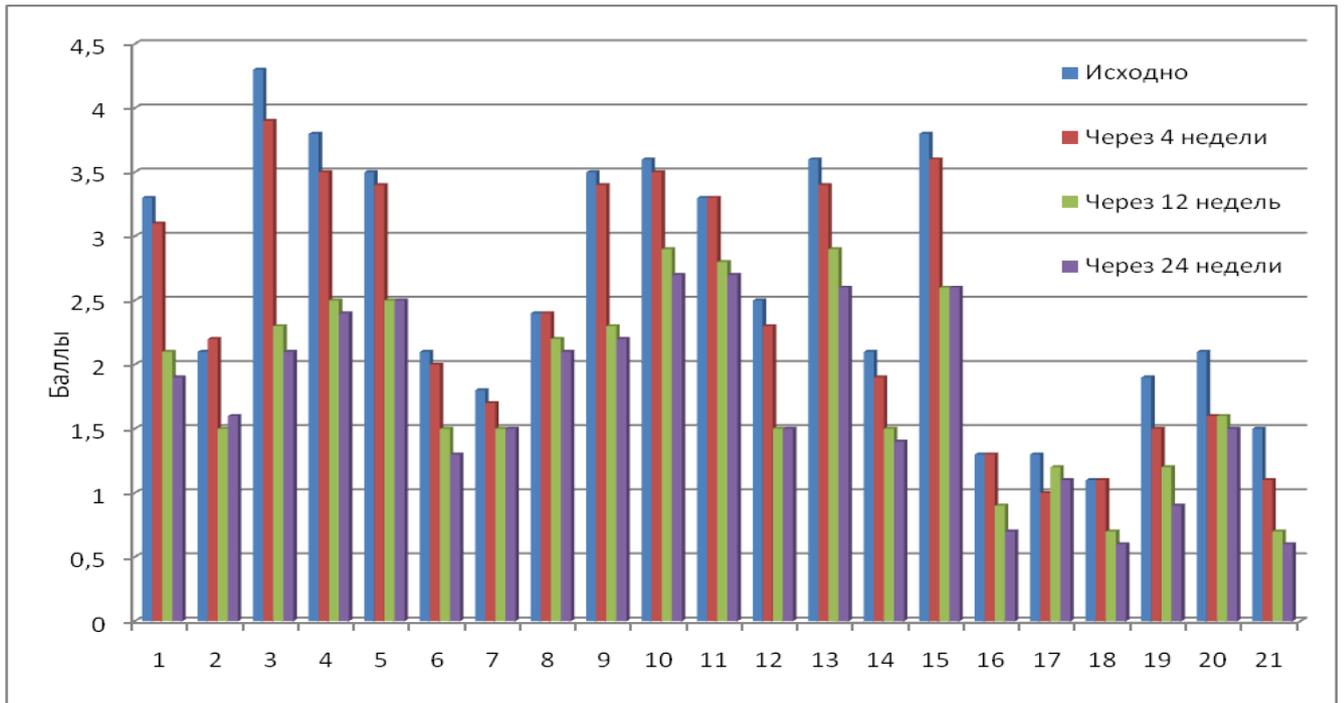
К концу 12 недели наблюдения данный показатель снизился до  $38,6 \pm 2,0$  баллов. К концу 24 недели наблюдения показатель КЖ у пациентов 1-ой группы составил  $36,2 \pm 2,0$  баллов, что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже исходных данных. Анализ результатов свидетельствует об улучшении КЖ пациентов 1-ой группы.

Анализ исходной оценки КЖ пациентов не выявил статистически значимых различий между группами. К концу 12 недели наблюдения показатель КЖ у пациентов 1-ой группы составил  $38,6 \pm 2,0$  баллов, что статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-ой группы ( $57,8 \pm 2,5$  баллов). Подобная тенденция сохранялась и спустя 24 недели наблюдения: в 1-ой группе показатель КЖ составил  $36,2 \pm 2,8$  баллов, а во 2-ой  $61,2 \pm 2,7$  баллов ( $p < 0,001$ ).

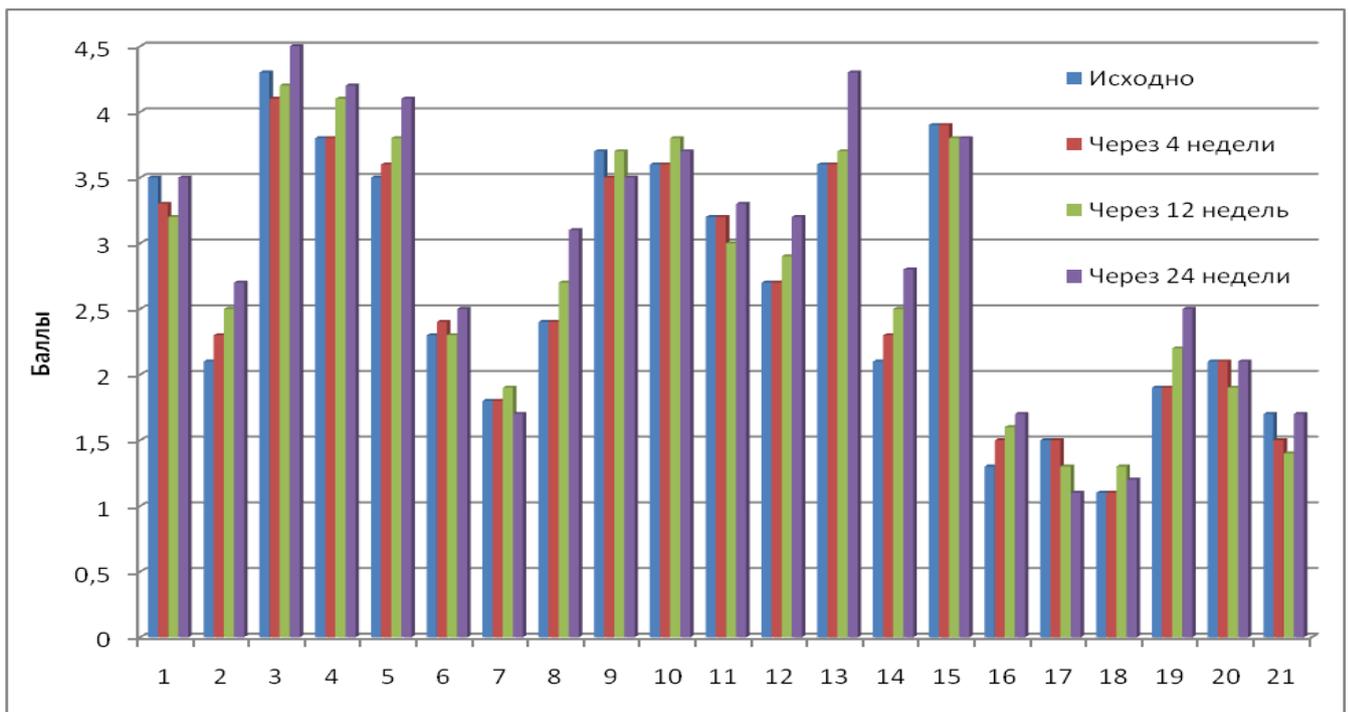
Нами также был проведен анализ структуры показателей качества жизни, который показал, что исходно не было статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Ограничения функциональных возможностей, связанные с ХСН, в одинаковой степени, беспокоили пациентов 1-ой и 2-ой групп (рисунок 5.2 А, В).

К концу 24 недели наблюдения у пациентов 1-ой группы по большей части пунктов опросника значения показателей статистически достоверно снизились ( $p < 0,05$ ), причем положительная динамика отмечалась уже к концу 4-ой недели наблюдения.

Во 2-ой группе по ряду показателей (пункт 2, 5, 6, 14, 16) отрицательная динамика отмечена к концу 4 недели, а достоверное увеличение количества баллов по большинству пунктов опросника (кроме пунктов 7, 9, 15, 17) – к концу исследования.



А



В

Рисунок 5.2 - Динамика изменений показателей качества жизни (в баллах) под влиянием терапии, включающей трансплантацию аутоМСК костного мозга (А), и традиционной медикаментозной терапии (В) у больных ИБС с ХСН.

*Примечание:* по оси абсцисс 1 - Отёки голеней, стоп; 2 - Необходимость отдыха днём; 3 - Трудности подъёма по лестнице; 4 - Трудности в работе по дому; 5 - Трудности с поездками вне дома; 6 - Нарушение ночного сна; 7 - Трудности

общения с друзьями; 8 - Снижение заработка; 9 - Невозможность заниматься спортом, хобби; 10 - Сексуальные нарушения; 11 - Ограничения в диете; 12 - Чувство нехватки воздуха; 13 - Необходимость лежать в больнице; 14 - Чувство слабости, вялости; 15 - Необходимость платить; 16 - Побочное действие лекарств; 17 - Ощущение себя обузой для родных; 18 - Чувство потери контроля; 19 - Чувство беспокойства; 20 - Ухудшение внимания, памяти; 21 - Чувство депрессии.

Таким образом, качество жизни пациентов 1-ой группы к концу периода наблюдения улучшилось в сравнении с исходным состоянием, причем положительная динамика отмечалась уже к концу 4 недели наблюдения. В то же время, у пациентов 2-ой группы к концу 24 недели наблюдения отмечено снижение качества жизни по данным Миннесотского опросника.

## **5.2. Влияние традиционной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС с ХСН**

С целью оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с заболеваниями сердца широко используется тест 6-ти минутной ходьбы (ТШХ), соответствующий субмаксимальной нагрузке. Проба ТШХ – это информативный нагрузочный тест, физиологичный, простой и доступный. Отмечается высокая корреляция между данными велоэргометрии и тредмил-теста с данными, полученными во время ТШХ, что позволяет, в том числе, осуществлять контроль лечения ХСН у больных с тяжелым и среднетяжелым течением данного синдрома. Именно поэтому современные рекомендации для диагностики и оценки тяжести ХСН у пациентов кардиологического профиля включают определение дистанции шестиминутной ходьбы.

До начала терапии не отмечалось статистически значимого различия показателя ТШХ между группами. При анализе результатов ТШХ у пациентов 1-

ой группы выявлено увеличение дистанции (таблица 5.2), проходимой пациентами во время теста, причем к концу 12 недели наблюдения этот показатель составил  $338 \pm 21$  м и стал статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в исходном состоянии ( $278 \pm 21$  м). К концу 24 недели наблюдения у пациентов 1-ой группы показатель ТШХ составил  $340 \pm 21$  м, что также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше исходного значения ( $278 \pm 21$  м). Анализ результатов ТШХ у пациентов 2-ой группы выявил отрицательную динамику данного показателя (таблица 5.2). К концу 12 недели наблюдения показатель ТШХ составил  $251 \pm 10$  м, что статистически значимо ниже ( $p > 0,05$ ) исходных данных ( $282 \pm 10$  м). К концу 24 недели наблюдения показатель ТШХ у пациентов 2-ой группы составил  $238 \pm 10$  м, что статистически значимо ниже исходного состояния. Таким образом, к концу 24 недели у пациентов 1-ой группы показатель ТШХ составил  $340 \pm 10$  м, что статистически значимо ( $p = 0,002$ ) выше, чем во 2-ой группе ( $238 \pm 10$  м).

Таблица 5.2

**Динамика показателя теста шестиминутной ходьбы в группах  
исследования**

Время исследования	Среднее значение показателя ТШХ, м, $\bar{X} \pm m$		Уровень значимости различия между группами, p
	1 группа, n=30	2 группа, n=30	
Исходно	$278 \pm 21$	$282 \pm 20$	0,89
12 недель	$338 \pm 22^*$	$251 \pm 20$	0,06
24 недели	$340 \pm 20^*$	$238 \pm 20^*$	0,02

Таким образом, увеличение дистанции ТШХ в 1-ой группе свидетельствует об увеличении толерантности к физической нагрузке под влиянием терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, в то время как у пациентов 2-ой группы при проведении стандартной медикаментозной

терапии к концу 24 недели наблюдения отмечается снижение толерантности к физической нагрузке.

### **5.3. Безопасность и переносимость традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, у больных ИБС с ХСН**

Безопасность терапии в исследовании оценивалась на основании результатов клинических и биохимических анализов крови и мочи.

Оценка показателей клинических и биохимических анализов крови и мочи не выявила статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей уровня эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина представлен в таблица 5.3. В таблице 5.4 приведен анализ показателей общего билирубина и креатинина плазмы крови.

*Таблица 5.3*

#### **Динамика гематологических показателей под влиянием традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, у больных ИБС с ХСН**

Показатель	Группы	Исходно	Периоды наблюдения, недели		
			4	12	24
Эритроциты, Т/л	1	4,51±0,20	4,22±0,19	4,41±0,21	4,53±0,20
	2	4,13±0,22	4,42±0,17	4,52±0,19	4,51±0,18
Гемоглобин, г/л	1	134,48±7,55	138,26±6,85	133,61±7,30	137,97±7,03
	2	137,32±7,22	133,89±7,12	138,98±7,41	134,52±7,52
Лейкоциты, Г/л	1	6,42±0,88	6,92±0,87	7,42±0,88	6,40±0,87
	2	7,15±0,76	6,25±0,85	6,43±0,81	6,81±0,78

За весь период наблюдения не было выявлено статистически значимых отклонений изучаемых показателей от исходных параметров ни в одном из случаев. При обследовании пациентов обеих групп в динамике на 4, 12 и 24 неделях наблюдения во всех случаях изменения со стороны анализируемых показателей были недостоверны ( $p>0,05$ ) как в пределах одной группы в сравнении с исходными показателями, так и между группами. Таким образом, оба варианта терапии безопасны при длительном применении. Нежелательных событий, связанных с проводимой терапией выявлено не было.

Таблица 5.4

**Динамика биохимических показателей под влиянием традиционной медикаментозной терапии и терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, у больных ИБС с ХСН**

Показатель	Группы	Исходно	Периоды наблюдения, недели		
			4	12	24
Билирубин, мкмоль/л	1	8,57±0,63	8,13±0,69	8,02±0,72	8,41±0,81
	2	8,42±0,58	8,25±0,73	8,35±0,68	8,45±0,63
Креатинин, мкмоль/л	1	71,5±4,32	76,1±4,38	71,8±4,77	73,9±4,54
	2	71,3±4,15	72,5±4,29	72,2±4,23	74,1±4,19

Переносимость лечения оценивалась пациентами субъективно. По данным опроса в обеих группах большинство пациентов переносили лечение хорошо и отлично (таблица 5.5).

Анализ результатов опроса показал, что в 1-ой группе было больше пациентов, переносящих терапию отлично и меньше, переносящих удовлетворительно в сравнении с пациентами 2-ой группы.

Случаев неудовлетворительной переносимости лечения ни в одной из групп выявлено не было.

**Оценка переносимости терапии в группах исследования**

Оценка переносимости терапии	Группы исследования	
	1 группа, n=30	2 группа, n=30
Отлично	17 (56,67%)	12 (40%)
Хорошо	11 (36,67%)	10 (33,3%)
Удовлетворительно	2 (6,67%)	8 (26,67%)
Неудовлетворительно	-	-

Побочные эффекты (незначительная общая слабость, головная боль, сухой кашель) отмечались редко, были выражены незначительно и не потребовали отмены проводимой терапии ни в одном из случаев.

В настоящее время оценка эффективности проводимых лечебных и профилактических мероприятий у больных, страдающих сердечно - сосудистой патологией, представляется неполной без изучения КЖ. Улучшение КЖ пациента, наряду с увеличением продолжительности жизни, является смыслом осуществления лечебно-реабилитационных мероприятий при ХСН.

По данным проведенного исследования внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга в сочетании с традиционным медикаментозным лечением позволяет улучшить качество жизни больных ИБС с ХСН, о чем свидетельствуют данные, полученные при анкетировании. Использование аутоМСК костного мозга в комплексном лечении ХСН у больных ИБС улучшает переносимость физических нагрузок, позволяет снизить ФК СН. Это подтверждается увеличением дистанции при выполнении ТШХ. Внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга является безопасной клинической процедурой и хорошо переносится пациентами. На всех этапах исследования негативных изменений основных лабораторных показателей выявлено не было.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность остается одной из наиболее распространенных проблем современной кардиологии. В Украине (исследование *UNIVERS, Воронков, 2012*) и России (исследование *ЭПОХА-О-ХСН*) средний возраст больных ХСН составляет около 60 лет [46, 112]. Распространенность ХСН в популяции составляет до 7%, однако среди пациентов старше 65 лет она достигает 10% и выше [13, 19, 41, 94, 132, 244]. Ежегодная смертность составляет от 10% среди пациентов с ХСН ФК II до 66% в группе ХСН ФК IV. Увеличение распространенности ХСН в последние десятилетия и угроза для жизни пациентов с ХСН ставит вопрос эффективного лечения в ряд наиболее важных медико-социальных проблем [46, 51, 67, 69, 203, 241].

Значительную часть больных составляют пациенты, у которых ХСН является следствием ИБС. При этом около 40% больных с тяжелой стадией (III и IV функциональный класс NYHA), когда медикаментозная терапия становится недостаточно эффективной [20, 47, 68, 117, 238].

Современные взгляды на патогенез ХСН обуславливают включение в фармакотерапию данного патологического состояния таких медикаментозных препаратов, как ингибиторы АПФ, блокаторы бета-адренорецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона [17, 34, 50, 65, 125, 146, 149, 152, 155, 247]. Важную роль играют также хирургические методы коррекции заболеваний, приводящих к развитию ХСН, в частности, реваскуляризация миокарда при ИБС [18, 20, 47]. Несмотря на это, достичь значимого результата в лечении ХСН у пациентов, имеющих выраженную систолическую дисфункцию, являющуюся результатом наличия больших постинфарктных рубцовых зон, бывает крайне трудно. Развитие фундаментальных разделов клеточной и молекулярной биологии открывает новые возможности в лечении заболеваний сердца и сосудов [66, 98, 115]. Одним из наиболее значимых событий последних

десятилетий в кардиологии стало внедрение в клиническую практику клеточных технологий [32, 33, 56].

По данным Tang Y. L. и соавт. на фоне клеточной терапии отмечалось уменьшение выраженности клинических симптомов ХСН и уровня МНУП через 3-6 месяцев после введения МСК [143]. В рамках исследования POSEIDON [177] было установлено умеренное позитивное влияние на систолическую функцию ЛЖ и качество жизни пациентов после применения клеточной терапии, что согласуется с результатами представленного нами исследования. В то время как в исследовании FOCUS-CCTRN введение МСК пациентам с ишемической кардиомиопатией не привело к достоверному снижению КДО, уменьшению проявлений ХСН в исследуемых группах [161, 175, 188]. Различия в результатах исследований могут быть обусловлены неоднородностью характеристики пациентов, путей введения и клеточности культуры МСК.

Исследования показали, что использование фармакологических препаратов, как и большинство хирургических методов коррекции коронарного кровотока, не позволяют достичь значительного и долгосрочного улучшения состояния пациентов, страдающих ИБС, в случае наличия у них обширных постинфарктных рубцовых изменений миокарда ЛЖ. Единственным эффективным методом лечения в этих случаях является пересадка сердца, которая из-за дефицита донорских органов и в силу юридических проблем доступна лишь единицам [2, 3, 9, 23, 41, 47, 52, 171].

В связи с этим возникает проблема поиска методов, которые бы позволили повысить клиническую эффективность лечения ХСН у больных с ИБС, перенесших тяжелые трансмуральные инфаркты миокарда. В последнее время ученые и практические врачи считают клеточную терапию перспективным методом лечения прогрессирующей потери функции сердечной мышцы [144, 159, 175, 176, 207, 221].

В настоящее время не разработаны унифицированные стандарты лечения ХСН, включающие клеточную терапию, у больных ИБС. Трансплантация

стволовых клеток – новое перспективное направление современной медицины, с которым связаны большие надежды.

Однако результаты первых клинических исследований в этой области достаточно противоречивы. Так, в исследовании TORCARE-CHD было выявлено позитивное влияние клеточной трансплантации на течение хронической дисфункции ЛЖ у постинфарктных пациентов при введении материала в зоны гибернированного миокарда. Исследование REPAIR-AMI показало повышение ФВ на 2,8% с сохранением эффекта до 12 месяцев наблюдения [182, 185]. По результатам других исследований не выявлено значимого улучшения состояния пациентов и, более того, обращает на себя внимание ряд осложнений, связанных с этой методикой. Увеличение ФВ ЛЖ на 3 % было зафиксировано в исследовании REGENT, однако через 6 месяцев достоверной разницы между группами не наблюдалось. Не показали длительного эффекта и исследования ASTAMI та BOOST [209, 221, 230].

Таким образом, представляется актуальным изучить клиническую эффективность и безопасность трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ХСН у пациентов с ИБС в случае неэффективности оперативных и медикаментозных методов лечения. Это явилось обоснованием проведения данного исследования, в котором были изучены возможность и целесообразность применения внутривенной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Обследование больных осуществлялось в стационарных условиях в Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, который является клинической базой кафедры общей практики, семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, в отделениях кардиохирургии, трансплантации костного мозга и реабилитации.

На I этапе проводилось скрининговое обследование больных ХСН, с целью выявления пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Было обследовано 118 больных.

С целью диагностики ХСН у пациентов проводились: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, 6 минутный тест-ходьба. Инструментальное исследование включало ЭКГ, Эхо-КГ, тредмил-тест, рентгенографию органов грудной полости. Вся полученная информация заносилась в индивидуальную регистрационную форму пациента.

Во II этапе исследования приняли участие 60 пациентов страдающих ИБС с ХСН IА - IБ ст. (по классификации Василенко-Стражеско, 1935), III ФК (по классификации NYHA, 1994).

До начала лечения всем пациентам выполнялись коронарорентрикулография, электромеханическое картирование навигационной системой NOGA XR.

По данным КВГ атеросклеротическое поражение коронарных артерий было выявлено у всех больных 1-ой и 2-ой группы. Поражение передней межжелудочковой ветви ЛКА наблюдалось у 88,8 % больных 1-ой группы и у 89,6 % 2-ой группы; поражение ДВ составляло 53,4 и 55,6 % в 1-ой и 2-ой группах соответственно. Правая коронарная артерия (ПКА) имела гемодинамически значимые сужения у 78,4% пациентов 1-ой группы и у 75,6% пациентов 2-ой группы, поражение огибающей ветви (ОВ) выявлено у 33,2 и 33,6 % пациентов 1-ой и 2-ой групп соответственно.

Была выполнена оценка показателей обмена липидов у пациентов обеих групп. Все параметры оценивались в начале лечения, в конце 12 и 24 недели наблюдения.

Оценка лабораторных маркеров ХСН проводилась всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Оценивались такие показатели как уровень мозгового натрийуретического пептида, лактат плазмы крови.

Оценка качества жизни пациентов обеих групп проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), который является специфичным для данного заболевания. Оценка качества жизни пациентов проводилась перед началом лечения и спустя 4, 12 и 24 недели наблюдения.

Безопасность лечения контролировалась по показателям клинических анализов крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, СОЭ) и мочи, а также биохимических анализов крови (общий белок, глюкоза, билирубин, трансаминазы (АлАТ, АсАТ), мочевины, креатинин, электролиты - калий, натрий, кальций; состояние свертывающей системы крови). Пациенты, принявшие участие во II этапе исследования получали традиционную медикаментозную терапию (в соответствии со стандартами лечения ХСН и ИБС), включающую: ИАПФ (эналаприл), сердечные гликозиды (дигоксин), диуретики (фуросемид, гипотиазид), бета-адреноблокаторы (бисопролол), антагонисты альдостерона (верошпирон), нитраты (нитросорбид).

С целью устранения нарушений липидного обмена пациенты обеих групп получали аторвастатин в дозе 20-40 мг/сут. Все пациенты получали антиагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг/сут. или клопидогрель в дозе 75 мг/сут.) в соответствии со стандартами лечения.

Пациентам 1-ой группы дополнительно к традиционной терапии проводилась внутривенная трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. АутоМСК костного мозга получали по стандартной методике в лаборатории клеточного и тканевого культивирования ИНВХ. 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 КМ, предварительно промывали рабочим раствором гепарина. Аспират КМ смешивали с раствором Хенкса («БиолоТ», Россия) в пропорции 1:1 и центрифугировали в течение 30 мин. при 447 g. Полученную в надосадке суспензию клеток КМ засеивали в культуральные флаконы площадью 75 кв.см («Corning-Costar», США) по 15 мл. Культивирование МСК 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 ростафибробластов («Sigma», США),  $5 \cdot 10^{-2}$  г/л L-аскорбиновой кислоты («Sigma»,

США) и для первичной культуры - по 100ед./мл пенициллина и  $10^{-4}$  г/л стрептомицина («Дарница», Украина), в CO<sub>2</sub>-инкубаторе («Jouan», Франция) при 37°C и 5% атмосфере CO<sub>2</sub>. 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 CO<sub>2</sub>-инкубаторе при тех же условиях. В результате данных манипуляций получали некомитированную культуру МСК. Выделенные клетки при маркерровке антителами («BDBiosciencesPharmingen», США) имели фенотип CD105<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>, CD90<sup>+</sup> (> 95 % позитивных) и CD45<sup>-</sup>, CD34<sup>-</sup> (< 2 % позитивных).

Трансплантацию полученной культуры клеточностью 50 млн. осуществляли путем внутривенной инфузии пациентам 1-ой группы. 2-ую группу составили 30 больных, принимавших традиционную медикаментозную терапию ХСН [118, 119].

Наблюдение и лечение проводилось в течение 24 недель. Оценка состояния пациентов осуществлялась на 4, 12 и 24 неделях.

В исследовании использовались следующие методы: общеклинические (опрос, осмотр, определение антропометрических показателей, частота дыханий, частота сердечных сокращений, измерение артериального давления, 6 минутный тест-ходьба, оценка качества жизни); лабораторные (клинические анализы крови и мочи, глюкоза плазмы крови натощак, билирубин, показатели липидного обмена, креатинин, мочевины, электролиты крови, показатели состояния САС и РАС, биологические маркеры ХСН); инструментальные (ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, тредмил - тест (Brace protocol), рентгенография органов грудной полости, коронаро-вентрикулография, электроанатомическое картирование навигационной системой NOGA XP).

Артериальное давление измеряли непрямым аускультативным методом при помощи ртутного сфигмоманометра BD 2100 (BREMED, Италия) по методу Н.С.

Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерения производились трехкратно с интервалом 2-3 мин.

При помощи 6 – минутного теста – ходьбы оценивали толерантность к физической нагрузке и клинически определяли ФК ХСН. Условия проведения пробы: коридор, размеченный интервалом в 1 метр (отделение кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака), часы с секундной стрелкой. После измерения исходных ЧСС, АД и регистрации ЭКГ пациенту предлагается в течение 6 минут ходить по коридору. Темп ходьбы пациент выбирает самостоятельно с таким расчетом, чтобы после окончания теста он не мог бы продолжать ходьбу без одышки, мышечной утомляемости или тяжести в ногах. При возникновении усталости, одышки больной продолжает ходьбу в более медленном темпе или останавливается для отдыха. При остановке, время, затраченное на отдых, включается в общий зачет. В соответствии с пройденной дистанцией, согласно критериям Европейского общества кардиологов и общества специалистов по сердечной недостаточности ВНОК, определяли ФК ХСН.

Рентгенография органов грудной полости проводилась с целью подтверждения диагноза ХСН (определение кардиоторакального индекса, выявление признаков венозного застоя в легких, плеврального выпота), а также выявление патологии, соответствующей критериям исключения из исследования.

Всем пациентам выполнялась ЭКГ в 12 отведениях на аппарате ЮКАРД-100 (Украина). Запись ЭКГ проводили по общепринятой методике. При анализе ЭКГ определяли: сердечный ритм, положение ЭОС, продолжительность зубца Р, интервала PQ, оценивали наличие патологического зубца Q, морфологию и продолжительность QRS- комплекса и интервала ST, гипертрофию левого желудочка (признаки гипертрофии левых отделов сердца оценивали по критерию Соколова-Лайона). Оценивали продолжительность интервала QT, состояние AV-и внутрижелудочковой проводимости.

Суточное мониторирование 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 проводилась расшифровка 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; уровень колебаний сегмента ST-T относительно изоэлектрической линии; наличие эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий или других суправентрикулярных тахикардий; желудочковые нарушения ритма; нарушения проводимости.

Эхо-КГ исследование выполнялось на аппарате SSA-660 (Toshiba, Япония). В стандартных позициях определяли размеры и объемы полости ЛЖ в систолу и диастолу. Оценку фракции выброса миокарда ЛЖ осуществляли методом mod. Simpson в апикальной 4-х камерной проекции. Измеряли также конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл) и конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл) по методике mod. Simpson, проводили расчет индексов КДО ЛЖ (ИКДО ЛЖ, мл/ м) и КСО ЛЖ (ИКСО ЛЖ мл /м). 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 - модальном режиме, 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 и

состояние коронарного русла по данным КВГ, на фоне полной антиангинальной терапии утром. Проводилась оценка толерантности к физической нагрузке, оценивали продолжительность и наличие ЭКГ критериев ишемии. Использовали щадящий протокол по Кудряшову в связи с высоким функциональным классом стенокардии и выраженностью ХСН у участников исследования.

Всем пациентам выполняли селективную коронароангиографию на ангиографических установках «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 оценивались локализация 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.

Всем больным было проведено электроанатомическое картирование сердца через бедренную артерию посредством 7-Fr NOGA Star катетера («Biosense-Webster») с использованием нефлюороскопического картирования левого желудочка с помощью системы NOGA XR.

Оценка качества жизни пациентов обеих групп проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), который является 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 и спустя 4, 12 и 24 недели наблюдения.

Для оценки состояния обмена липидов определялся уровень ОХС в сыворотке крови по методу Илька, основанному на реакции Либерманна-Бурхардта. Уровень ТГ и ЛПВП определялся методом Бурштейна, рассчитывались показатели ЛПНП и ЛПОНП, индекс атерогенности.

Оценка показателей липидного обмена в обеих группах проводилась исходно, а также на 12 и 24 неделе наблюдения.

Состояние активности САС и РАС изучалось у пациентов обеих групп по показателям суточной экскреции НА с мочой путем колоночной хроматографии на окиси алюминия. Суточная экскреция НА с мочой у здоровых людей находится в диапазоне 47,3-591,0 нмоль/сут. Уровень экскреции НА с мочой определялся исходно, а также на 4, 12 и 24 неделях лечения.

Функциональное состояние РАС оценивалось по уровню АРП при помощи набора «Immunotech angiotensin I RIA kit» (Чехия). Исследование основано на методе радиоиммуноанализа ангиотензина I. Оценка АРП осуществлялась при помощи количественного определения ангиотензина I в плазме крови. В норме ожидаемый диапазон значений 1,9 – 6,0 (нг/мл)/час. АРП определялась исходно, а также на 12 и 24 неделях лечения.

Оценка лабораторных маркеров ХСН проводилась всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Оценивались такие показатели как уровень мозгового натрийуретического пептида, лактат плазмы крови. Определение МНУП проводилось электрохеомлюминисцентным методом на аппарате Elecses 2010. Уровень лактата определяли на биохимическом анализаторе калориметрическим методом на аппарате «COBAS INTEGRA 400 plus».

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, АсАТ, АлАТ, электролиты крови (калий, натрий, кальций), мочевины, креатинин. Изучалось состояние свертывающей системы крови. Количественное определение эритроцитов и лейкоцитов осуществлялось традиционным методом при помощи камеры Горяева, СОЭ определялось по

Панченкову. Исследование биохимических показателей осуществляли на аппарате «COBAS INTEGRA 400 plus» фирмы Roche энзиматическим и калориметрическим методами.

Для анализа результатов исследования применялись методы биостатистики. В работе приведены значения среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) и ошибки среднего ( $m$ ) определяемых показателей. В отношении количественных признаков рассчитывалась частота их проявлений (%) и ее стандартная ошибка ( $m\%$ ), кроме того приводится 95% вероятный интервал частоты (VI). Для определения влияния метода лечения на показатели, характеризующие состояние больного, был использован 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 использован критерий  $\chi^2$ . 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 [28, 59].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась 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 ( $R$ ), Крускала-Уоллиса ( $KW$ ), Брауна-Форсите ( $BF$ ), Левена ( $L$ ), Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) кростабуляцией и вероятность статистических показателей ( $p$ ) [43, 63, 72, 77].

В 1-ой группе через 12 недель КСО ЛЖ уменьшился на 3,6% с 164,1 мл до 158,1 мл, а через 24 недели составил 157,8 мл, что на 3,8% меньше исходного показателя. При проведении анализа в 1-ой группе не было выявлено линейного тренда изменения показателей КСО ЛЖ ( $p=0,33$ ). В среднем не было выявлено изменения значения показателя КСО ЛЖ за период наблюдения ( $p>0,05$ ).

В группе больных, получавших традиционную терапию (2-я группа), к концу 12 недели лечения этот показатель вырос на 3,5% в сравнении с исходным (143,6 мл) и составил 148,6 мл. Прирост показателя КСО ЛЖ к концу 24 недели составил 10,45%. Увеличение КСО ЛЖ в этой группе было достоверным в сравнении с исходными показателями ( $p<0,05$ ).

При проведении анализа не было выявлено статистически значимого различия средних значений показателя КСО ЛЖ между группами ни в одной из точек измерения ( $p> 0,05$  во всех случаях).

В то же время для 2-ой группы выявлено наличие ( $p=0,002$ ) положительного линейного тренда изменения показателя КСО ЛЖ со временем. При этом выявлено увеличение ( $p=0,01$ ) показателя КСО ЛЖ к концу 12 недели наблюдения ( $148,6\pm 7,8$  мл) и также ( $p=0,005$ ) показателя КСО ЛЖ к концу 24 недели наблюдения ( $158,6\pm 8,4$  мл) в сравнении с исходным состоянием ( $143,6\pm 8,0$  мл).

Был проведен также анализ показателя ИКСО ЛЖ. В 1-ой группе ИКСО к концу 12 недели наблюдения снизился на 3,3%, а именно с  $82,0\pm 7,0$  до  $79,3\pm 6,7$ . Данный показатель к концу 24 недели наблюдения составил  $78,9\pm 5,8$ , что на 3,8% ниже исходного значения.

При проведении анализа в 1-ой группе не было выявлено линейного тренда изменения показателей ИКСО ЛЖ ( $p=0,36$ ). В среднем не было выявлено изменения значения показателя ИКСО ЛЖ за период наблюдения ( $p>0,05$ ).

Проведенный анализ не выявил статистически значимого различия средних значений показателя ИКСО ЛЖ между группами ни в одной из точек измерения ( $p> 0,05$  во всех случаях).

В то же время во 2-ой группе выявлено наличие ( $p < 0,001$ ) восходящего линейного тренда изменения показателя ИКСО ЛЖ со временем. При этом выявлено увеличение ( $p = 0,02$ ) показателя ИКСО ЛЖ к концу 12 недели наблюдения ( $73,1 \pm 3,9$ ) и также ( $p = 0,001$ ) показателя ИКСО ЛЖ к концу 24 недели наблюдения ( $76,4 \pm 4,0$ ) в сравнении с исходным значением ( $70,7 \pm 4,0$ ).

Анализ динамики КСО ЛЖ и ИКСО ЛЖ в группах исследования показал тенденцию к снижению этих показателей у пациентов 1-ой группы и достоверное увеличение в сравнении с исходными значениями во 2-ой группе. Это позволяет сделать вывод, что традиционная медикаментозная терапия в сочетании с внутривенной трансплантацией аутоМСК костного мозга оказывает позитивное влияние на основные показатели гемодинамики, хотя и не позволяет достичь достоверных различий в сравнении с группой контроля.

Представлена динамика УО ЛЖ в группах исследования исходно, а также через 12 и 24 недели. Исходные показатели УО в обеих группах достоверных различий не имели ( $p > 0,05$ ).

У пациентов 1-ой группы УО ЛЖ за 12 недель увеличился на 4,5 % с  $85,7 \pm 5,4$  мл до  $89,6 \pm 4,3$  мл. К концу 24 недели показатель УО ЛЖ составил  $90,2 \pm 4,8$  мл, что на 5,25 % выше исходного. В 1-ой группе линейного тренда изменения показателя УО ЛЖ выявлено не было ( $p = 0,11$ ).

Во 2-ой группе показатель УО ЛЖ к концу 12 недели увеличился на 2,44%, а именно с  $82,2 \pm 3,8$  мл до  $84,2 \pm 3,7$  мл. К концу 24 недели наблюдения данный показатель снизился на 0,7% и составил  $83,6 \pm 4,1$  мл. Таким образом, к концу периода наблюдения показатель УО ЛЖ увеличился на 1,7% в сравнении с исходным значением.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений показателя УО в группах исследования и между группами в период наблюдения, прослеживается тенденция более значимого увеличения УО в 1-ой группе. Это позволяет сделать вывод, что терапия, включающая внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, оказывает более значимое влияние на данный показатель.

Проведен анализ динамики показателя ФВ ЛЖ.

В 1-ой группе выявлено наличие ( $p=0,004$ ) восходящего линейного тренда для показателя ФВ ЛЖ. При этом выявлено увеличение ( $p=0,001$ ) показателя ФВ ЛЖ через 12 недель до  $38,6\pm 2,3\%$ , а также его увеличение ( $p=0,01$ ) через 24 недели до  $38,2\pm 2,4\%$  в сравнении с исходным состоянием ( $35,2\pm 2,5\%$ ). Наличие тренда для показателя ФВ ЛЖ выявлено ( $p<0,001$ ) и во 2-ой группе, однако в этом случае тренд был нисходящий.

Выявлено снижение показателя ФВ ЛЖ через 24 недели до  $35,0\pm 1,2\%$  в сравнении с его значением в конце 12 недели ( $36,6\pm 1,2\%$  ( $p=0,01$ )) и в сравнении с исходным состоянием ( $37,6\pm 1,2\%$  ( $p<0,001$ )).

При проведении анализа не было выявлено статистически значимого различия средних значений показателя ФВ ЛЖ между группами ни в одной из точек измерения ( $p> 0,05$  во всех случаях).

Увеличение показателя ФВ ЛЖ в группе больных, получавших терапию, включающую внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, регистрировалось через 12 недель после начала исследования. В то время как во 2-ой группе наблюдалось некоторое снижение данного показателя.

Через 24 недели в 1-ой группе показатель ФВ ЛЖ практически не изменился, тогда как во 2-ой группе отмечалось его дальнейшее снижение. Клеточная терапия в сочетании с медикаментозным лечением, согласно принятых стандартов, позитивно влияет на ФВ ЛЖ, что создает условия для более эффективного лечения ХСН у пациентов с ИБС.

Таким образом, улучшение гемодинамических параметров, регистрируемых при ЭхоКГ-исследовании, под влиянием терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, было более выраженным, чем при традиционном лечении. У пациентов, принимавших традиционную медикаментозную терапию, фиксировалось некоторое снижение систолической функции ЛЖ, что можно расценить, как ухудшение состояния. Это позволяет рассматривать включение клеточной терапии в традиционное лечение ХСН как более перспективное направление в коррекции данного синдрома у больных ИБС.

Одним из новых методов инструментальной диагностики в кардологии, который значительно расширил возможности определения зон гибернирующего миокарда [92, 139, 140] является электроанатомическое картирование с помощью системы NOGA XR. Применяемые до настоящего времени методы стресс – Эхо-КГ и перфузионной сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$  - технетрилом и радиоактивным таллием -  $^{201}\text{Tl}$  [14, 55, 82, 87] для определения жизнеспособных, но функционально неактивных участков сердечной мышцы, представляющих особый интерес для повышения сократительной способности миокарда у постинфарктных пациентов, менее информативны.

К концу 24 недели наблюдения при электроанатомическом картировании у пациентов 1-ой группы выявлено увеличение среднего значения амплитуды униполярного сигнала от 6,5-6,9 мВ до 8,7-10,4 мВ в передне-латеральной и от 5,9-6,3 до 7,5-9,6 мВ в задне-септальной зонах миокарда ЛЖ.

Увеличение вольтажа в зонах гибернации было отмечено у 25 пациентов (83%) этой группы, однако в большинстве случаев изменения носили недостоверный характер ( $p > 0,05$ ). Увеличения рубцовой зоны по данным контрольного картирования не отмечалось.

При контрольном электроанатомическом картировании у 5 (17%) пациентов 1-ой группы не было выявлено динамики вольтажа электрограммы в сравнении с исходными данными, в то время как при проведении Эхо-КГ, тредмил – теста и теста шестиминутной ходьбы у этих больных клинически отмечалась положительная динамика. Несмотря на то, что униполярный вольтаж в большинстве сегментов миокарда оставался практически неизменным, достоверное улучшение было отмечено также при оценке качества жизни этих пациентов.

Во 2-ой группе, получавшей только медикаментозную терапию, при контрольном исследовании существенной положительной динамики по данным электроанатомического картирования выявлено не было. В ряде случаев отмечено снижение амплитуды сигнала вплоть до показателей, указывающих на

формирование 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.

Следует отметить, что при анализе амплитуды электрического сигнала не было выявлено статистически значимого различия средних значений вольтажных карт ни в одной из точек измерения между группами ( $p > 0,05$  во всех случаях), несмотря на значимые различия основных показателей гемодинамики по данным Эхо-КГ.

Таким образом, через 24 недели после внутривенного введения аутоМСК костного мозга по данным электроанатомического картирования у пациентов 1-ой группы отмечено улучшение показателей электромеханической активности миокарда ЛЖ, однако, в сравнении с показателями пациентов 2-ой группы данные изменения были недостоверны. При этом по результатам Эхо-КГ исследования у пациентов 1-ой группы отмечается достоверное улучшение основных показателей гемодинамики.

Оценена динамика биохимического маркера ХСН МНУП под влиянием обоих вариантов лечения.

При проведении анализа не было выявлено статистически значимого различия ( $p = 0,95$ ) средних значений показателя МНУП между группами до проведения лечения ( $407 \pm 35$  пкг/мл в 1-ой группе и  $408 \pm 30$  пкг/мл во 2-ой группе). К концу 12 недели наблюдения среднее значение показателя МНУП в 1-ой группе было статистически значимо ( $p = 0,002$ ) ниже, чем во 2-ой группе ( $311 \pm 26$  пкг/мл и  $453 \pm 34$  пкг/мл, соответственно). Аналогично, к концу 24 недели наблюдения среднее значение показателя МНУП в 1-ой группе ( $322 \pm 44$  пкг/мл) было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем во 2-ой группе ( $486 \pm 35$  пкг/мл в группе). При этом во 2-ой группе было выявлено наличие восходящего, а в 1-ой группе – нисходящего, трендов изменения показателей МНУП со временем наблюдения ( $p < 0,001$ ).

При проведении анализа не было выявлено статистически значимого различия средних значений показателя лактата сыворотки крови между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Для 2-ой группы выявлено наличие ( $p < 0,001$ ) восходящего линейного тренда изменения показателя лактата сыворотки крови со временем. При этом выявлено увеличение ( $p = 0,02$ ) этого показателя к концу 12 недели наблюдения ( $4,80 \pm 0,25$  ммоль/л) и ( $p < 0,001$ ) к концу 24 недели ( $5,03 \pm 0,25$  ммоль/л) в сравнении с исходным состоянием ( $4,52 \pm 0,25$  ммоль/л). В 1-ой группе выявлено наличие ( $p < 0,001$ ) нисходящего линейного тренда изменения показателя лактата сыворотки крови со временем. При этом выявлено снижение ( $p < 0,02$ ) этого показателя к концу 12 недели наблюдения до значения  $4,37 \pm 0,28$  ммоль/л) в сравнении с исходным состоянием ( $5,08 \pm 0,26$  ммоль/л).

До начала лечения уровень альдостерона плазмы крови, активность ренина плазмы крови и уровень экскреции НА с мочой у пациентов обеих групп превышал верхнюю границу нормы, что свидетельствует о гиперактивации САС и РАС. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Анализ средних значений показателя альдостерона сыворотки крови не выявил статистически значимого различия между группами ни в одной из точек измерения ( $p > 0,05$  во всех случаях). К концу 12 недели наблюдения в 1-ой группе уровень альдостерона плазмы крови снизился на 9,6% от исходного ( $208,5 \pm 7,7$  пкмоль/л) и составил  $188,6 \pm 8,0$  пкмоль/л. К концу 24 недели наблюдения этот показатель составил  $190,1 \pm 5,2$  пкмоль/л, что на 8,8% ниже исходных данных.

Во 2-ой группе отмечено снижение уровня альдостерона плазмы крови к концу 12 недели наблюдения на 3,2% от исходного ( $209,2 \pm 7,8$  пкмоль/л), а к концу 24 недели данный показатель составил  $208,3 \pm 6,9$ , что лишь на 0,43% ниже исходного значения.

Оценка исходных данных активности ренина плазмы крови не выявила статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Снижение показателя активности ренина плазмы крови в 1-ой группе к концу 12 недели наблюдения составило 9,2%, в то время как во 2-ой группе данный показатель

снижился на 3,1%. К концу 24 недели наблюдения в 1-ой группе снижение активности ренина плазмы крови составило 4,6 % от исходного значения, а во 2-ой группе отмечено повышение данного показателя на 3,1% в сравнении с исходным значением.

Анализ исходных показателей экскреции НА с мочой не выявил статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). К концу 12 недели наблюдения показатель экскреции НА с мочой у пациентов 1-ой группы снижился на 4,6%, а к концу 24 недели на 2,9% в сравнении с исходным значением. Во 2-ой группе отмечено увеличение экскреции НА с мочой на 1,38% и 2,42% к концу 12 и 24 недели наблюдения соответственно.

Оценка КЖ позволяет изучить изменение состояния здоровья пациента, основываясь на его субъективных ощущениях. При этом комплексно учитывая все составляющие здоровья, в том числе поддержание максимально высокого для каждого больного уровня физического, психического и социального благополучия.

Анализ данных самостоятельной оценки пациентом ограничений, обусловленных патологией сердца, позволяет оценить их влияние на КЖ. Анкетирование пациентов с помощью стандартных опросников является источником таких данных. В нашем исследовании для оценки качества жизни использовался Миннесотский опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (Приложение 1).

Оценку КЖ с помощью Миннесотского опросника в нашем исследовании проводили исходно, а также на 4, 12 и 24 неделях наблюдения.

При проведении анализа для 2-ой группы было выявлено ( $p < 0,001$ ) наличие медленного восходящего тренда изменения показателя КЖ согласно Миннесотского опросника со временем наблюдения. К концу 24 недели наблюдения значение этого показателя ( $61,2 \pm 2,7$  баллов) стало статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем в исходном состоянии ( $56,1 \pm 2,1$  баллов). Показатель вырос за время наблюдения на 9,09%, что говорит о снижении качества жизни пациентов 2-ой группы.

В 1-ой группе, наоборот, выявлено ( $p < 0,001$ ) наличие быстрого нисходящего тренда изменения показателя КЖ со временем наблюдения, причем, уже через 4 недели от начала лечения значение этого показателя ( $51,2 \pm 2,2$  балла) снизилось ( $p < 0,001$ ), относительно исходного состояния ( $54,9 \pm 2,4$  баллов). Через 12 недель данный показатель снизился до  $38,6 \pm 2,0$  баллов. Сумма баллов через 24 недели от начала лечения в 1-ой группе составила  $36,2 \pm 2,0$  баллов, что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в исходном состоянии. Это свидетельствует об улучшении КЖ пациентов данной группы.

При этом, если до проведения лечения средние значения суммы баллов в обеих группах статистически значимо не различались, то к концу 12 недели среднее значение показателя КЖ (согласно Миннесотского опросника) в 1-ой группе ( $38,6 \pm 2,0$  баллов) стало статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем во 2-ой группе ( $57,8 \pm 2,5$  баллов). Подобная тенденция сохранялась и спустя 24 недели лечения: в 1-ой группе ( $36,2 \pm 2,8$  баллов) также было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем во 2-ой группе ( $61,2 \pm 2,7$  баллов).

Анализ структуры показателей КЖ показал, что в обеих группах не было статистически значимых различий между исходными показателями ( $p > 0,05$ ). Неудобства, связанные с ХСН, в одинаковой степени беспокоили пациентов 1-ой и 2-ой групп исследования. К концу 24 недели наблюдения у пациентов 1-ой группы значения показателей по большей части пунктов опроса статистически достоверно уменьшались ( $p < 0,05$ ), причем положительная динамика отмечалась уже на 4-й неделе исследования.

Во 2-ой группе по ряду показателей (пункт 2, 5, 6, 14, 16) отрицательная динамика отмечена через 4 недели, а достоверное увеличение количества баллов по большинству пунктов опросника (кроме пунктов 7, 9, 15, 17) – к концу исследования.

С целью оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с заболеваниями сердца широко используется тест ходьбы в течение 6 минут, соответствующий субмаксимальной нагрузке.

Проба ТШХ – это информативный нагрузочный тест, физиологичный, простой и доступный. Отмечается высокая корреляция между данными велоэргометрии и тредмил - теста с данными, полученными во время ТШХ, что позволяет, в том числе, осуществлять контроль лечения ХСН у больных с тяжелым и среднетяжелым течением данного синдрома. Именно поэтому современные рекомендации для диагностики и оценки тяжести ХСН у пациентов кардиологического профиля включают ТШХ.

При анализе расстояния, пройденного во время ТШХ, в 1-ой группе выявлено увеличение дистанции со временем наблюдения, причем, к концу 12-той недели наблюдения значение этого показателя ( $338 \pm 21$  м) стало статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в исходном состоянии ( $278 \pm 21$  м). К концу 24 недели наблюдения в 1-ой группе значение показателя ТШХ ( $340 \pm 21$  м) также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в исходном состоянии ( $278 \pm 21$  м). При этом если до проведения лечения средние значения показателя в группах статистически значимо не различались, то к концу 24 недели наблюдения среднее значение показателя ТШХ в 1-ой группе ( $340 \pm 10$  м) стало статистически значимо ( $p = 0,002$ ) выше, чем во 2-ой группе ( $238 \pm 10$  м).

При проведении анализа дистанции ТШХ для 2-ой группы была выявлена отрицательная динамика изменения данного показателя со временем наблюдения. Через 12 недель значение этого показателя составило  $251 \pm 10$  м, статистически значимо ( $p > 0,05$ ) ниже, чем в исходном состоянии ( $282 \pm 10$  м). К концу 24 недели наблюдения значение показателя ТШХ составило  $238 \pm 10$  м, что также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в исходном состоянии.

Таким образом, увеличение дистанции ТШХ в 1-ой группе свидетельствует об увеличении толерантности к физической нагрузке под влиянием терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, в то время как при стандартной медикаментозной терапии к концу 24 недели наблюдения отмечается снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Важно отметить также безопасность обоих вариантов проводимой терапии.

Анализируемые статистические показатели уровня эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также биохимические - общий билирубин и креатинин в обеих группах имели статистически недостоверные различия между собой в начале исследования ( $p > 0,05$ ).

При контрольном обследовании пациентов обеих групп через 4, 12 и 24 недели от начала исследования во всех случаях изменения со стороны анализируемых показателей были недостоверны ( $p > 0,05$ ) как в пределах одной группы в сравнении с исходными показателями, так и между группами. Нежелательных эффектов проводимой терапии на лабораторные показатели больных не выявлено.

В обеих группах исследования терапия переносилась пациентами хорошо и отлично. На фоне проводимой терапии в группах исследования осложнений со стороны гастроинтестинальной, дыхательной, нервной и других систем не наблюдалось. Большинство нежелательных реакций, связанных с применением медикаментозных препаратов, возникавших у больных обеих групп в начальном периоде исследования при титровании доз, не требовали прекращения лечения. При проведении медикаментозной терапии мы не наблюдали каких-либо значимых побочных эффектов, требующих отмены препаратов. Неудовлетворительная переносимость не отмечалась ни при одном варианте лечения. При опросе больных, которые субъективно оценивали переносимость лечения как «хорошую» преимущественно отмечали «незначительную общую слабость», реже удавалось выявить наличие головной боли, сухого кашля. В тех случаях, когда имела место удовлетворительная переносимость, больные жаловались на сухой кашель, головную боль и чувство усталости; других жалоб больные не предъявляли.

Следует отметить, что количество больных, оценивших переносимость терапии как «отличную», было больше в 1-ой группе. Также в этой группе меньшее число больных оценивало переносимость терапии как «удовлетворительную».

По данным проведенного исследования внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга в комплексе с традиционным медикаментозным лечением позволяет улучшить качество жизни больных ИБС с ХСН, о чем свидетельствуют данные, полученные при анкетировании. Использование клеточной терапии в комплексном лечении ХСН у больных ИБС улучшает переносимость физических нагрузок, позволяет снизить ФК ХСН. Это подтверждается увеличением дистанции при выполнении ТШХ. Внутривенное введение аутоМСК костного мозга является безопасной клинической процедурой и хорошо переносится пациентами. На всех этапах исследования негативных изменений в основных лабораторных показателях зарегистрировано не было.

## 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 хронической сердечной недостаточности у больных ИБС, что выражается в достоверном ( $p < 0,05$ ) увеличении фракции выброса ЛЖ на 9,65% и уменьшении конечного 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 ( $p < 0,05$ ) 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 ( $407 \pm 35$  и  $322 \pm 44$  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 фракцией выброса ЛЖ (ниже 30%) на этапе, предшествующем хирургической реваскуляризации миокарда (АКШ), с целью достижения состояния операбельности и в послеоперационном периоде в случае сохраняющейся низкой фракции выброса 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).

**Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН (MLHFQ)**  
**Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:**

1	отеков голени, стоп?	0,1,2,3,4,5	11	ограничений в диете?	0,1,2,3,4,5
2	необходимости отдыхать днем?	0,1,2,3,4,5	12	чувства нехватки воздуха?	0,1,2,3,4,5
3	трудности подъема по лестнице?	0,1,2,3,4,5	13	необходимости лежать в больнице?	0,1,2,3,4,5
4	трудности работать по дому?	0,1,2,3,4,5	14	чувства слабости, вялости?	0,1,2,3,4,5
5	трудности с поездками вне дома?	0,1,2,3,4,5	15	необходимости платить?	0,1,2,3,4,5
6	нарушение ночного сна?	0,1,2,3,4,5	16	побочного действия лекарств?	0,1,2,3,4,5
7	трудности общения с друзьями?	0,1,2,3,4,5	17	ощущения себя обузой для родных?	0,1,2,3,4,5
8	снижения заработка?	0,1,2,3,4,5	18	чувства потери контроля?	0,1,2,3,4,5
9	невозможности заниматься спортом, хобби?	0,1,2,3,4,5	19	чувства беспокойства?	0,1,2,3,4,5
10	сексуальных нарушений	0,1,2,3,4,5	21	чувства депрессии?	0,1,2,3,4,5

**Варианты ответов:** 0 - нет; 1 - очень мало; ...5 - очень много

**(Лучшее качество жизни - 0 баллов; худшее качество жизни - 105 баллов).**

## 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

**ССС:** сердечно-сосудистая система

**ТШХ:** тест шестиминутной ходьбы

**ФВ:** фракция выброса

**ФК:** функциональный класс

**ХСН:** хроническая сердечная недостаточность

**ЧСС:** частота сердечных сокращений

**ЭКГ:** электрокардиограмма

**Эхо-КГ:** эхокардиография

**NYHA:** New York Heart Association

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Азизов, В. А. Взаимосвязь между функциональным состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / В. А. Азизов, Р. Р. Джамилев // Кардиология.- 1998.- №5. - С. 45-48.
2. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце при критическом поражении ствола левой коронарной артерии: безопасность, эффективность, результат [Текст] / М.В. Желихажева [и др.] // Анналы хирургии. – 2014. – №3. – С. 26-31.
3. Аортокоронарное шунтирование у больных с рецидивом стенокардии после ранее перенесенного стентирования коронарных артерий [Текст] / Л.А. Бокерия [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – №1. – С. 20-24.
4. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии [Текст] / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Кардиология. - 1995. - №8. - С. 94-102.
5. Арутюнов, Г. П. Терапия ХСН. Всегда ли детерминирован выбор первого препарата? [Текст] / Г. П. Арутюнов // Русский медицинский журнал. - 2006. - №2. – С. 137-142.
6. Асымбекова Э. У. Диагностика и тактика лечения больных ИБС с обратимыми формами дисфункции миокарда левого желудочка: Дис. докт. мед. наук. - Москва.- 2000.
7. Афанасьева, Е. В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем [Текст] / Афанасьева, Е. В. // Качественная клиническая практика. - 2010. - №1. - С. 36-38
8. Бабак, О. Я. Регенерация и репарация сердечно - сосудистой системы и почек: роль стволовых клеток и клеток-предшественников [Текст] / О. Я. Бабак, И. И. Топчий//Український терапевтичний журнал. - 2007. - № 1. - С. 74-81.

9. Бавыкин, М. В. Качество жизни, течение и исходы у больных нестабильной стенокардией, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда и без таковой: Автореф. дис. канд. мед. наук / М. В. Бавыкин. - Челябинск, 2002. – 24 с.
10. Беленков, Ю. Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) [Текст]/ Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев – М, 2002. - 86 с.
11. Беленков, Ю. Н. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев - М.: Инсайт, 1997. - 77 с.
12. Беленков, Ю. Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков // Кардиология. -1996. - №1. – С. 4-11.
13. Беленков, Ю. Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины [Текст] / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. - №2. – С. 6-16
14. Беленков, Ю. Н. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования [Текст] / Ю. Н. Беленков, М. А. Саидова // Кардиология. - 1999. - № 1. - С. 6-13.
15. Беленков, Ю. Н. Современные принципы коронарной ангиографии [Текст] / Ю. Н. Беленков, А. П. Савченко, Ю. Г. Матчин // Сердце. - 2002. - Том 1. - №6. – С. 265-268.
16. Березин, А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией [Текст] / А. Е. Березин // Сердечная недостаточность. – 2015. - №2. – С. 16-27.
17. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола [Текст] / Преображенский Д.В. [и др.] // Кардиология. - 2006. - Т.46, №12. - С. 63-71.

18. Бокерия, Л. А. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце: современный взгляд на проблему [Текст] / Л.А. Бокерия, М.Л. Гордеев, В.М. Авалиани // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – №4. – С. 4-15
19. Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) [Текст] /Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2004. - № 1. - С. 4–7.
20. Бураковский, В. И. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / В. И. Бураковский, В. С. Работников, Д. Г. Иоселиани // Сердечно - сосудистая хирургия: Руководство; Под ред. В. И. Бураковского и Л. А. Бокерия. - М.: Медицина, 1989. – С. 523-587.
21. Бутенко, Г. М. Регенеративная медицина и проблема стволовых клеток [Текст] / Г. М. Бутенко // Вісник фармакології та фармації. - 2004. - № 1. - С. 2-5.
22. Бутенко, Г. М. Регенеративная медицина и стволовые клетки - проблемы и решения [Текст] / Г. М. Бутенко, В. М. Кирик // Журнал НАМН Украины. - 2011. - Т. 17, № 1. - С. 62-66.
23. Вашкелите, Й. В. Ишемическая кардиомиопатия: отдаленные осложнения и их прогнозирование после изолированной реваскуляризации миокарда [Текст] / Й. В. Вашкелите, Н. В. Стошкуче, Э. К. Ширвинкас // Кардиология. - 2006. - №6. - С. 16-20.
24. Визуализация распределения в миокарде аутологичных стволовых клеток костного мозга при их интракоронарном или интрамиокардиальном введении больным ИБС [Текст] / Е. Н. Остроумов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2004. - №1. - С. 26-29.
25. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии [Текст]: Пер. с нем.; под ред. У. Вилкенсхоф, И. Крук. – Москва: Медицинская литература, 2008. – 240 с.
26. Влияние выраженности митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональное состояние сердца

[Текст] / В.Н. Ларина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. -№5. - С. 9-18.

27. Волкова, Э. Г. Клинико-функциональные маркеры нестабильности мембран миокарда и их роль в диагностике, профилактике и прогнозировании заболеваний сердца: Дис. докт. мед. наук. / Э.Г. Волкова. - Челябинск, 1989. – 339 с.

28. Воробьев, К. П. Количественные характеристики клинической информации [Текст] / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 95-102.

29. Воронков, Л. Г. Мезенхимные (стромальные) стволовые клетки костного мозга человека в медицинской практике: обоснование, результаты и перспективы [Текст] / Л. Г. Воронков // Гематология и трансфузиология. - 2008. -Т. 53. -N 5. - С. 36-39.

30. Выделение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и их характеристика [Текст] / Н. И. Чупикова [и др.] // Цитология. -2004. - Т.46, №10. - С.947-948.

31. Габбасов, З. А. Стромальные клетки-предшественники и лейкоциты крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием / З. А. Габбасов [и др.] // Кардиология. - 2010. - Т. 50, № 1.- С. 36-41.

32. Генно-инженерные технологии и стволовые клетки [Текст] / Н. Я. Спивак [и др.] // Фізіологічний журнал. -2008. - Т. 54. - N 3. - С. 92-104

33. Герцик, Ю. Г. Влияние внедрения инновационных технологий в сфере медицины и медицинской техники на эффективность реализации социально-значимых медико-технологических проектов [Текст] / Ю. Г. Герцик// Инновации. - 2011. - № 6. - С. 74-81.

34. Гиляревский, С. Р. Доказательные основания для применения ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / С. Р. Гиляревский // Сердце. - 2009. – Т. 8, № 6 (50) – С. 309 - 315.

35. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ [Текст] / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 50–60.
36. Гринь, В. К. Возможность применения трансплантации стволовых клеток при поражении миокарда в эксперименте и клинике [Текст] / В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко // Здоровье Донбасса. - 2007. - № 2. - С. 7-9.
37. Гринь, В. К. Сравнительная оценка эффективности различных методов клеточной трансплантации при экспериментальном инфаркте миокарда. (Ч. 2) / В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко, А. Н. Гнилорыбов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2007. - Т. 8, № 2. - С. 268-271.
38. Гринь, В. К. Хоуминг мезенхимальных стволовых клеток после трансплантации при инфаркте миокарда в эксперименте [Текст] / В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7. - № 2. - С. 103-103.
39. Гринь, В. К. Эффекты трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальном инфаркте миокарда) [Текст] / В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - Полтава, 2008. – Том 8. - Вып. 1/2. - С. 335-337
40. Долженко, М. Н. Аспекты диагностики сердечной недостаточности [Текст] / М. Н. Долженко, С. В. Поташев // Здоров'я України. Кардіологія. Аспекти діагностики. – 2013. – С. 20-21.
41. Дядык, А. И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике [Текст] / Под ред. Дядыка А. И., Багрия А. Э. — Львов: Медицина світу, 2009. — 418 с., ил.
42. Егорова, Е. Н. Активность факторов системного воспаления на разных стадиях хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е. Н. Егорова // Цитокины и воспаление. - 2012. - Т. 11.- № 1.- С. 70–72.

43. Жижин, К.С. Медицинская статистика [Текст] / К. С. Жижин - Р/Дону: Феникс, 2007. - 160 с.
44. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика [Текст] / В. М. Зайцев [и др.] – СПб.: Фолиант, 2003. – 428 с.
45. Использование системной трансплантации «кардиомиобластов», полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутогенного костного мозга, при комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.Ф. Цыб [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2009. - Т. 4. - № 1. - С. 78-84.
46. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) [Текст] / Ю. Н. Беленков [и др.] // Сердечная Недостаточность. - 2011. - Т.12, №2 (64). - С. 63-68.
47. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка / Бокерия Л.А., Работников В.С., Бузиашвили Ю.И. и др.- М., Изд. НЦССХ, 2001.
48. Казаков, А. В. Стволовые клетки и регенерация миокарда человека [Текст]/ А. В. Казаков, П. Мюллер, А. П. Бельтрами// Кардиология.- 2005.- №11. - С. 65-74.
49. Казаков, В. Н. Биотехнологические аспекты культивирования и остеоиндукции мезенхимальных стволовых клеток [Текст] / В. Н. Казаков, В. К. Гринь, В. Г. Климовицкий //Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2007. - Т. 16, № 2. - С.135-139.
50. Как лечить диастолическую дисфункцию сердца? [Текст] / Ф.Т. Агеев [и др.] // Consilium Medicum. - 2002. - №4. - С. 114-117.
51. Камалов, Г. М. 9-летняя выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Г. М. Камалов, А. Ш. Давлетьярова, А. С. Галявич // Сердечная недостаточность.- 2010.- сб. тез. V конгр. - М. - 2010. - С. 51-52.

52. Карпов, Ю. А. Медикаментозное лечение стенокардии; надежды и разочарования [Текст] / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // РМЖ. - 2002. - Том 10. - №19. - С. 855-861.
53. Карпов, Ю. А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы [Текст] / Ю. А. Карпов // Сердечная недостаточность. - 2002. - Т.3, №1. - С. 22-24.
54. Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических исследований [Текст] / Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2008. - №5.- С. 4-18
55. Клинико-радиологический анализ сцинтиграфии миокарда с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом [Текст] / А. И. Кузин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1999. - №1. – С. 9-10.
56. Козлов, В. А. Стволовые клетки: действительность, проблемы, перспективы [Текст] / В. А. Козлов, В. А. Труфакин, Р. С. Карпов // Вестник РАМН. – 2004. - №9. - С. 32 - 40.
57. Комаревцева, И. А. Генерация стабильных метаболитов оксида азота мезенхимальными стволовыми клетками крыс [Текст] / И. А. Комаревцева, Е.М. Климочкина // Український медичний альманах. - 2008. – Том 11. - N2. - С. 74-76
58. Ланг, Т.М. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензистов / Т.Г. Ланг, М.Сесик; пер. с англ.; отв. ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
59. Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69–76.

60. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью [Текст] / В. И. Шумаков [и др.] // Молекулярная медицина. - 2008. - № 1. - С. 35-40.
61. Мачавариани, П.Т. Возможности применения стволовых клеток у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / П. Т. Мачавариани, Х. А. Джалабадзе, Т. Х. Арешидзе // Медицинские новости Грузии. - 2013. - №4 (217).- С. 44-49.
62. Межжелудочковая взаимозависимость в оценке функционального состояния миокарда до и после его реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца систолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / Е. Н. Остроумов [и др.] // Грудная и сердечно - сосудистая хирургия. - 1997. - №5.- С.14-19.
63. Методы статистической обработки медицинских данных [Текст] / А. Г. Кочетов [и др.] - М.: РКНПК, 2012. - 42 с.
64. Михайличенко, В. Ю. Явление хоуминга мезенхимальных стволовых клеток после трансплантации при инфаркте миокарда в эксперименте [Текст] / В. Ю. Михайличенко // Патология. - 2008. - Т. 5, № 3. - С. 93.
65. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] / В. Ю. Мареев [и др.] // Журнал Сердечная недостаточность. – 2013. - №7. – С. 379-472.
66. Нудченко, А. Молекулярная медицина: клинические аспекты клеточной кардиомиопластики/ А. Нудченко // Трансплантология. - 2005. -Т.8, № 2. -С. 47-54.
67. Оганов, Р. Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии [Текст] / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2009. - Т.8, №7. - С. 4-9.
68. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно - сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения [Текст] / Р. Г. Оганов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. - №1. - С. 5-9.

69. Оганов, Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики [Электронный ресурс] / Р. Г. Оганов // Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина. - С. 257-264 – Режим доступа: <http://www.federalbook.ru>, свободный. – Загл. с экрана.
70. Опыт использования стволовых клеток в лечении больных острым инфарктом миокарда с низкой фракцией выброса [Текст] / Н. С. Жукова [и др.] // Кардиология. - 2009. - Т. 49, № 7/8. - С. 19-24.
71. Орлов, В. А. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине [Текст] / В. А. Орлов, С. Р. Гиляревский - М.: Медицина, 1992. - 65 с.
72. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.] – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
73. Оценка активности маркеров миокардиального стресса в прогнозировании развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца [Текст] / А.И. Дядык [и др.] // Український кардіологічний журнал. - 2010.- №5.- С. 13 -18
74. Оценка качества жизни больного в медицине [Текст] / А. А. Новик [и др.] // Клиническая медицина. - 2000. - №2. - С. 10-13.
75. Первые результаты эндокардиальной имплантации аутологичных стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / А. М. Чернявский [и др.] // Всероссийский съезд сердечно - сосудистых хирургов: тезисы докл. — Москва, 2007. — С. 245.
76. Перепелюк, Н. Н. Использование цитокинов, стволовых и прогениторных клеток в регенерации миокарда (клин.-эксперим. параллели) [Текст] / Н. Н. Перепелюк / Трансплантологія. - 2005. - Т.8, № 2.- С.4-9.
77. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В. П. Леонова. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.

78. Плотников, Е. Ю. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий [Текст] / Е. Ю. Плотников, Д. Б. Зоров, Г. Т. Сухих // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2009. - Т.4, №1. - С.43-49.
79. Полежаев, Л. В. Факторы регенерации нерегенерирующих органов и тканей [Текст] / Л. В. Полежаев // Вестник РАН. - 2000. - №.70. -С. 597-603.
80. Прогностическое значение маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности / В. В. Дорофейков и др. // Рос.мед. журн. - 2009.- №6 - С.27-32.
81. Прогностическое значение С - реактивного белка и неоптерина при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью/ В. И. Шумаков [и др.] // Кардиология. - 2006. - №1. - С. 19-26.
82. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] / Р. М. Ланг [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2012. – № 3(95) (приложение № 1). – 28 с.
83. Репин, В. С., Сухих Г. Т. Медицинская клеточная биология/ Репин, В.С., Сухих Г.Т. - М. РАМН: БЭБиМ, 1998. 200 с.
84. Репин, В. С. Трансплантация клеток: новые реальности в медицине/ В. С. Репин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1998. - Т. 126 (приложение 1). - С. 14-28.
85. Репин, В. С. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина / В. С. Репин, А. А. Ржанинова, Д. А. Шаменков - М.,- 2002.- 176 с.
86. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности /Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. - 1995. - №35. -С. 4-12.
87. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М: Видар, 2008. – 501 с.

88. Рябенко, Д. В. Достижения и эволюция фармакотерапии хронической сердечной недостаточности/ Д. В. Рябенко // Серцева недостатність. - 2009.- №1. - С. 55-64
89. Рябенко, Д. В. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в XXI веке: достижения и вопросы / Д. В. Рябенко // Серцева недостатність. - 2014. - №2. - С. 24-33
90. Самсонова, Е. В. Поздние потенциалы желудочков сердца независимый фактор отрицательного прогноза у больных сердечной недостаточностью/ Е. В. Самсонова [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2001. - №3.- С. 26-29.
91. Сидоренко, Б. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, Т. А. Батыралиев - 2-е изд., испр. и доп.- М.: Литтерра, 2007 - 352 с.
92. Сидоренко, Б. А. «Спящий миокард» и «оглушенный миокард» как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца/ Б. А.Сидоренко, Д. В. Преображенский // Кардиология. - 1997. - №2. -С. 98-101.
93. Слободкой, В.А. Значение аутологичных стволовых клеток в комплексном лечении инфаркта миокарда// В. А. Слободкой/ Український кардіологічний журнал. - 2012.- № 1.- С. 73-82.
94. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) [Текст] / Ю.Н. Беленков [и др. ] // Сердечная недостаточность - 2011.- Т. 12, №5 (67).- С. 255-259.
95. Соколов, Ю. М. Новые показания для реваскуляризации миокарда в современной кардиологии [Текст] / М. Ю. Соколов // Серце і судини. - 2012. - № 2. - С. 24-27.
96. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда [Текст] / Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2013. – Т.14. - №2. – С. 55 - 62.

97. Статистические методы анализа в здравоохранении/ Леонов С.А.[и др.] - М.: ИД "Менеджер здравоохранения", 2011. - 172 с.
98. Стволовые клетки. Биология и потенциальное клиническое использование / Спивак Н.Я. [и др.] //Трансплантология. - 2005. - Т.8, № 3. - С. 6-14.
99. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда [Текст] / Ю. Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 4. - С. 168-173.
100. Суточное мониторирование ЭКГ [Текст] / под ред. В.Й. Целуйко, О.В. Радченко. – Киев, 2010. – 80 с.
101. Трисветова, Е.Л. Новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности: ингибция I<sub>f</sub> каналов ивабрадином[Текст] / Е.Л. Трисветова // Медицинские новости. - 2011.- №4. – С. 35-38.
102. Фармакоэкономика медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности [Текст]/ И. И. Синицина [и др.] // Клинич. фармакология и терапия. - 2008. -Т. 17. - №3. - С. 46-50.
103. Федак, П. В. Использование трансплантации клеток и тканевой инженерии в восстановлении и регенерации поврежденного миокарда [Текст]/ П. В. Федак [и др.] // Сердечно-сосудистая хирургия. - 2004. - №1. - С. 33-38.
104. Фетисов, К. В. Малоинвазивные доступы к сердцу для проведения непрямой реваскуляризации миокарда моноклеарами костного мозга: автореферат дисс. на соиск. ученой степени к. мед. н.: спец. 14.00.27 «хирургия», 14.00.06 «кардиология» / К. В. Фетисов; Санкт-Петербург, 2008. — 22 с.
105. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии / С. В. Попов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - Т. 132, № 4. - С. 5-15.
106. Хроническая сердечная недостаточность / [Агеев Ф.Т. и др.] — М.: ГЭОТАР+ Медиа, 2010. - 336 с.: ил.

107. Шахов, В. П. Пластический потенциал мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения заболеваний, связанных с повреждением сердечной ткани [Текст] / В. П. Шахов, В. Попов, А. Афанасьев // Кардиология. - 2005. - №2. - С.45-46.
108. Шевчук, В.А. Стволовые клетки и иммунологическая толерантность при клеточной трансплантации [Текст] / В.А. Шевчук // Трансплантология. - 2005.- Т.8, № 2. - С. 34-39.
109. Шляхто, Е. В. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности [Текст] / Е. В. Шляхто, М. Ю. Ситникова // Сердечная Недостаточность. – 2009. - №6 (56). – С. 322-334.
110. Шумаков, В. И. Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии повреждённых органов [Текст] /В. И. Шумаков, Н. А. Онищенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2002. - № 4. - С. 7-11
111. Эффект сердечной ресинхронизирующей терапии в лечении хронической сердечной недостаточности [Текст] / В. А. Кузнецов [и др.] //Кардиология.- 2005.- №9. - С. 29-31.
112. Воронков, Л. Г. Пацієнт з ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS [Текст] / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. - 2012. - №1. - С. 8-13.
113. Жарінова, В. Ю. Нові маркери прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності у осіб похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця [Текст] / В. Ю. Жарінова, В. О. Табакович-Вацеба // Ліки України.–2015.–№ 2 (23). – С. 92–95.
114. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Текст] / В. М. Коваленко [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 359. – С. 1-70.

115. Клітинна біологія і медична практика [Текст] / А. І. Божков и [др.] // Трансплантологія. - 2005. - Т.8, № 3. - С. 89-96.
116. Коваленко, В. М. Серцево – судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні [Текст] / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // Укр. кардіол. журн. – 2016. – Додаток 3. – С. 5–14.
117. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз (Аналітично - статистичний посібник) [Текст] / Під ред. Коваленка В. М. - Київ. – 2013. - 239 с.
118. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих [Електроний ресурс] / Воронков Л.Г. та ін. // – Київ, 2012. - 52 с. – Режим доступу: <http://strazhesko.org.ua>, вільний. - Загол. з екрану.
119. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця [Текст]/ М. І. Лутай [та ін.]–Київ, 2014. – 48 с.
120. Серцево - судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування [Текст] / за ред. В. М. Коваленка [та ін.] – Київ, 2011. – 96 с.
121. Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ [Текст] / за ред. О.Й. Жарінова, В.О. Куця. – Київ, 2010. – 127 с.
122. Шумаков, В. О. Електрокардіографія. Основи діагностики [Текст] / В.О. Шумаков, В.К. Ташук. – Киев: Четверта хвиля, 2014. – 248 с.
123. Ярош, Т. В. Основи статистичного аналізу результатів клінічних досліджень (частина 4) [Текст] / Т. В. Ярош, Я. О. Ярош // Therapia. – 2013. – № 11 (85). – С. 14-17.
124. Activation of extracellular signal-regulated kinase 5 reduces cardiac apoptosis and dysfunction via inhibition of a phosphodiesterase 3A- inducible cAMP early repressor feedback loop [Text]/ C. Yan, B. Ding, T. Shishido [et al.] // Circ. Res. - 2007. -Vol. 100. - P. 510 -519.

125. Aldosterone receptor antagonist and heart failure following acute myocardial infarction [Text] / A. Verma [et al.] // *Acta Cardiol. Sin.* – 2010. – Vol. 26.- P. 203-215
126. Alloreactivity of umbilical cord blood mononuclear cells: specific hyporesponse to non-inherited maternal antigens [Text] / A. Tsafrir [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61. – P. 548 - 554.
127. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure [Text] / A. P. Pilbrow [et al.] // *Hypertension.* - 2007. -Vol. 49. - P. 322-327.
128. Anversa, P. Ischemic cardiomyopathy: pathophysiologic mechanisms [Text] / P. Anversa, E. H. Sonnenblick // *J. Prog. Cardiovasc. Des.* - 1990. – Vol. 23. - № 1. - P. 49-70.
129. A pilot study to assess the feasibility of transplanting fetal cardiac tissue into pericardium of infarcted rat heart [Text] / M. Yao [et al.] // *Cardiac Vasc. Regen.* – 2000. – Vol. 1. – P. 221-227.
130. Apoptosis and myocardial infarction [Text] / P. Anversa [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* - 1998. – Vol. 93, Suppl.3. - P. 8-12.
131. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test / R. O. Crapo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002. - Vol. 166. - P. 1111–1117.
132. Assessing the burden of hospitalized and community-care heart failure in Canada [Text] / C.Blais[ et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30 (3). – P. 352–358.
133. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation [Text] / S. Shintani [et al.] // *Circulation.* 2001. – Vol. 103. – P. 897–903.
134. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function [Text] / S. Tomita [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. II247-II256

135. Bartunek, J. C-Cure multicenter trial: lineage specified bone marrow derived cardiopoietic mesenchymal stem cells for treatment of ischemic cardiomyopathy [Text] / J. Bartunek [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2011. – Vol. 57. – P. E200.
136. Beckman, J. A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [Text] / J. A. Beckman, M. A. Creager, P. Libby // *JAMA.* – 2002.- Vol. 287. - P. 2570–81.
137. Bettencourt, P. Amino-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure [Text] / P. Bettencourt, J. L. Januzzi // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 67-71.
138. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure [Text] / E. Braunwald // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148-2159.
139. Braunwald, E. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for hibernating myocardium [Text] / E. Braunwald, J. D. Ruthetford // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1986. – Vol. 8.- P. 1467 - 1480.
140. Braunwald, E. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction [Text] / E. Braunwald, R. A. Kloner // *Circulation.* - 1982. – Vol. 66. - P. 1446 - 1449.
141. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [Text] / D. J. van Veldhuisen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61 (14). – P. 1498– 1506.
142. Burch, G. E. Ischemic cardiomyopathy: diagnostic, patologic and theoretical consideration [Text] / G. E. Burch, T. D. Giles // *Cardiovascular clinics.* - Philadelphia: FA Davis Co.- 1972. - 4. - P. 203 - 219.
143. Cardiac-derived stem cell-based therapy for heart failure: progress and clinical applications [Text] / Y. L. Tang [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* - 2013. - Vol. 238 (3). - P. 294 - 300.

144. Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis [Text] / P. Carmeliet // Nat. Med. - 2000. - Vol. 6. – P. 389-395.
145. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure [Text] / A.U. Khand [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2003. - Vol. 42. – P. 1944–51.
146. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET [Text]/ W. J. Remme [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 963 - 971.
147. Catheter based simultaneous mapping of cardiac activation and motion: a review [Text] / H. U. Klemm [et al.] // Indian Pacing Electrophysiol J. - 2007. - Vol. 3, № 7. - P. 148 - 159.
148. Cosin, J. TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study [Text] / J. Cosin, J. Diez // Eur J Heart Fail. – 2002. – Vol. 4. – P. 507–555.
149. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF) [Text] / J. Wikstrand [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. - Vol. 40(3). – P. 491- 498.
150. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser / A. Milano [et al.] // Ann Thorac. Surg. - 1998. - Vol. 65. - №3. - P. 700 - 704.
151. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction - A meta analysis of 7 prospective clinical studies [Text] / Fu M. [ et al.] // International Journal of Cardiology. - 2012. – Vol. 155. – P. 33–38.
152. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM – Alternative trial [Text] / C. B. Granger [et al.] // Lancet. – 2003. - Vol. 362. – P.772–776.

153. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial [Text] / M.A. Pfeffer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. - Vol. 327. – P. 669–77.
154. Effect of different angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure [Text] / L. Pilote [et al.] // CMAJ. -2008. – Vol. 178 (10). – P. 1303–11.
155. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group [Text] // N. Engl. J. Med. – 1987. - Vol. 316. – P. 1429–1435.
156. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators [Text] / S. Yusuf [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. - Vol. 325. – P. 293–302.
157. Effect of enalapril on 12 – year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow – up study [Text] / P. Yong M. [et al.] // Lancet. – 2003. - Vol. 361 (9372). - P. 1843-48.
158. Effects of Spironolactone on Long-term Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure and Mild or No Symptoms [Text] / Enrico Vizzardi [et al.] // Amer. Jour. Med. Scien. – 2014. - Vol. 347. - № 4. - P. 271 - 276
159. Effects of stem-cell mobilization with recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with percutaneously revascularized acute anterior myocardial infarction [Text] / L. J. Suarez de [et al.] // Rev Esp. Cardiol. - 2005. - Vol. 58. - P. 253-261.
160. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III [Text] / R. Willenheimer [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol.112, №16. - P. 2426 - 2435.

161. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial [Text] / E. C. Petrin [et al.] // JAMA. - 2012. – Vol. 307. - P. 1717-1726
162. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker [Text] / T. Ohtani [et al.] // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. - 2007. - Vol. 292. - P. R946-R954.
163. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction [Text] / C. S. Lam [ et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. - P. 18 - 28.
164. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) [Text] / J. J. McMurray [et al.] // Eur Heart J. – 2012. - Vol. 33. – P. 1787–1847.
165. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study [Text] / R. Eschalier [ et al.] // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 1199 - 1205.
166. Faze, L. Sh. Cell transplantation preserves cardiac function after infarction by infarct stabilization: Augmentation by stem cell factor [Text] / L. Sh. Fazel, Chen. Liwen, R. D. Weisel // J. Thorac. Cardiovasc. Sura. - 2005. -Vol. 130. - №5. - P. 1310-1318.
167. Five year results of intracoronary infusion of the mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in patients with myocardial infarction [Text] / H-J. Kang [et al.]// European Heart Journal. - 2012. - Vol. 33. - P. 3062-3069.
168. Galinier, M. Prescribing beta blockers in elderly patients with heart failure [Text] / M. Galinier, J. P. Emeriau // Presse Med. - 2008. – Vol. 37(6 Pt 2). – P. 1047–54.

169. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension [Text] / A.Ganau, R. B. Devereux, M. J.Roman // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550 - 1558.
170. Gheorghiade, M. Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure [Text] / M. Gheorghiade, B. Zarowitz // Amer. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69.- P. 48G-63G
171. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy [Text] / M. Bertini [ et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2012. –Vol. 5. – P. 383 – 391.
172. Gupta, S. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005 [Text] / S. Gupta, L. Neyses //Europ. Heart. J. - 2005. - Vol. 26(7). - P. 644-649.
173. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts [Text] / C. E. Murry [et al.] // Nature. - 2004. - Vol. 428. - P. 664-668
174. Hagege, A. A. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy [Text] / A. A. Hagege, C. Carrion, P. Menasche // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 491 - 492.
175. Hamano, K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease. Clinical trial and preliminary results [Text] / K. Hamano [et al.] //Jpn. Circ. J. - 2001. - 65. - P. 845-847.
176. Harding, S. Heart failure therapy: drugs, genes or stem cells? [Text] / S. Harding // Future Cardiol. - 2013. - Sep; 9(5). – P. 629 - 33.
177. Hare, J. M. Comparison of Allogeneic vs Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Delivered by Transendocardial Injection in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: The POSEIDON Randomized Trial [Text] / J. M. Hare/ JAMA.- 2012.- Vol. 12; 308(22). - P. 2369 - 2379

178. Hare, J.M. Translation development of mesenchymal stem cell therapy for cardiovascular diseases [Text] / J. M. Hare //Texas Heart Institute Journal. - 2009. - Vol. 36(2). - P. 145 - 147.
179. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association [Text]/ D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133 (4). – P. e38–360.
180. Human mesenchymal stromal cells improve scar thickness without enhancing cardiac function in a chronic ischaemic heart failure model [Text] // V. Dayan [et al.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. - № 14. -2012. - P. 516 - 520
181. Human umbilical cord blood-derived CD133+ cells enhance function and repair of the infarcted myocardium [Text] / J. Leor [et al.] / Stem Cells. - 2006. - Vol. 24 – P. 772—780.
182. Ichim, T. E. Combination stem cell therapy for heart failure [Text] / T.E. Ichim // International archives of medicine.- 2010.- Vol. 3(1). - P. 5.
183. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND [Text] / F. P. Brouwers [ et al.] // Eur. Heart J. -2013. – Vol. 34. – P. 1424 – 1431.
184. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide [Text] / M.B. McEntegart [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 829 - 835.
185. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE AMI) [Text] / M. B. Britten [et al.] // Circulation. - 2003.-Vol. 108. - P. 212 - 218.
186. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines [Text] / C. Libetta [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2007. - Vol. 22. - P. 1093

187. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina [Text] / D. W. Losordo [et al.] // *Circ Res.* - 2011. - Vol. 109. - P.428 - 436.
188. Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for patients with chronic ischemic heart disease and left ventricular dysfunction (First Mononuclear Cells injected in the US [FOCUS]): Rationale and design [Text] / J. T. Willerson [et al.] // *Am Heart J.* - 2010. - Vol. 160. - P.215-223.
189. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines [Text] / H. Kamihata [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. - P. 1046 – 1052.
190. Ischemic cardiomyopathy: myocyte cell loss, myocyte cellular hypertrophy, and myocyte cellular hyperplasia [Text] / P. Anversa [et al.] // *J. Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1995. – Vol. 752.- P.47-64.
191. Janssens, S. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial [Text] / S. Janssens, C. Dubois, J. Bogaert // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 113-121.
192. Jarolim, P. Overview of cardiac markers in heart disease [Text] / P.Jarolim // *Clin. Lab. Med.* - 2014. – Vol. 34 (1). – P. 1–14.
193. Jiang, Y. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow [Text] / Y. Jiang, B. N.Jahagirdar, R. L. Reinhardt//*Nature.*- 2002. -Vol. 418. - P. 41-49.
194. Jondeau G., Funck F. et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study [Text] / P. Jourdain [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 49. - P. 1733 - 1739.
195. Klein, M. Transmyocardial laser revascularization in patients with end-stage coronary artery disease [Text] / M. Klein, H. P. Dauben, H. D. Schulte // *Cardiovasc. Surg.* - 1996. - Vol. 4, (I).- P. 15.

196. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids [Text] / A. Macchia [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7. – P. 904 - 909.
197. Left ventricular volume predicts postoperative course inpatients with ischemic cardiomyopathy [Text] / Atsushi Yamaguchi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* - 1998. – Vol. 65, № 2 - P. 434 - 438.
198. Left ventricular volume reduction and reconstruction in ischemic cardiomyopathy [Text] / R. Garcia-Rinaldi [et al.] // *J. Card. Surg.* - 1999. – Vol. 3. №14. - P .199 - 210.
199. Leong, D. P. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis implication for the clinical [Text] / D. P. Leong, P. L. Madsen, J. B. Selvanayagam // *Heart.* – 2010. – Vol. 96, № 24. – P. 2016 - 2024.
200. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: A prospective randomized controlled study [Text] / T. Yamada [et al.] // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 153. –P. 1055.e1–1055.e8
201. Long term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up [Text] / F. Cao [et al.] // *European Heart Journal.* - 2009. – Vol. 30. - P. 1986 - 1994.
202. Long-term outcome of fetal cell transplantation on postinfarction ventricular remodeling and function [Text] / M. Yao [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* - 2003. – Vol. 35. – P. 661 - 670.
203. Maggioni, A. P. Epidemiology of Heart Failure in Europe [Text] / A. P. Maggioni // *Heart Fail Clin.* – 2015. – Vol. 11 (4). – P. 625 – 635.
204. Masson, S. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure [Text] / S. Masson, R. Latini // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 56 - 60.
205. McMurray, J. J. Clinical practice. Systolic heart failure [Text] / J. J. McMurray // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 228 – 238.

206. Me Areavey, D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and moderate hypertension [Text] / D. Me Areavey, J. I. S. Robertson // *Drugs*. - 1990. - Vol.40. - P. 326 - 345.
207. Menasche, P. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction [Text] / P. Menasche, A. A. Hagege, J. T. Vilquin // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1078 - 1083.
208. Mercadier, J.J. Determinants of cardiac remodeling and progression to heart failure. Congestive heart failure [Text] / J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg. – 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 30 - 51.
209. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction [Text] / S. Shintani [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2776 - 2779
210. Myoendothelial differentiation of human umbilical cord blood-derived stem cells in ischemic limb tissues [Text] / M. Pesce [et al.] // *Circ. Res.* - 2003. - Vol. 93. – P. 51-62.
211. Omland, T. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease [Text] / T. Omland, J. A. de Lemos // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 61 - 66.
212. Packer, M. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2) Study [Text] / M. Packer, P. Carson, U. Elkayam // *J. Am. Coll. Cardiol. HF.* – 2013. – Vol. 1. - P. 308 - 314.
213. Packer, M. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure [Text] / M. Packer, A. J. S. Coats, M. B. Fowler // *NEJM*. – 2001. – vol. 344 (22). – P. 1651 – 8.
214. Patten, R. D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling [Text] / Congestive heart failure // J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg. – 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128 - 146.

215. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [Text] / W. J. Paulus., C. Tschöpe // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62(4). – P. 263 – 271.
216. Perin, E. C. Adult stem cell therapy in perspective [Text] / E. C. Perin, Y. J. Geng, J. T. Willerson // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 935 - 938.
217. Perin, E. C. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure [Text]/ E. C. Perin, H. E. R. Dohmann, R. Borojevic // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 2294.
218. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M. et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure [Text] // CMAJ. - 2008. – Vol. 178. – P. 1303 – 11.
219. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause [Text] /S.Blecker[ et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63(2). – P. 123 – 130.
220. Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [Text] / C. Ma [ et al.] // J. Ultrasound. Med. –2014. – Vol. 33(2). –P. 287 – 295.
221. Radisic, M. Materials science and tissue engineering: repairing the heart [Text] / M. Radisic, K. L. M. Christman // Clin. Proc. - 2013.- Vol. 88(8).- P. 884 - 98.
222. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure the warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) Trial [Text] / B.M. Massie [et al.] //Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1616 - 1624.
223. Randomized trial to determine the effects nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) [Text] / M. D. Flather [et al.] // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. – P. 215 - 225.

224. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [Text] / S. F. Nagueh [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107 - 133.
225. Remme, W. J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure [Text] / W. J. Remme, K. Swedberg // Eur. Heart J. - 2001. - № 2. - P. 1527 - 1560.
226. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow [Text] / W. Doehner [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 821 - 828.
227. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction [Text] / B. Pitt [et al.] // N Engl J Med. – 2014. - Vol. 370. – P. 1383 - 1392.
228. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice [Text] / A. Maisel et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. – P. 824 - 839.
229. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial [Text] / D. Zohnhofer [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - № 9. - P. 1003 - 1010.
230. Stem cell therapy in heart diseases: a review of selected new perspectives, practical considerations and clinical applications [Text] / E. Abdelwahid [et al.] // CurrCardiol Rev. - 2011. - Vol. 7(3). - P. 201 - 212.
231. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy [Text] / A. M. Gerdes [et al.] //Circulation. – 1992. – Vol. 86, № 2 - P. 426 - 430.
232. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution [Text] / I. M. Barbash [et al.] // Circulation. - 2003. –Vol. 108. - P. 863 - 868.
233. Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: twelve-month

follow-up results [Text] / S. Beeres [et al.] // Am. Heart J. - 2006. - Vol. 152, №4. - P. 11 - 16.

234. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy [Text] / J. Wang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. -Vol. 49. - P. 88 - 96.

235. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology [Text] / Tarone G[ et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16(5). – P. 494 – 508.

236. The adhesion receptor CD44 promotes atherosclerosis by mediating inflammatory cell recruitment and vascular cell activation [Text] / C.A. Cuff [et al.] // J Clin Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 1031 – 1040.

237. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure [Text] / G. Perry [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. - Vol. 336. – P. 525–33.

238. The epidemiology of heart failure/ M. R. Cowie [et al.] // Euro Heart J. - 1997. - Vol. 18. - P. 208 - 225.

239. The European health report 2015: Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence. – Available at: <http://www.euro.who.int> 150 p.

240. The role of renal denervation in the treatment of heart failure [Text] / P. A. Sobotka, H. Krum, M. Bohm [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. – 2012. – Vol. 14. – P. 285 – 292.

241. Thomas, S. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly [Text] / S. Thomas, M. W. Rich // Heart Fail. Clin. – 2007. - Vol. 3 (4). – P. 381-387.

242. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia [Text] / S. Fuchs [et al.] //J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P.1726 – 1732.

243. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats [Text] / J. Y. Min [et al.] // *J. Appl. Physiol.* - 2002. - Vol. 92. – P. 288 - 296.
244. Tsutsui, H. Characteristics and outcomes of patient with heart failure in general practices and hospitals – Japanese cardiac registry of heart failure in general practice (JCARE-GENERAL) [Text] / H. Tsutsui, M. Tsuchihaschi-Makaya, S. Kinugawa // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71. – P. 449 - 454.
245. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective [Text] / W. S. Bradham [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2002. – Vol. 4(53) - P. 822 - 830.
246. Udelson, J.E. Heart failure with preserved ejection fraction [Text] / J.E. Udelson // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. e540 – e543.
247. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [Text] / M. A. Pfeffer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. - Vol. 349 (20). – P. 1893 – 1906.
248. Valsartan in acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context [Text] / E. J. Velazquez [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2003. - Vol. 5. - P. 537 - 544.
249. Weil B.R. Stem cell stimulation of endogenous myocyte regeneration [Text] / B. R. Weil, J. M. Jr. Canty // *Clin.Sci. (Lond).* - 2013. - Aug; 125(3). - P. 109 - 119.
250. Yancy, C. Adherence to guideline-recommended adjunctive heart failure therapies among outpatient cardiology practices (findings from IMPROVE HF) [Text] / C. Yancy, G. Fonarow, N. Albert // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 255 - 260.
251. Zile, M. R. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure [Text] / M. R. Zil, M. M. LeWinter // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - V.49. - P.982 - 985.

252. Zucker, I. H. The central renin–angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure [Text] / I. H. Zucker, L. Xiao, K. K. Haack // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2014. – Vol. 126, N 10. – P. 695 – 706.