

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Киргизова Марина Александровна

**АУТОЛОГИЧНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ФАКТОРЫ РОСТА
И ЦИТОКИНЫ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА:
ОТДАЛЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ВЛИЯНИЕ НА
ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	13
1.1. Отдаленные клинические исходы первичного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при современной стратегии ведения больных	13
1.2. Эпидемиология постинфарктной сердечной недостаточности.....	17
1.3. Современные парадигмы постинфарктного ремоделирования сердца.....	18
1.4. Воспаление, ангиогенные факторы роста и регенерация при ремоделировании сердца после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	23
1.5. Регенерационные стратегии при ремоделировании сердца после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.....	32
1.6. Противовоспалительные стратегии при ремоделировании сердца после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	41
1.7. Долгосрочные клинические результаты трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST	44
1.8. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133+ клеток костного мозга при первичном остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST	50
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1. Объект исследования	53
2.2. Методы исследования.....	63
2.2.1. Определяемые клинические параметры и критерии их оценки.....	64
2.2.2. Определение мозгового натрийуретического пептида	66
2.2.3. Ультразвуковое исследование сердца.....	66

2.2.4. Статистическая обработка материала.....	71
2.2.5. Математический анализ	72
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	73
3.1. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга	73
3.2. Долгосрочные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133 ⁺ клеток костного мозга	80
3.3. Анализ влияния трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга на постинфарктное ремоделирование сердца	87
3.3.1. Динамика некоторых линейных размеров и объемных показателей сердца после острого инфаркта миокарда.....	87
3.3.2. Показатели массы миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда.....	89
3.3.3. Динамика показателей насосной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда	90
3.3.4. Показатели глобальной систолической функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда	92
3.3.5. Нарушение локальной сократимости левого желудочка после острого инфаркта миокарда	93
3.3.6. Диастолическая функция левого желудочка после острого инфаркта миокарда	95
3.3.7. Оценка структуры и функции клапанов сердца после острого инфаркта миокарда	97
3.4. Анализ влияния трансплантации аутологичных CD 133 + клеток костного мозга на постинфарктное ремоделирование сердца	98
3.4.1. Динамика некоторых линейных размеров и объемных показателей сердца после острого инфаркта миокарда.....	98
3.4.2. Показатели массы миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда.	100

3.4.3. Динамика показателей насосной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда	102
3.4.4. Показатели сократительной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда	103
3.4.5. Диастолическая функция левого желудочка после острого инфаркта миокарда.....	105
3.4.6. Оценка структуры и функции клапанов сердца после острого инфаркта миокарда	108
3.5. Корреляционные взаимосвязи сывороточных уровней факторов роста и цитокинов с долгосрочными клиническими результатами трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга при ОИМ с подъемом сегмента ST	108
3.6. Математический анализ прогностической значимости ангиогенных факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов.....	119
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	121
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ А	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее проявление – острый инфаркт миокарда (ОИМ) в настоящее время является ведущей причиной смерти и развития целого ряда опасных осложнений во всем мире. Согласно результатам последних эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации (РФ), ИБС с инфарктом миокарда (ИМ) в 59 % случаев являются причинами развития сердечной недостаточности (СН) как со сниженной, так и с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [20, 55].

За последние десятилетия во всем мире достигнут значительный прогресс в лечении ОИМ из-за широкого внедрения своевременной тромболитической терапии и раннего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), что привело прежде всего к снижению госпитальной летальности [14, 203]. Тем не менее признано, что успешная реканализация способна ограничить размер зоны инфаркта миокарда, но не является залогом полного восстановления жизнеспособности миокарда.

Последующее постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), затрагивающее одновременно пораженные и интактные участки миокарда, приводит к его прогрессирующей дилатации и нарушению геометрии, что становится морфологическим субстратом для развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [232].

Согласно современным представлениям о патогенезе ИМ все большее значение придается роли иммунного ответа, цитокиновой активации в регуляции процессов репарации и постинфарктного ремоделирования сердца [5, 236]. Так доказано, что при ИМ происходит активация иммуновоспалительных процессов, а дисбаланс между провоспалительными ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8) и противовоспалительными (IL-4 , IL-10) цитокинами может оказать негативное

влияние на процессы заживления в зоне ишемического повреждения и повышает риск развития осложнений [62].

Известно, что при неблагоприятном течении ОИМ длительно сохраняется повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α и др.) и сниженная секреция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) [30, 195].

В то же время признано, что воспалительная реакция является абсолютно необходимой для заживления в зоне ИМ. Посредством клеточного воспалительного ответа происходит утилизация некротических клеточных остатков и деградация внеклеточного матрикса, а это является обязательным условием для процесса заживления [123].

Актуальным остается изучение возможностей регенеративной терапии с использованием стволовых клеток. Многочисленные экспериментальные исследования продемонстрировали возможность увеличения количества сосудов в миокарде при введении практически всех типов клеток, используемых для клеточной терапии [40, 130, 245]. Согласно данным международных регистров, таких как MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, к настоящему времени в мире насчитывается более 50 рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности трансплантации аутологичных клеток костного мозга с различными фенотипами у больных при ОИМ, в том числе аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга (АМККМ) и CD133+ клеток костного мозга (ККМ) [165, 174].

Первые клинические работы по клеточной терапии также показали весьма оптимистичные результаты: косвенно была доказана возможность неоваскуляризации ишемизированного миокарда, увеличения фракции выброса левого желудочка, а также безопасность и хорошая переносимость клеточной терапии [139, 144, 149]. Однако последующие испытания продемонстрировали отсутствие прироста фракции выброса левого желудочка и улучшения клинического течения постинфарктного периода [143, 146, 147, 212]. Признано, что первые краткосрочные результаты рандомизированных исследований в отношении эффективности были чрезмерно оптимистичны [111, 147, 165, 174].

Важно отметить, что опубликованы лишь единичные работы, в которых наблюдение за пациентами после трансплантации аутологичных клеток костного мозга различных фенотипов при ОИМ проводилось более 1 года [147, 164–166].

В настоящее время признано, что существенный вклад в неоваскуляризацию при клеточной терапии вносят паракринные эффекты, то есть способность трансплантируемых клеток секретировать биологически активные молекулы, в том числе цитокины и ангиогенные факторы роста (АФР) [76, 130, 161, 238, 246]. Именно эта активность клеток, а не их дифференцировочные свойства, определяет их ангиогенное и тканепротективное действие [40, 198]. Кроме того, в составе аутологичной моноклеарной фракции ККМ содержатся моноциты, которые в зависимости от преобладания тех или иных про- и противовоспалительных цитокинов в микроокружении способны трансформироваться в макрофаги, а затем активироваться либо по классическому пути в клетки воспаления (M 1 макрофаги), либо в альтернативно активированные макрофаги (M 2), которые стимулируют ангиогенез, перестройку и репарацию ткани [141, 177, 178, 211].

Известно большое количество внеклеточных регуляторных молекул, способных активировать ангиогенез в зоне ишемического повреждения, а также ингибировать развитие апоптоза и повышать жизнеспособность кардиомиоцитов при ОИМ. К ним относятся, прежде всего, ангиогенные факторы роста: инсулиноподобный фактор роста (IGF) [229] и фактор роста фибробластов (FGF) [93], гепатоцитарный фактор роста (HGF) [176], члены семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β) [171], сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [121].

Ангиогенез и кардиомиогенез – это сложные многоступенчатые процессы, управляемые действием множества факторов роста. В настоящее время нет единого представления как о механизмах цитокининдуцированной регенерации сердца, так и о системе патогенетически связанных влияний на миокард тех или иных факторов роста и цитокинов.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, в настоящее время недостаточно данных об отдаленных клинико-инструментальных результатах трансплантации АМККМ и CD133+ ККМ при ОИМ. Кроме того, существующие представления об участии цитокиновой системы и АФР в репарации после ОИМ не определили влияние того или иного маркера на эффективность клеточной терапии при ОИМ. На основании этих проблем были сформулированы цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования

Изучить отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных моноклеарных и CD 133+ клеток костного мозга, а также определить взаимосвязи между сывороточными уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста у пациентов с первичным ОИМ с подъемом сегмента ST и долгосрочной клинической эффективностью клеточной терапии аутологичными моноклеарными клетками костного мозга.

Задачи исследования

1. Оценить отдаленную клиническую эффективность и безопасность трансплантации аутологичных моноклеарных и CD133+ клеток костного мозга больным при первичном остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.
2. Исследовать влияние трансплантации аутологичных моноклеарных и CD133+ клеток костного мозга больным при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на динамику структурно-функциональных показателей сердца в отдаленные сроки наблюдения.
3. Изучить взаимосвязи между сывороточными уровнями ангиогенных факторов роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и долгосрочными клиническими результатами трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.
4. Среди изучаемых ангиогенных факторов роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определить факторы, влияющие на

клиническое течение заболевания у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Научная новизна

Впервые изучена долгосрочная клиническая эффективность и безопасность трансплантации аутологичных моноклеарных и CD133+ клеток костного мозга у больных с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Впервые продемонстрированы взаимосвязи сывороточных уровней ангиогенных факторов роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с отдаленными исходами ОИМ с подъемом сегмента ST, а также с клиническими результатами клеточной кардиомиопластики аутологичными моноклеарными клетками костного мозга.

Научно-практическая значимость

Долгосрочные результаты клеточной кардиомиопластики различными типами аутологичных клеток костного мозга могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ в области регенерационной терапии в кардиологии. Результаты проведенного анализа позволили рекомендовать для продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии использовать для трансплантации CD 133+ клетки костного мозга в связи с доказанной безопасностью и клинической эффективностью данной процедуры.

Определены прогностически важные лабораторные показатели неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда, а именно низкие концентрации фактора роста фибробластов (более 17,21 пг/мл), сосудистого эндотелиального фактора роста, интерлейкина-10 (менее 3,16 пмоль/мл), определенные до проведения чрескожного коронарного вмешательства и трансплантации АМККМ. Полученные данные могут быть применены для создания новых диагностических мультимаркерных панелей при прогнозировании неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлена клиническая неэффективность интракоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга в дозе $(93 \pm 43) \times 10^6$ на (20 ± 10) -е сутки острого инфаркта миокарда, так как положительное влияние на отдаленную выживаемость пациентов в течение $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения не доказано.

2. Клеточная кардиомиопластика аутологичными моноклеарными клетками костного мозга оказывает влияние на цитокиновый ответ при остром первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, уменьшая содержание в периферической крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1 бета, интерлейкина-8) в подостром периоде заболевания, однако данные изменения не способны улучшить долгосрочные клинические результаты лечения.

3. Трансплантация аутологичных CD133+ клеток костного мозга в дозе $(5,7 \pm 2,8) \times 10^6$ на (15 ± 5) -е сутки острого инфаркта миокарда – безопасная процедура по результатам долгосрочного наблюдения, установлена ее клиническая эффективность в виде улучшения течения ишемической болезни сердца, предотвращения развития дилатации левого желудочка.

4. Сывороточные уровни фактора роста фибробластов, сосудистого эндотелиального фактора роста и интерлейкина-10, определенные до проведения чрескожного коронарного вмешательства и трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга, являются прогностически важными показателями неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются при обучении магистров на базе

лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, широким спектром проведенных клинико-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 14 всероссийских и международных конференциях: на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013), II всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в хирургии», посвященной 109-летию со дня рождения академика Ф.Г. Углова (Санкт-Петербург, 2013), V съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Барнаул, 2013), конкурсе молодых ученых в рамках четырнадцатого ежегодного научно-практического семинара «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии», доклад удостоен диплома II степени (Томск, 2014), всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности «Fighting Heart Failure: from prevention to devices» (Афины, 2014), V международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с IX международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку XXI ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2014), 2-м международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2014), Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014), 5-й международной научной конференции «Новые оперативные технологии» (Томск, 2015), в финале конкурса молодых ученых на Российском

национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: Вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016), 5-м международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2017), Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» совместно с форумом молодых кардиологов РКО «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017), Европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 2017), II Всероссийском форуме по сердечной недостаточности и болезням миокарда (Томск, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 2 статьи – англоязычных, одна из них опубликована в сборнике трудов научной конференции «Новые оперативные технологии», который проиндексирован в базе данных Web of Science, вторая – в американском высокорейтинговом рецензируемом научном журнале PLOS ONE (Q1 в категории междисциплинарные науки).

Протокол исследования и его результаты под названием «ESTABOMA» (№ NCT01748383) и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Личный вклад

Весь материал по отдаленным клиническим результатам трансплантации клеток костного мозга при ОИМ, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан лично автором. Автор проводил постпроцессинговую обработку данных ультразвукового исследования сердца, а также статистическую обработку и анализ полученного материала.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками, содержит 62 таблицы. Список литературы включает 259 источников (65 отечественных и 194 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1.1. Отдаленные клинические исходы первичного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при современной стратегии ведения больных

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирают около 17,5 млн человек и в первую очередь от осложнений ИБС – ОИМ. По уровню смертности от ИБС наша страна занимает одно из лидирующих мест [21]. И действительно, в общей структуре смертности в России более 55 % приходится на смерти от осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным Росстата в 2015 году в России смертность от ССЗ составила 631,8 человек на 100 тысяч населения. Это в десятки раз больше по сравнению со смертностью вследствие дорожно-транспортных происшествий и инфекционных заболеваний [21].

Как известно, пациенты, перенесшие ОИМ, входят в группу высокого риска развития ближайших и отдаленных неблагоприятных исходов, в том числе внезапной кардиальной смерти, развития повторных инфарктов, нарушений сердечного ритма, прогрессирования СН вследствие развития ремоделирования миокарда [32].

В то же время общепризнанно, что ИМ – заболевание многофакторное, с мультивариантным течением: у одних больных он протекает благоприятно, без серьезных осложнений и не приводит к длительной нетрудоспособности. У других пациентов ИМ сопряжен с развитием тяжелой коронарной и сердечной недостаточности, стойкой утраты трудоспособности и летальными исходами [34].

Отдаленные исходы ИМ включают в себя оценку последствий ОИМ в течение всего последующего периода жизни больного после выписки из стационара и определяются выживаемостью и клиническим течением постинфарктного периода [220]. При благоприятном течении постинфарктного периода, как правило, развивается адаптивное ремоделирование сердца и по результатам длительного наблюдения отсутствует стенокардия напряжения тяжелее II ФК, повторные ИМ, признаки ХСН II и более ФК, клинически значимые нарушения ритма сердца (НРС). Неблагоприятное течение подразумевает наличие данных состояний, а также хронической аневризмы ЛЖ и таких фатальных осложнений как эмболический инсульт, разрыв сердца или его аневризмы, жизнеугрожающие НРС, внезапная сердечная смерть.

Во многом развитие указанных осложнений обусловлено состоянием миокарда. Доказано, что общее время ишемии тесно связано со смертностью больных в течение 9 лет наблюдения после ОИМ с подъемом сегмента ST [246]. Трансмуральный ИМ является более неблагоприятным, чем менее распространенные повреждения миокарда [203]. Признано, что наиболее неблагоприятная для отдаленного прогноза является передняя локализация ИМ [241].

С 70-х годов XX века во всем мире проводятся регистры ОИМ, основной целью которых являются оценка заболеваемости и смертности населения от ОИМ. До сих пор основным источником информации о прогнозе жизни больных также остаются национальные медицинские регистры. Однако лишь в единичных из них проводился и проводится долгосрочный мониторинг больных в постинфарктный период [14, 101, 106, 222, 242, 257].

Так, согласно данным регистра, проведенном в Шотландии в 1990–2000 гг., включавшем 96026 больных, перенесших ОИМ, пятилетняя смертность у мужчин составила 21,6 %, у женщин – 26,0 %. Причем из анализа были исключены пациенты, умершие в 30-дневный срок после ОИМ [222].

В других регистрах были продемонстрированы более неблагоприятные отдаленные результаты [101, 106].

Интересны данные английского регистра ОКС, в котором за период 2004–2010 гг. было зарегистрировано 387452 больных с ОИМ, госпитализированных по этому поводу и проживших не менее 30 дней от момента установки диагноза ОИМ. Было выявлено, что через 7 лет у выживших после первичного или повторного ОИМ риск смерти от любой причины соответственно в 2 и 3 раза превышал таковой у обычного населения Англии того же возраста. При этом риск повторного ОИМ был наиболее высоким в течение первого года наблюдения после ОИМ. Среди мужчин, перенесший первичный ИМ, через 7 лет умерли 31 %, среди мужчин, перенесших повторный ИМ, через 7 лет – 58 %. Для женщин эти показатели составили соответственно 47 % и 74 % [101].

В РФ благодаря регистру ОИМ, организованному в г. Томске, также проведена оценка отдаленного (в течение 5 лет после ОИМ) прогноза пациентов, перенесших ОИМ. В исследование были включены пациенты, перенесшие ОИМ в период с 01.01.2003 по 31.12.2005 гг. (n=1046). Их 5-летняя летальность составила до 30 % [14].

Основываясь на данных регистров ОИМ, экспертами Европейского общества кардиологов было признано, что у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, риск развития новых осложнений, в частности повторного ИМ, значительно выше в первый год, чем в последующие годы наблюдения [114]. При этом повторный ИМ нередко становится фатальным [14, 101].

Частыми отдаленными осложнениями ОИМ являются различные НРС. Наиболее опасными среди них, безусловно, являются желудочковые тахикардии: неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), устойчивая ЖТ и остановка сердца вследствие ЖТ или фибрилляция желудочков (ФЖ). Большинство эпизодов неустойчивой ЖТ – важного маркера электрической нестабильности миокарда, регистрируются только с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ и протекают без симптомов. У таких больных при наличии сократительной дисфункции ЛЖ летальность в течение 2 лет составляет 30 %, а 50 % случаев смерти имеют аритмическую природу. Относительный риск внезапной составляет 63 %, если при электрофизиологическом исследовании

достигается индукция устойчивого пароксизма ЖТ. Возникновение устойчивого пароксизма ЖТ или остановки сердца вследствие ЖТ или ФЖ после 48 часов от начала ОИМ свидетельствует о формировании хронического аритмогенного субстрата, что сопряжено с высоким риском (до 80 % в течение года) рецидива этих угрожающих жизни состояний. Риск внезапной аритмической смерти наиболее высок у больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ [34].

Возникновение суправентрикулярных аритмий (фибрилляции и/или трепетания предсердий) после ИМ, как и у других категорий сердечно-сосудистых больных, сопряжено с ухудшением отдаленного прогноза жизни. Это обусловлено риском развития системных тромбоэмболий, прежде всего кардиоэмболических инсультов, а также возможным появлением и/или прогрессированием явлений СН [34].

В нашей стране за минувшие 15 лет была успешно введена система оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению при ОИМ, создана система первичных и региональных сосудистых центров, где активно осуществляется ранняя реперфузия ИСКА (с помощью тромболизиса и эндоваскулярных методов лечения ОИМ).

Это привело к увеличению выживаемости больных, прежде всего в ранние сроки ОИМ. Так, согласно данным официальной статистики госпитальная летальность от ОИМ в среднем по России составила 15,5 % в 2015 году [21]. Наши показатели несколько выше по сравнению с данными европейских регистров, где внутригоспитальная летальность от ОИМ с подъемом сегмента ST колеблется от 6 до 14 % [114].

Безусловно, дальнейшее изучение отдаленной выживаемости пациентов и особенностей течения ИБС в постинфарктный период в условиях современной терапии ОИМ, а также выявление новых ранних предикторов неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ОИМ остаются актуальными направлениями.

1.2. Эпидемиология постинфарктной сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность является актуальной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой современного общества. По данным эпидемиологических исследований за последние 10 лет распространенность ХСН в западных странах составляет от 1–2 % взрослого населения. С возрастом риск развития сердечной недостаточности (СН) постепенно возрастает. Так, среди лиц в возрасте старше 70 лет ее частота может достигать 10 % и более [66, 259].

В последние годы распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает. Согласно результатам трех эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), проведенных в РФ, в период с 1998 по 2014 гг. распространенность ХСН в нашей стране выросла от 4,9 % (1998г) до 10,2 % (2014 г.), $p=0,01$. При этом число пациентов с ХСН III-IV ФК увеличилось с 1,2 % (1998 г.) до 4,1 % (2014 г.), $p=0,002$. Признано, что помимо увеличения продолжительности жизни населения РФ, весомый вклад в рост распространенности ХСН вносят высокая заболеваемость ИБС и перенесенные ИМ [55].

Так, согласно результатам исследования ЭПОХА-О-ХСН, ИБС с инфарктом миокарда в 59% случаев являются причинами развития СН. При этом в российской популяции больных ХСН обнаружены гендерные различия в причинах развития СН, только для мужчин наиболее приоритетными этиологическими факторами являются ИБС, перенесенный ОИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [20, 55, 56].

В РФ 57 % пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ ЛЖ > 50 %), то есть наблюдается ХСН с сохраненной систолической функцией сердца [32]. Это подтверждается и результатами международных исследований. Так, в исследовании Euro Heart Survey, проведенном в 14 странах Европы, включая РФ, впервые особое внимание было

уделено появлению большого числа пациентов с ХСН с нормальной (ФВ>50 %) систолической функцией сердца [116].

Таким образом, СН является основным осложнением ОИМ, при этом возможно развитие постинфарктной ХСН как при сниженной, так и с сохранной систолической функцией ЛЖ.

ХСН остается одной из основных причин смертности населения в развитых странах мира и ассоциируется с достоверно более плохим прогнозом жизни больных в последующие десятилетия после постановки диагноза [58]. В РФ среднегодовая смертность среди больных с ХСН I-IV ФК составляет 6 %, а среди пациентов с ХСН III-IV ФК – 12 % [55]. При этом в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН было установлено, что риск смерти увеличивается за счет повторных госпитализаций по поводу декомпенсации, отсутствия в терапии блокаторов РААС или бета-блокаторов [55].

Таким образом, несмотря на очевидные успехи последних десятилетий в области изучения патогенеза и поиска эффективных путей лечения, ХСН по-прежнему остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [58].

1.3. Современные парадигмы постинфарктного ремоделирования сердца

Как известно, измененные гемодинамические условия, возникшие вследствие некроза части кардиомиоцитов, приводят к активации регуляторных нейрогуморальных систем, которые запускают процесс ремоделирования ЛЖ [24].

Понятие «постинфарктное ремоделирование сердца» включает в себя следующие структурно-геометрические изменения сердечной мышцы: растяжение и истончение миокарда, дилатацию и сферификацию ЛЖ, склерозирование в поврежденной зоне и в пограничных областях, гипертрофию кардиомиоцитов неповрежденных сегментов миокарда [24, 100]. При этом структурно-функциональные изменения сердечной мышцы затрагивают

одновременно пораженные и интактные участки миокарда и характеризуются фазовым течением адаптивных, а в дальнейшем – дезадаптивных процессов [100].

Выделяют раннее (в пределах 72 часов) и позднее постинфарктное ремоделирование (после 72 часов) [232]. Первыми после ишемического повреждения миокарда активизируются процессы поддержания сердечного выброса и нормализации напряжения стенки левого желудочка. Изменяется радиус кривизны стенок ЛЖ, от которого зависит разная жесткость его стенок и распределение внутрижелудочкового объема. В первые трое суток после развития ИМ происходит «растягивание» и истончение миокарда в зоне повреждения, воспаление и резорбция некротической ткани, после развивается так называемая «экспансия инфаркта» [43].

В первые часы в зоне ишемического повреждения миокарда возникает отек и острая воспалительная реакция с лейкоцитарной инфильтрацией, данные процессы некоторое время локализуют зону инфаркта [112].

Воспалительная реакция сопровождается выработкой протеолитических ферментов, в частности матриксных металлопротеиназ (ММП), которые запускают процессы резорбции, что приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса, коллагена и нарушению связей между миофибриллами [209]. В результате этого происходит перегруппировка миофибрилл и скольжение (slippage) мышечных волокон друг относительно друга, снижение плотности расположения миоцитов в инфарктной зоне [24, 36]. Кроме того, некоторыми авторами установлено растяжение кардиомиоцитов, их разрыв, уменьшение межклеточного пространства в раннюю фазу постинфарктного ремоделирования [8, 36].

Ранняя постинфарктная дилатация и сферификация ЛЖ реализуется как через феномен «соскальзывания» мышечных волокон непораженных участков миокарда, так и в результате удлинения кардиомиоцитов, их разрыва, что приводит к уменьшению количества слоев кардиомиоцитов, к истончению миокардиальной стенки и соответственно к изменению геометрии сердца [8, 36].

При таких гистологических изменениях повышение внутрижелудочкового давления в течение ранней литической фазы (в первые трое суток) приводит к острому увеличению и истончению зоны инфаркта без дополнительного некроза миокарда. При этом происходит расширение зоны ИМ, выпячивание некротизированного участка миокарда, так называемая «экспансия инфаркта» вплоть до образования аневризмы или разрыва сердца [8]. Развитие экспансии наиболее вероятно после обширного трансмурального повреждения миокарда. Выраженность ее зависит от локализации и размеров повреждения миокарда, а также от особенностей внутрисердечной гемодинамики и активности воспалительного ответа [24]. Анатомически наиболее подвержена этим изменениям передневерхушечная область ЛЖ.

В подострую стадию при позднем ремоделировании продолжается гипертрофия кардиомиоцитов, синтез коллагена, формирование рубца, изменение в желудочковой архитектуре (дилатация и сферификация ЛЖ) для более равномерного распределения увеличенной нагрузки на стенку ЛЖ, а при неблагоприятном течении – продолжение экспансии инфарктной зоны, апоптоз кардиомиоцитов, избыточное накопление коллагена в интерстиции [8, 43].

Экспансия инфарктированного миокарда приводит к повышению систолической и диастолической нагрузки на стенки ЛЖ. Это становится мощным стимулом для развития гипертрофии миокарда посредством сигналов с механорецепторов через ангиотензин II, который инициирует усиленный синтез сократительных белков [43].

Уже в подострую стадию гипертрофия кардиомиоцитов демонстрируется микроскопически как увеличение до 70% объема клетки без изменения длины саркомеров [43]. Гипертрофия представляет собой адаптивный ответ во время постинфарктного ремоделирования, который предотвращает увеличение нагрузки, снижает прогрессирующую дилатацию, стабилизирует сократительную и насосную функцию через вовлечение неинфарктированного миокарда [8, 43].

В ряде исследований отмечено усиление процессов апоптоза после ишемического некроза миокарда, а также после достижения реперфузии

инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА), причем преимущественная локализация апоптотических клеток установлена на границе зоны ИМ [36]. Апоптоз может быть важным регуляторным механизмом в адаптивном ответе на перегрузку давлением, при котором на начальном этапе он является пусковым моментом гипертрофии. Другими хорошо известными триггерами апоптоза являются цитокины (особенно $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$), оксидативный стресс и повреждение митохондрий [43].

Ранняя дилатация, по мнению некоторых авторов, завершается с началом отложения коллагена и образованием рубца. В ответ на ишемическое повреждение происходит активация фибробластов, запускается процесс их пролиферации и образования коллагена в зоне повреждения [36].

В патоморфологических исследованиях было установлено, что на 4–6-е сутки ОИМ в поврежденных участках миокарда отмечается фибробластическая реакция с образованием грануляционной ткани, позже на 6–8-е сутки начинается формирование первых коллагеновых волокон с максимумом коллагенообразования на 10–12-е сутки [36].

Распад коллагена преобладает над его образованием вплоть до 14-го дня с момента ИМ. На протяжении этого периода концентрация ММП-1 остается повышенной. После 14-го дня с момента ИМ начинает превалировать активность тканевого ингибитора ММП-1, что способствует инфильтрации фибробластами зоны повреждения, отложению коллагена между поврежденными волокнами кардиомиоцитов и формированию рубца – это повышает упругость стенки и препятствует дальнейшему ее растяжению [36].

При позднем постинфарктном ремоделировании в процесс вовлекается оставшийся неповрежденным миокард, происходит инфильтрация интактного миокарда фибробластами, что приводит к фиброзу сердца, увеличению «жесткости» миокарда с развитием диастолической дисфункции [8, 43].

При отсутствии признаков СН и незначительном изменении геометрии ЛЖ говорят об адаптивном или физиологическом варианте ремоделирования. Это проявляется тенденцией к уменьшению размеров полости ЛЖ, поддержанием

удовлетворительной его сократительной способности и стабилизацией миокардиального стресса. Как правило, адаптивное постинфарктное ремоделирование наблюдается при мелкоочаговых и нетрансмуральных ИМ [43]. Тогда как при обширных и трансмуральных ИМ часто имеет место прогрессирующее ремоделирование с дополнительным увеличением объема и дальнейшим расстройством геометрии ЛЖ [12].

На поздних стадиях процесса ремоделирования происходит сглаживание переходной зоны от рубца к оставшемуся миокарду, что проявляется поздней сферификацией ЛЖ, приводящей к поздней его дилатации. В эти сроки увеличение систолического индекса сферичности превосходит увеличение диастолического индекса сферичности. Таким образом, нарушается нормальная эллиптификация от диастолы к систоле. Это приводит к относительному уменьшению ударного объема, который должен быть компенсирован увеличением сократимости миоцитов или дополнительным расширением желудочка. Дилатация ЛЖ, возникающая при обширном ИМ, не пропорциональна приросту массы миокарда, развивается эксцентрическая гипертрофия миокарда [8].

Позднее постинфарктное ремоделирование носит в основном дезадаптивный характер, приводит к нарушению систолической и диастолической функции сердца, развитию застойной сердечной СН [8].

В связи с повсеместным внедрением в клиническую практику интервенционных методов лечения ОИМ в последние годы выделено понятие обратное постинфарктное ремоделирование сердца. Оно включает в себя процессы уменьшения объемов полости ЛЖ и восстановления формы у больных в течение полугода после острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST после успешной реперфузии ИСКА. Обратное ремоделирование встречается в 39% случаев у больных ОКС. Основной детерминантой обратного ремоделирования у пациентов ОКС с подъемом ST является эффективный микроваскулярный кровоток в инфарктной зоне. Что сопровождается восстановлением сократительной функции оглушенного и гибернированного

миокарда при возобновлении полноценного кровотока. Независимо от размеров зоны дисфункции, вскоре после открытия ИСКА, улучшение микроваскулярного кровотока в течение первой недели является строгим предиктором развития обратного ремоделирования [140].

Таким образом, архитектурная перестройка сердца после ИМ является итогом закономерной его адаптации к новым условиям функционирования [24].

1.4. Воспаление, ангиогенные факторы роста и регенерация при ремоделировании сердца после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Сценарий развития постинфарктного ремоделирования и возможности регенерации в зоне повреждения определяется множеством факторов, которые реализуются как на уровне сердечной гемодинамики, так и носят системный характер. Ремоделирование ЛЖ в остром и подостром периоде ИМ напрямую зависит от тяжести коронарного атеросклероза, развитости коллатерального кровоснабжения, от объема поражения, наличия жизнеспособного миокарда в зоне ишемии и периинфарктного повреждения, а также от выраженности воспалительной реакции в ответ на развитие локального некроза кардиомиоцитов, а также от степени эндотелиальной дисфункции и возможности активации ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой систем и различных ангиогенных факторов роста (АФР) [39, 59, 226].

Несомненно, восстановление проходимости ИСКА и, соответственно, тканевой перфузии ишемизированного миокарда выступает основным условием благоприятного постинфарктного ремоделирования сердца [226].

В последние годы в экспериментальных работах при моделировании ИМ у животных и в клинических исследованиях уделяется большое внимание вопросу восстановления перфузии миокарда за счет ангиогенеза.

Согласно литературным данным ангиогенез представляет собой многоступенчатый процесс образования новых капилляров от посткапиллярных

венул. Он осуществляется через активацию эндотелиальных клеток, экспрессию в них протеаз, деградацию внеклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, образование ими первичных высокопроницаемых сосудистых структур, последующую стабилизацию и «взросление» этих структур за счет привлечения перицитов и гладкомышечных клеток и организацию их в сложную трехмерную сосудистую сеть [90].

Как известно, недостаток кислорода вследствие ишемии ткани является основным фактором запуска ангиогенеза. В ответ на гипоксию синтезируются так называемые «активаторы ангиогенеза» (факторы роста и цитокины). В экспериментальных исследованиях было показано, что на первом этапе ангиогенеза под влиянием гипоксии происходит экспрессия протеаз и разрушение внеклеточного матрикса [53]. Одновременно с этим наблюдается активация эндотелиальных клеток и образование из них первичных высокопроницаемых сосудистых структур [95]. Затем начинается стабилизация и «взросление» вновь образованной незрелой сосудистой сети при участии следующих ангиогенных факторов роста: 1) ангиопоэтина-1, который подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток, уменьшает сосудистую проницаемость, способствует привлечению перицитов; 2) тромбоцитарного фактора роста (PDGF), привлекающего перициты и гладкомышечных клеток; 3) трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGF- β), стимулирующего синтез белков матрикса [40].

Таким образом, благодаря процессам ангиогенеза возможно увеличение плотности капиллярной сети в ишемизированных тканях и уменьшение периферического сосудистого сопротивления.

Однако для полноценной реваскуляризации необходимо формирование коллатеральных сосудов из нефункционирующих артериолярных соединений, то есть запуск процессов артериогенеза. Важнейшим стимулятором артериогенеза является увеличение напряжения сдвига выше места окклюзии, обусловленное увеличением кровотока, что способствует экспрессии молекул адгезии клетками эндотелия и последующей аккумуляции моноцитов в стенке сосуда. Моноциты секретируют большое количество АФР, такие как FGF, PDGF, VEGF [53, 59, 124].

После запускаются процессы пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток, при этом толщина меди увеличивается иногда в несколько раз, а объем всей коллатерали может увеличиваться от 2 до 20 раз [252]. Таким образом, происходит целый спектр реакции, направленных на образование новых функционально зрелых сосудов или ремоделирование коллатералей.

Известно, что моноциты/макрофаги могут активироваться как по классическому пути (M1), так и по альтернативному (M2). Доказано, что M1 макрофаги инициируют воспалительную реакцию, экспрессируя провоспалительные цитокины [59, 124, 258]. В то же время альтернативно активированные макрофаги обладают противовоспалительной активностью, которая реализуется путем секреции противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β), а также стимулирует ангиогенез, перестройку и репарацию ткани путем активации фибробластов и гладкомышечных клеток к пролиферации и синтезу межклеточного матрикса [59, 124, 178, 258].

Весь процесс ангиогенеза строго регулируется АФР [90]. Доказано, что в организме стабильное состояние сосудистого русла поддерживается балансом между активаторами ангиогенеза (факторами роста и цитокинами) и его ингибиторами (тромбоспондином, активаторами плазминогена, эндостатином и др). Даже кратковременный сдвиг баланса в сторону активаторов приводит к запуску ангиогенеза [90, 254]. Однако только у 25 % больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий при окклюзиях хорошо развиваются коллатеральные сосуды, что, вероятно, обусловлено генетическими факторами. Недостаточный физиологический ангиогенез, обусловленный малой продукцией АФР или экспрессией их рецепторов, либо увеличенной продукцией его ингибиторов, может способствовать нарастанию тяжести ИБС, развитию осложнений ОИМ [154].

В целом можно выделить несколько основных регуляторов ангиогенеза, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), гепатитарный фактор роста (HGF), фактор роста фибробластов (FGF) тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующего фактор роста-бета (TGF- β),

инсулиноподобный фактор роста (IGF), которые способны ингибировать развитие апоптоза и повышать жизнеспособность КМЦ при ИМ [93, 121, 171, 176, 229].

Ключевым регулятором в процессах ангиогенеза как при эмбриональном развитии, так и постнатально при различных патологических состояниях является сосудистый эндотелиальный фактор роста. VEGF оказывает митогенный эффект на клетки эндотелия, доказано его стимулирующее влияние на пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников [121]. Он увеличивает выживаемость эндотелия при гипоксии и сосудистую проницаемость, способствуя выпотеванию белков плазмы в окружающие ткани, что становится «временным матриксом» для миграции эндотелиальных клеток [121, 172]. При отсутствии или недостатке VEGF эндотелиальные клетки могут подвергнуться апоптозу [44]. VEGF – важный фактор деградации межклеточного вещества. VEGF индуцирует продукцию NO, что приводит к вазодилатации [256], а также способствует продукции протеаз, которые разрушают связи между эндотелиальными клетками, а также слой из фибрина, коллагена и ламинина вокруг существующей сосудистой сети. Все эти процессы облегчают миграцию эндотелиальных клеток и необходимы для формирования нового сосуда [63].

Доказано иницирующее влияние на ангиогенез после ишемического повреждения миокарда и другого фактора роста – FGF. Как известно, рецепторы FGF экспрессируются на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, фибробластах, соответственно под его воздействием активируется пролиферация данных клеток. Кроме того, FGF иницирует миграцию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток в ишемизированный миокард. Следовательно, представители данного семейства АФР являются индукторами ангиогенеза, то есть способствуют формированию зрелой сети коллатеральных кровеносных сосудов [64, 90].

Так, при моделировании ИМ у экспериментальных животных отмечалось значительное повышение ростовых факторов FGF и VEGF, начиная с ранних сроков после развития ишемического повреждения и в течение 7 суток после него [63, 64]. VEGF имеет короткий период полувыведения, поэтому повышенная

концентрация VEGF на фоне нормализации цитолитических ферментов свидетельствует о продолжающемся его синтезе и секреции и, возможно, активном ангиогенезе [63].

HGF является еще одним фактором роста, участвующем в постинфарктном ангиогенезе. Он реализует свои митогенные, антиапоптотические и антифибротические эффекты за счет связывания со своим c-met рецептором, который экспрессируется на гладкомышечных и эндотелиальных клетках, на гемопоэтических стволовых клетках и фибробластах миокарда и печени [132].

TGF- β описан как многофункциональный противовоспалительный фактор разнонаправленного действия, обладающий атеропротективными и профиброгенными свойствами [159]. Усиления секреция данного фактора роста становится проблематичной в тот момент, когда степень активации перестает быть адекватной и первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс. Признано опасным «перепроизводство» таких ростовых факторов, как TGF- β , FGF, PDGF в отношении гиперпролиферации фибробластов, повышенного синтеза коллагена и, как следствие, последующего фиброза тканей [93, 142, 171]. Наряду с профиброгенными факторами процесс формирования коллагеновых волокон сопровождается также активацией провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), ИЛ-1 β , интерферон- γ , что отражает сложный механизм ремоделирования органов [72].

Важно отметить, что тяжесть клинического течения и исход ОИМ определяется не только размерами зоны некроза, но и особенностями течения репаративных процессов непосредственно в области инфаркта [59].

Согласно современным представлениям о патогенезе ИМ все большее значение придается роли иммунного ответа, цитокиновой активации в регуляции процессов репарации и постинфарктного ремоделирования сердца. Известно, что цитокиновая система принимает активное участие в реализации иммунного ответа при тромботических коронарных событиях [123]. Причем до 30 % цитокинов синтезируются непосредственно в ткани сердца при ОИМ [49].

Доказано, что риск развития как собственно острого коронарного события, так и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [123].

В индукции повреждения сосудистой стенки важная роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α , которые стимулируют продукцию кардиомиоцитами межклеточных молекул адгезии, направляя в атеросклеротическую бляшку клетки общевоспалительного назначения (макрофаги, нейтрофильные гранулоциты). При этом запускаются процессы дестабилизации атеросклероза коронарных артерий путем активации воспаления в атероме [49]. Активированные нейтрофильные гранулоциты усиливают экспрессию интегрина Mac-1 на своей мембране, который присоединяет растворимый фибриноген и X фактор свертывания. Таким образом, провоспалительные цитокины стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, запускают тромбообразование. Кроме того, под их влиянием нарушается метаболизм липидов, увеличивается содержание окисленных липопротеидов низкой плотности [95, 112]. Все это приводит к разрыву капсулы атеросклеротической бляшки и развитию ОКС.

В процессе ОИМ также происходит активация макрофагов и Т-лимфоцитов, развивается неспецифическое воспаление в зоне повреждения миокарда, что приводит к резкому увеличению синтеза провоспалительных цитокинов. Существует две фазы высвобождения провоспалительных медиаторов в ответ на ишемическое повреждение миокарда [112]. Среди медиаторов первой волны наиболее важными считаются IL-1 β и TNF- α .

TNF- α продуцируется при ОИМ макрофагами миокарда, кардиомиоцитами и лимфоцитами и играет ключевую роль в развитии иммунного воспаления [62]. Многие звенья сложного механизма взаимодействия эндотелия и лейкоцитов находятся под контролем именно TNF- α . Доказано, что TNF- α регулирует процессы адгезии и экстравазации лейкоцитов, увеличивая экспрессию адгезионных молекул, и контролирует выработку такого цитокина, как ИЛ-8, который является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов [62, 123]. Обладая

способностью индуцировать апоптоз, $\text{TNF-}\alpha$ вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. В экспериментальных моделях ОИМ локальное повышение $\text{TNF-}\alpha$ в зоне повреждения увеличивало число разрывов миокарда и дисфункцию ЛЖ посредством местного воспалительного ответа, деградации матрикса и коллагена, избыточной активации ММП и апоптоза [120, 223]. $\text{TNF-}\alpha$ может принимать участие в дилатации сердца и развитии СН, способствуя ремоделированию интерстициального коллагена [223].

Как известно, $\text{IL-1}\beta$ инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы и ряда цитокинов (IL-2 , IL-3 , IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$), молекул адгезии, прокоагулянтов, простагландинов. $\text{IL-1}\beta$ повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект. Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием $\text{IL-1}\beta$ секретируют полипептиды, которые могут стимулировать миграцию и пролиферацию клеток и вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови [223].

Согласно литературным данным увеличение концентрации $\text{IL-1}\beta$ в первые сутки ОИМ запускает синтез ММП, в частности ММП-1, ММП-9 [120, 223]. Усиленная выработка ММП-1 и ММП-9 приводит к разрушению базальной мембраны сосудистого эндотелиального барьера и повышает сосудистую проницаемость, это усиливает воспалительную реакцию, способствует разрастанию коллагена в зоне воспаления и истончению мышечной стенки. Вышеперечисленные изменения опасны в отношении развития нарушений ритма сердца (НРС) за счет вовлечения компонентов проводящей системы, а также повышают риск формирования аневризмы межжелудочковой перегородки [120, 223].

Таким образом, $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\alpha$ запускают следующий каскад реакций, в результате чего наступает вторая волна цитокиновой стимуляции [112]. IL-6

высвобождается во второй волне и становится первичным эффектором в продукции острофазовых белков. Активация IL-6 приводит к синтезу в гепатоцитах белков острой фазы воспаления, компонентов системы комплемента. Они в свою очередь инициируют каскад синтеза провоспалительных цитокинов, а так же активность лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов, в конечном итоге формируя иммунный ответ [95]. Усиленная IL-6 выработка начинается с 7-го дня, достигает максимума на 21-е сутки ИМ. Согласно результатам целого ряда экспериментальных и клинических исследований повышенные уровни IL-6 связаны с развитием и тяжестью коронарной болезни, иначе говоря, влияют на интенсивность атерогенеза [120, 123].

Кроме того, ранние медиаторы воспаления (IL-1 β и TNF- α) совместно инициируют синтез «пенистыми» макрофагами эндотелия IL-8. Основной функцией ИЛ-8 является «хоуминг» нейтрофилов в некротизированный очаг воспаления, там они участвуют в репарации зоны некроза миокарда и постинфарктном ремоделировании [23].

Провоспалительные цитокины вызывают нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиливают апоптоз кардиомиоцитов, что ведет к возникновению и прогрессированию ХСН [49]. Имеются данные о том, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов у больных с инфарктом миокарда достоверно коррелирует с осложненным течением ОИМ [1, 30, 156]. Так, высокие концентрации TNF- α ассоциируются с повторными коронарными событиями у больных ИБС с осложненным течением ОИМ или развитием выраженной СН (3-го, 4-го класса по Killip) [156]. В исследовании CARE было показано, что повышенная экспрессия TNF- α является предиктором высокого риска коронарных осложнений за пятилетний период наблюдения [108].

Предыдущие исследования показали, что высокий уровень цитокинов IL-1 β и IL-6 в плазме крови является достоверным и независимым предиктором развития ИМ, а максимальное увеличение их концентраций связывают с летальным исходом [156, 235]. Доказано отрицательное инотропное действие

высоких концентраций IL-6 и TNF- α , что может провоцировать усиление СН [156].

Таким образом, провоспалительные цитокины при ОИМ способны индуцировать острофазные реакции, обладая не только локальным, но и системным эффектом [62].

Каскаду индукторов воспаления противостоит система защиты эндотелия, связанная с выработкой противовоспалительных цитокинов, таких как TGF- β , IL-10, IL-4 [128]. Известно, что источником IL-4 являются Т-хелперы, стимулированные митогеном, тучные клетки, неидентифицированные клетки стромы костного мозга. А IL-10 секретируется активированными моноцитами/макрофагами и лимфоцитами на поверхности эндотелия [195, 211]. Действие этих цитокинов направлено на снижение синтеза провоспалительных интерлейкинов, ингибирование ММП [234]. Кроме того, IL-4 и IL-10 тормозят экспрессию тканевого фактора, вызывая гипокоагуляцию и усиление секреции активатора плазминогена. IL-4 и IL-10 подавляют действие IL-1 β , IL-6 и TNF- α на эндотелиальные клетки и макрофаги, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции [224].

Важно отметить, что при неблагоприятном течении ОИМ длительно сохраняется повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и др.) и сниженная секреция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) [30, 195].

Таким образом, в настоящее время накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, отражающий многогранность процессов регуляции постинфарктного ремоделирования сердца. Актуальными являются вопросы разработки комплексной мультимаркерной оценки влияния факторов роста и цитокинов на долгосрочный прогноз пациентов после ОИМ, а также возможности терапевтического ангиогенеза и воздействия на иммунную систему с целью кардиопротекции. Безусловно, требуется проведение полномасштабных многоцентровых исследований в этом направлении.

1.5. Регенеративные стратегии при ремоделировании сердца после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST-

Современные общепринятые стратегии лечения ОИМ направлены на восстановление кровотока в зоне ишемии. Несмотря на все успехи тромболитической терапии и эндоваскулярной хирургии, реканализация окклюзированной коронарной артерии не всегда оказывается достаточной для поддержания жизнеспособности подвергшегося ишемии миокарда [39, 68, 183].

После прекращения кровотока некротические изменения развиваются быстро и реперфузия, как правило, уже не способна полностью предотвратить гибель некоторых участков сердечной мышцы. За этим следует процесс ремоделирования, приводящий к расширению полости левого желудочка и нарушению его насосной функции [232]. Нельзя забывать, что каждый метод лечения имеет свои ограничения и его эффективное применение в клинической практике возможно не для каждого больного.

Регенеративная терапия при ОИМ путем запуска ангиогенеза является перспективным направлением современной кардиологии и включает в себя введение в зону повреждения экзогенных факторов роста в виде рекомбинантных белков или генетических конструкций, стволовых или прогениторных клеток, стимуляцию мобилизации эндогенных стволовых и прогениторных клеток из костного мозга или тканевого депо, а также комбинацию этих методов [40].

Одним из ведущих направлений регенеративной медицины является терапия ангиогенными факторами роста при ОИМ, так называемый «терапевтический ангиогенез». Он применяется с целью стимуляции естественных процессов образования и роста сосудов в зоне ишемии для достижения реваскуляризации и регенерации поврежденной ткани [40, 125, 170].

В настоящее время проведена серия экспериментальных исследований по изучению возможностей терапевтического ангиогенеза с помощью

рекомбинантных ангиогенных факторов роста (в основном представителей семейств VEGF и FGF) в постинфарктном периоде [40, 225, 256].

Известно, что VEGF, обладая выраженной избирательной активностью по отношению к эндотелиальным клеткам, стимулирует их пролиферацию и миграцию [185, 214, 256]. VEGF играет ключевую роль в образовании сосудистой сети не только в процессе эмбрионального развития, но и при физиологических и патологических процессах во взрослом организме [65, 121, 185]. Применение VEGF на экспериментальных животных моделях ишемического повреждения миокарда доказало его ключевую роль в образовании сосудистой сети, при его введении увеличивается плотность сети сосудов микроциркуляторного русла за счет образования коллатералей в тканях, поврежденных гипоксией [121].

Многочисленными испытаниями доказано, что представители семейства FGF секретируются различными клеточными популяциями, в частности эндотелиоцитами, и оказывают влияние на развитие, формирование сосудистого русла, и на его функциональную активность [54, 93]. Так, в ряде экспериментальных работ по изучению FGF был продемонстрирован его кардиопротективный эффект, связанный с подавлением апоптоза кардиомиоцитов, а также ангиогенное действие и способность стимулировать процессы ремоделирования сосудов и гипертрофии сердца [115, 225].

Первые клинические двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с рекомбинантными АФР (VEGF-165, FGF-1 и FGF-2) показали неоднозначные результаты [65, 121, 185]. В исследовании VIVA у 178 больных ИБС, которым по имеющимся противопоказаниям не было возможности выполнить транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование (АКШ), вводили VEGF. А в клиническом испытании FIRST 337 аналогичным больным вводили рекомбинантный FGF-2. По результатам данных исследований не удалось обнаружить достоверных различий между опытными группами и группами плацебо по толерантности к физической нагрузке (ТФН) (VIVA, FIRST) и перфузии миокарда (FIRST) через несколько месяцев после процедуры. Данные клинические исследования подтвердили

безопасность применения FGF и VEGF в лечении ишемии миокарда, обусловленной поражением коронарных артерий. Выраженных побочных эффектов при использовании FGF и VEGF выявлено не было [40, 65, 121, 185].

Активно изучается использование многофункционального цитокина HGF при ОИМ. Установлено, что он контролирует рост, миграцию и дифференцировку различных типов клеток. В организме HGF в физиологических условиях находится в латентном состоянии и переходит в активную форму только при действии на ткани повреждающего фактора, вовлекаясь в процессы репарации и регенерации на клеточном и тканевом уровнях [176, 207]. Доказана его возможность эффективно стимулировать ангиогенез, а также кардиопротективные свойства, которые обусловлены способностью активировать миграцию и мобилизацию резидентных СК сердца. Кроме того, HGF ингибирует апоптоз кардиомиоцитов на границах зоны ишемического повреждения миокарда и подавляет развитие фиброза миокарда [131, 132, 176]. Антифибротический эффект HGF в настоящее время активно изучается в экспериментальных исследованиях с целью профилактики постинфарктного кардиосклероза [132, 176].

TGF- β является многофункциональным цитокином, который регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию клеток и апоптоз [249]. Исследования механизмов активации рецептора TGF- β показали его значимую роль в процессах ангиогенеза [248]. Было выявлено кардиопротективное действие TGF- β 1 при ишемическом повреждении миокарда [171].

Применение рекомбинантных АФР в клинической практике ограничивается тем, что они обладают свойством «взрывного высвобождения», поэтому высок риск системной диссеминации и соответственно стимуляции нежелательного ангиогенеза в органах, отдаленных от места введения (сетчатке глаза, латентных опухолях) [53, 103]. Системное применение рекомбинантных белков АФР (внутривенное или внутрикоронарное их введение) в целом оказалось неэффективным в отношении улучшения перфузии миокарда и его функции [103].

Необходимо отметить, что важным фактором, определяющим эффективную стимуляцию роста новых сосудов, является длительность повышенной продукции АФР в ишемизированных тканях [44, 213, 245]. Для увеличения эффективности терапии ангиогенными факторами роста используются различные методы доставки АФР в ткань, такие как полимерные гидрогели, кондиционные среды, а также методы генной терапии [44, 213].

Полимерные биоматериалы выступают в качестве депо факторов и обеспечивают их постепенное высвобождение по мере деградации за счет активности различных протеаз [53, 103]. Последние годы активно исследуется использование биodeградируемых гелей с несколькими факторами роста для воссоздания многоступенчатого процесса ангиогенеза. В экспериментальных исследованиях вводились биополимеры с тремя рекомбинатными ангиогенными факторами роста (VEGF, HGF и ангиотензин-1) [96], с четырьмя ангиогенными факторами роста (VEGF, IGF, стромальный фактор роста (SGF-1) и ангиотензин-1) [231], что приводило к значительному увеличению числа и размеров сосудов в моделях ИМ. Кондиционированные среды представляют собой комплекс белковых молекул, факторов роста, цитокинов, микровезикул и других компонентов, обладающих ангиогенным потенциалом. Благодаря оптимальному соотношению биологически активных молекул, кондиционированные среды остаются привлекательными в качестве терапевтического агента для стимуляции ангиогенеза [53].

В последнее десятилетие появился ряд работ, посвященных исследованию генной терапии с использованием экспрессионных векторов (плазмидных ДНК, аденовирусных частиц) с АФР при постинфарктном ремоделировании сердца [53, 175, 193].

Первые клинические двойные слепые плацебо-контролируемые исследования были проведены с плазмидами с геном VEGF, в одних работах их вводили субэпикардially [74, 256] посредством микроторакотомии, в других интракоронарно при чрескожной ангиопластике и стентировании [104], а также трансэндокардиально с помощью катетера NOGA под контролем

электроmechanического картирования полости ЛЖ. Доказана безопасность данной терапии, кроме того было выявлено умеренное улучшение перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной томографии либо улучшение локальной сократимости стенки ЛЖ, однако клинически значимого улучшения течения ИБС по результатам данных исследований не было достигнуто [104, 186]. Лишь в единичном исследовании (REVASC) наблюдалось повышение толерантности к нагрузке и уменьшение класса стенокардии у неоперабельных больных стабильной ИБС после внутримиокардиального введения через малую торакотомию VEGF-121 в аденовирусном векторе [213].

Эффективность внутрикоронарного введения генетического материала – аденовирусной конструкции с геном FGF-4 – тестировали в серии контролируемых клинических исследований AGENT-1, 2, 3 и 4. В первых работах (AGENT-1 – 79 больных, AGENT-2 – 85 неоперабельных больных ИБС) при использовании большой дозы аденовирусной конструкции отмечено увеличение ТФН и уменьшение дефектов перфузии. В следующем межнациональном многоцентровом исследовании AGENT-4 (116 больных) различий с контрольной группой по увеличению ТФН не обнаружено, а аналогичное исследование AGENT-3 (416 больных) было остановлено из-за большого разброса значений ТФН в группах, что не позволяло получить достоверные различия. Однако при последующем анализе данных, полученных в разных подгруппах больных, было установлено, что генная терапия достоверно увеличивала ТФН в сравнении с контролем у пациентов старше 55 лет и с более тяжелой формой стенокардии (IV ФК) [73, 109].

Важно отметить, что первые клинические исследования по генной терапии ИБС показали важные результаты. Во-первых, доказаны хорошая переносимость, возможность выполнения и кратковременная безопасность введения в миокард генетических конструкций, кодирующих ангиогенные факторы как при использовании плазмидных, так и аденовирусных векторов. Практически во всех работах были получены положительные предварительные результаты их эффективности [40].

Последней тенденцией терапевтического ангиогенеза является воссоздание комбинированного воздействия ангиогенных факторов роста. Проведены экспериментальные исследования, в которых оценивалась эффективность генной терапии с плазмидной ДНК, экспрессирующей HGF, FGF в комбинации с VEGF в моделях ишемического повреждения миокарда [97, 126, 255].

В настоящее время некоторые плазмидные векторы с генами различных факторов роста (VEGF, HGF, FGF) уже находятся в III фазе исследований с перспективой создания новых медицинских препаратов для лечения ОИМ [53].

Еще одним направлением регенерационной медицины при ОИМ является клеточная терапия. Как известно, стволовые клетки – это примитивные низкодифференцированные клетки, обладающие высоким пролиферативным потенциалом и плюрипотентностью, т.е. способностью дифференцироваться в различные специализированные клетки в зависимости от того микроокружения, в которое они попадают [89, 227].

Необходимо отметить, что в настоящее время многие исследователи сомневаются в способности клеток костного мозга различных фенотипов дифференцироваться в кардиомиоциты [83, 129]. Наиболее доказанным является паракринный эффект клеточной терапии, то есть возможность трансплантируемых клеток секретировать биологически активные молекулы, в том числе цитокины и ангиогенные факторы роста (АФР) [76, 130, 161, 198, 245]. И именно эта активность клеток, а не их дифференцировочные свойства, определяет их ангиогенное и тканепротективное действие [40, 198]. Хотя в некоторых экспериментальных работах выявлена возможность дифференцировки стволовых клеток в специфические клетки ткани и сосудов и слияние с клетками ткани, что позволяет придать им новые свойства [130, 245].

К настоящему времени в мире насчитывается более 50 рандомизированных исследований (некоторые еще не закончены), посвященных применению СК в кардиологии, в основном при лечении ИМ [169, 174]. Существуют различные методы введения стволовых клеток в миокард: внутрикоронарный, внутримышечный (внутрисердечный), трансэндокардиальный. Для

трансплантации используются как стволовые клетки костного мозга (аутологичные моноклеарные, мезенхимальные либо гемопоэтические клетки), так и стволовые клетки периферической крови, а также клетки, полученные из пуповинной крови и резидентные стволовые клетки сердца. В настоящее время эксперты по клеточной терапии Европейского общества кардиологов все эти разновидности стволовых клеток объединяют под понятием «клетки первого поколения» [198].

Согласно результатам многочисленных экспериментальных исследований, увеличение количества сосудов в миокарде отмечалось при введении практически всех типов клеток, используемых для клеточной терапии [84, 85, 148]. Первые клинические работы по клеточной терапии также показали весьма оптимистичные результаты: косвенно была доказана возможность улучшения неоваскуляризации ишемизированного миокарда, а также безопасность и хорошая переносимость клеточной терапии [139, 144, 149]. Однако последние исследования продемонстрировали отсутствие прироста фракции выброса левого желудочка и улучшения клинического течения постинфарктного периода [146, 147, 212].

В настоящее время, признано, что существенный вклад в неоваскуляризацию при клеточной терапии вносят паракринные эффекты. Если это так, то усиление этих эффектов трансплантируемых клеток путем их генетической трансформации с помощью конструкций, содержащих гены факторов роста, может быть перспективным подходом к повышению эффективности клеточной терапии [40].

На современном этапе развития клеточных технологий активно создаются и изучаются так называемые клетки «второго поколения», которые представляют наиболее очищенные популяции клеток, подвергшиеся генетической и фармакологической модификации, с предполагаемыми более высокими выживаемостью и регенеративным потенциалом, а также с усиленными паракринными эффектами [198].

Так, для клеточной терапии ишемических повреждений используются стволовые и прогенераторные клетки, модифицированные с помощью

аденовирусные частиц или плазмидных векторов, в которые внедряют гены определенных факторов роста для получения клеток с заданными функциями, например, с гиперсекрецией ангиогенных факторов роста, антиапоптотических белков [40, 74]. Это позволяет уменьшить гибель клеток после трансплантации, а также сократить количество вводимых клеток, необходимых для достижения эффекта [40].

Безусловно, комбинация генной и клеточной терапии в виде использования генетически модифицированных стволовых и прогениторных клеток является перспективным направлением регенеративной медицины, так как позволяет усилить положительные стороны каждого метода и нейтрализовать отрицательные. Возможно, идеальным способом стимуляции регенерации миокарда после инфаркта может оказаться сочетанное воздействие на сердце факторов роста, которые с одной стороны способствовали бы неоваскуляризации зоны некроза и кардиомиогенезу, а с другой – супрессировали бы пролиферацию фибробластов и формирование рубца в инфарктированном миокарде [40].

В эксперименте уже было достигнуто повышение выживания клеток после введения в поврежденную и ишемизированную ткань и улучшение терапевтического эффекта клеточной терапии благодаря предшествующей терапии АФР, стимулирующей ангиогенез [74].

В настоящее время разрабатываются технологии генетической модификации стромальных жировых клеток [67], а также мезенхимальных клеток костного мозга [187], циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [244].

Перспективно использование для стимуляции неоваскуляризации миокарда резидентных стволовых клеток сердца [157]. Установлено, что в периинфарктной зоне количество этих клеток увеличивается, и они пролиферируют и дифференцируются в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Выделенные из образцов эндомиокардиальной биопсии, они хорошо пролиферируют и при введении в область постинфарктного рубца способны улучшать функцию сердца и увеличивать количество жизнеспособного миокарда

у иммунодефицитных крыс с моделью постинфарктной сердечной недостаточности [88]. Возможность использования резидентных стволовых клеток сердца для его регенерации и реваскуляризации является очень привлекательной, однако существенная проблема, ограничивающая перспективу их клинического применения, заключается в сложности получения данных клеток: для этого требуется биопсия миокарда и длительные периоды культивирования [40, 198].

Важно отметить, что позитивное влияние генной и клеточной терапии на постинфарктное ремоделирование сердца, полученное в экспериментальных работах на животных моделях, до сих пор не было убедительно воспроизведено в клинических исследованиях. Возраст, коморбидность, тяжелое течение ОИМ – все эти факторы снижают эффективность терапии [198]. Теоретически кардиомиоциты способны пролиферировать только в участках сердца, прилегающих к очагу некроза, в котором не менее активно делятся фибробласты, формирующие рубец, а в зоне ишемии и некроза, то есть в условиях гипоксии, они не способны активно делиться [122].

Кроме того, у пожилых людей снижается способность клеток-предшественников к хоумингу в область ишемии, уменьшается базальная секреция факторов роста и, в целом, ангиогенный потенциал ткани [79, 87, 115, 198].

Нельзя забывать, что ангио- и кардиомиогенез – это сложные многоступенчатые процессы, управляемые действием множества факторов роста. В настоящее время нет единого представления как о механизмах цитокининдуцированной регенерации сердца, так и о системе патогенетически связанных влияний на миокард тех или иных факторов роста. Расширение арсенала ангиогенных факторов, используемых для терапевтического ангиогенеза, подбор оптимальных сочетаний и режимов их введения, а также разработка новых направлений клеточной терапии могут способствовать повышению эффективности регенеративных стратегий при ОИМ.

1.6. Противовоспалительные стратегии при ремоделировании сердца после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В течение последнего десятилетия активное изучение роли иммунной системы в возникновении ИМ и в процессах постинфарктного ремоделирования сердца стало предпосылкой для начала разработок новых подходов лечения данного заболевания.

Согласно данным экспериментальных работ, при ИМ происходит активация иммуновоспалительных процессов, а дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами может оказать негативное влияние на процессы заживления в зоне ишемического повреждения. Доказано, что провоспалительные цитокины участвуют в регуляции процессов некроза и апоптоза кардиомиоцитов, а также экспансии зоны инфаркта миокарда [52, 62, 120].

В связи с этим иммуномодулирующая терапия представляется перспективной для коррекции цитокинового ответа, а также Т-клеточного звена иммунитета, системы комплемента и функции фагоцитов у больных ИМ. Установлено, что традиционная фармакотерапия ОИМ к 21-м суткам лечения только частично корригирует иммунные и оксидативные нарушения у больных ИМ [22].

Статины оказывают противовоспалительный эффект на сосудистую стенку путем реализации своего плеотропного действия [105, 108]. Ингибиторы ангиотен-превращающего фермента (ИАПФ) реализуют свое противовоспалительное влияние через подавление ангиотензина II. Как известно, ангиотензина II приводит к активации молекул клеточной адгезии и к высвобождению цитокинов/хемокинов, которые, в свою очередь, вызывают воспалительные реакции в сосудистой стенке. Таким образом, ИАПФ препятствуют расширению зоны инфаркта не только за счет коррекции эндотелиальной дисфункции и уменьшения гемодинамической нагрузки на ЛЖ, но и по средствам противовоспалительного эффекта. Доказано, что периндоприл

способен снижать активность ММП-9 у больных ОИМ и тем самым подавлять воспаление в зоне некроза [9]. Тем не менее, данные препараты не способны полностью разрешить воспаление, которое признано одним из критических факторов в процессах постинфарктного ремоделирования [112].

Вероятно, предотвращение неблагоприятного постинфарктного ремоделирования ЛЖ может быть достигнуто путем своевременного и разумного применения противовоспалительных, антицитокиновых или антиапоптозных стратегий [70].

Однако нельзя забывать, что чрезмерное влияние на естественные процессы заживления, в том числе посредством коррекции воспалительной реакции, также может оказать и неблагоприятный эффект. Так небольшое клиническое исследование, изучавшее введение высоких доз метилпреднизолона вскоре после ОИМ, выявило увеличение числа случаев аритмий и разрывов сердца, что впоследствии было расценено как ухудшение заживления при ИМ (Kloner R.A., 1978).

Доказано, что воспалительная реакция является абсолютно необходимой для репарации в зоне ИМ [112, 123]. Клеточный воспалительный ответ ответственен за утилизацию некротических клеточных остатков и деградацию внеклеточного матрикса, что является обязательным условием для процесса заживления. Известно, что воспалительные клетки создают необходимую среду для миграции, пролиферации, дифференцировки миофибробластов и эндотелиальных клеток, которая нужна для реконструкции внеклеточного матрикса, неоваскуляризации и в конечном итоге для формирования рубца [123]. Исследования, проведенные на моделях ОИМ, показали, что активированные макрофаги улучшают заживление, ремоделирование и функции сердца после ИМ [118, 124, 215]. Таким образом, не в целом воспаление, а дисбаланс между разрушительным и восстановительным действием воспалительной реакции оказывает неблагоприятное влияние на процесс постинфарктного ремоделирования.

Результаты клинических испытаний иммуномодулирующей терапии при ОИМ, ориентированной на конкретные звенья воспалительного ответа, оказались весьма неоднозначными. Применение ингибитора комплемента C5a [107, 192], моноклональных антител, подавляющих активность нейтрофилов [133], а также TNF- α [233] безопасно, однако не оказывает значимого положительного эффекта в лечении больных ОИМ и ХСН.

Вопрос о возможности применения антигонистов TNF- α до сих пор остается спорным. Терапия препаратами данной группы исследована только у пациентов с ХСН. Антагонист TNF- α – этанерцепт не смог продемонстрировать клиническую эффективность при терапии ХСН по результатам двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний (RENEWAL и RENAISSANCE). Оба этих исследования были прекращены досрочно из-за отсутствия ожидаемых положительных эффектов: этанерцепт не оказал никакого влияния на клинический статус, смертность, на количество госпитализации по поводу ХСН [233].

В некоторых исследованиях получены отрицательные результаты. Так, например, использование другого ингибитора TNF- α – инфликсимаба – при ХСН сопровождалось значительным ростом смертности и госпитализаций. В связи с этим инфликсимаб более 5 мг/кг в настоящее время противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой застойной СН (по классификации NYHA III / IV функциональный класс) [81].

Таким образом, существует большое опасение в отношении перспективы их использования антагонистов TNF- α у пациентов с ОИМ. Безусловно, возможность раннего вмешательства с использованием препаратов данной группы у больных ОИМ еще предстоит тщательно тестировать на доклиническом уровне.

Несмотря на результаты большого количества экспериментальных исследований в настоящее время отсутствует полное понимание иммунологических механизмов в патогенезе ИМ, не разработаны методические подходы комплексной оценки состояния иммунной системы при ОИМ в клинической практике и соответственно нет общепризнанных терапевтических

подходов к коррекции иммунологических нарушений при ОИМ, которые доказали бы свою эффективность и экономическую целесообразность.

Актуальными остаются исследования, направленные на разработку противовоспалительных и регенерационных стратегий лечения ОИМ.

1.7. Долгосрочные клинические результаты трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Как известно, в состав моноклеарной фракции клеток костного мозга человека помимо зрелых клеток (лимфоцитов, моноцитов, макрофагов) входят CD34⁺ гематопэтические (до 2 % от общего количества клеток) и CD34⁻ мезенхимальные стволовые клетки (до 0,05 %) [190]. В доклинических исследованиях было доказано, что клетки данных фенотипов способствуют восстановлению миокарда при ОИМ. Ранее в экспериментальных моделях ОИМ было установлено, что моноклеарные клетки костного мозга (МККМ) способны интегрироваться в синцитий вокруг кардиомиоцитов и дифференцироваться в гладкомышечные и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов [190]. Была показана только возможность клеточного слияния между МККМ и резидентными кардиомиоцитами [160]. В других доклинических исследованиях продемонстрировано, что МККМ способны продуцировать различные АФР и цитокины в инфарктном миокарде, включая VEGF, фактор роста стромальных клеток, IGF, PEGF [141, 157, 161].

На основании этих данных, МККМ широко использовались в клинических испытаниях клеточной терапии при ОИМ. Применение МККМ оправдано и с этической точки зрения, поскольку не было зарегистрировано никаких серьезных побочных эффектов, а трансплантация аутологичных клеток не требует назначения иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время используются различные методы введения стволовых клеток в миокард: внутрикоронарный, трансэндокардиальный и

субэпикардальный. Наиболее исследованным и безопасным считается интракоронарный путь введения этих клеток после восстановления проходимости ИСКА [198].

Согласно данным международных регистров, таких как MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, к настоящему времени в мире насчитывается более 50 исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности трансплантации АМККМ у больных при ОИМ и ИБС [165, 174].

Важным исследованием является работа Н. Dohmann и соавторов. Они проанализировали патологоанатомические, морфометрические и иммуноцитохимические параметры материала, полученного при вскрытии тела больного с рефрактерной ИБС и СН ишемического генеза, который скончался через 11 мес после трансэндокардиального введения аутологичных моноклукерных клеток костного мозга. Анализу подверглись 3 участка миокарда: область проведения клеточной терапии, миокард с сохраненной нормальной перфузией и зона обширного рубца, в которой клеточная терапия не проводилась. В месте инъекции АМККМ признаков поражения миокарда не выявлено. Плотность капилляров на 1 см³ ткани была выше в зоне имплантации АМККМ в отличие от зоны рубца. Кроме того, там же отмечалась гиперплазия интрамуральных клеток и адвентиции, что свидетельствовало об активном процессе ангиогенеза [247].

Согласно результатам ранее опубликованных исследований, интракоронарное введение АМККМ больным ОИМ приводит к улучшению функции ЛЖ и клинической симптоматики, включая смертность, в том числе в отдаленный период наблюдения [139, 144, 149].

В то же время последние клинические исследования показали обратные результаты. В настоящее время опубликовано по крайней мере 6 исследований (ASTAMI, Bonami, REGENT, TIME, LATE-TIME, SWISS-AMI), которые свидетельствуют об отсутствии пользы от интракоронарного введения аутологичных стволовых клеток [143, 146, 147, 212]. Так, в исследовании SWISS-AMI у больных с инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента и дисфункцией

ЛЖ после успешной реперфузии и интракоронарного введения АМККМ в сроки от 5 до 7 дней либо от 3 до 4 недель после ОИМ не выявлено улучшения функции ЛЖ по данным 4-месячного наблюдения [147].

Таким образом, многочисленные клинические испытания, посвященные клеточной терапии при ОИМ, показали противоречивые результаты. Более того, зарубежными исследователями признано, что первые краткосрочные результаты рандомизированных исследований в отношении эффективности были чрезмерно оптимистичны [111, 147, 165, 174].

В настоящее время, опубликованы лишь единичные работы, в которых наблюдение за пациентами после трансплантации АМККМ при ОИМ проводилось более 1 года. Максимальный период наблюдения после трансплантации в опубликованных исследованиях составил 5 лет [145, 164, 166, 237].

В исследовании Feng Cao и соавторов клеточная терапия у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST с поражением передней нисходящей артерии привела к улучшению ФВ ЛЖ на 3,5 % по сравнению с контролем через 4 года наблюдения. Кроме того, было показано, что у молодых пациентов и у больных без сахарного диабета клеточная терапия оказалась более эффективной. Однако улучшения перфузии в зоне ИМ по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) при контрольном обследовании зарегистрировано не было [166].

В исследовании BOOST оценивали эффективность интракоронарной трансплантации клеток костного мозга после инфаркта миокарда через 18 месяцев после процедуры. В исследование были включены 60 пациентов после стентирования ИСКА и рандомизированы в группу клеточной терапии (введение через 5 дней после ОИМ) либо в группу контроля. Через 6 и 18 месяцев выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, при этом в группе контроля глобальная сократительная функция сердца увеличилась на 0,7 % и 3,1 % соответственно, а в группе клеточной терапии – на 6,7 % и 5,9 %. Удивительно, что скорость восстановления сократительной функции ЛЖ была

значительно выше в группе контроля через 18 месяцев ($p=0,01$). Однако было установлено, что увеличение глобальной сократительной функции у больных происходило в основном за счет повышения сократимости пограничных с областью рубца зон миокарда. Авторы пришли к выводу, что однократное введение суспензии стволовых клеток костного мозга (ККМ) не обеспечило длительного улучшения систолической функции ЛЖ после ИМ [145].

Yousef M. и соавторы провели рандомизированное исследование (BALANCE), в которое включили 124 пациента с ОИМ в течение первых 7 суток после успешно проведенной реперфузионной терапии. Шестидесяти двум пациентам была проведена интракоронарная трансплантация АМККМ через 7 ± 2 дней после ОИМ. Через 60 месяцев после ОИМ у пациентов в группе трансплантации было установлено уменьшение зоны ИМ на 8 %, а также увеличение ТФН и снижение смертности по сравнению с контрольной группой. Никаких побочных эффектов клеточной терапии в рамках этого исследования не наблюдалось [237].

В настоящее время опубликовано около десяти мета-анализов и систематических обзоров, посвященных изучению эффективности и безопасности трансплантации аутологичных клеток костного мозга различных фенотипов больным при ОИМ. Авторы как минимум пяти из них пришли к выводу, что лечение стволовыми клетками при ОИМ увеличивает ФВ ЛЖ, уменьшает конечный систолический объем ЛЖ и площадь ИМ [71, 77, 136, 165, 221].

В 2012 г. был опубликован крупнейший мета-анализ исследований по трансплантации АМККМ при ОИМ. Ученые во главе с В. Dawn проанализировали 50 исследований ($n=2625$ пациентов), включая 36 рандомизированных контролируемых и 14 когортных исследований, которые были доступны в различных базах данных по январь 2012 года. Длительность наблюдения в отобранных исследованиях колебалась от 3 до 60 месяцев, со средней продолжительностью 6 месяцев. Сроки трансплантации АМККМ от 1 до 18,4 дней (в среднем, 6,7 дней) после ОИМ. Установлено, что трансплантация АМККМ увеличивает фракцию ЛЖ на 3,96% ($p<0,00001$), уменьшает размер зоны

инфаркта миокарда на 4,03 % ($p < 0,00001$), а также препятствует неблагоприятному ремоделированию сердца у больных с ИБС, уменьшая конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) на 8,91 мл ($p < 0,00001$), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) на 5,23 мл ($p < 0,0001$) по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, в группах трансплантации АМККМ была ниже частота смертельных исходов, рецидивирующего ИМ и тромбоза стента. Причем лучшие результаты наблюдались у пациентов, которым была введена неселективная фракция МККМ, чем у тех, кто получил конкретные субфракции клеток костного мозга [71].

Важно отметить, что результаты данного метаанализа до сих пор остаются дискуссионными. Некоторые ученые сомневаются в их достоверности, так как существуют значительные различия в используемых методах визуализации функции ЛЖ, в сроках и способах введения клеток [150, 198].

Согласно результатам другого метаанализа исследований по клеточной терапии при ОИМ, опубликованного также в 2012 году, наилучшие долгосрочные клинические результаты наблюдались при трансплантации АМККМ в сроки до 7 суток в количестве более 10^8 и у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ. В анализ были включены 33 испытания с общим количеством пациентов 1765, из них в 14 исследованиях прослежен эффект от клеточной терапии в долгосрочной перспективе (более 12 мес) [165].

Последующие мета-анализы, проведенные и опубликованные в 2014–2015 гг., не смогли подтвердить столь позитивные результаты. Так, de Jong R. и соавторы, проанализировали 30 исследований по клеточной терапии АМККМ при ОИМ ($n=2037$ пациентов). Одним из основных критериев отбора исследований была проведенная в динамике оценка функции ЛЖ с помощью МРТ. В итоге авторы сообщили, что клеточная терапия при ОИМ не оказывает никакого влияния на клинические исходы [150].

Последний метаанализ исследований по данной тематике был опубликован в 2015 году. И он, на наш взгляд, принципиально отличается от предыдущих тем, что авторам удалось создать единую, многонациональную базу данных пациентов

из ранее проведенных рандомизированных и когортных исследований по изучению клинической эффективности и безопасности клеточной терапии у больных с ИБС, в том числе при ОИМ.

Метаанализ включал 12 рандомизированных исследований (ASTAMI, Aalst, BONAMI, BOOST, CADUCEUS, FINCELL, LATE-TIME, REGENT, REPAIR-AMI, SWISS-AMI, TIME, SCAMItials). В большинстве из них для трансплантации использовались АМККМ, сроки проведения клеточной терапии были в течение 2 недель после ОИМ, визуализация и количественная оценка функции ЛЖ осуществлялась помощью МРТ. Средний срок наблюдения в рамках этих исследований составил 6 мес, только 4 из них имели клинические данные через 1 год после трансплантации (CADUCEUS, REPAIR-AMI, SWISS-AMI и SCAMI). Большинство функциональных измерений ЛЖ были выполнены при контрольном обследовании через 6 месяцев [174].

Согласно результатам этого метаанализа, частота неблагоприятных событий была одинаковой в обеих группах. После корректировки всех сопутствующих факторов, проведения регрессионного анализа не было выявлено никакого влияния клеточной терапии на выживаемость пациентов и клиническое течение заболевания, а также на функцию и размеры ЛЖ после ОИМ. Дополнительный анализ подгрупп не выявил никаких факторов, которые могли бы повлиять на успех клеточной терапии [174].

Таким образом, единого мнения об эффективности и целесообразности проведения трансплантации АМККМ при ОИМ нет. Выявляемые улучшения функциональных показателей сердца либо их отсутствие в течение короткого срока наблюдения являются недостаточными для клиницистов, поскольку не воспроизводят положительных результатов экспериментальных работ, кроме того, в настоящее время мало данных по отдаленным клиническим результатам клеточной терапии.

Вопрос о возможности широкого клинического применения клеточных технологий при ОИМ по-прежнему остается спорным. Требуется проведение дальнейших исследований для определения какой вид клеток предпочтительнее

использовать для трансплантации – всю взвесь МККМ или ККМ с определенным фенотипом, нативный пул стволовых клеток или клетки, прошедшие культивирование и перепрограммирование, а также существует необходимость в накоплении данных по отдаленным клиническим результатам после клеточной кардиомиопластики.

1.8. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133+ клеток костного мозга при первичном остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Как известно, белок CD133+ ККМ представляет собой трансмембранный рецептор на клеточной поверхности, который экспрессируется на незрелых гемопоэтических клетках и также на эндотелиальных клетках-предшественниках, тканеспецифических стволовых клетках и кардиомиогенных плюрипотентных клетках [91]. Доказано, что CD 133+ ККМ обладают плюрипотентной колониеобразующей способностью, то есть они могут мигрировать в органы различного происхождения, в том числе и в сердце, и реализовывать там свой дифференцировочный потенциал. CD 133+ ККМ присущи паракринные, ангиогенные свойства. Они способны интегрироваться в сайты неоваскуляризации и дифференцироваться там в зрелые эндотелиальные клетки [91].

Среди известных маркеров CD133+ считается наиболее доступными для выделения и получения популяции незрелых соматических стволовых клеток, для которых в доклинических исследованиях была доказана способность эффективно участвовать в регенерации ишемизированного миокарда [152].

К настоящему моменту времени во всем мире популяция CD 133+ ККМ использовалась только в единичных работах для трансплантации при ОИМ [87, 138, 148, 151, 181, 230]. Вероятно, это обусловлено необходимостью дополнительных затрат для иммунофенотипирования клеток и техническими сложностями. Кроме того, установлено, что только менее 1 % всех ККМ

составляют CD133+ ККМ. Учитывая невозможность увеличения популяции данных клеток в естественных условиях, лишь ограниченное количество CD133+ККМ можно использовать в терапевтических целях [91].

Одно из первых клинических испытаний в этом направлении было проведено Bartunek J. и соавторами. В исследование было включено 35 пациентов с ОИМ, всем проведено стентирование ИСКА, а 19-ти из них дополнительно интракоронарно введены CD133+ ККМ. Затем пациенты наблюдались в исследовании в течение 4 мес. Через 4 месяца в группе трансплантации было установлено увеличение ФВ ЛЖ с $45,0 \pm 2,6\%$ до $52,1 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), уменьшение дефекта перфузии с $28,0 \pm 4,1\%$ до $22,5 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$), причем в контрольной группе отсутствовали изменения по данным показателям. Однако интракоронарное введение CD133+ ККМ было связано с увеличением числа случаев коронарных событий (рестенозов и реокклюзии в стенте) в течение всего периода наблюдения. Учитывая небольшой размер исследования, требовалось подтверждение связи данных побочных эффектов с трансплантацией исследуемой субпопуляции клеток [148].

Согласно данным другого небольшого рандомизированного контролируемого исследования, интракоронарное введение CD133+ ККМ после успешной коронарной реканализации через 10–14 дней после ОИМ с подъемом сегмента ST может улучшить перфузию миокарда в зоне повреждения по данным ОФЭКТ через 1 год после трансплантации. Побочных эффектов клеточной терапии в этом клиническом испытании не наблюдалось [181].

Ряд работ были посвящены исследованию эффективности интрамиокардиального введения CD133+ ККМ при хирургической реваскуляризации в ранние сроки после ОИМ [138, 151, 230]. Они продемонстрировали целесообразность и безопасность данного подхода, а также значительное преимущество комбинации АКШ и трансплантации CD133+ клеток в отношении увеличения ФВ ЛЖ [138, 151]. Так, в клиническом испытании Stamm С. и соавторов в 2007 году была изучена целесообразность и безопасность интрамиокардиальной инъекции CD133+ ККМ в пограничную зону ИМ во время

операции АКШ. Через 3 года наблюдения функция ЛЖ была оценена с помощью эхокардиографии, определена перфузия миокарда посредством ОФЭКТ. Была продемонстрирована безопасность данной процедуры. Доказаны благоприятные эффекты в виде увеличения ФВ ЛЖ с $39,0 \pm 8,7$ % до операции до $50,2 \pm 8,5$ % через 6 месяцев и $47,9 \pm 6,0$ % через 18 месяцев ($p=0,012$). В то же время авторы отмечают необходимость дальнейшего длительного клинического наблюдения пациентов для оценки долгосрочной эффективности данной процедуры [151].

Немецкие ученые Yerebakan С. и соавторы в 2011 году сообщили долгосрочные результаты интрамиокардиальной трансплантации CD133+ ККМ 35 пациентам во время АКШ в сравнении с контрольной группой, состоящей из 20 пациентов, которым проводилось только АКШ. Через 18 месяцев наблюдения установлено улучшение перфузии миокарда в зоне повреждения, однако достоверных изменений ФВ ЛЖ не было в связи с малой мощностью исследования [138].

Таким образом, предварительные клинические данные свидетельствуют о том, что трансплантация CD133+ ККМ в комбинации с хирургической реваскуляризацией миокарда либо с ЧКВ может быть эффективна после ОИМ, продемонстрирована возможность улучшения функционального состояния миокарда. Многие исследователи сходятся во мнении, что необходимо долгосрочное наблюдение пациентов после трансплантации CD133+ ККМ с целью получения информации об отдаленной эффективности и безопасности процедуры для решения вопроса о целесообразности введения ее в клиническую практику [87, 138, 151, 181].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Включение пациентов в исследование, обследование и лечение проводили в период 2004–2014 годов на базе отделения неотложной кардиологии (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ФПК и ППК кардиологии ГБОУ ВПО СибГМУ России Марков В.А.) ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (директор – д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России Карпов Р.С.).

Дизайн исследования: проспективное, открытое, рандомизированное параллельное контролируемое исследование, зарегистрировано на сайте Clinicaltrials.gov.ru под названием «ESTABOMA» (№ NCT01748383). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В 2003–2007 гг. в исследование были включены 88 пациентов с первичным ОИМ с подъемом сегмента ST, из которых мужчин было 71 (81 %), женщин 17 (19 %).

Диагноз ОИМ устанавливали на основе критериев ВОЗ [182].

Критерии включения пациентов в исследование:

- ▶ возраст от 18 до 75 лет;
- ▶ первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;
- ▶ срок поступления в блок интенсивной терапии в первые 24 часа от начала заболевания;
- ▶ время реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии не ранее 4 часов после начала острого первичного Q-образующего инфаркта миокарда.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- ▶ фибрилляция предсердий, постоянная форма;
- ▶ клапанные пороки сердца;

- ▶ тяжелая сопутствующая патология;
- ▶ отказ пациента от проведения необходимых исследований.

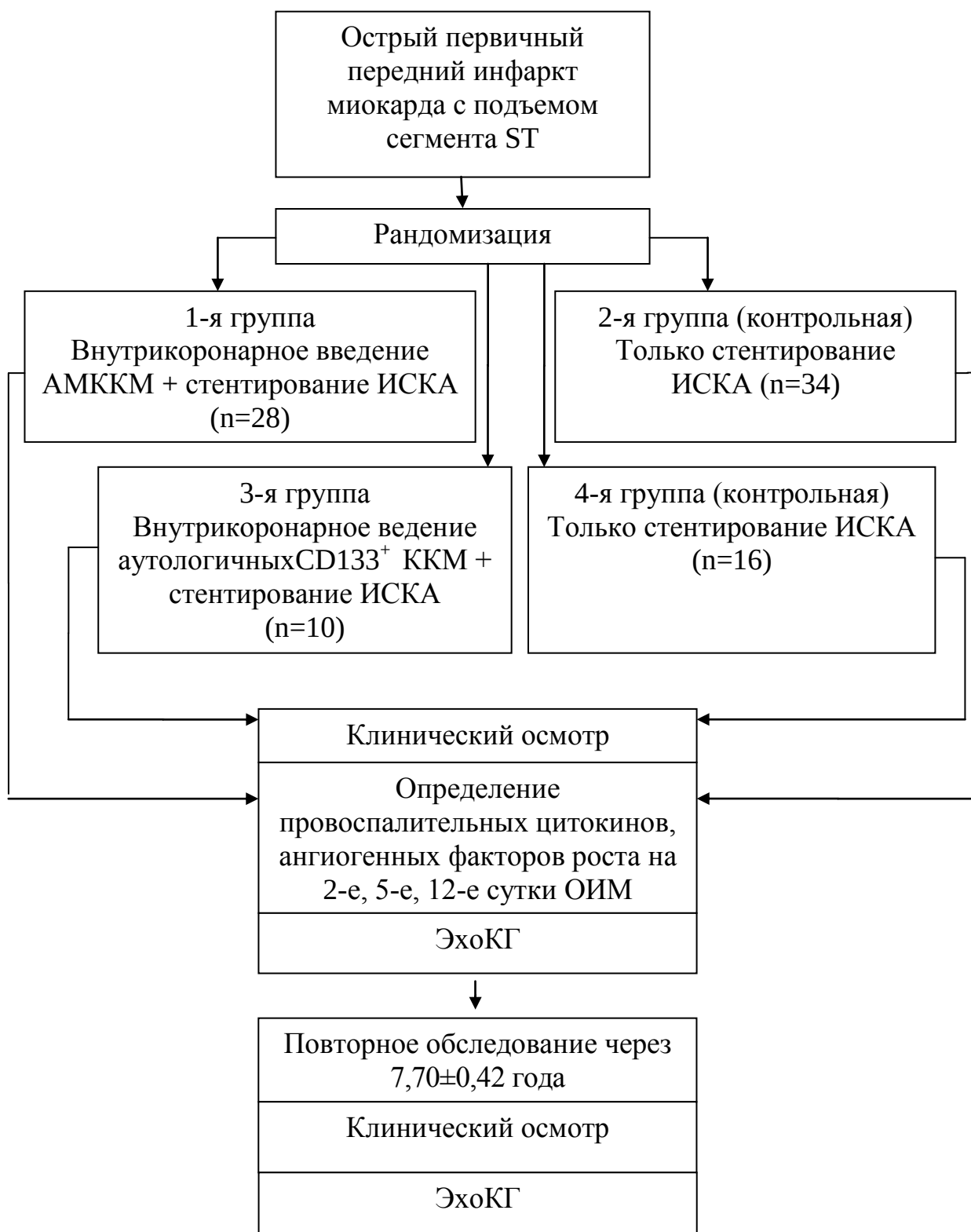


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФБГУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследований согласно протоколу.

После получения от пациента письменного подтверждения о желании участвовать в исследовании проводилась процедура рандомизации методом конвертов.

Включение пациентов в исследования было осуществлено в 2 этапа. В период с 2003 г. по 2005 г. проводился набор в группу трансплантации АМККМ и в контрольную для нее группу.

В первую группу было включено 28 больных (средний возраст – $55,3 \pm 8,2$ года), им проводилось стентирование ИСКА на $13,1 \pm 9,34$ (Me (Q25-Q75): 13,5 (8,0; 20,0)) день болезни, затем трансплантация АМККМ в открытую ИСКА в количестве $(93 \pm 43) \times 10^6$ (из них $5,4 \times 10^6$ CD34+ и 1×10^6 CD34+CD38-) на 20 ± 10 -й (Me (Q25-Q75): 19,7 (14,0; 22,5)) день ОИМ.

Вторую (контрольную) группу составили 34 больных (средний возраст – $52,9 \pm 8,5$ лет), у этих пациентов только проводилось стандартное лечение ОИМ, в том числе стентирование ИСКА на $12,9 \pm 10,1$ ((Me (Q25-Q75): 13,5 (9,0; 16,7)) день ОИМ.

Затем в период с 2006 г. по 2007 г. проводился набор в группу трансплантации CD133+ ККМ и, соответственно, в контрольную для нее группу.

Третью группу составили 10 больных (средний возраст – $60,3 \pm 12,2$ года), которым помимо стандартной терапии ОИМ, в том числе стентирования ИСКА на $13,1 \pm 9,1$ ((Me (Q25-Q75): 13,5 (8,7; 16,8)) день ОИМ, проведена трансплантация аутологичных CD133+ ККМ в открытую ИСКА в количестве $(5,7 \pm 2,8) \times 10^6$ на 15 ± 5 -й день ОИМ.

В четвертую (контрольную группу) было включено 16 больных (средний возраст – $55,5 \pm 9,5$ лет). Единственным отличием больных данной группы от больных третьей группы было отсутствие трансплантации аутологичных CD133+ ККМ, им проводилось только стентирование ИСКА на $9,8 \pm 4,5$ день ОИМ.

Клинико-анамнестическая характеристика больных на момент рандомизации представлена в таблице 1. По всем основным демографическим, анамнестическим, клиническим показателям (возрасту, полу, факторам риска ИБС, предшествующим ССЗ, среднему времени реперфузии ИСКА, по частоте первичной и отсроченной ЧКВ, типу и количеству применявшихся стентов, локализации ИМ, степени поражения коронарного русла, осложнениям ИМ, сопутствующей патологии) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Необходимо отметить, что у включенных в исследование пациентов преобладала передняя локализация ИМ (у 83 % больных) с однососудистым и двусосудистым поражением коронарного русла (34 % и 44 % соответственно).

Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям. Проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), кроме того, назначалась стандартная медикаментозная терапия (антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, β -адреноблокаторы, ИАПФ, нитраты, статины в индивидуально подобранных дозировках).

В связи с особенностью организации медицинской помощи больным с ОИМ в г. Томске в 2003–2007 гг. большинству из включенных пациентов при отсутствии противопоказаний проводилась ТЛТ (у 88 % больных), при ее неэффективности проводилось спасительное ЧКВ (у 5 % пациентов), в случае успешной ТЛТ – отсроченное ЧКВ (у 66 % больных). По принципам применявшейся терапии ОИМ группы были сопоставимы (см. таблицу 1).

У пациентов 1-й и 3-й группы за 4–6 часов до процедуры трансплантации АМККМ либо аутологичных CD133⁺ ККМ проводилась пункция передневерхней ости крыла подвздошной кости под местной анестезией для получения аспирата костного мозга в объеме 100 мл в два 60-миллилитровых шприца, содержащих 25000 Ед гепарина и 10 мл стерильного физиологического раствора. Затем методом градиентного центрифугирования (градиент плотности Histopaque-1077) выделялись АМККМ (у пациентов 1-й и 3-й группы) посредством отделения их от эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика больных на момент рандомизации

Показатели	1-я группа M±SD, n, %	2-я группа M±SD, n, %	Значение p	3-я группа M±SD, n, %	4-я группа M±SD, n, %	Значение p
Количество больных	28	34		10	16	
Средний возраст, лет	55,3±8,2	52,8±8,5	0,29	60,3±12,2	58,42±10,41	0,96
Мужчины/женщины	25 (89)/3 (11)	27 (79)/7 (21)	0,26	6 (60)/4 (40)	13 (81)/3 (19)	0,37
Передний инфаркт миокарда	23 (82)	24 (71)	0,35	10 (100)	16 (100)	0,73
QRS индекс, % поражения левого желудочка	32,2±16,3	25,8±11,9	0,06	22,5±9,9	18,4±4,3	0,12
Время реперфузии ИСКА, ч	5,7±0,5	6,5±1,4	0,10	5,2±0,7	4,9±0,6	0,21
Факторы риска						
Курение	23 (82)	26 (76)	0,61	5 (50)	4 (25)	0,35
Ожирение	9 (32)	12 (35)	0,37	3 (30)	10 (62)	0,65
Артериальная гипертензия	21 (75)	30 (88)	0,18	8 (80)	11 (69)	0,66
Отягощенная наследственность по ССЗ	11 (39)	17 (50)	0,45	3 (30)	10 (62)	0,51

Продолжение таблицы 1

Показатели	1-я группа М±SD, n, %	2-я группа М±SD, n, %	Значение р	3-я группа М±SD, n, %	4-я группа М±SD, n, %	Значение р
Предшествующие события						
Стаж стабильной стенокардии:						
Нет	20 (71)	21 (64)	0,45	6 (60)	10 (62)	0,41
1 год	6 (22)	9 (27)	0,74	2 (20)	3 (19)	
2-5 лет	2 (7)	4 (9)	0,64	2 (20)	3 (19)	
Предынфарктная стенокардия	14 (50)	18 (53)	0,69	4 (40)	5 (31)	0,11
Инвазивное лечение						
Первичная ангиопластика и стентирование ИСКА	7 (25)	12 (35)	0,27	3 (30)	7 (44)	0,10
Отсроченная ангиопластика и стентирование ИСКА	20 (71)	22 (65)	0,24	7 (60)	9 (56)	0,45
Тип стента:						
Голометаллический	17 (61)	20 (59)	0,56	4 (40)	5 (31)	0,64
С лекарственным покрытием	6 (21)	9 (26)		5 (50)	6 (37)	
Только баллонная ангиопластика	1 (3)	—	—	—	—	—

Продолжение таблицы 1

Показатели	1-я группа М±SD, n, %	2-я группа М±SD, n, %	Значение р	3-я группа М±SD, n, %	4-я группа М±SD, n, %	Значение р
Распределение больных в зависимости от ИСКА ПНА ПКА ОА	22 (79) 4 (14) 2 (7)	13 (38) 15 (44) 6(18)	0,29	10 (100)	16 (100)	0,73
1-/2-/3-сосудистое поражение	3 (11)/18 (64)/6 (21)	24 (71)/7 (21)/3 (8)	0,21	3(30)/5(50)/1(10)	-/9(56)/4(25)	0,09
Реваскуляризация не ИСКА	8 (29)	7 (21)	0,57	2(20)	2 (12)	0,75
День трансплантации, сутки	20±10			15,4±4,7		
Количество введенных АМККМ	(93±43)·10 ⁶ , из них 5,4·10 ⁶ CD34+ и 1·10 ⁶ CD34+CD38-			5,7×10 ⁶ CD133+		

Продолжение таблицы 1

Показатели	1-я группа М±SD, n, %	2-я группа М±SD, n, %	Значение р	3-я группа М±SD, n, %	4-я группа М±SD, n, %	Значение р
Осложнения ОИМ						
Признаки ОСН по Т. Killip при поступлении						
I	11 (39)	15 (44)	0,40	9 (90)	7 (44)	0,54
II	11 (39)	14 (42)		1(10)	6 (37)	
III	4 (14)	5 (15)		–	–	
IV	2 (7)	–		–	–	
Постинфарктная стенокардия	6 (21)	9 (27)	0,75	1 (10)	1 (6)	0,63
Рецидив ИМ	3 (10)	4 (12)	0,57	–	1 (6)	0,62
Синдром Дреслера	3 (11)	1 (3)	0,49	–	2(12)	0,50
Нарушения ритма сердца	7 (25)	14 (41)	0,23	6 (60)	7 (44)	0,53
Фибрилляция желудочков	2 (7)	4 (12)	0,45	–	1 (6)	0,60
Тромбоз ЛЖ	7 (25)	9 (27)	0,64	3 (30)	3 (19)	0,45
Аневризма ЛЖ	8 (28)	12 (36)	0,57	6 (60)	10 (62)	0,61
Перикардит	4 (14)	4 (12)	0,78	–	4 (25)	0,14
ХСН						
I ФК по NYHA	19 (68)	30 (88)	0,34	8 (80)	9 (56)	0,42
II ФК по NYHA	8 (29)	4 (12)		2 (20)	4 (25)	
III ФК по NYHA	1 (3)	–		–	–	
IV ФК по NYHA	–	–		–	–	

Продолжение таблицы 1

Показатели	1-я группа M±SD, n, %	2-я группа M±SD, n, %	Значение p	3-я группа M±SD, n, %	4-я группа M±SD, n, %	Значение p
Тест 6-минутной ходьбы, м	474,31±120,45	508,13±134,41	0,56	556,56±81,04	535,12±104,65	0,54
Сопутствующие заболевания						
Сахарный диабет	7 (25)	3 (9)	0,68	2 (20)	2 (12)	0,65
Заболевания легких	13 (46)	14 (41)	0,75	8 (80)	9 (56)	0,54
Заболевания почек	5 (18)	6 (18)	0,81	–	3 (19)	0,32
Аспирин	28 (100)	34 (100)	0,67	10 (100)	16 (100)	0,73
Клопидогрель	28 (100)	34 (100)	0,75	10 (100)	16 (100)	0,73
Бета-адреноблокаторы	26 (97)	30 (91)	0,56	10 (100)	16 (100)	–
Ингибиторы АПФ	22 (82)	22 (82)	0,68	8 (80)	13 (81)	0,72
Диуретики	6 (22)	6 (22)	0,54	1 (10)	4 (25)	0,58
Статины	28 (100)	34 (100)	0,78	10 (100)	13 (81)	0,35
Примечание – p – уровень статистической значимости, M±SD – среднее и стандартное отклонение						

Методом проточной цитофлуометрии было выполнено фенотипирование трансплантируемых клеток. Для выделения CD133⁺ ККМ проведено магнитное мечение с помощью магнитных микрогранул CD133 MicroBead (MiltenyiBiotec GmbH, Germany). CD133⁺ прогениторные клетки метились с помощью гаптен – конъюгированных первичных моноклональных антител и анти-гаптен антител, связанных MACS MicroBead микрогранулами. Проведена позитивная магнитная сепарация на сепарационных колонках в магнитном поле на приборе MidiMACS. Получали $(5,7 \pm 2,8) \cdot 10^6$ CD133⁺ ККМ в 3-й группе и $(93 \pm 43) \cdot 10^6$ АМККМ (из них $5,4 \cdot 10^6$ CD34⁺ и $1 \cdot 10^6$ CD34⁺CD38⁻) в 1-й группе [10, 41].

Чистота популяции CD133⁺ ККМ и их жизнеспособность оценена с помощью проточной цитофлуометрии после иммунофлуоресцентного окрашивания специфическим красителем CD133/2 (AC141)-PE и витальным красителем 7-AAD на приборе BD FACSCalibur (USA).

Для подсчета жизнеспособности АМККМ они были окрашены витальным красителем – трипановым синим [10, 41]. Выделение клеток костного мозга проводилось в клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии под руководством канд. мед. наук, ведущего научного сотрудника Сусловой Т. Е.

Для проведения трансплантации АМККМ и аутологичных CD133⁺ ККМ готовилась суспензия АМККМ либо аутологичных CD133⁺ ККМ в дозе $(2-4) \times 10^6$ в 1 мл гепаринизированного раствора (20 Ед гепарина в 1 мл). Введение АМККМ либо аутологичных CD133⁺ ККМ проведено интракоронарно методом пассивного пассажа в течение 5 мин после эффективной баллонной ангиопластики и стентирования ИСКА со скоростью 4–8 мл/мин [26, 63].

В острую стадию ИМ производился забор крови для определения следующих факторов роста и цитокинов: гепатоцитарного фактора роста (HGF), сосудистоэндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), трансформирующего фактора роста (TGF-β), интерлейкинов (IL):- IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли - α (TNF-α) до проведения ЧКВ и

трансплантации стволовых клеток и на 2-е, 5-е, 12-е сутки после инвазивных процедур. Определение цитокинов и факторов роста выполнено иммуноферментным методом (ELISA-тест) с использованием набора реагентов: HGF – Biosource (Бельгия), VEGF–Cytimmune (США), FGF – Biosource (Бельгия), IGF –DSL (США), TGF- β –Biosource (Бельгия), IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α – «Протеиновый контур» (Россия). Среди изучаемых цитокинов и факторов роста нормальные сывороточные уровни известны для IL-1 β (норма не выше 50 пг/мл), IL-4 (норма не выше 50 пг/мл), IL-6 (норма $\leq$ 5 пг/мл), IL-8 (норма не выше 50 пг/мл), IL-10 (нормальное содержание не выше 1 пг/мл), TNF- α (норма не превышает 50 пг/мл). Исследования проводились в клинικο-диагностической лаборатории НИИ кардиологии под руководством канд. мед.наук, ведущего научного сотрудника Суловой Т. Е.

В стационаре у всех пациентов оценено течение болезни (частота осложнений, коронарных событий), проведено общеклиническое обследование, по изложенным ниже критериям были определены следующие клинические параметры.

1. Проведен тест 6-минутной ходьбы, результаты оценены согласно критериям функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), установлен функциональный класс ХСН [33].

2. Определен размер постинфарктного кардиосклероза методом подсчета индекса QRS в 12 стандартных отведениях ЭКГ по Selvester code в модификации Wagner G.S. et al. (1982) [240].

3. Выполнено ультразвуковое исследование сердца на ультразвуковой системе «VIVID 7, GE Vingmed Ultrasound, Norway» согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциации специалистов по эхокардиографии [204].

2.2. Методы исследования

Через $7,70 \pm 0,42$ года проведено контрольное обследование, оценено клиническое течение ИБС. Конечными точками определены следующие события: смерть, повторный инфаркт миокарда (ПИМ), нестабильная стенокардия (НС), ХСН

II и более ФК, ХСН II А и более ст., острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Кроме того, оценено количество госпитализации по поводу ССЗ: плановых, а также в порядке скорой медицинской помощи с диагнозом НС, ПИМ.

Дополнительно выделены следующие комбинированные конечные точки (ККТ): ККТ 1 – сердечно-сосудистая летальность + ПИМ + НС; ККТ 2 – сердечно-сосудистая летальность + ПИМ + ХСН II Ф.К и более.

Для изучения долгосрочной безопасности клеточной кардиомиопластики АМККМ у больных ОИМ определены показатели безопасности: развитие новых клинически значимых НРС, включая появление жизнеугрожающих НРС (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), а также появление новых онкологических заболеваний.

2.2.1. Определяемые клинические параметры и критерии их оценки

Через $7,70 \pm 0,42$ года установлен телефонный контакт с пациентами либо их родственниками. Путем телефонного интервью, анкетирования, а также работы с медицинской документацией (амбулаторными картами, историями болезни, выписными справками, свидетельствами о смерти и патологоанатомическими заключениями) установлен жизненный статус пациентов, проведена оценка клинического течения заболевания. Пациенты были приглашены на контрольное обследование, во время которого оценено клиническое состояние пациентов (наличие стенокардии, сердечной недостаточности), течение болезни (осложнения, частота коронарных событий) по изложенным ниже критериям.

1. Определяли и оценивали клинико-демографические параметры, наличие факторов риска коронарного атеросклероза (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислиппротеинемия, семейный анамнез ИБС, избыточная масса тела (индекс Кетле = масса тела (кг)/рост (м) при его значении >25)), проводилась ли коррекция модифицируемых факторов риска после ОИМ.

2. Проведение физикального осмотра с оценкой объективных признаков сердечной недостаточности (одышка в покое (тахипноэ (>16 мин)), влажные хрипы в

легких, набухание шейных вен, гепатомегалия, асцит, кахексия, наличие периферических отеков, третий тон сердца (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево, систолический шум на верхушке).

3. Оценка признаков коронарной недостаточности проведена по наличию стенокардии напряжения (определен функциональный класс согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов [35]), ПИМ, эпизодов НС в отдаленные сроки после ОИМ.

4. Оценку тяжести ХСН на момент контрольного обследования осуществляли по критериям функциональных классов Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA): I ФК – легкое ограничение физической активности, обычная нагрузка не вызывает усталости, одышки, сердцебиения, II ФК – обычная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, III ФК – значительное ограничение физической активности, IV ФК – минимальное выполнение физической нагрузки вызывает дискомфорт [33].

5. Определяли ТФН с помощью теста 6-минутной ходьбы. Функциональный класс ХСН определяли в зависимости от дистанции, пройденной пациентом за 6 минут, при этом 6-минутная ходьба на расстояние 426–550 м – I ФК ХСН, 301–425 м – II ФК ХСН, 151–300 м – III ФК ХСН, менее 150 м – IV ФК ХСН [33].

6. Оценено наличие документированных на ЭКГ, при СМ-ЭКГ нарушений ритма и проводимости сердца после ОИМ.

7. Оценено количество госпитализации по поводу ССЗ: плановых, а также в порядке скорой медицинской помощи с диагнозом НС, ПИМ.

8. Приверженность пациентов к стандартной медикаментозной терапии исследована с помощью теста комплаентности Мориски-Грина [179]. Пациенты самостоятельно заполняли анкету по приверженности к назначенной ранее медикаментозной терапии. Комплаентными (приверженными) считались больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считались неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, считались недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности.

2.2.2. Определение мозгового натрийуретического пептида

После забора пробы крови в течение 10 минут центрифугировались. Цельную кровь, плазму и сыворотку помещали в отдельные герметичные пробирки, образцы замораживались и хранились при температуре не выше минус 20 °С до проведения анализа.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) определяли иммунофлуоресцентным анализом с помощью панели Triage BNP Test на анализаторе «TriageMeter», Biosite, USA, с использованием как плазмы, так и цельной крови. Уровень в плазме крови $BNP > 100$ пг/дл считался пороговым для диагностики СН.

Исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии под руководством канд. мед.наук, ведущего научного сотрудника Суловой Т. Е.

2.2.3. Ультразвуковое исследование сердца

Эхокардиография выполнялась на ультразвуковой системе «VIVID 7, GE Vingmed Ultrasound, Norway», использовался фазированный мультисекторный датчик M3S.

Перед каждым исследованием в покое измеряли АД на левой руке по методу Н.С. Короткова. Во время исследования пациент находился в положении лежа на левом боку с приподнятым головном концом кровати, левая рука пациента была поднята, заведена за голову для увеличения межреберного пространства. Сердце визуализировали из стандартных доступов: парастернального по длинной оси, парастернального по короткой оси на уровне аортального, митрального клапанов и на уровне папиллярных мышц, апикального – из 2-, 4-, 5-камерных позиций. Исходные точки установки датчика на грудной клетке с наилучшей визуализацией кардиальных структур, в ходе серийной эхокардиографии воспроизводились у

каждого пациента. Использовали одномерный (М-режим), двумерный (В-режим) режимы сканирования, цветное доплеровское картирование кровотока (режим CFM–color flow mapping) и спектральный импульсно-волновой доплер с направлением ультразвукового луча параллельно ходу изучаемого кровотока или под углом не более 20 градусов.

Все измерения производили в не менее чем в трех сердечных циклах, полученные данные усреднялись. Эхокардиография выполнялась одним исследователем в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциации специалистов поэхокардиографии [204].

В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ определяли следующие линейные размеры сердца: диаметр фиброзного кольца аортального клапана, максимальный диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения, восходящего отдела аорты, переднезадний размер левого предсердия (ЛП), срединный диаметр правого желудочка (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), а также внутренние размеры ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) на уровне кончиков створок митрального клапана. Данные измерения проводились как в В-режиме, так и в М-режиме под контролем В-режима.

Затем рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ), индекс относительной толщины (ИОТ) по общепринятым формулам, изложенным в рекомендациях по проведению эхокардиографии [204].

Гипертрофию левого желудочка устанавливается при $\text{ИММЛЖ} > 125 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 110 \text{ г/м}^2$ у женщин [19]. При $\text{ИОТ} > 0,42$ и увеличении $\text{ИММЛЖ} > 125 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\text{ИММЛЖ} > 110 \text{ г/м}^2$ у женщин диагностировали концентрическую ГМЛЖ, при $\text{ИОТ} < 0,42$ и увеличении ИММЛЖ – эксцентрическую ГМЛЖ, в случае же $\text{ИОТ} > 0,42$ и при нормальном ИММЛЖ – концентрическое ремоделирование [19].

Для оценки геометрии ЛЖ в двумерном режиме из четырехкамерной позиции по длинной оси ЛЖ определяли медиальнолатеральный размер на уровне кольца митрального клапана, в области вершины ЛЖ переднезадний размер и

верхненижний размеры ЛЖ, в этой же позиции определяли медиальнолатеральный и верхненижний размеры ЛП.

Определяли объем ЛП биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы желудочков [204].

Оценивали показатели глобальной систолической функции ЛЖ: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) и фракцию выброса ЛЖ (ФВ (В-режим)).

Для измерения объемов ЛЖ использовали биплановый метод дисков – модифицированный метод Симпсона в В-режиме [204]. КДО и КСО получали путем ручного обведения границ эндокарда ЛЖ в конце диастолы и систолы в четырехкамерной и двухкамерной апикальных позициях по длинной оси ЛЖ.

Затем вычисляли конечный диастолический индекс (КДИ), конечный систолический индекс (КСИ), ФВ (В-режим), по общепринятым формулам, изложенным в рекомендациях по проведению эхокардиографии [204].

Оценивали показатели насосной функции сердца: ударный объем (УО) и сердечный выброс (СВ) ЛЖ. Ударный объем определяли доплерографически [204].

Сердечный выброс определяли по формуле: $СВ = УО \times 60$.

Вычисляли сердечный индекс (СИ) по формуле: $СИ = МОК / S$, где МОК – минутный объем кровообращения, рассчитанный по формуле $МО = УО \times ЧСС$, S – площадь поверхности тела.

Для оценки насосной функции ЛЖ рассчитывался интеграл линейной скорости кровотока (VTI) в выводном тракте ЛЖ.

Дополнительно вычисляли УО по формуле

$$УО = D^2 \times 0,785 \times VTI,$$

где D – диаметр аорты; VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выводном тракте ЛЖ.

Анализируя локальную сократимость, руководствовались рекомендациями Американской и Европейской ассоциации специалистов по эхокардиографии [204]. Использовали стандартные эхокардиографические доступы и позиции 16-

сегментной модели ЛЖ. Оценивали сократимость каждого сегмента по количественной шкале, учитывающей подвижность и систолическое утолщение миокарда: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла, дискинез – 4 балла.

Для количественного выражения степени нарушения локальной сократимости рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС):

ИНЛС = сумма баллов / число исследованных сегментов.

В норме ИНЛС равен 1,0, при нарушении локальной сократимости его значение повышалось.

Допплерографию внутрисердечных потоков проводили в импульсно-волновом доплеровском режиме, а также использовали цветное доплеровское картирование кровотока. Структуру и функцию клапанного аппарата сердца оценивали согласно современным рекомендациями по эхокардиографии [204].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсно-волновом тканевом доплеровском режиме. Определяли:

- 1) максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения – $V_{\max\text{Peak E}}$ (в норме составляет около 0,62 м/с);
- 2) максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия – $V_{\max\text{Peak A}}$ (в норме составляет около 0,35 м/с);
- 3) отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения – E/A (в норме – 1,5–1,6);
- 4) время изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT (измерялось при одновременной регистрации аортального и трансмитрального кровотока из апикального доступа и представляло собой интервал между окончанием потока в выходном тракте ЛЖ и началом потока через митральный клапан, в норме 70–75 мс);
- 5) время замедления раннего диастолического наполнения – DT (в норме 200 мс).

Затем по результатам измерений определялся тип диастолической дисфункции: 1-й тип – замедленной релаксации ($E/A \leq 1,0$, $IVRT \geq 90-100$ мс, $DT > 220$ мс); 2-й тип – псевдономальный ($E/A \geq 1,6-1,8$, $IVRT < 70$ мс, $DT < 150$ мс); 3-й тип – рестриктивный ($E/A > 2$, $IVRT < 70$ мс, $DT < 160$ мс) [2, 3].

Проводилась импульсно-волновая тканевая доплерографии (TDI) с целью количественной оценки систолического и диастолического движения миокарда. Измеряя скорость движения различных сегментов миокарда, мы оценивали региональную сократимость, а измеряя амплитуду и скорость перемещения митрального кольца – глобальную (продольную) функцию ЛЖ [37]. Для этого из апикального доступа одновременно регистрировались средние скорости движения всех стенок ЛЖ в области контрольного объема – на уровне кольца митрального и трикуспидального клапана. При этом анализировали систолический (S_m), ранний (E_m) и поздний диастолические (A_m) компоненты движения, соответствующие раннему расслаблению и сокращению предсердий. Рассчитывали соотношение пиков E_m/A_m . В норме у молодых лиц соотношение пиков E_m/A_m – более 1,0 практически во всех сегментах. Это соотношение зависит от возраста, и у лиц старших возрастных групп соотношение пиков E_m/A_m становится менее 1,0 [3]. Сочетание снижения максимальной скорости движения медиальной части ФК митрального клапана в раннюю диастолу менее 8 см/с и отношения E_m/A_m менее 1,0 свидетельствует о псевдонормальном трансмитральном кровотоке [204].

Методом TDI измеряли систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана ($S_{пж}$) на стороне свободной стенки ПЖ для оценки систолической функции ПЖ.

С помощью ЭХО-КГ в постоянно-волновом доплеровском режиме, синхронизированной с ЭКГ, мы определяли время возникновения и продолжительность потоков в выносящем тракте аорты (из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ) и легочной артерии (из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне аортального клапана). Мы измеряли PEP – период предызгнания (от начала QRS-комплекса на ЭКГ до начала потока в выносящем

тракте ЛЖ), ET – период изгнания в аорте (от начала QRS-комплекса на ЭКГ до пика потока в выносящем тракте ЛЖ).

Затем для оценки сократимости левого желудочка помимо ФВ определяли индекс сократимости (ИС), рассчитанный по формуле $ИС=1/(PEP/ET)$.

Для оценки давления наполнения ЛЖ (КДД) использовали формулу

$$КДД=E/E_m,$$

где E – максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения; E_m – ранняя диастолическая скорость, полученная при TDI на уровне митрального кольца.

Была определена степень повышения КДД: 1-й степени – $КДД<8$, 2-й степени – $КДД=9-14$, 3-й степени – $КДД>15$ [37].

2.2.4. Статистическая обработка материала

Для анализа фактического материала использовали прикладные статистические программы STATISTICA for Windows version 10.0 (Stat Soft, Inc., USA), SAS 8 (USA), SPSS 19 (USA) и R (USA).

Количественные данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), средней величины (M) и 95 % доверительного интервала [CI], медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{25}-Q_{75}$ – 25-й и 75-й процентиля).

Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка, а также методом визуализации гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: при сравнении двух независимых групп – критерий Манна-Уитни, трех и более – непараметрический аналог дисперсионного анализа критерий Краскела-Уоллиса, для сравнения трех и более зависимых групп – критерий Фридмана, для попарного сравнения двух зависимых групп – критерии знаков и Вилкоксона. Множественные сравнения проводили с использованием критерия Данна. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц

сопряженности: для независимых групп использовали критерий Хи-квадрат Пирсона, если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса (для таблиц 2×2). Для исследования взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, Кендалла и Гамма. Кривые выживаемости строились с помощью метода Каплана-Мейера, сравнение двух кривых проводили с помощью критерия Кокса. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии и построение ROC-кривых. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05 [17].

2.2.5. Математический анализ

Дополнительно проведен математический анализ прогностической значимости исследуемых ангиогенных факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов в отношении отдаленной выживаемости пациентов. Для этого использовался метод k -ближайших соседей, группирующим признаком для разделения пациентов выбран жизненный статус на момент контрольного обследования. Для поиска информативных признаков использовались алгоритмы Add (последовательного добавления признаков) и Del (последовательного исключения признаков). Все алгоритмы были реализованы в программе MathCad 14 (USA, 2009). В анализе использовались концентрации исследуемых АФР и цитокинов до проведения ЧКВ и трансплантации АМККМ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга

Согласно протоколу исследования через $7,70 \pm 0,42$ года после первичного ИМ установлен телефонный контакт с пациентами либо с их родственниками, проведено анкетирование, получена информация о жизненном статусе и особенностях течения заболевания каждого пациента. Затем проведено контрольное обследование больных.

Получена информация о жизненном статусе 58 больных (94 %): 26 пациентов из группы 1 (трансплантации АМККМ), 32 – из контрольной (группа 2). Клиническое обследование прошло 44 пациента (73 %), 14 – умерло (23 %): 10 – из группы 1, 4 – из группы 2. На момент контрольного обследования средний возраст в 1-й группе был $63,9 \pm 7,6$ года, во 2-й группе – $62,1 \pm 7,6$ года, по данному показателю группы были сопоставимы.

Частота развития конечных точек и показателей безопасности у больных обеих групп представлена в таблице 2.

Получены данные о причинах смерти 13 пациентов, причина смерти одного больного неизвестна. В первой группе преобладала причина смерти – вследствие сердечно-сосудистого заболевания (внезапная коронарная смерть – 2 случая, повторный острый инфаркт миокарда – 2 случая, острая сердечная недостаточность – 3 случая, ОНМК – 1 случай). Причина смерти одного пациента не была связана с ССЗ (двусторонняя полисегментарная пневмония).

В контрольной группе смерть двух пациентов наступила вследствие ССЗ (повторный инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность). Причина смерти двух других пациентов была связана с онкологической патологией (злокачественного новообразования прямой кишки, рака почки).

Таблица 2 – Конечные точки и показатели безопасности

Конечные точки	1-я группа (n=28), n (%), M [CI]	2-я группа (n=34), n (%), M [CI]	p
Смерть по поводу ССЗ	8 (29)	2 (6)	0,03
Смерть, не связанная с ССЗ	1 (4)	2 (6)	0,69
Причина смерти неизвестна	1 (4)	–	–
Общая летальность	10 (36)	4 (12)	0,02
Количество госпитализаций по поводу ССЗ	2,4 [1,5–3,2]	2,5 [1,8–3,1]	0,65
Количество госпитализаций по поводу ОИМ	0,3 [0,1–0,6]	0,2 [0,0002–0,5]	0,85
Количество госпитализаций по поводу НС	0,7 [0,2–1,1]	0,6 [0,3–0,8]	0,97
НС	5 (18)	12 (35)	0,05
Повторные ИМ	4 (14)	5 (15)	0,29
ОНМК	1 (4)	3 (9)	0,64
Стенокардия напряжения II и более ФК	1 (4)	5 (15)	0,14
ХСН II ФК и более	4 (14)	12 (35)	0,05
ХСН II А и более ст.	4(14)	12 (35)	0,05
Плановое ЧКВ	3 (11)	3 (9)	0,53
Аневризмэктомия	1 (4)	–	0,34
АКШ	1 (4)	2(6)	0,63
Показатели безопасности			
НРС	4 (14)	3 (9)	0,42
Онкопатология	1 (4)	2 (6)	0,79
Примечание – p – уровень статистической значимости, M [CI] – среднее и 95% доверительный интервал			

В основной группе были выше как общая (10 (36 %) против 4 (12 %), $p=0,01$), так и сердечно-сосудистая летальность (7 (25 %) против 2 (6 %), $p=0,03$) по сравнению с контрольной группой. Оценена выживаемость пациентов с помощью построения кривых Каплана-Мейера, результаты представлены на рисунке 2 ($p=0,01$).

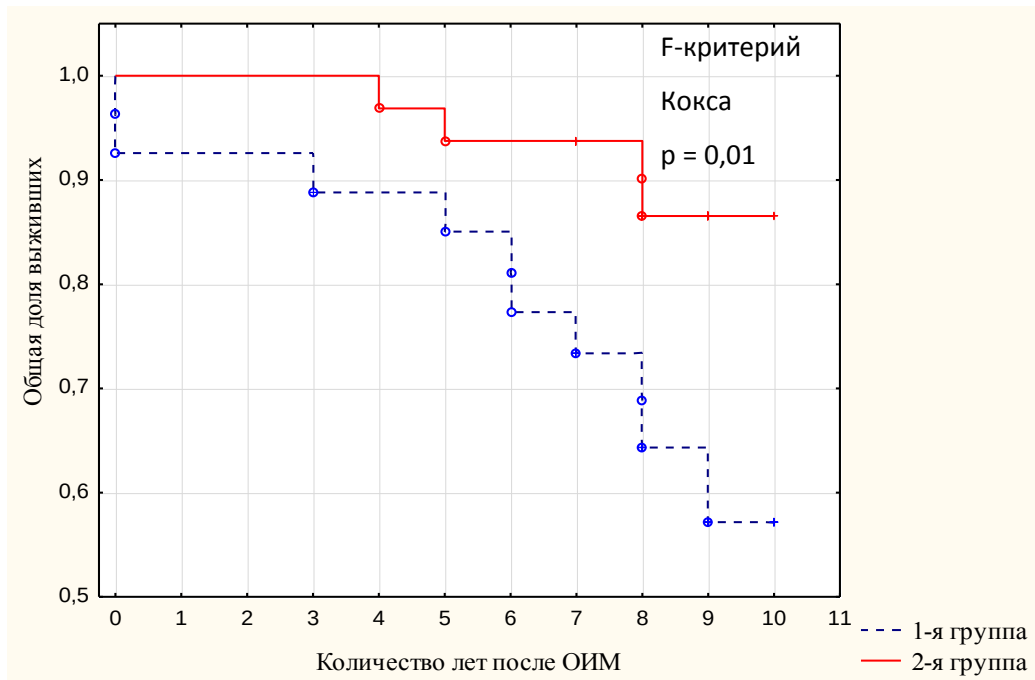


Рисунок 2 – Кривые Каплана-Мейера. Общая летальность в группе трансплантации АМККМ и в группе контроля

При анализе частоты развития ПИМ, ОНМК, проведения повторных оперативных вмешательств с целью реваскуляризации миокарда (плановое ЧКВ, АКШ), диагностики стенокардии напряжения II и более Ф.К. значимых различий между группами выявлено не было. Через $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения в группе контроля количество госпитализаций с диагнозом НС было достоверно больше, чем в группе трансплантации АМККМ (35 % (12) против 18 % (5), $p=0,05$). Однако по общему количеству госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии значимых различий между исследуемыми группами не установлено.

При контрольном обследовании у каждого пациента оценено наличие факторов риска ССЗ. Проведен анализ распространенности модифицируемых факторов риска (МФР) как при поступлении, так и при контрольном обследовании через $7,70 \pm 0,42$ года. Результаты представлены в таблице 3.

Через $7,70 \pm 0,42$ года у больных обеих групп реже наблюдалась артериальная гипертензия, дислипидемия, меньше было курящих пациентов по сравнению с данными при включении в исследование. Как в основной, так и в группе контроля отмечен незначительный прирост количества пациентов с избыточной массой тела.

Межгрупповой анализ динамики изменения МФР исходно и через $7,70 \pm 0,42$ года достоверных отличий не выявил.

Таблица 3 – Характеристика модифицируемые факторы риска ИБС

МФР при включении	1-я группа n, %	2-я группа n, %	p	МФР через $7,70 \pm 0,42$ года	1-я группа n, %	2-я группа n, %	p
Осмотрено	28	34		Осмотрено	16	28	
Артериальная гипертензия	20 (71)	30 (88)	0,1	Артериальная гипертензия	7 (44)	6 (27)	0,2
Курение	23 (82)	26 (76)	0,6	Курение	7 (44)	15 (62)	0,2
Дислипидемия	25 (89)	32 (94)	0,5	Дислипидемия	8 (50)	15 (62)	0,4
Нарушение углеводного обмена	11 (39)	7 (21)	0,1	Нарушение углеводного обмена	4 (25)	7 (29)	0,8
Избыточная масса тела	9 (32)	12 (35)	0,8	Избыточная масса тела	11(69)	13 (59)	0,5
Примечание – p - уровень статистической значимости							

Установлена низкая приверженность пациентов к рекомендованной стандартной медикаментозной терапии, результаты представлены на рисунке 3.

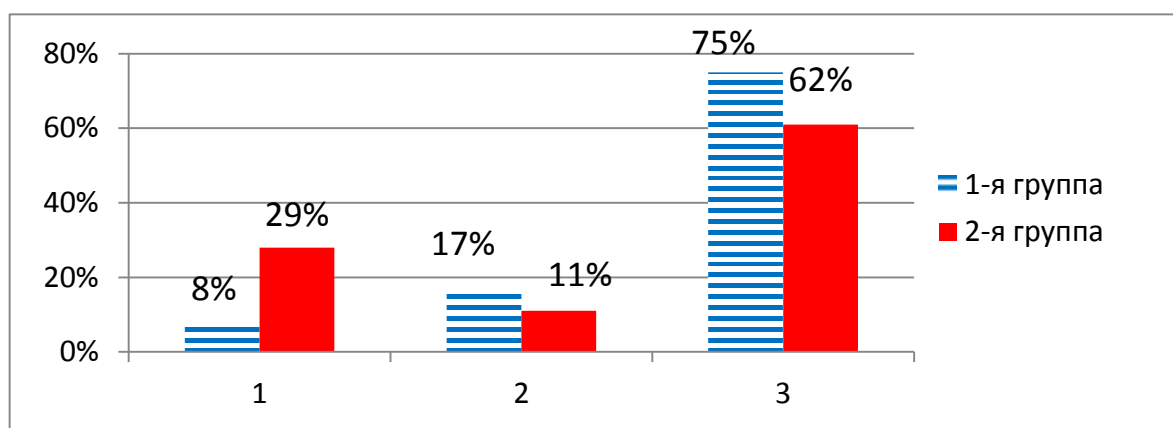


Рисунок 3 – Приверженность к стандартной медикаментозной терапии:
1 – комплаентные; 2 – недостаточно комплаентные; 3 – некомплаентные

В контрольной группе было достоверно больше комплаентных пациентов по сравнению с группой трансплантации АМККМ (29% против 8 %, $p=0,045$), это могло способствовать более благоприятному течению заболевания. Наиболее часто принимаемыми препаратами были дезагреганты (аспирин и его аналоги), бета-блокаторы, в значительно меньшей степени – ИАПФ и статины. Результаты продемонстрированы на рисунке 4.

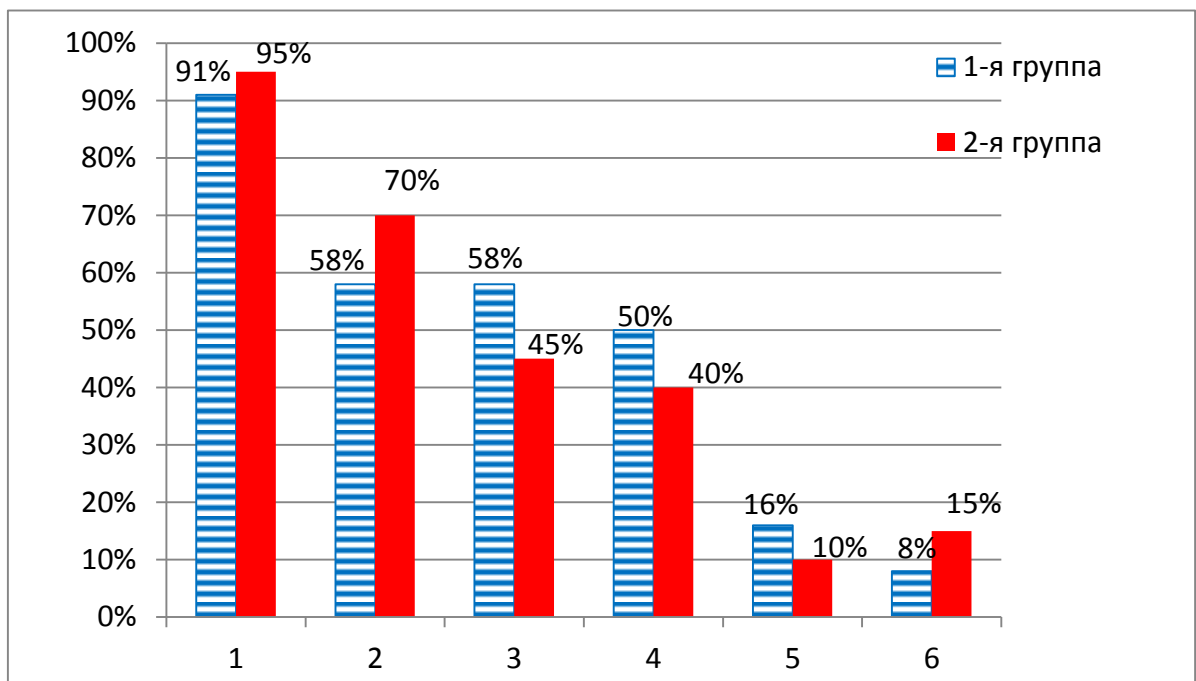


Рисунок 4 – Прием препаратов различных классов, предшествующий контрольному визиту: 1 – аспирин; 2 – бета-адреноблокаторы; 3 – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 4 – статины; 5 – диуретики; 6 – антагонисты рецепторов ангиотензина II

Затем оценен клинический статус пациентов, прошедших контрольное обследование, результаты представлены в таблице 4.

Необходимо отметить, что обследованные больные показывали преимущественно удовлетворительную ТФН. Так по результатам ТШХ различий между группами не выявлено ($499,1 \pm 92,5$ м в основной группе против $488,2 \pm 189,8$ м в группе контроля). У большинства пациентов стенокардия напряжения и ХСН соответствовали I ФК, реже II ФК.

ХСН II и более ФК чаще наблюдалась в контрольной группе (49 % против 25 %, $p=0,05$), диагноз ХСН II А и II Б чаще устанавливался также во 2-й группе (46 % против 25 %, $p=0,06$). При этом сывороточный уровень BNP в обеих группах был умеренно повышен – 148,9 нг/мл [62,2–235,7] против 179,7 нг/мл [51,3–308,1], различий между группами по данному показателю не установлено.

Таблица 4 – Клинико-лабораторные данные на момент контрольного осмотра

Клинические данные	1-я группа (n=16) M±SD, M [CI], n (%)	2-я группа (n=28) M±SD, M [CI], n (%)	p
Стенокардия напряжения			
I ФК	15 (94)	21(81)	0,38
II ФК	1 (6)	5 (19)	
III ФК	–	–	
IV ФК	–	–	
Стадия ХСН			
I ст	12 (75)	15 (58)	0,05
II А ст	4 (25)	11 (42)	
IIБ ст	–	1 (4)	
III ст.	–	–	
ФК ХСН по NYHA			
I ФК	12 (75)	15(58)	0,06*
II ФК	4 (25)	11 (42)	
III ФК	–	2 (7)	
IV ФК	–	–	
ТШХ, м	499,1±92,5 м	488,2±189,8 м	0,42
BNP, нг/мл	148,98 [62,24-235,72]	179,68 [51,26-308,1]	0,34
Примечание – p – уровень статистической значимости, M±SD – среднее и стандартное отклонение, M [CI] – среднее и 95% доверительный интервал			

Оценена частота возникновения комбинированных конечных точек (ККТ 1: смерть+ПИМ+НС; ККТ 2: смерть+ПИМ+ХСН II ФК и более) в обеих группах с помощью построения кривых Каплана-Мейера. Результаты представлены на рисунках 5 и 6. Статистически достоверных различий по данным показателям между группами не выявлено.

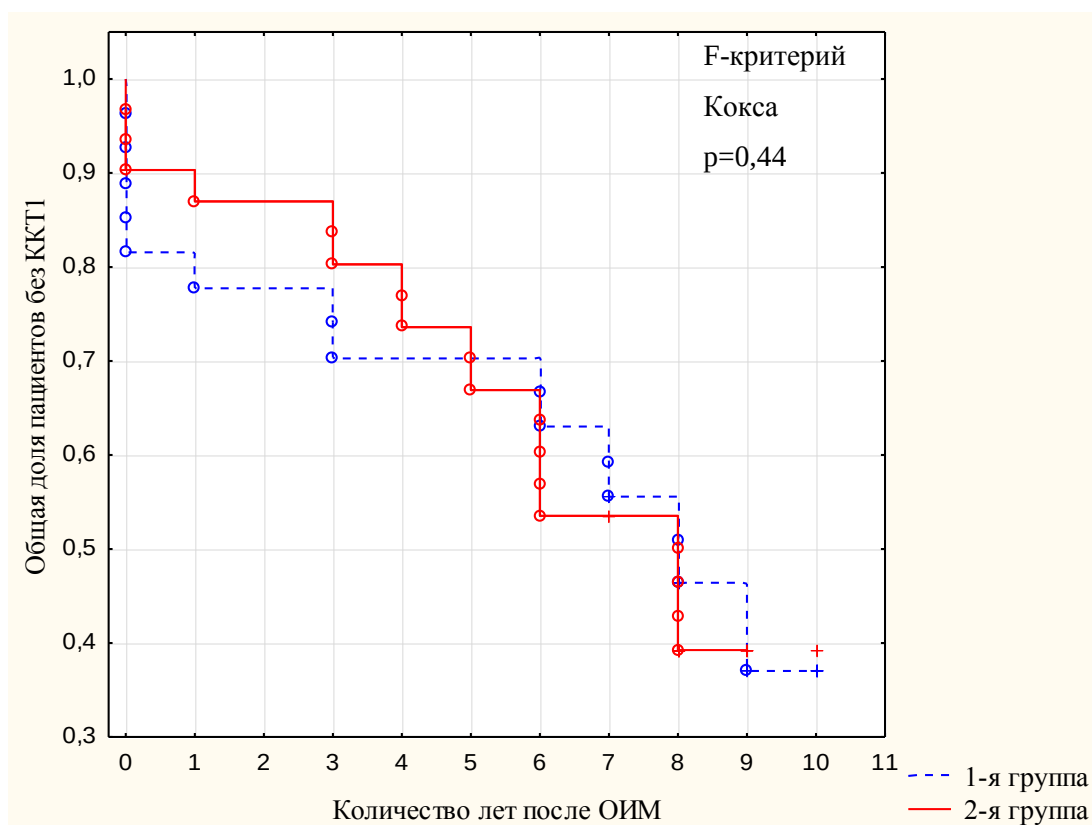


Рисунок 5 – Кривые Каплана-Мейера. Распространенность 1-й комбинированной конечной точки (смерть+ПИМ+НС) в группе трансплантации АМККМ и в группе контроля

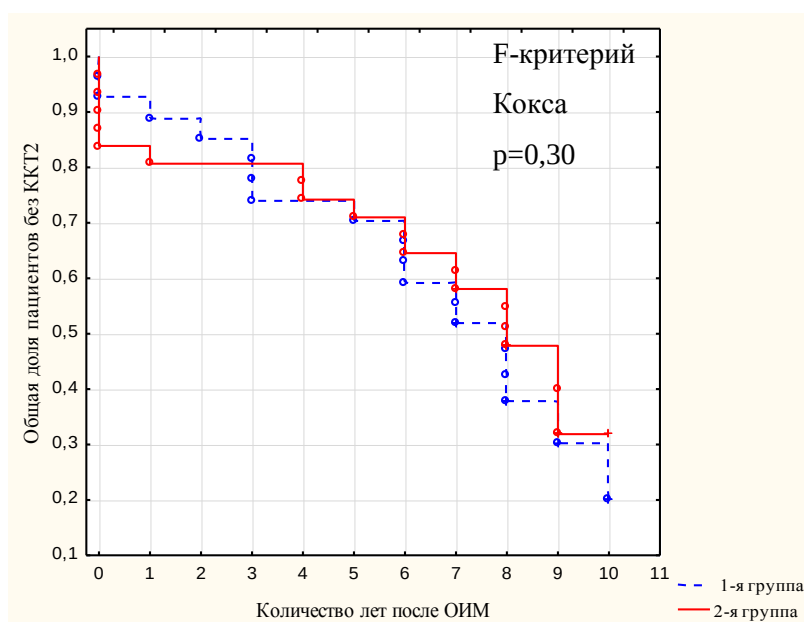


Рисунок 6 – Кривые Каплана-Мейера. Распространенность 2-й комбинированной конечной точки (смерть+ПИМ+ХСН II ФК и более) в группе трансплантации АМККМ и в группе контроля

Важным аспектом нашей работы являлась оценка безопасности трансплантации АМККМ в отношении развития проаритмических эффектов,

онкопатологии. По результатам нашего наблюдения, за истекший период частота развития клинически значимых НРС в обеих группах существенно не различалась (14 % против 9 %, $p=0,42$), жизнеугрожающие аритмии не регистрировались. Частота новых онкологических заболеваний была сопоставима в обеих группах (4 % против 6 %, $p=0,79$).

Таким образом, мы установили, что трансплантация АМККМ не оказывает положительного влияния на отдаленную выживаемость пациентов. Однако меньшая частота диагностики ХСН $\geq$ II ФК и нестабильной стенокардии свидетельствует о более благоприятном течении ИБС у пациентов группы трансплантации АМККМ, несмотря на то, что они были менее привержены к рекомендованной медикаментозной терапии. Кроме того, доказана клиническая безопасность клеточной кардиомиопластики в отдаленные сроки после ОИМ.

3.2. Долгосрочные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга

Из 26 включенных пациентов через $7,70\pm 0,42$ года после первичного ОИМ получена информация о жизненном статусе 23 больных (88 %) – 8 больных из 1-й группы (80 %), 15 больных из 2-й группы (94 %). Контрольное обследование прошло 14 пациентов (54 %). Умерло 9 больных (34 %): 2 – из группы трансплантации CD133⁺ ККМ, 7 – из группы контроля. Контакт с 3 пациентами не установлен, соответственно, их жизненный статус и особенности течения ССЗ неизвестны.

Частота неблагоприятных событий в течение $7,70\pm 0,42$ года после первичного ОИМ представлена в таблице 5.

Оценена выживаемость пациентов с помощью построения кривых Каплана-Мейера (рисунок 7). В группе трансплантации аутологичных CD133⁺ ККМ отдаленная как общая, так и сердечно-сосудистая летальность были ниже по сравнению с летальностью в контрольной группе (2 (22 %) против 7 (44), $p=0,11$;

2 (22 %) против 4 (25 %), $p=0,53$ соответственно), однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 5 – Конечные точки и показатели безопасности

Конечные точки	3-я группа (n=10), М [CI], n (%)	4-я группа (n=16), М [CI], n (%)	p
Смерть по поводу ССЗ	2 (20)	4 (25)	0,53
Смерть, не связанная с ССЗ	–	2 (12)	–
Причина смерти неизвестна	–	1 (6)	–
Общая летальность	2 (20)	7 (44)	0,11
Количество госпитализаций по поводу ССЗ	1,4 [1,3–4,7]	2,8 [1,7–4,4]	0,14
Количество госпитализаций с НС	0,3 [0,3–1,3]	1,1 [0,6–1,5]	0,12
Количество госпитализаций с ОИМ	–	0,4 [0,4–1,2]	–
Повторные ИМ	–	7 (44)	0,04
Нестабильная стенокардия	2 (20)	11 (69)	0,04
ОНМК	–	–	–
ХСН II и более ФК	2 (20)	8(50)	0,06*
ХСН II А и более ст.	2 (20)	7 (44)	0,07*
Стенокардия напряжения II и более ФК	1 (10)	2 (12)	0,67
Плановое ЧКВ	2 (20)	3 (19)	0,65
Аневризмэктомия	–	–	–
Имплантация ЭКС	1 (10)	–	–
Коррекция патологии клапанов сердца	–	1 (6)	–
АКШ	–	1(6)	–
Показатели безопасности			
НРС	2 (20)	1 (6)	0,32
Онкопатология	–	1 (6)	–
Примечание – p – уровень статистической значимости, М [CI] – среднее и 95% доверительный интервал			

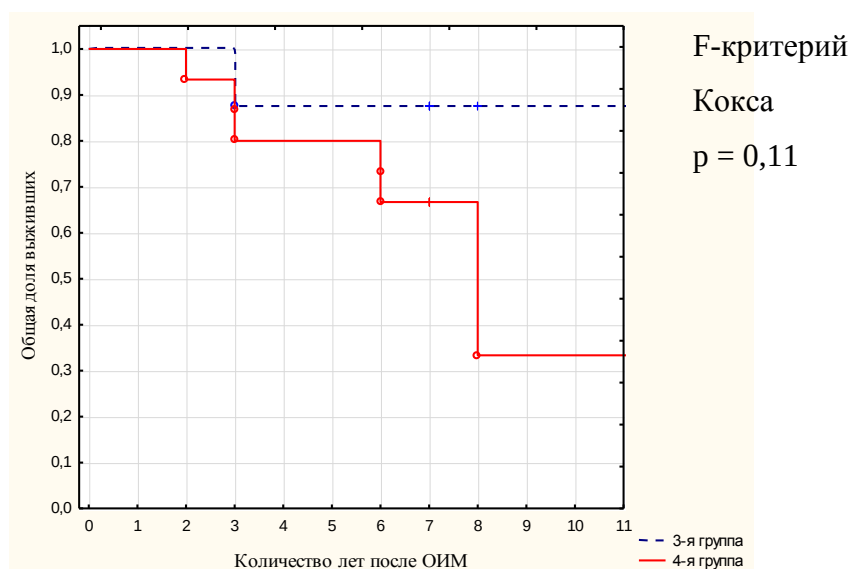


Рисунок 7 – Общая летальность в группе трансплантации аутологичных CD133+ ККМ и в группе контроля

По результатам анализа частоты развития ОНМК, диагностики стенокардии напряжения II ФК и более, проведения плановых оперативных вмешательств на сердце (ЧКВ, аневризмэктомии, имплантации ЭКС, коррекция патологии клапанов сердца, АКШ) в отдаленные сроки после ОИМ достоверных различий между группами не выявлено.

В контрольной группе зарегистрировано 7 случаев ПИМ (у 44 % пациентов), причем 4 из них оказались фатальными, тогда как у больных в группе трансплантации ПИМ не было. Кроме того, выявлены достоверные различия по частоте диагностики нестабильной стенокардии (11 (69 %) во 2-й группе против 2 (20 %) в 1-й группе, $p=0,04$).

На момент контрольного обследования средний возраст в 3-й группе был $64,8 \pm 13,3$ года, во 4-й группе – $69,0 \pm 7,2$ года, по данному показателю группы были сопоставимы ($p=0,73$). Результаты контрольного обследования представлены в таблице 6.

По результатам проведения ТШХ пациенты показали удовлетворительную ТФН ($468,3 \pm 83,3$ против $437,5 \pm 113,9$, $p=0,24$). Среди обследованных пациентов преобладала стенокардия напряжения и ХСН I ФК.

Таблица 6 – Клинические данные больных на момент контрольного осмотра

Клинические данные	3-я группа (n=6) M±SD, n (%)	4-я группа (n=8) M±SD, n (%)	p
Стенокардия напряжения			
I ФК	3 (50)	4(50)	0,81
II ФК	1 (17)	2 (25)	
III ФК	–	–	
IV ФК	–	–	
Стадия ХСН			
I ст	4 (75)	1 (12)	0,05
II А ст.	2 (25)	7 (87)	
IIБ ст.	–	–	
III ст.	–	–	
ФК ХСН по NYHA			
I ФК	4 (75)	–	0,04
II ФК	2 (25)	7 (87)	
III ФК	–	1 (12)	
IV ФК	–	–	
ТШХ, м	468,3±83,3 м	437,5±113,9 м	0,42
Примечание – p – уровень статистической значимости, M±SD – среднее и стандартное отклонение			

ХСН II ФК и более в отдаленные сроки после ОИМ чаще диагностировалась в контрольной группе, чем в группе трансплантации: 2 (20 %) против 8 (50 %), $p=0,07$ соответственно. ХСН IIА и IIБ стадии также чаще наблюдалась у пациентов 4-й группы: 2 (20 %) против 7 (87 %), $p=0,05$ соответственно. Таким образом, установлены статистически значимые различия между группами по частоте развития клинически значимой ХСН. Следовательно, трансплантация аутологичных CD133⁺ клеток костного мозга предотвращает развитие клинически выраженной ХСН в течение $7,70\pm0,42$ года после ОИМ.

Среди пациентов, прошедших контрольное обследование, проведен анализ динамики МФР после первичного ОИМ. Установлено, что через $7,70\pm0,42$ года

после ОИМ в обеих группах стало больше пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена и меньше пациентов с медикаментозно некорректируемой артериальной гипертензией и продолжающих курить. Однако межгрупповой и внутригрупповой анализ динамики МФР статистически достоверных отличий не выявил. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анализ модифицируемых факторов риска ИБС, n (%)

МФР при поступлении	3-я группа, n (%)	4-я группа, n (%)	p	МФР через 7 лет	3-я группа, n (%)	4-я группа, n (%)	p
Осмотрено	10	16		Осмотрено	6	8	
Артериальная гипертензия	8 (80)	11 (69)	0,2	Артериальная гипертензия	3 (50)	5 (62)	0,2
Курение	5 (50)	9 (56)	0,6	Курение	4 (67)	2 (25)	0,1
Дислипидемия	6 (60)	9 (56)	0,6	Дислипидемия	3 (50)	3 (37)	0,8
Нарушение углеводного обмена	2 (20)	3 (19)	0,6	Нарушение углеводного обмена	4 (67)	4 (50)	0,1
Избыточная масса тела	3 (30)	5 (31)	0,8	Избыточная масса тела	4 (67)	7 (87)	0,1
Примечание – p – уровень статистической значимости							

Изучена приверженность к назначенной лекарственной терапии в течение всего периода наблюдения после ОИМ. Медикаментозная терапия в сравниваемых группах значимо не отличалась. При этом выявлена невысокая приверженность пациентов к рекомендованной стандартной медикаментозной терапии, результаты представлены на рисунке 8. Среди пациентов преобладали недостаточно комплаентные и полностью некомплаентные пациенты (66 % в 3-й группе против 76 % в 4-й, $p=0,72$). По приверженности к терапии группы статистически не различались. Наиболее часто принимаемыми препаратами были дезагреганты (аспирин и его аналоги), ИАПФ, бета-адреноблокаторы, в значительно меньшей степени – статины, диуретики и антагонисты рецепторов ангиотензина II (рисунок 9).

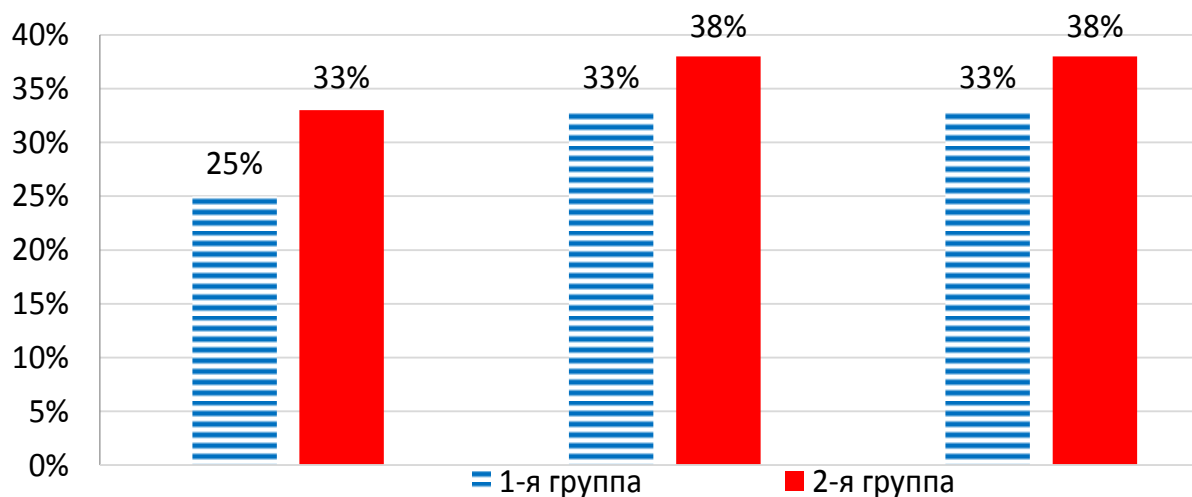


Рисунок 8 – Приверженность к стандартной медикаментозной терапии: 1 - комплаентные; 2 – недостаточно комплаентные; 3 – некомплаентные

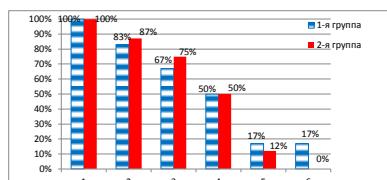


Рисунок 9 – Прием препаратов различных классов, предшествующий контрольному визиту: 1 – аспирин; 2 – бета-адреноблокаторы; 3 – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 4 – статины; 5 – диуретики; 6 – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Оценена частота возникновения комбинированных конечных точек (ККТ 1: смерть+ПИМ+НС; ККТ 2: смерть+ПИМ+ХСН II ФК и более) в обеих группах с помощью построения кривых Каплана-Мейера. Результаты представлены на рисунках 10 и 11.

Установлены статистически достоверные различия по данным показателям между группами, что также свидетельствует о более благоприятном клиническом течении постинфарктного периода в группе трансплантации аутологичных CD 133+ ККМ.

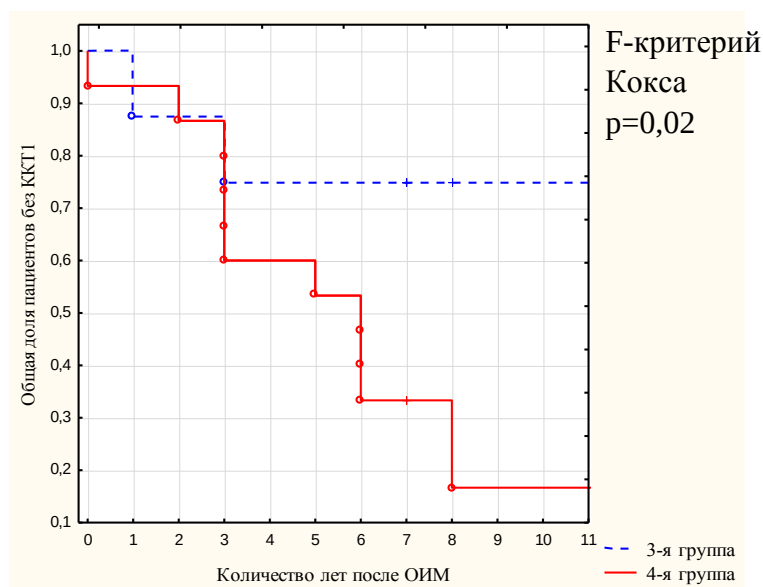


Рисунок 10 – Распространенность 1-й комбинированной конечной точки (смерть+ПИМ+НС) в группе трансплантации CD 133+ ККМ и в группе контроля

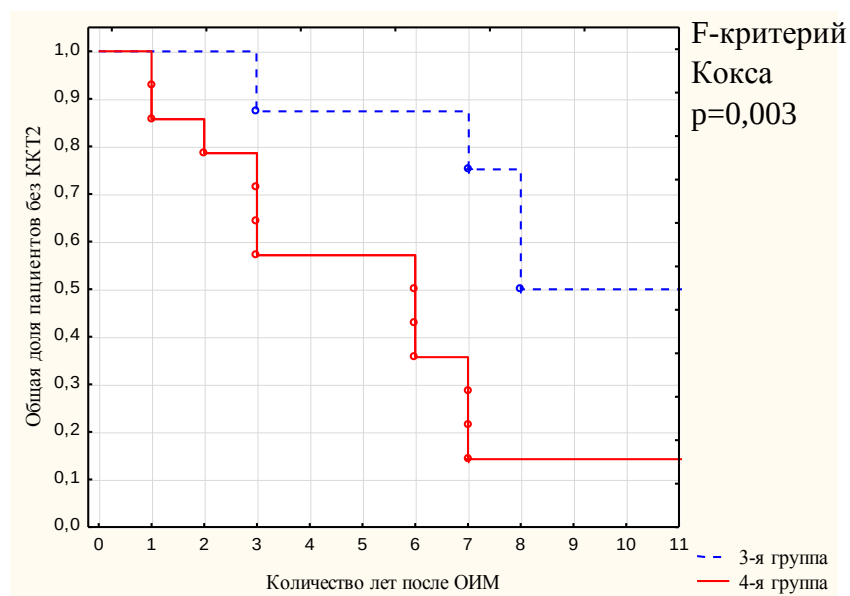


Рисунок 11 – Распространенность 2-й комбинированной конечной точки (смерть+ПИМ+ХСН II ФК и более) в группе трансплантации CD 133+ ККМ и в группе контроля

За истекший период частота развития новых клинически значимых НРС в обеих группах достоверно не различалась: 20 % (2) против 6 % (1), $p=0,54$. Новых онкологических заболеваний у пациентов обеих групп не зарегистрировано. Таким образом, по определяемым показателям безопасности изучаемые группы не отличались.

3.3. Анализ влияния трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга на постинфарктное ремоделирование сердца

3.3.1. Динамика линейных размеров и объемных показателей сердца после острого инфаркта миокарда

Эхокардиографическое обследование проводили исходно на 14 ± 5 -е сутки заболевания и через $7,70\pm 0,42$ года в группе трансплантации АМККМ и в контрольной группе. Из анализа эхокардиографических показателей были исключены умершие пациенты в течение всего периода наблюдения.

Изучены линейные размеры сердца (переднезаднего размера левого предсердия, диаметра правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ) и объемные показатели сердца (конечный диастолический объем, конечный систолический объем, объем левого предсердия) исходно и через $7,70\pm 0,42$ года после ОИМ. Результаты представлены в таблицах 8 и 9.

Мы не наблюдали статистически достоверных отличий по перечисленным показателям как исходно, так и через $7,70\pm 0,42$ года после ОИМ. Следовательно, трансплантация АМККМ не оказала влияния на линейные размеры и объемные показатели сердца после острого инфаркта миокарда.

Таблица 8 – Динамика некоторых линейных размеров сердца после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16	2-я группа, n=28	p
Толщина межжелудочковой перегородки			
ТМЖП, мм, исходно	9,7±1,5	10,7±1,9	0,06
ТМЖП, мм, через 7,70±0,42 лет	10,4±1,7	9,5±1,1	0,11
% изменения ТМЖП через 7,70±0,42 года	9,4±21,6	8,9±15,7	0,12
Толщина задней стенки левого желудочка			
ТЗСЛЖ, мм, исходно	10,0±1,2	10,2±1,8	0,92
ТЗСЛЖ, мм, через 7,70±0,42 года	9,5±1,1	8,9±1,5	0,23
% изменения ТЗСЛЖ через 7,70±0,42 года	13,3±11,2	11,1±17,0	0,30
Диаметр правого желудочка			
ДПЖ, мм, исходно	30,1±5,6	30,2±2,6	0,85
ДПЖ, мм, через 7,70±0,42 года	27,8±3,2	28,2±3,9	0,78
% изменения ДПЖ через 7,70±0,42 года	2,6±15,5	8,1±11,5	0,37
Переднезадний размер левого предсердия			
ПЗРЛП, мм, исходно	35,7±4,2	35,1±3,6	0,21
ПЗРЛП, мм, через 7,70±0,42 года	37,9 ±4,0	36,9±4,3	0,13
% изменения ПЗРЛП через 7,70±0,42 года	16,3±16,3	13,4±13,7	0,74
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ – диаметр правого желудочка; ПЗРЛП – переднезадний размер левого предсердия			

Таблица 9 – Динамика объемных показателей сердца после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16	2-я группа, n=28	p
Конечный диастолический объем			
КДО, мл, исходно	121,2±29,4	105,1±34,2	0,08
КДО, мл, через 7,70±0,42 года	158,8±74,5	127,0±34,9	0,42
% изменения КДО через 7,70±0,42 года	29,4±47,9	30,8±33,3	0,65
Конечный систолический объем, мл			
КСО, мл, исходно	61,9±21,2	52,1±21,0	0,07
КСО, мл, через 7,70±0,42 года	90,3±62,1	64,7±27,3	0,54
% изменения КСО через 7,70±0,42 года	44,5±66,9	37,3±61,4	0,67
Объем левого предсердия			
ОЛП, мл, через 7,70±0,42 года	55,6±12,3	53,6±20,9	0,72
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ОЛП – объем левого предсердия			

3.3.2. Показатели массы миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Для оценки структуры ЛЖ после ОИМ мы изучали показатели массы миокарда: индекс массы миокарда, индекс относительной толщины миокарда. Результаты представлены в таблице 10.

Затем у каждого обследованного пациента определено наличие либо отсутствие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ее тип, результаты представлены в таблице 11. В группе трансплантации АМККМ наблюдались большие значения ИММ. Однако при межгрупповом анализе статистически значимых различий средних значений ИММ, ИОТ, а также различий по частоте диагностики ГЛЖ не получено.

Следовательно, не выявлено влияния трансплантации АМККМ на массу миокарда левого желудочка.

Таблица 10 – Показатели массы миокарда левого желудочка

Показатели	1-я группа, n=16 M±SD	2-я группа, n=28 M±SD	p
ИММ, г/м ²	117,4±38,1	100,7±23,3	0,21
ИОТ	0,37±0,07	0,35±0,09	0,50
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 11 – Распределение пациентов по типу ГЛЖ, n (%)

Показатели	1-я группа, n=18 n, %	2-я группа, n=29 n, %	p
Тип ГЛЖ			
ГЛЖ 1 типа (концентрическое ремоделирование), n, %	–	1 (2,9)	0,12
ГЛЖ 2 типа (концентрическая ГЛЖ), n, %	4 (14,3)	4 (11,8)	
ГЛЖ 3 типа (эксцентрическая ГЛЖ), n, %	1 (3,6)	17 (50)	
Нет ГЛЖ, n, %	9 (32,1)	2 (5,9)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

3.3.3. Динамика показателей насосной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Исследованы следующие параметры насосной функции сердца: ударный объем и сердечный индекс. Учитывались исходные значения при ОИМ, а также

при контрольном обследовании, и рассчитан процент изменения УО и СИ через $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения (таблица 12).

Как при включении в исследование, так и при контрольном обследовании через $7,70 \pm 0,42$ года по данным показателям не найдено статистически значимых различий между группами.

Таблица 12 – Показателей насосной функции левого желудочка после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16, M $\pm$ SD	2-я группа, n=28, M $\pm$ SD	p
Ударный объем			
УО, мл, исходно	56,7 $\pm$ 14,2	54,6 $\pm$ 14,2	0,70
УО, мл, через 7,70 $\pm$ 0,42 года	61,6 $\pm$ 11,2	67,0 $\pm$ 17,8	0,54
% изменения УО через 7,70 $\pm$ 0,42 года	20,4 $\pm$ 40,9	38,2 $\pm$ 38,9	0,14
Сердечный индекс			
СИ, л/мин/м ² , исходно	2,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,8	0,21
СИ, л/мин/м ² , через 7,70 $\pm$ 0,42 года	2,5 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,6	0,80
% изменения СИ через 7,70 $\pm$ 0,42 года	4,1 $\pm$ 6,7	1,1 $\pm$ 5,4	0,15
Примечание – p – уровень статистической значимости; M $\pm$ SD – среднее и стандартное отклонение; УО – ударный объем; СИ – сердечный индекс			

Таким образом, не доказано влияние трансплантации АМККМ на показатели насосной функции сердца.

3.3.4. Показатели сократительной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Исследованы следующие эхокардиографические показатели глобальной систолической функции сердца: конечно-систолический индекс левого желудочка (КСИ) и ФВ(В) ЛЖ (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели глобальной систолической функции левого желудочка после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16, M $\pm$ SD	2-я группа, n=28, M $\pm$ SD	p
Конечно-систолический индекс левого желудочка			
КСИ ЛЖ, мл/м ² , исходно	29,9 $\pm$ 10,2	25,7 $\pm$ 10,3	0,10
КСИ ЛЖ, мл/м ² , через 7,70 $\pm$ 0,42 года	46,1 $\pm$ 31,0	33,2 $\pm$ 14,7	0,44
% изменения КСИ ЛЖ через 7,70 $\pm$ 0,42 года	24,3 $\pm$ 43,2	18,1 $\pm$ 39,8	0,70
Фракция выброса левого желудочка (В-режим)			
ФВ (В) ЛЖ, %, исходно	49,5 $\pm$ 8,9	51,2 $\pm$ 7,5	0,62
ФВ (В) ЛЖ, %, через 7,70 $\pm$ 0,42 года	47,5 $\pm$ 11,0	50,8 $\pm$ 10,4	0,52
% изменения ФВ(В) ЛЖ через 7,70 $\pm$ 0,42 года	8,9 $\pm$ 13,6	11,2 $\pm$ 23,1	0,12
Примечание – p – уровень статистической значимости; M $\pm$ SD – среднее и стандартное отклонение; КСИ ЛЖ – конечный систолический индекс левого желудочка; ФВ (В) ЛЖ – фракция выброса (В-режим) левого желудочка			

Мы сравнивали исходные значения при ОИМ и значения, полученные при контрольном обследовании, а также рассчитывали процент их изменения через 7,70 $\pm$ 0,42 года наблюдени. Статистически достоверных различий как при внутригрупповом так и при межгрупповом анализе динамики ФВ(В) ЛЖ, КСИ ЛЖ не выявлено.

Дополнительно для оценки сократимости левого желудочка рассчитаны следующие параметры: миокардиальный индекс (Tei-индекс), индекс сократимости, суммарная амплитуда систолического движения стенок ЛЖ на уровне митрального кольца по данным TDI (пик S на уровне митрального кольца). Результаты представлены в таблицах 14, 15. По данным показателям значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 14 – Альтернативные показатели глобальной систолической функции левого желудочка после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16, M±SD	2-я группа, n=28, M±SD	p
Tei-индекс	0,9±0,3	0,9±0,2	0,24
Индекс сократимости	2,9±0,9	2,7±0,6	0,57
Пик Sm, см/с	7,4±2,9	8,0±2,4	0,49
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 15 – Степень повышения миокардиального индекса

Показатели	1-я группа, n=16, n, %	2-я группа, n=28, n, %	p
Степень повышения Myocardial Perfomance Index			
Незначительно повышен	—	—	0,99
Умеренно повышен	11 (39,3)	16 (47,1)	
Значительно повышен	2 (7,1)	3 (8,8)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

Изучено нарушение локальной сократимости левого желудочка после острого инфаркта миокарда. У всех обследованных пациентов при проведении эхокардиографического исследования мы оценили сократимость каждого сегмента. Затем рассчитан ИНЛС, через 7,70±0,42 года оценено наличие хронической аневризмы ЛЖ, определен ее тип. Результаты представлены в таблицах 16, 17.

В острую фазу ИМ закономерно наблюдались более значимые нарушения локальной сократимости в обеих группах, по сравнению с показателями через $7,70 \pm 0,42$ года. Среди обследованных пациентов в контрольной группе чаще наблюдалась хроническая аневризма верхушечных сегментов ЛЖ 2-го типа (29 % против 53 % соответственно). Однако достоверных различий по исследуемым показателям между группами не выявлено.

Таблица 16 – Динамика индекса нарушения локальной сократимости левого желудочка после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16, M $\pm$ SD	2-я группа, n=28, M $\pm$ SD	p
Индекс нарушения локальной сократимости			
ИНЛС, исходно	1,8 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3	0,78
ИНЛС, через 7,70 $\pm$ 0,42 года	1,6 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,3	0,68
% изменения ИНЛС через 7,70 $\pm$ 0,42 года	10,4 $\pm$ 17,5	12,0 $\pm$ 21,5	0,59
Примечание – p – уровень статистической значимости; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости			

Таблица 17 – Распределение больных по наличию аневризмы левого желудочка и ее типу

Показатели	1-я группа, n=16	2-я группа, n=28	p
Аневризма 1-го типа, n, %	1 (3,6)	–	0,27
Аневризма 2-го типа, n, %	8 (28,6)	18 (52,9)	
Нет аневризмы ЛЖ, n, %	3 (10,7)	3 (8,8)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

Таким образом, трансплантация АМКМ не оказывает влияния на показатели глобальной систолической функции и локальной сократимости левого желудочка.

3.3.5. Диастолическая функция левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Нами были исследованы показатели диастолической функции левого желудочка через $7,70 \pm 0,42$ года после перенесенного ИМ. Результаты представлены в таблице 18.

Проведено сравнение средних значений конечно-диастолического индекса (КДИ ЛЖ) и его динамики между группами. Результаты представлены в таблице 19.

Рассмотрено распределение больных в зависимости от соотношения E_m/A_m (таблица 20) и от степени повышения КДД (таблица 21).

По всем исследуемым показателям статистически достоверных различий между исследованными группами не получено.

Таблица 18 – Динамика показателей диастолической функции сердца после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16, M $\pm$ SD	2-я группа, n=28, M $\pm$ SD	p
Пик E, см/с	73,5 $\pm$ 19,1	72,4 $\pm$ 22,9	0,21
Пик A, см/с	86,3 $\pm$ 26,2	84,2 $\pm$ 15,9	0,75
E/A	0,9 $\pm$ 0,4	0,85 $\pm$ 0,3	0,57
Пик E _m , см/с	7,2 $\pm$ 2,3	7,5 $\pm$ 1,52	0,92
Пик A _m , см/с	9,8 $\pm$ 3,2	10,6 $\pm$ 3,4	0,73
E _m /A _m	0,9 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,4	0,86
E/E _m	11,2 $\pm$ 3,8	10,0 $\pm$ 4,2	0,28
IVRT, мс	138,5 $\pm$ 34,6	140,7 $\pm$ 17,8	0,88
DecTime, мс	266,1 $\pm$ 71,8	243,1 $\pm$ 49,4	0,19
Примечание – p – уровень статистической значимости; M $\pm$ SD – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 19 – Динамика конечно-диастолического индекса после ОИМ

Показатели	1-я группа, n=16, M±SD	2-я группа, n=28, M±SD	p
КДИ, мл/м ² , исходно	65,2±11,5	55,5±18,2	0,06
КДИ, мл/м ² , через 7,70±0,42 года	83,0±38,2	64,9±17,7	0,31
% изменения КДИ через 7,70±0,42 года	18,0±33,8	30,7±30,8	0,32
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение, КДИ – конечно-диастолический индекса			

Таблица 20 – Распределение больных по Em/Am

Показатели	1-я группа, n=16	2-я группа, n=28	p
Em/Am<1, n, %	11 (39,3)	19 (55,9%)	0,43
Em/Am=1, n, %	1 (3,6)	–	
Em/Am>1, n, %	1 (3,6)	2 (5,9%)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

Таблица 21 – Распределение больных по степени повышения конечно-диастолического давления

Показатели	1-я группа, n=16	2-я группа, n=28	p
Степень повышения конечно-диастолического давления, n, %			
1 (КДД<8), n, %	4 (14,3)	11(32,4)	0,55
2 (КДД = 9-14), n, %	6 (21,4)	9(26,5)	
3 (КДД>15), n, %	3 (10,7)	3 (8,8)	
Примечание – p – уровень статистической значимости, КДД – конечно-диастолическое давление			

Затем определили тип диастолической дисфункции: 1-й тип – замедленной релаксации ($E/A \leq 1,0$, $IVRT \geq 90-100$ мс, $DT > 220$ мс); 2-й тип – псевдонормальный ($E/A \geq 1,6-1,8$, $IVRT < 70$ мс, $DT < 150$ мс); 3-й тип – рестриктивный ($E/A > 2$, $IVRT < 70$ мс, $DT < 160$ мс). Исследована частота

диагностики диастолической дисфункции в исследуемых группах. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Распределение больных по наличию диастолической дисфункции и ее типу

Показатели	1-я группа, n=16	2-я группа, n=28	p
ДД 1-го типа (по типу нарушения расслабления), n, %	8 (28,5)	17 (50)	0,45
ДД 2-го типа (рестриктивный тип), n, %	—	—	
ДД 3-го типа (псевдонормальный тип), n, %	4 (14,3)	3 (8,8)	
Нет ДД, n, %	1 (3,6)	1 (2,9)	
Примечание – p – уровень статистической значимости; ДД – диастолическая дисфункция			

Среди обследованных пациентов преобладала диастолическая дисфункция 1-го типа (по типу нарушения расслабления) как в первой, так и во второй группе. Реже регистрировалась диастолическая дисфункция 3-го типа (псевдонормального типа). Однако достоверных различий между группами по распространенности диастолической дисфункции различных типов выявлено не было.

3.3.7. Оценка структуры и функции клапанов сердца после острого инфаркта миокарда

При контрольном обследовании через $7,70 \pm 0,42$ года у обследованных пациентов диагностировалась регургитация на аортальном, митральном, трикуспидальном клапанах, стенозов не было. Аортальная регургитация была диагностирована только у пациентов 2-й группы: 1-й степени у 2 больных (6 %), 2-й степени у 1 больного (3 %), $p=0,45$.

Среди пациентов, прошедших контрольное обследование через $7,70 \pm 0,42$ года после ОИМ, также диагностировались митральная (у 8 пациентов (24 %) в 1-й группе против 7 (21 %) во 2-й группе, $p=0,56$) и трикуспидальная регургитации (2 случая (6 %) в 1-й группе против 1 (3 %) во 2-й группе, $p=0,45$). Однако достоверных различий между группами по частоте развития клапанной патологии не было. Таким образом, трансплантация АМККМ не оказывает влияние на развитие клапанной патологии по результатам долгосрочного наблюдения.

3.4. Анализ влияния трансплантации аутологичных CD 133+ клеток костного мозга на постинфарктное ремоделирование сердца

3.4.1. Динамика линейных размеров и объемных показателей сердца после острого инфаркта миокарда

Эхокардиографическое обследование проводили исходно на 9 ± 3 -е сутки заболевания и через $7,70 \pm 0,42$ года в обеих группах. В представленный анализ не вошли исходные эхокардиографические показатели пациентов, которые умерли в течение $7,70 \pm 0,42$ года после ОИМ. Изучены такие линейные размеры, как переднезадний размер левого предсердия, срединный диаметр правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Результаты представлены в таблице 23.

В группе трансплантации аутологичных CD 133+ ККМ через $7,70 \pm 0,42$ года статистически достоверно была меньше ТМЖП ($9,3 \pm 1,0$ мм против $11,1 \pm 1,8$ мм в группе контроля, $p=0,049$), однако при анализе динамики данного показателя как при внутригрупповом, так и при межгрупповом анализе достоверных различий не найдено. По остальным линейным размерам сердца различий между группами не выявлено.

Таблица 23 – Динамика некоторых линейных размеров и объемных показателей сердца после ОИМ

Показатели	3-я группа, n=6, M±SD	4-я группа, n=8, M±SD	p
1	2	3	4
Толщина межжелудочковой перегородки			
ТМЖП, мм, исходно	10,4±0,7	10,4±1,5	0,61
ТМЖП, мм, через 7,70±0,42 года	9,3±1,0	11,1±1,8	0,049*
% изменения ТМЖП через 7,70±0,42 года	7,5±12,6	5,7±23,1	0,23
Толщина задней стенки левого желудочка			
ТЗСЛЖ, мм, исходно	11,2±1,4	11,4±1,2	0,78
ТЗСЛЖ, мм, через 7,70±0,42 года	9,3±0,9	10,5±1,6	0,11
% изменения ТЗСЛЖ через 7,70±0,42 года	11,4±9,6	7,8±14,0	0,44
Диаметр правого желудочка			
ДПЖ, мм, исходно	28,5±3,2	29,9±4,9	0,48
ДПЖ, мм, через 7,70±0,42 года	27,5±4,5	32,1±5,7	0,27
% изменения ДПЖ через 7,70±0,42 года	0,17±17,6	1,46±10,2	0,55
Переднезадний размер левого предсердия			
ПЗРЛП, мм, исходно	38,7±6,9	40,6±5,8	0,71
ПЗРЛП, мм, через 7,70±0,42 года	38,7±2,9	42,5±5,9	0,21
% изменения ПЗРЛП через 7,70±0,42 года	12,0±17,4	5,6±7,6	0,55
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ – диаметр правого желудочка; ПЗРЛП – переднезадний размер левого предсердия			

Нами проанализировано изменение объемных показателей сердца (КСО, КДО), дополнительно изучен объем ЛП в отдаленные сроки после ОИМ. Исходно по КДО и КСО достоверных различий между группами не было, а через 7,70±0,42 года, напротив, выявлены достоверно большие значения КДО, КСО, объема ЛП в контрольной группе (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика объемных показателей сердца после ОИМ

Показатели	3-я группа, n=6, M±SD	4-я группа, n=8, M±SD	p
Конечный диастолический объем			
КДО, мл, исходно	111,0±25,5	125,9±48,9	0,69
КДО, мл, через 7,70±0,42 года	100,7±50,2	144,4±42,7	0,049
% изменения КДО через 7,70±0,42 года	12,9±31,8	38,5±45,7	0,11
Конечный систолический объем			
КСО, мл, исходно	54,2±23,9	68,3±32,1	0,26
КСО, мл, через 7,70±0,42 года	56,3±37,8	89,7±38,7	0,049
% изменения КСО через 7,70±0,42 года	16,5±32,2	74,3±90,6	0,27
Объем левого предсердия			
ОЛП, мл, через 7,70±0,42 года	35,3±13,4	49,1±22,3	0,043
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ОЛП – объем левого предсердия			

Таким образом, трансплантация аутологичных CD 133+ клеток костного мозга оказала позитивное влияние на толщину МЖП, КДО, КСО, объем ЛП.

3.4.2. Показатели массы миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда

При проведении контрольного обследования через 7,70±0,42 года для оценки массы миокарда левого желудочка были рассчитаны следующие показатели: ИММ, ОИТ, определено наличие либо отсутствие гипертрофии левого желудочка. При наличии ГЛЖ определялся ее тип. Результаты представлены в таблицах 25, 26. Установлены отличия между группами по ИММ, так у пациентов группы трансплантации CD 133+ ККМ наблюдался достоверно

более низкий ИММ по сравнению с показателями в группе контроля ($86,2 \pm 23,5$ г/м² против $119,4 \pm 30,4$ г/м², $p=0,028$). Однако по ИОТ, а также по частоте диагностики ГЛЖ различных типов значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 25 – Показатели массы миокарда левого желудочка

Показатели	3-я группа, n=6, M±SD	4-я группа, n=8, M±SD	p
ИММ, г/м ²	86,2±23,5	119,4±30,4	0,028
ИОТ	0,38±0,06	0,44±0,18	0,89
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 26 – Распределение пациентов по типу ГЛЖ

Показатели	3-я группа, n=6, n (%)	4-я группа, n=8, n (%)	p
ГЛЖ 1-го типа (концентрического типа)	–	–	0,69
ГЛЖ 2-го типа (эксцентрического типа)	1 (10)	3 (19)	
ГЛЖ 3-го типа (концентрическое ремоделирование)	2 (20)	2 (12)	
Нет	3 (30)	3 (19)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

Таким образом, трансплантация аутологичных CD 133+ клеток костного мозга приводит к снижению ИММ по данным эхокардиографического обследования больных в течение $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения.

3.4.3. Динамика показателей насосной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Мы проанализировали динамику насосной функции сердца, сравнив УО и СИ между исследуемыми группами. Статистически значимых изменений УО, СИ в группе трансплантации и в контрольной группе в течение $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения не обнаружено, также не было различий между группами по данным показателям. Результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика показателей насосной функции левого желудочка после ОИМ

Показатели	3-я группа, n=6, M $\pm$ SD	4-я группа, n=8, M $\pm$ SD	p
Ударный объем			
УО, мл, исходно	56,7 $\pm$ 11,5	57,6 $\pm$ 20,1	0,50
УО, мл, через 7,70 $\pm$ 0,42 года	60,5 $\pm$ 15,6	45,7 $\pm$ 21,2	0,19
% изменения УО через 7,70 $\pm$ 0,42 года	7,7 $\pm$ 27,3	7,5 $\pm$ 40,5	0,55
Сердечный индекс			
СИ, л/мин/м ² , исходно	2,6 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,5	0,34
СИ, л/мин/м ² , через 7,70 $\pm$ 0,42 года	2,5 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,6	0,48
% изменения СИ через 7,70 $\pm$ 0,42 года	3,8 $\pm$ 12,1	2,5 $\pm$ 9,7	0,12
Примечание – p – уровень статистической значимости; M $\pm$ SD – среднее и стандартное отклонение; УО – ударный объем; СИ – сердечный индекс			

Следовательно, не установлено значимого влияния трансплантации аутологичных CD133+ ККМ на динамику насосной функции сердца по результатам эхокардиографических исследований исходно и через $7,70 \pm 0,42$ года после перенесенного ОИМ.

3.4.4. Показатели сократительной функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Нами изучена динамика основных показателей сократительной функции левого желудочка (КСИ ЛЖ, ФВ(В) ЛЖ, ИНЛС) после ОИМ, результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Динамика показателей глобальной систолической функции левого желудочка после ОИМ

Показатели	3-я группа, n=6, M±SD	4-я группа, n=8, M±SD	p
Конечно-систолический индекс левого желудочка			
КСИ ЛЖ, мл/м ² , исходно	31,7±5,5	35,0±11,2	0,63
КСИ ЛЖ, мл/м ² , через 7,70±0,42 года	31,1±16,7	46,3±16,8	0,19
% изменения КСИ ЛЖ через 7,70±0,42 года	10,3±1,7	14,4±5,3	0,22
Фракция выброса левого желудочка (В-режим)			
ФВ (В) ЛЖ, %, исходно	52,5±13,2	47,5±9,4	0,32
ФВ (В) ЛЖ, %, через 7,70±0,42 года	46,8±9,0	39,1±9,8	0,17
% изменения ФВ(В) ЛЖ через 7,70±0,42 года	-11,6±8,7	-18,8±5,7	0,67
Индекс нарушения локальной сократимости			
ИНЛС, исходно	1,6±0,4	1,8±0,3	0,21
ИНЛС, через 7,70±0,42 года	1,5±0,4	1,7±0,4	0,40
% изменения ИНЛС через 7,70±0,42 года	15,2±5,5	18,5±4,2	0,85
Примечание – p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; КСИ ЛЖ – конечный систолический индекс левого желудочка; ФВ (В) ЛЖ – фракция выброса (В-режим) левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости			

У пациентов группы контроля (4-й группы) наблюдались более высокие значения КСИ ЛЖ, ИНЛС и низкие значения ФВ (В) ЛЖ как исходно, так и через $7,70 \pm 0,42$ года. Однако статистически значимых различий как внутри каждой исследуемой группы, так и при межгрупповом анализе не получено. При проведении эхокардиографического исследования через $7,70 \pm 0,42$ года оценено наличие аневризмы и ее тип, результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Распределение больных по наличию аневризмы левого желудочка и ее типу

Показатели	3-я группа, n=6	4-я группа, n=8	p
Аневризма левого желудочка, n, %			
Аневризма 1-го типа	1 (10)	2(12)	0,33
Аневризма 2-го типа	–	2(12)	
Нет	5 (50)	4 (25)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

Среди обследованных пациентов в группе контроля (группа 4) чаще диагностировалась аневризма ЛЖ как первого, так и второго типа, однако достоверных различий между группами не выявлено.

Через $7,70 \pm 0,42$ года после ОИМ для более детального изучения сократительной функции исследованы некоторые альтернативные показатели глобальной систолической функции левого желудочка: миокардиальный индекс – Myocardial Perfomance Index (Tei), индекс сократимости, суммарная амплитуда систолического движения стенок ЛЖ на уровне митрального кольца по данным TDI (пик Sm). Результаты представлены в таблице 30. В обеих группах наблюдалось умеренное повышение Tei, а средние значения Sm соответствовали норме ($Sm > 6$) в группе трансплантации CD 133+ ККМ и в группе контроля (таблица 31). Значимых различий между группами по данным показателям мы не обнаружили. Таким образом, трансплантация аутологичных CD 133+ клеток костного мозга не оказывает влияния на динамику показателей сократительной функции сердца.

Таблица 30 – Альтернативные показатели глобальной систолической функции левого желудочка после ОИМ

Показатели	3-я группа, n=6, M±SD	4-я группа, n=8, M±SD	p
Миокардиальный индекс (Tei)	0,8±0,1	0,9±0,2	0,44
Индекс сократимости	3,0±0,5	2,7±0,6	0,79
Пик Sm, см/с	8,7±2,0	8,0±2,4	0,12
Примечание – p – уровень статистической значимости, M±SD – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 31 – Степень повышения Миокардиального индекса (Tei)

Показатели	3-я группа, n=6	4-я группа, n=8	p
Степень повышения Теі, n, %			
Незначительно повышен	–	1 (6,2)	0,24
Умеренно повышен	6 (60)	5 (33,3)	
Значительно повышен	–	2 (12,5)	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

3.4.5. Диастолическая функция левого желудочка после острого инфаркта миокарда

При проведении контрольного эхокардиографического обследования были определены следующие параметры диастолической функции левого желудочка: Vmax Peak E, Vmax Peak A, E/A, IVRT, DT, Em, Am, Em/Am, КДД. Результаты представлены в таблице 32. Проанализирована динамика КДИ в течение 7,70±0,42 года наблюдения. Рассмотрено распределение больных в зависимости от степени повышения КДД и соотношению Em/Am, по частоте диагностики диастолической дисфункции различных типов. Результаты представлены в таблицах 33–36.

У всех обследованных пациентов наблюдалась диастолическая дисфункции, преимущественно по типу нарушения расслабления ЛЖ (типа I). Статистически

достоверно группы различались по средней амплитуде раннего диастолического потока (E_m). Так, E_m была больше в группе трансплантации CD 133+ ККМ по сравнению с группой контроля ($8,5 \pm 2,0$ см/с против $6,5 \pm 1,1$ см/с, $p=0,02$ соответственно). По остальным показателям диастолической функции ЛЖ, а также по частоте диагностики диастолической дисфункции различных типов значимых различий между исследованными группами не получено.

Таблица 32 – Динамика некоторых показателей диастолической функции сердца после ОИМ

Показатели	3-я группа, n=6	4-я группа, n=8	p
Пик E, см/с	$82,2 \pm 12,5$	$81,6 \pm 26,8$	0,89
Пик A, см/с	$81,6 \pm 34,6$	$72,6 \pm 25,4$	0,60
E/A	$1,2 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,7$	0,75
Пик E_m , см/с	$8,5 \pm 2,0$	$6,5 \pm 1,1$	0,02
Пик A_m , см/с	$11,4 \pm 2,3$	$9,5 \pm 3,4$	0,24
E_m/A_m	$0,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,5$	0,65
E/ E_m	$10,1 \pm 2,8$	$12,8 \pm 4,4$	0,20
IVRT	$129,2 \pm 16,5$	$144,2 \pm 70,7$	0,65
DT	$226,3 \pm 71,6$	$251,7 \pm 82,0$	0,79
Примечание – p – уровень статистической значимости, $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 33 – Динамика конечно-диастолического индекса левого желудочка

Показатели	3-я группа, n=6	4-я группа, n=8	p
Конечно-диастолический индекс левого желудочка, мл/м ²			
КДИ, мл/м ² , исходно	$51,9 \pm 15,2$	$58,5 \pm 11,6$	0,37
КДИ, мл/м ² , через 7,70 $\pm$ 0,42 года	$51,4 \pm 21,2$	$60,4 \pm 18,1$	0,42
% изменения КДИ через 7,70 $\pm$ 0,42 года	$1,2 \pm 3,9$	$4,8 \pm 2,2$	0,11
Примечание – p – уровень статистической значимости, $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение			

Таблица 34 – Распределение больных по Em/Am

Показатели	3-я группа, n=6, n (%)	4-я группа, n=8, n (%)	p
Em/Am<1	4 (40)	5 (31,3)	0,92
Em/Am=1	1 (10)	2 (12,5)	
Em/Am>1	1 (10)	1 (6,3)	
Примечание – p – уровень статистической значимости, КДД – конечно-диастолическое давление			

Таблица 35 – Распределение больных по наличию диастолической дисфункции

Показатели	3-я группа, n=6, n (%)	4-я группа, n=8, n (%)	p
ДД 1-го типа (по типу нарушения расслабления)	4 (40)	4 (25)	0,63
ДД 2-го типа (рестриктивный тип)	2 (20)	3 (18,8)	
ДД 3-го типа (псевдонормальный тип)	—	1 (6,3)	
Нет	—	—	
Примечание – p – уровень статистической значимости			

Таблица 36 – Распределение больных по степени повышения конечно-диастолического давления

Показатели	3-я группа, n=6, n (%)	4-я группа, n=8, n (%)	p
Норма (менее 8)	2 (20)	1 (6,3)	0,33
Умеренно повышено (9–14)	4 (40)	5 (31,3)	
Значительно повышено (более 15)	–	2 (12,5)	
Примечание – p – уровень статистической значимости, ДД – диастолическая дисфункция			

Таким образом, установлено влияние трансплантация аутологичных CD 133+ клеток костного мозга на некоторые показатели диастолической функции сердца. Однако не обнаружено воздействия клеточной кардиомиопластики на

предупреждение развития диастолической дисфункции у больных в отдаленный период наблюдения.

3.4.6. Оценка структуры и функции клапанов сердца после острого инфаркта миокарда

При проведении эхокардиографического исследования через $7,70 \pm 0,42$ года после ОИМ только в группе контроля наблюдалась патология клапанного аппарата. Так, у обследованных пациентов диагностировалась регургитация митрального клапана (1-й степени у 1 больного (6%), 3-й степени у 1 больного (6 %)), трикуспидального клапана (1-й степени у 1 больного (6 %)). Кроме того, у 1 пациентки в группе контроля был диагностирован стеноз аортального клапана 3-й ст. В группе трансплантации по данным эхокардиографического исследования клапанная патология не наблюдалась. Достоверных различий между группами по данным показателям не выявлено. Таким образом, трансплантация аутологичных CD 133+ клеток костного мозга не оказывает влияния на развитие клапанной патологии по результатам долгосрочного наблюдения.

3.5. Корреляционные взаимосвязи сывороточных уровней факторов роста и цитокинов с долгосрочными клиническими результатами трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга при ОИМ с подъемом сегмента ST

Первым этапом нами была изучена динамика сыворотных концентраций исследуемых факторов роста, результаты представлены в таблице 37.

Мы предполагали, что трансплантация АМККМ может изменить сывороточные уровни факторов роста, тем самым способствуя васкулогенезу. Тем не менее, такого воздействия не установлено. В представленном исследовании при анализе концентраций АФР в крови у больных в разные сроки ОИМ, обнаружена их разнонаправленная динамика. Однако значимых различий по абсолютным

значениям и проценту изменения сывороточных концентраций АФР (таблица 38) в изучаемые сроки между группами не выявлено.

Таблица 37 – Динамика сывороточных концентраций факторов роста при ОИМ

Факторы роста и цитокины	Сроки	1-я группа (n = 21), М [CI]	2-я группа (n = 30), М [CI]	p
1	2	3	4	5
HGF, pg/mL	Исходный уровень	914,0 [548,3-1279,6]	837,12 [639,6-1034,5]	0,88
	2-е сутки	1019,0 [814,7-1409,7]	967,1 [876,9-1254,4]	0,56
	5-е сутки	1997,3 [1440,8-2553,8]	1817,6 [1290,1-2344,5]	0,68
	12-е сутки	549,1 [422,0-676,3]	595,3 [460,2-730,3]	0,74
VEGF, pg/mL	Исходный уровень	201,2 [96,9-305,4]	229,8 [150,8-308,7]	0,46
	2-е сутки	202,0 [28,8-375,2]	244,8 [57,3-432,3]	0,93
	5-е сутки	113,7 [68,6-158,8]	170,2 [105,7-234,7]	0,37
	12-е сутки	149,7 [91,2-208,2]	157,3 [110,0-2045,3]	0,57
FGF, pg/mL	Исходный уровень	15,7 [13,1-18,4]	16,9 [14,3-19,6]	0,80
	2-е сутки	17,7 [9,5-25,9]	19,2 [13,1-25,3]	0,75
	5-е сутки	16,9 [14,3-19,6]	16,3 [13,3-19,3]	0,61
	12-е сутки	14,8 [12,67-16,94]	15,15 [12,23-18,06]	0,64
IGF, mcg/mL	Исходный уровень	185,9 [164,3-207,5]	186,1 [163,1-209,0]	0,70
	2-е сутки	171,1 [105,1-236,8]	177,1 [144,3-209,9]	0,63
	5-е сутки	168,5 [147,3-189,7]	167,2 [144,5-189,9]	0,80
	12-е сутки	183,1 [165,7-200,4]	175,6 [152,6-198,6]	0,46
TGF, pg/mL	Исходный уровень	40,1 [30,5-49,7]	41,5 [31,2-51,7]	0,74
	2-е сутки	37,7 [27,2-48,2]	38,1 [30,2-46,0]	0,93
	5-е сутки	36,8 [25,3-45,7]	39,4 [30,1-45,5]	0,96
	12-е сутки	35,2 [24,9-43,1]	37,4 [29,0-44,8]	0,89

Продолжение таблицы 37

Факторы роста и цитокины	Сроки	1-я группа (n = 21), М [CI]	2-я группа (n = 30), М [CI]	p
1	2	3	4	5
TNF α , pg/mL	Исходный уровень	47,7 [18,8-76,5]	46,1 [22,7-69,5]	0,77
	2-е сутки	40,9 [14,5-67,3]	76,9 [27,6-126,2]	0,10
	5-е сутки	45,7 [16,2-75,2]	119,8 [58,5-181,0]	0,02
	12-е сутки	40,7 [10,6-70,7]	110,2 [41,8-178,6]	0,049
IL-1 β , pmol/mL	Исходный уровень	86,6 [18,8-154,5]	150,2 [77,8-222,7]	0,25
	2-е сутки	42,6 [12,0-73,3]	138,4 [69,5-207,4]	0,01
	5-е сутки	75,0 [20,7-129,3]	136,3 [73,9-198,8]	0,08
	12-е сутки	69,6 [22,5-116,7]	108,4 [56,4-160,4]	0,06
IL-2, pmol/mL	Исходный уровень	15,4 [9,6-21,1]	15,26 [10,6-19,8]	0,93
	2-е сутки	12,9 [8,9-16,9]	13,1 [8,4-17,8]	0,96
	5-е сутки	13,4 [8,8-17,9]	15,7 [10,7-20,8]	0,48
	12-е сутки	13,1 [8,4-17,8]	15,3 [9,4-20,6]	0,65
IL-4, pmol/mL	Исходный уровень	90,9 [45,1-136,8]	144,5 [84,0-205,1]	0,24
	2-е сутки	68,1 [23,4-112,8]	124,4 [74,4-174,3]	0,02
	5-е сутки	64,0 [31,6-96,5]	136,6 [86,7-186,4]	0,01
	12-е сутки	54,6 [26,6-82,5]	116,2 [56,2-176,2]	0,08
IL-6, pmol/mL	Исходный уровень	3,9 [2,8-5,0]	4,2 [3,2-5,2]	0,65
	2-е сутки	5,6 [3,4-7,8]	5,7 [3,9-7,5]	0,96
	5-е сутки	5,0 [3,3-6,8]	4,72 [2,5-6,8]	0,52
	12-е сутки	3,8 [2,9-4,6]	5,2 [3,2-7,2]	0,86
IL-8, pmol/mL	Исходный уровень	55,7 [19,2-92,2]	79,0 [40,2-117,9]	0,18
	2-е сутки	31,9 [11,5-52,4]	57,2 [25,4-89,0]	0,14
	5-е сутки	29,3 [9,0-49,5]	50,8 [28,5-73,2]	0,0049
	12-е сутки	50,3 [16,8-83,7]	52,3 [28,2-76,5]	0,26

Продолжение таблицы 37

Факторы роста и цитокины	Сроки	1-я группа (n = 21), М [CI]	2-я группа (n = 30), М [CI]	p
1	2	3	4	5
IL-10, pmol/mL	Исходный уровень	3,02 [2,5-3,6]	3,1 [2,5-3,7]	0,81
	2-е сутки	3,1 [2,6-3,6]	3,7 [2,4-4,9]	0,61
	5-е сутки	4,2 [3,3-5,1]	3,4 [2,7-4,2]	0,32
	12-е сутки	3,4 [2,9-3,9]	3,3 [2,6-3,9]	0,64
Примечание – p – уровень статистической значимости, M±SD – среднее и стандартное отклонение				

Установлено, что в основной группе после трансплантации АМККМ наблюдались более низкие значения провоспалительных цитокинов. Так, концентрация IL-1 β на 2-е сутки после трансплантации АМККМ в 1-й группе в среднем была 42,6 против 138,5 пмоль/мл в группе 2 ($p<0,05$), концентрация в крови TNF- α на 5-е и 12-е сутки после трансплантации АМККМ была ниже у пациентов 1-й группы (45,7 против 119,8 пг/мл, 40,7 против 110,2 пг/мл соответственно, $p<0,05$), IL-8 на 5-е сутки (25,3 против 50,8 пмоль/мл, $p<0,05$). Кроме того, в 1-й группе наблюдались более низкие значения противовоспалительного цитокина IL-4 на 2-е и 5-е сутки после трансплантации АМККМ (68,1 против 124,4 пмоль/мл, 64,0 против 136,6 пмоль/мл, $p<0,05$). Дополнительно проведенная оценка прироста либо снижения концентраций АФР и цитокинов в изучаемые промежутки времени подтверждает представленные выше данные. Так, в группе трансплантации АМККМ установлено статистически значимое снижение уровня TNF- α к 5-м суткам, IL-1 β – ко 2-м суткам, IL-8 – к 12-м суткам после вмешательства по сравнению с контрольной группой (таблица 38).

Далее мы определяли взаимосвязи между концентрациями исследуемых факторов роста, цитокинов и развитием конечных точек в течение $7,70\pm0,42$ года наблюдения, а также с некоторыми эхокардиографическими параметрами с помощью корреляционного анализа по критерию Спирмана (с количественными

показателями) и Тау – Кендалла, Гамма (с качественными показателями). Результаты продемонстрированы в таблицах 1–23 (Приложение А).

Затем проведен корреляционный анализ между АФР и цитокинами, средние концентрации которых различались в исследуемых группах после ЧКВ (IL-1 β и IL-4 на 2-е сутки после ЧКВ, а также IL4 и IL8 на 5-е сутки и TNF- α 5-е и 12-е сутки после вмешательства), результаты представлены в таблице 24 (Приложение А).

Статистически значимые взаимосвязи между концентрациями исследуемых факторов роста и цитокинов, а также с развитием конечных точек в каждой группе в течение 7,70 $\pm$ 0,42 года наблюдения продемонстрированы на рисунках 12 и 13.

Таблица 38 – Динамика в процентном соотношении сывороточных концентраций АФР и цитокинов

Показатель	Временной период	1-я группа (n=21), Me (Q25-Q75)	2-я группа (n=30), Me (Q25-Q75)	p
% Δ HGF	0–2-е сутки	24,0 (-9,0; 47,3)	21,6 (-13,3; 49,1)	0,12
	2–5-е сутки	13,5 (-1,1; 17,7)	9,13 (-8,77; 28,54)	0,68
	0–5-е сутки	35,7 (-45,6; 307,9)*	19,9 (-2,7; 272,6)*	0,78
	5–12-е сутки	-63,1 (-79,9; -16,8)	-57,8 (-85,3; -36,5)	0,46
	0 – 12-е сутки	-7,7 (-53,5; 6,0)*	-36,4 (-48,6; -20,1)*	0,24
% Δ VEGF	0–2-е сутки	-40,0 (-90,0; 19,3)	-21,0 (-63,2; 13,9)	0,91
	2–5-е сутки	-51,7 (-82,7; 16,2)	-18,68 (-72,7; 121,9)	0,58
	0–5-е сутки	-64,8 (-93,0; -1,0)	-42,5 (-81,5; 5,0)	0,41
	5–12-е сутки	-14,3 (-61,7; 21,6)	-0,5 (-39,8; 53,0)	0,32
	0 – 12-е сутки	-49,5 (-83,7; 24,5)	-50,9 (-65,9; -7,8)	0,20
% Δ FGF	0–2-е сутки	-6,6 (-21,0; 78,6)	-8,6 (-17,7; 44,6)	0,99
	2–5-е сутки	-5,1 (-38,6; 20,9)	-18,2 (-32,2; 35,3)	0,87
	0–5-е сутки	-18,8 (-37,3; 26,6)	-17,9 (-37,6; 68,0)	0,76
	5–12-е сутки	-22,7 (-37,8; 34,6)	-10,8 (-40,6; 20,9)	0,91
	0 – 12-е сутки	-22,5 (-64,6; 34,8)	-11,1 (-38,5; 37,6)	0,82
% Δ TGF	0–2-е сутки	-5,9 (-22,5; 11,1)	-5,5 (-18,2; 0,6)	0,76
	2–5-е сутки	5,9 (-33,1; 22,9)	8,0 (-7,2; 19,1)	0,81
	0–5-е сутки	20,7 (-29,5; -10,7)	-7,7 (-15,1; 1,8)	0,84
	5–12-е сутки	12,7 (1,6; 30,8)	6,2 (-7,5; 17,6)	0,42
	0 – 12-е сутки	-11,2 (-18,7; -4,0)	-0,7 (-10,5; 5,3)	0,56

Продолжение таблицы 38

Показатель	Временной период	1-я группа (n=21), Me (Q25-Q75)	2-я группа (n=30), Me (Q25-Q75)	p
% Δ TNF α	0–2-е сутки	-8,9 (-84,5; -43,3)	-22,1 (-56,6; 53,9)**	0,60
	2–5-е сутки	-14,5 (-47,7; 13,9)	17,4 (-23,7; 44,3)	0,05
	0–5-е сутки	-8,8 (-8,2; 4,8)	-18,9 (-62,4; -5,9)	0,89
	5–12-е сутки	3,4 (-26,0; 25,3)	-18,0 (-54,4; 19,5)	0,39
	0 – 12-е сутки	-13,6 (-48,2; 20,3)	-43,0 (-76,4; -5,5)**	0,50
% Δ IL-1 β	0–2-е сутки	-33,6 (-78,2; 7,9)	-5,1 (-17,1; 0,3)	0,04
	2–5-е сутки	12,8 (-29,4; 66,1)	0,3 (-18,2; 34,9)	0,99
	0–5-е сутки	-18,4 (-69,3; -50,7)	-14,0 (-34,1; 15,7)	0,83
	5–12-е сутки	-10,2 (-51,8; 16,7)	-29,7 (-54,0; 16,4)	0,67
	0 – 12-е сутки	-1,6 (-65,4; 36,0)	-38,0 (-61,6; 10,9)	0,60
% Δ IL-2	0–2-е сутки	-13,7 (-21,4; -4,9)	-4,4 (-22,5; 11,5)	0,27
	2–5-е сутки	0,9 (-18,1; 7,6)	-4,5 (-15,9; 21,1)	0,76
	0–5-е сутки	-17,1 (-30,1; -2,0)	-14,1 (-28,5; 10,4)	0,14
	5–12-е сутки	3,5 (-10,8; 11,2)	9,8 (-12,3; 27,8)	0,65
	0 – 12-е сутки	-0,3 (-19,2; -8,6)	-1,2 (-30,4; 11,4)	0,62
% Δ IL-4	0–2-е сутки	-18,3 (-61,7; 27,1)	-9,8 (-24,8; -10,4)	0,70
	2–5-е сутки	8,2 (-21,2; 94,9)	-4,2 (-19,5; 42,8)	0,76
	0–5-е сутки	-11,3 (-44,6; 18,7)	-4,3 (-29,2; 44,8)	0,73
	5–12-е сутки	-2,4 (-39,3; 17,9)	-14,5 (-41,3; 18,4)	0,61
	0 – 12-е сутки	-25,9 (-61,5; 14,4)	-6,9 (-40,8; 11,0)	0,51
% Δ IL-6	0–2-е сутки	5,4 (-34,2; 168,8)	17,9 (-42,9; 53,7)	0,92
	2–5-е сутки	8,9 (-65,5; 105,9)	-50,5 (-73,6; 14,8)	0,22
	0–2-е сутки	8,6 (-58,1; 44,9)	15,6 (-67,8; 49,4)	0,36
	5–12-е сутки	-5,3 (-57,0; 19,5)	2,7 (-81,8; 122,8)	0,82
	0 – 12-е сутки	1,5 (-53,8; 21,2)	-35,6 (-91,1; 37,9)	0,12
% Δ IL-8	0–2-е сутки	-15,3 (-57,7; 8,2)	-26,6 (-59,3; 31,3)	0,42
	2–5-е сутки	-42,0 (-71,0; 12,7)	38,3 (-38,5; 65,7)	0,06
	0–2-е сутки	-40,7 (-87,5; 22,1)	-49,7 (-82,0; 28,0)	0,94
	5–12-е сутки	-31,5 (-63,9; 1,9)	-0,5 (-82,7; 23,5)	0,01
	0 – 12-е сутки	-33,3 (-47,4; 1,7)	-75,3 (-89,5; -31,9)	0,08

Продолжение таблицы 38

Показатель	Временной период	1-я группа (n=21), Me (Q25-Q75)	2-я группа (n=30), Me (Q25-Q75)	p
% Δ IL-10	0–2-е сутки	27,3 (-6,3; 35,2)	11,2 (-28,7; 40,1)	0,55
	2–5-е сутки	7,3 (-18,9; 54,6)	3,3 (-40,3; 23,6)	0,32
	0–2-е сутки	8,4 (-7,4; 18,5)	-0,1 (-12,1; 27,0)	0,39
	5–12-е сутки	-6,4 (-18,9; 7,6)	24,7 (-18,8; 31,6)	0,14
	0 – 12-е сутки	-11,2 (-24,7; 7,0)	10,8 (-32,6; 64,2)	0,28

Примечание – p – уровень статистической значимости; $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение; 0 сутки – до трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга; * - установлены статистически значимые различия между % Δ HGF 0-5 сутки и % Δ HGF 0-12 сутки в 1-й и 2-й группе ($p < 0,05$); ** - установлены статистически значимые различия между % Δ TNF α 0-2 сутки и % Δ TNF α 0-12 сутки во 2-й группе ($p < 0,05$)

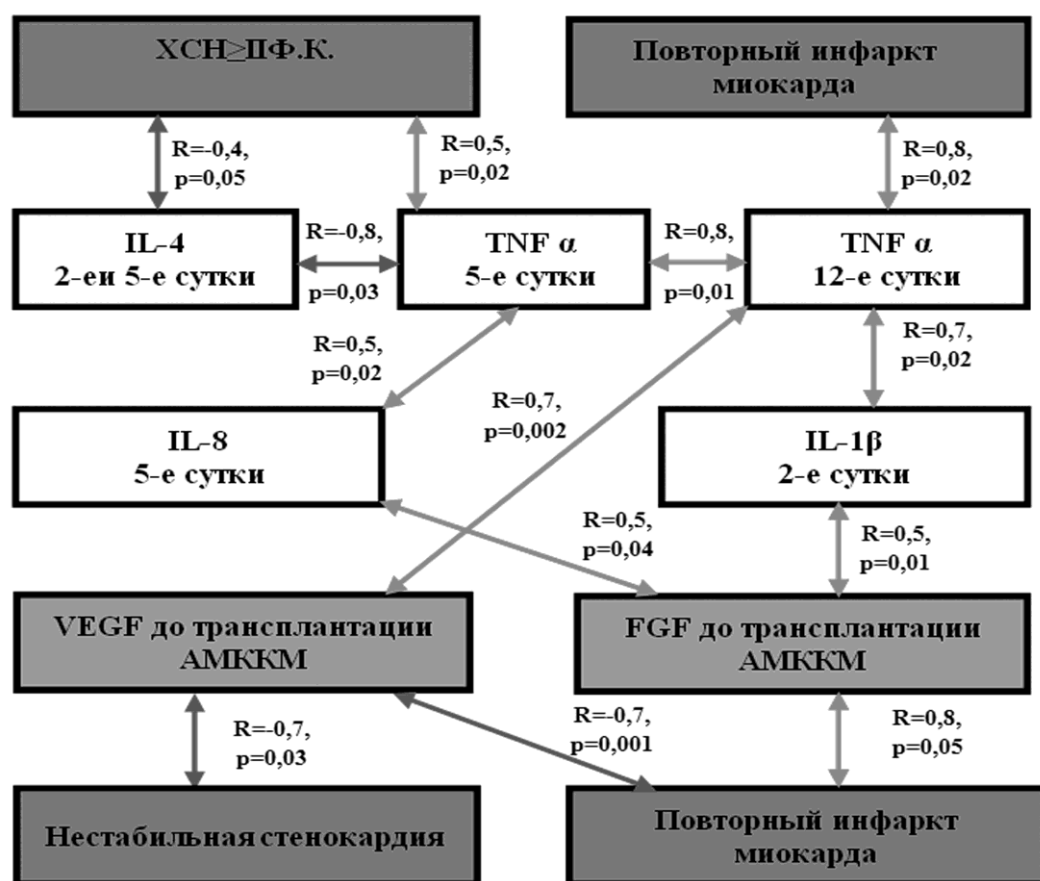


Рисунок 12 – Результаты корреляционного анализа
в группе трансплантации АМККМ



Рисунок 13 – Результаты корреляционного анализа в группе контроля

В группе трансплантации выявлены положительные корреляционные связи между развитием ПИМ в течение $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения и уровнями TNF α на 12-е сутки после вмешательства ($R=0,8; p=0,02$), прямые корреляции уровня TNF α на 5-е сутки с диагностикой ХСН II А ст. и более ($R=0,5; p=0,02$). В контрольной группе также выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией TNF α на 12-е сутки после ЧКВ и ХСН $\geq$ II А стадии ($R=0,4; p=0,03$), ХСН $\geq$ II Ф.К. ($R=0,4; p=0,01$), с развитием нестабильной стенокардии ($R=0,5; p=0,03$). Таким образом, взаимосвязи TNF α с различными конечными точками в обеих группах свидетельствуют о неблагоприятном влиянии относительно высокой концентрации TNF α после ЧКВ и трансплантации АМККМ на клиническое течение ИБС.

Кроме того, в группе контроля наблюдалась статистически значимая прямая корреляционная связь между высокой концентрацией IL-8 на 5-е сутки после ЧКВ и развитием нестабильной стенокардии в отдаленные сроки после первичного ОИМ ($R=0,5; p=0,02$).

Как в группе трансплантации, так и в группе контроля наблюдались положительные корреляционные связи между провоспалительными цитокинами и исходными значениями FGF. В свою очередь, установлены положительные корреляционные связи между исходной концентрацией в крови FGF и развитием повторного ИМ в отдаленный период наблюдения как в группе трансплантации АМККМ ($R=0,8$; $p=0,05$), так и в группе контроля ($R=0,4$; $p=0,04$), а также с диагностикой нестабильной стенокардии в группе контроля ($R=0,5$; $p=0,03$). Обнаружено, что большая частота повторных ОИМ наблюдалась у пациентов с более высоким уровнем FGF при ОИМ (21,8 пг/мл против 16,4 пг/мл; $p=0,02$). Таким образом, более высокий уровень FGF до ($\geq 17,2$ пг/мл) ассоциировался с неблагоприятным отдаленным прогнозом – развитием повторных ИМ среди пациентов обеих групп.

Кроме того, в 1-й группе выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем VEGF до трансплантации АМККМ и развитием повторного ИМ ($R=-0,7$; $p=0,01$), нестабильной стенокардии ($R=-0,7$; $p=0,03$). Из этого следует, что низкие концентрации стимулятора ангиогенеза – VEGF до трансплантации, вероятно, оказывают влияние на клиническую эффективность процедуры по результатам долгосрочного наблюдения.

Следующим этапом был проведен корреляционный анализ динамики концентраций ангиогенных факторов роста и цитокинов с конечными точками. Результаты представлены на рисунках 14 и 15.

Установлены отрицательные корреляционные связи между процентом изменения ($\% \Delta$) IL-8 к 12-м суткам после трансплантации АМККМ и развитием нестабильной стенокардии в группе 1. В контрольной группе также наблюдалась обратная корреляция между $\% \Delta$ IL-8 на 0–2-е сутки и развитием нестабильной стенокардии. Это подтверждает негативное влияние избыточной выработки IL-8 на течение ИБС.

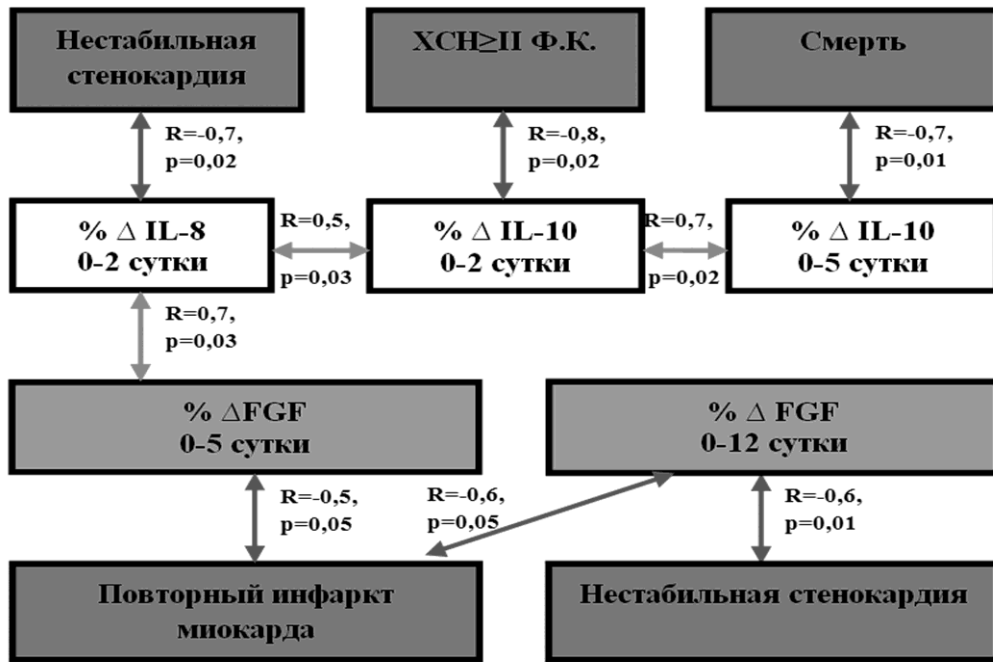


Рисунок 14 – Результаты корреляционного анализа в группе трансплантации АМККМ: 0 сутки – до трансплантации АМККМ

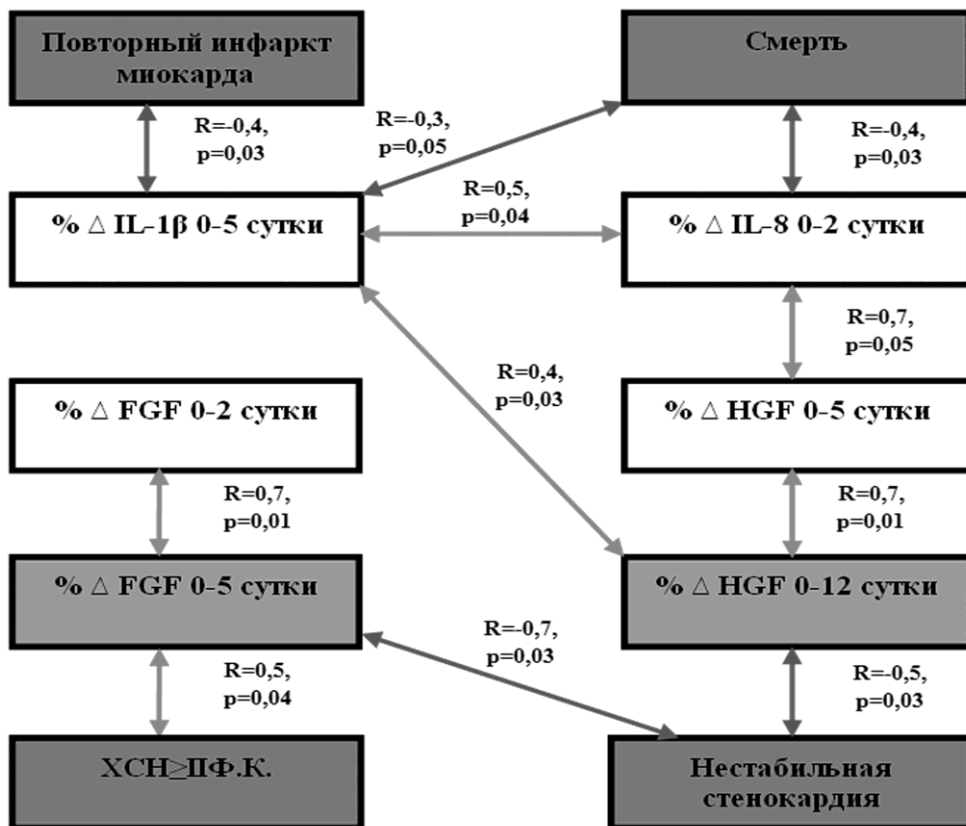


Рисунок 15 – Результаты корреляционного анализа в контрольной группе: 0 сутки – до трансплантации АМККМ

В группе 1 наблюдались отрицательные линейные корреляции между % Δ IL-10 ко 2-м суткам и развитием сердечно-сосудистой смерти ($R=-0,8$; $p=0,01$), а также между % Δ IL-10 к 5-м суткам и развитием ХСН II и более ФК ($R=-0,8$; $p=0,02$).

После инвазивных вмешательства происходило снижение концентрации FGF в обеих группах. Учитывая эту динамику, найденные отрицательные корреляционные связи между процентом снижения FGF в исследуемые сроки и развитием конечных точек (рисунки 14, 15), мы считаем закономерными.

Установлены обратные корреляции между % Δ HGF 0–12 сутки и развитием нестабильной стенокардии ($R=-0,5$; $p=0,03$) в группе 2.

Для выявления предикторов развития сердечно-сосудистой смерти среди различных цитокинов и факторов роста мы использовали метод логистической регрессии и построение ROC-кривых.

В группе трансплантации АМККМ в качестве предиктора смерти в течение $7,70 \pm 0,42$ года после ОИМ выступил IL-10, а именно его сывороточный уровень до ЧКВ и трансплантации АМККМ менее 3,16 пмоль/мл. По данным логистического регрессионного анализа площадь под ROC-кривой составила 0,918, (ДИ: 0,851–0,948), $p=0,009$. Результаты представлены на рисунке 16.

Остальные показатели по результатам регрессионного логистического анализа оказались неинформативными.

Таким образом, трансплантация АМККМ оказывает влияние на иммунный ответ при ОИМ с подъемом сегмента ST, уменьшая содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-8) и противовоспалительного цитокина IL-4.

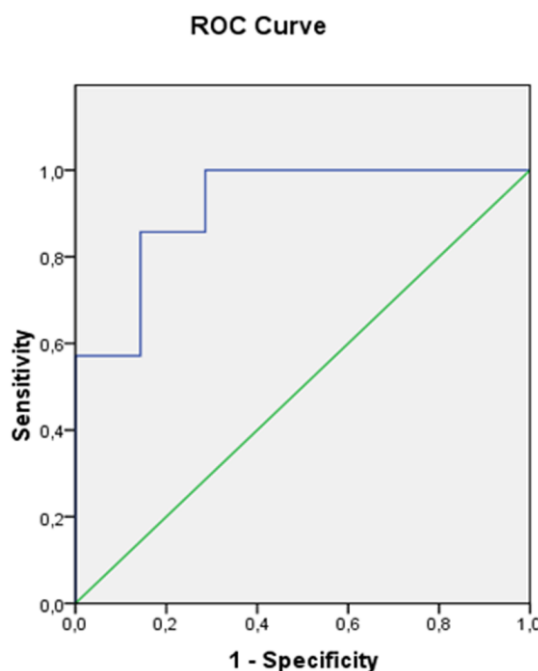


Рис. 16 – ROC-кривая для IL-10 в группе трансплантации АМККМ

Сывороточный уровень IL-10, определенный до проведения ЧКВ и трансплантации АМККМ, является прогностически важным показателем неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда.

3.6. Математический анализ прогностической значимости ангиогенных факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов

Проведен математический анализ прогностической значимости исследуемых АФР (HGF, VEGF, FGF, IGF1, TGF β), про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) в отношении отдаленной выживаемости пациентов. В анализе использовались концентрации факторов роста и цитокинов, определенные до ЧКВ. Из них выделены самые информативные в отношении отдаленного прогноза пациентов после ОИМ. Минимальная вероятность ошибки наблюдалась при комбинации VEGF и FGF и составляла 25 %, а добавление к ним остальных АФР и цитокинов приводило к увеличению ошибки (рисунок 17).

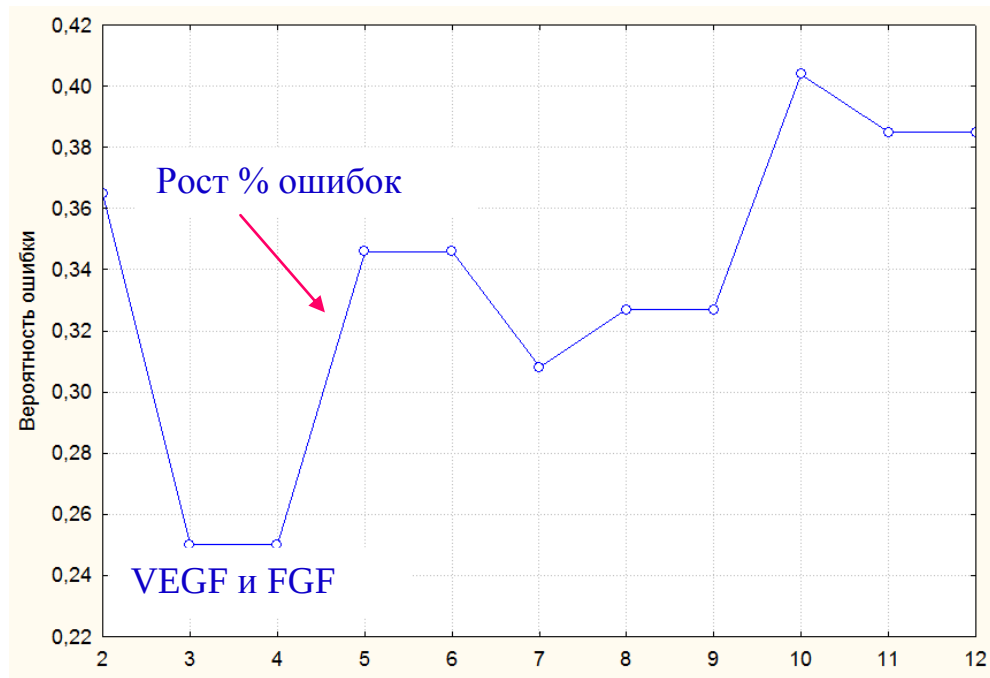


Рис. 17 – Результаты математического анализа с помощью алгоритмов Add и Del прогностической значимости ангиогенных факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов

Исходя из проведенного анализа можно сделать вывод, что VEGF и FGF, определенные до ЧКВ, являются наиболее информативными в прогнозировании отдаленной выживаемости пациентов после ОИМ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболевания системы кровообращения в РФ являются причиной смерти в 56,9 % случаев, на территории Сибирского федерального округа – в 50,5 % [51]. В настоящее время основными задачами лечения ОИМ является борьба за сохранение жизнеспособного миокарда и, соответственно, профилактика развития осложнений данного заболевания. Своевременная адекватная реперфузия ИСКА, проведение первичного ЧКВ и раннее назначение комплексной лекарственной терапии признаны мировым кардиологическим сообществом приоритетными подходами в лечении ОИМ [34, 114].

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении ОИМ из-за широкого внедрения своевременной тромболитической терапии и проведения раннего ЧКВ. Тем не менее, признано, что современные стратегии реперфузии уже исчерпали свои возможности по ограничению зоны некроза миокарда.

Как известно, вслед за длительной ишемией миокарда в условиях постоянно сниженного коронарного кровотока развивается адаптивная реакция в виде гипоконтрактильности кардиомиоцитов в зоне ишемии, так называемая «гибернация» миокарда. При этом тканевая перфузия достаточна для поддержания существования кардиомиоцитов (в том числе ионных токов), но недостаточна для их нормальной сократимости. Если коронарный кровоток не возрастает, в зоне ишемии постепенно расходуется связанный с миоглобином и физически растворенный кислород, прекращаются окислительно-восстановительные реакции, и гибернация миокарда неизбежно заканчивается некрозом [216].

При этом успешная реканализация способна ограничить размер зоны инфаркта миокарда, но не является залогом полного восстановления жизнеспособности миокарда. Некроз кардиомиоцитов, артериол и капилляров в зоне повреждения необратим и неизбежно заканчивается образованием рубцовой ткани. Последующее ремоделирование левого желудочка приводит к прогрессирующей его

дилатации и нарушению геометрии, что является морфологическим субстратом для развития различных осложнений, в том числе ХСН [9, 43, 216].

Как известно, важным этапом регенерации зоны ИМ является не только реваскуляризация очага некроза, но и активация клеточной и внутриклеточной форм регенерации кардиомиоцитов. Ведь даже в зоне рубца при гистологическом исследовании обнаруживаются единичные гипертрофированные мышечные волокна, небольшие островки мышечных волокон и стромы вокруг сосудов, что свидетельствует о резервных возможностях миокарда [189].

Фундаментальной основой современной клеточной терапии в кардиологии стало открытие миграции стволовых клеток реципиента из костного мозга в сердце донора с последующей их дифференцировкой в кардиомиоциты (так называемый «химеризм») [94]. В дальнейшем появилась гипотеза о возможности миграции низкодифференцированных клеток-предшественников из костного мозга в миокард под влиянием специфических медиаторов, которые продуцируются в процессе постинфарктного асептического воспаления. В экспериментальных моделях ОИМ продемонстрирована способность стволовых клеток дифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки, либо сливаться с существующими кардиомиоцитами, способствуя постинфарктной регенерации [76, 89, 122, 133, 157, 184].

Есть и вторая гипотеза регенерации миокарда – за счет собственных стволовых клеток, сохранившихся с эмбриогенеза и не прошедшие все стадии дифференцировки, которые ответственны за обновление кардиомиоцитов в течение всей жизни, однако в естественных условиях активность этого процесса очень низка [160].

Предпринимались многочисленные попытки переноса опыта экспериментальных работ в клинику. Однако результаты клинических исследований клеточной терапии при ОИМ показали весьма скромные результаты как в отношении восстановления функции поврежденного миокарда, так и по отдаленным клиническим исходам [111, 143, 146, 147, 165, 174, 212].

Следует также отметить, что основной конечной точкой во многих исследованиях была динамика ФВ ЛЖ. Действительно, ФВ ЛЖ является наиболее прогностически важным показателем функционального состояния ССС после перенесенного ИМ и ее снижение на каждые 5 % в диапазоне значений от 40 до 20 % сопряжено с возрастанием риска аритмической смерти на 19 % [34].

Согласно результатам первых метаанализов исследований по данной тематике, трансплантация при ОИМ аутологичных ККМ различных фенотипов приводила к незначительному увеличению ФВ ЛЖ (в среднем лишь на 3–4 %), уменьшению КСО на 8–9 мл, КДО на 5–6 мл и зоны ИМ на 3,5–4%. Авторы отмечали, что позитивное влияние на структурные и функциональные показатели ЛЖ сохранялось, как правило, в течение 6–24 месяцев после терапии [71, 145, 165]. Такое улучшение ФВ ЛЖ аналогично эффектам стандартной стратегии. Так, по результатам краткосрочных и долгосрочных наблюдений пациентов с ОИМ, которым проводилось лечение только с помощью тромболитической терапии и ЧКВ, регистрировался рост ФВ ЛЖ на 3,26 % и 3,91 % соответственно [117].

В других исследованиях с использованием клеточной терапии (ASTAMI, Bonami, REGENT, TIME, LATE-TIME, SWISS-AMI) было продемонстрировано отсутствие влияния интракоронарного введения аутологичных стволовых клеток (в основном АМККМ) на ФВ ЛЖ [143, 146, 147, 212].

В представленной нами работе было установлено, что только трансплантации аутологичных CD133+ клеток костного мозга оказывает положительное влияние на структурные показатели сердца после ОИМ по данным эхокардиографического исследования. В группе трансплантации CD133+ ККМ наблюдались достоверно меньшие размеры ЛЖ (КСО и КДО), а также индекс массы миокарда левого желудочка и объем левого предсердия через $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения. Влияние на другие структурные и функциональные эхокардиографические параметры сердца не доказано.

В то же время клеточная терапия аутологичными моноклеарными клетками костного мозга при ОИМ не оказала значимого влияния ни на линейные и объемные эхокардиографические параметры сердца, ни на показатели насосной, локальной и

глобальной сократительной функции сердца, а также параметры диастолической функции.

Следует также отметить, что влияние на клиническое течение заболевания и отдаленный прогноз пациентов, несомненно, является не менее значимым показателем эффективности клеточной терапии. Первые клинические испытания продемонстрировали, что клеточная кардиомиопластика ассоциировалась с уменьшением общей летальности и более благоприятным течением заболевания, как правило, в течение 6 мес после ОИМ, в единичных работах и в отдаленный период наблюдения [71, 138, 139, 144, 148, 149].

В нашем исследовании положительные эффекты клеточной терапии аутологичными CD 133+ клетками костного мозга у больных острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST подтвердились и при оценке клинических конечных точек. Среди больных группы трансплантации аутологичных CD 133+ клеток костного мозга не наблюдались ПИМ, реже диагностировалась нестабильная стенокардия, клинически выраженная ХСН. В отношении развития комбинированных конечных точек достоверно лучшие результаты получены в группе трансплантации CD 133+ ККМ. Отдаленная общая и сердечно-сосудистая летальность были несколько ниже по сравнению с данными показателями в контрольной группе, однако статистически значимых различий между группами не выявлено, что, вероятно, было обусловлено малым количеством пациентов, включенных в данный блок исследования.

Трансплантация аутологичных моноклеарных клеток костного мозга, напротив, не доказала возможности улучшения клинического течения заболевания. Так, среди пациентов, подвергшихся данному вмешательству, наблюдалась статистически значимая более высокая общая летальность (36 % против 12 %) и большая частота смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания (29 % против 6 %). Здесь важно отметить, что результаты наблюдения за этими больными в течение 3, 6, 12 мес после ОИМ не демонстрировали различий между группами на тот момент времени [10, 25, 27].

Немаловажным аспектом исследования для нас была оценка отдаленной безопасности трансплантации аутологичных клеток костного мозга. Выбирая критерии безопасности процедуры, был проведен анализ опубликованных доклинических и клинических исследований по данной тематике. Некоторые зарубежные авторы считали, что необходимо быть осторожными при использовании клеточной терапии [78, 86, 148, 253]. Bartunek J. и соавторы было установлено, что интракоронарное введение CD133 + ККМ было связано с увеличением числа случаев коронарных событий (рестенозов и реокклюзии в стенте) в течение 4 месяцев наблюдения. Учитывая, что в исследование было включено всего 35 пациентов, признано, что требовалось подтверждение связи данных побочных эффектов с трансплантацией исследуемой субпопуляции клеток [148]. Кроме того, в ранее проведенных экспериментальных работах было показано, что трансплантация прогенераторных клеток становилась субстратом для электрической нестабильности, приводящей к развитию жизнеугрожающих аритмий [78, 86]. Также описаны случаи кальцификации миокарда после интрамиокардиальной инъекции крысам неселективных неотобранных клеток костного мозга при ОИМ [253].

В представленном нами исследовании по данным эхокардиографии мы не обнаружили случаев кальцификации миокарда, формирования интрамиокардиальных опухолей. Кроме того, статистически достоверных различий между группами по частоте рестенозов стентов не выявлено, что является еще одним критерием безопасности клеточной терапии. За истекший период наблюдения частота развития НРС, диагностики новых онкологических заболеваний во всех группах достоверно не различалась. Жизнеугрожающие аритмии в группах трансплантации АМККМ и CD133+ ККМ не были зарегистрированы (по данным медицинской документации).

Безусловно, настораживает более высокая частота смертей от всех причин, в том числе вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в группе трансплантации АМККМ по сравнению с группой контроля. Возраст пациента, распространенность и выраженность коронарного атеросклероза, сопутствующие заболевания, любые факторы сердечно-сосудистого риска и то лечение, которое пациент получал в

течение всего периода наблюдения, оказывают влияние на эффективность клеточной терапии и на прогноз жизни больного [198]. Хотя в нашем исследовании по основным клинико-анамнестическим характеристикам больных на момент рандомизации группы статистически были сопоставимы, проведен дополнительный индивидуальный анализ течения заболевания и коморбидности пациентов для выявления факторов, определяющих недостаточную эффективность клеточной терапии АМККМ в данной группе. Мы считаем, что причиной высокой частоты смертельных исходов среди пациентов 1-й группы была исходно более тяжелая коронарная недостаточность, большая площадь поражения левого желудочка при ОИМ, о чем свидетельствуют данные изучения перфузии миокарда. Сравнительный анализ клинико-инструментальных данных пациентов группы трансплантации АМККМ в зависимости от исхода болезни выявил, что среди умерших пациентов преходящий дефект перфузии, определенный при помощи нагрузочной сцинтиграфии миокарда с таллием 199, был достоверно больше ($5,1 \pm 4,2$ против $14,8 \pm 9,2$, $p=0,014$) [25]. Кроме того, усугубляло течение постинфарктного периода наличие тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет был диагностирован у 6 пациентов из 9 умерших, заболевания легких – у 5 из 9 умерших, хроническая болезнь почек – у 4 из 9).

В то же время следует заметить, что в целом наши результаты соответствуют данным, полученным другими авторами. Они показывают, что от 17 до 40% больных после перенесенного ОИМ погибают в течение 5 лет [13, 14, 31, 117].

Таким образом, основываясь на полученные отдаленные клинико-инструментальные результаты, мы можем говорить о клинической безопасности трансплантации только аутологичных CD133+ клеток костного мозга в отдаленные сроки после ОИМ.

Результаты исследований последнего десятилетия демонстрируют редкое в реальной поликлинической практике назначение и прием необходимых лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз заболевания и жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе после ОИМ [14, 29]. В связи с этим проведен анализ базисного лечения ИБС. Статистически достоверных

различий по медикаментозной терапии и комплаентности к ней среди пациентов группы трансплантации CD 133+ ККМ и контрольной группы не выявлено, тогда как в группе трансплантации АМККМ среди пациентов, прошедших контрольное обследование, наблюдалась меньшая приверженность к рекомендованной при выписке медикаментозной терапии. Согласно результатам теста Мориски–Грина, некомплаентных к назначенной медикаментозной терапии было достоверно меньше в 1-й группе (8 % против 28 %, $p=0,045$), что могло способствовать менее благоприятному течению заболевания. Однако информации о приверженности к терапии при жизни среди умерших пациентов нет. Не исключено, что и в этой когорте пациентов также была низкая комплаентность.

Важно отметить, что наблюдалась сопоставимость всех групп по количеству проведенных кардиохирургических и интервенционных вмешательств в течение всего периода наблюдения. Таким образом, исключено влияние данных факторов на выявленные межгрупповые различия в течение заболевания.

Безусловно, в группе трансплантации АМККМ мы закономерно ожидали более низкую как отдаленную летальность, так и частоту развития других конечных точек. Множество факторов способно повлиять на регенеративный потенциал клеточной терапии: собственно фенотипический состав клеточной фракции, используемый для трансплантации, а также факторы, касающиеся состояния организмы пациента.

Важно понимать, что в составе выделенной моноклеарной фракции костного мозга были не только плюрепотентные клетки-предшественники (гемопозитические и мезенхимальные стволовые клетки), но и зрелые клетки крови, такие как макрофаги (M1 и M2 фенотипы), моноциты и лимфоциты (рисунок 18). При этом активация макрофагов, введенных в зону ишемии, под воздействием микроокружения (цитокинов, различных иммунных комплексов, апоптотических клеток, стадии воспалительного ответа и др.) могла происходить по классическому пути (с образованием M1 – провоспалительного фенотипа), либо по альтернативному (M2 – противовоспалительного, иммуномодуляторного и ремоделирующего фенотипа) [141, 177, 178, 211]. Таким образом, введение в

зону ишемии перечисленных зрелых клеток крови могло как спровоцировать усиление асептического воспаления и развитие неблагоприятного ремоделирования сердца, так и стимулировать процессы неоангиогенеза и регенерации ткани. Вполне возможно, такой разнообразный состав введенной клеточной фракции стал одной из ведущих причин недостаточной клинической эффективности клеточной терапии в нашей работе и в других исследованиях ЛЖ [146, 147, 212].

Фракция CD 133+ клеток костного мозга, была получена из взвеси АМККМ и максимально была очищена от зрелых клеток крови и содержала только эндотелиальные и гемопоэтические клетки – предшественники (рисунок 19). В экспериментальных исследованиях было показано, что эндотелиальные клетки-предшественники обладают высоким пролиферативным потенциалом, под воздействием ангиогенных ростовых факторов и цитокинов они способны мигрировать в зону повреждения, дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и участвовать в постнатальном васкулогенезе. Такая неоваскуляризация и сосудистая перестройка является одним из этапов регенетации тканей и органов [91, 152].

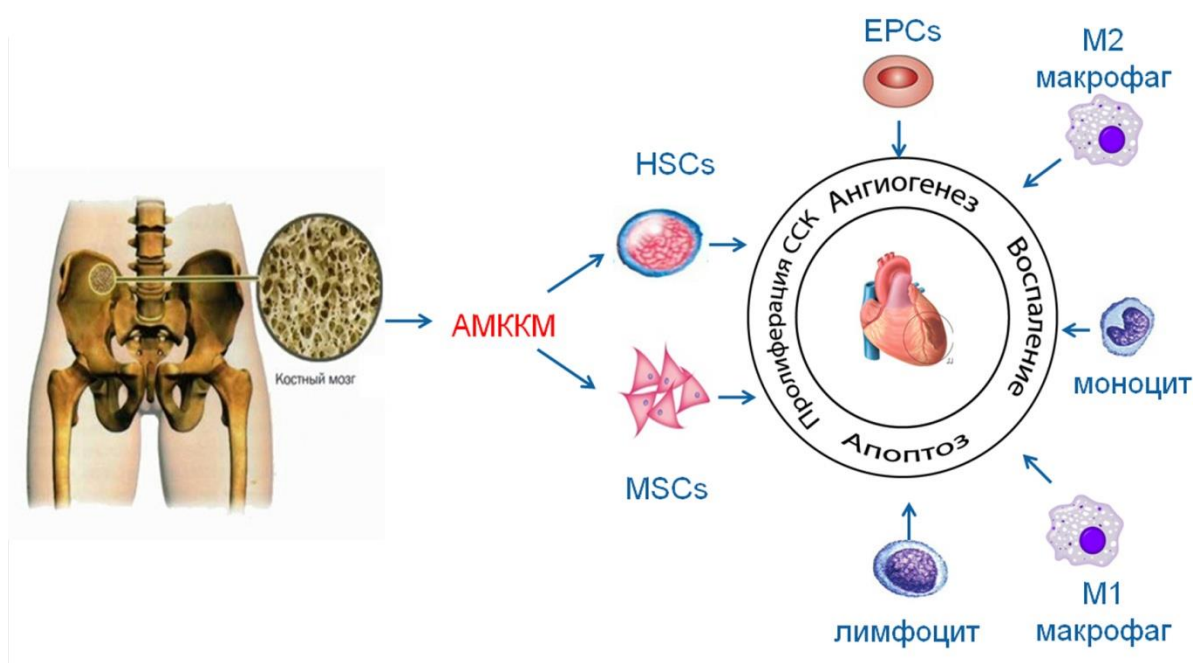


Рисунок 18 – Клеточный состав мононуклеарной фракции костного мозга

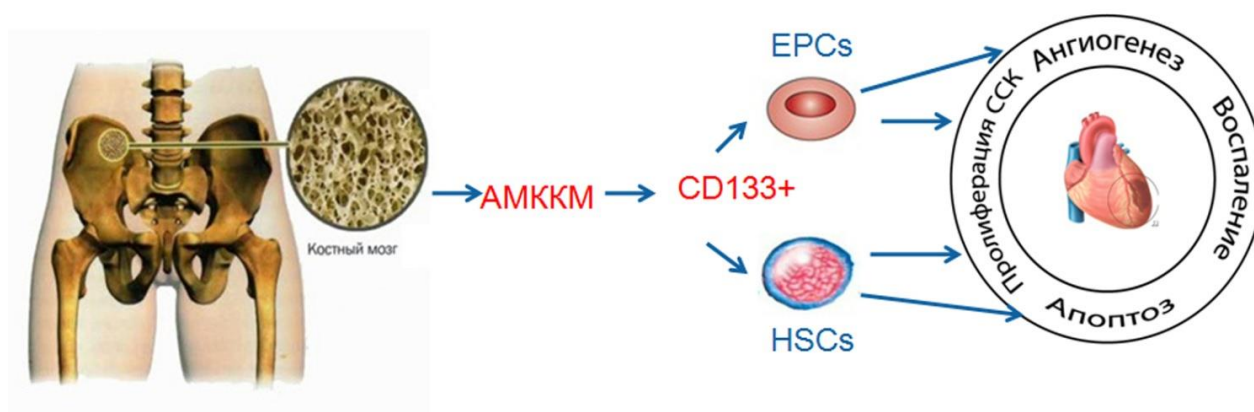


Рисунок 19 – Клеточный состав фракции CD 133+ клеток костного мозга

Таким образом, именно очищенный клеточный состав мог стать значимым фактором большей клинической эффективности трансплантации CD 133+ клеток костного мозга.

Зарубежные исследователи активно обсуждают возможные причины недостаточной эффективности клеточной терапии при ОИМ, среди которых основными признаны малая доза вводимых клеток, неоптимальные сроки проведения трансплантации, возраст пациентов, исходно сохранная функция ЛЖ [151, 170, 198].

Согласно метаанализу исследований по данной тематике, опубликованному 2012 году, наилучшие долгосрочные клинические результаты получены при трансплантации АМККМ в сроки до 7 суток, в количестве более 10^8 и у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ [170]. Руководствуясь результатами этого метаанализа, можно сказать, что в нашем исследовании вводилось близкое к оптимальному количество АМККМ $((0,93 \pm 0,43) \times 10^8)$ с исходной жизнеспособностью более 90 %. Введенные дозы клеток (АМККМ) были максимальными, которые можно было получить при односторонней пункции передневерхней ости крыла подвздошной кости под местной анестезией. Но важно отметить, что популяция CD34+ клеток-предшественниц составляла только 1–2 % всех АМККМ.

В исследовании Stamm С. и соавторов также было показано, что клеточная терапия более эффективна у больных с ФВ ниже 35 % [151]. В нашем исследовании трансплантация АМККМ и CD 133+ КМ проводилась пациентам с сохранной фракцией выброса левого желудочка ($49,3 \pm 10,2$ % и $52,5 \pm 13,1$ % в первой и в третьей группах соответственно), что могло стать причиной отсутствия значимого прироста ФВ ЛЖ после клеточной терапии.

Мы проводили трансплантацию АМККМ в более поздние сроки (в среднем на 20 ± 10 -е сутки ОИМ). При дополнительном анализе установлено, что среди пациентов, которым проводилась трансплантация после 20-х суток ОИМ, чаще развивалась клинически значимая ХСН II ФК и более в отдаленный период наблюдения, $p=0,01$.

До сих пор нет единого мнения о наиболее оптимальных сроках для проведения клеточной терапии при ОИМ. Так, в исследовании SWISS-AMI при интракоронарном введении АМККМ в сроки от 5 до 7 дней либо от 3 до 4 недель после ОИМ не выявлено улучшения функции ЛЖ у больных по данным 4-месячного наблюдения [147].

В зарубежных исследованиях доказано, что с увеличением возраста возникает нарушение функции клеток-предшественников у пожилых пациентов с ИБС. Многочисленные наблюдения продемонстрировали отрицательные корреляционные связи между стажем заболевания сердца и регенерационной способностью аутологичных клеток костного мозга [79, 87, 188]. В нашем исследовании достоверных различий по возрасту между исследуемыми группами не получено.

Важно отметить, что согласно мнению экспертов Европейского общества кардиологов одной из ведущих проблем клеточной терапии при ОИМ остается относительно низкая возможность удержания клеток в зоне ИМ [198]. В рамках нашего исследования ранее было установлено, что только 3,2% АМККМ, меченных радионуклидом присутствовали в миокарде через 24 ч после интракоронарного введения [28], что соответствует данным и других исследователей [133]. Кроме того, такие факторы микроокружения, как гипоксия, воспаление, окислительный стресс, фиброз, отсутствие опорных клеток, стимулируют апоптоз

или некроз трансплантированных клеток, также определяют направление дифференцировки прогенераторных клеток [198]. Возможно, и в этом была причина недостаточной клинической эффективности трансплантации АМККМ в представленном исследовании. Повторное интракоронарное введение АМККМ, подготовка клеток с помощью методов генной инженерии для избыточной экспрессии генов выживания или проангиогенных факторов может значительно увеличить эффективность клеточной терапии в отношении улучшения течения ИБС и профилактики ХСН [198, 199].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах действия трансплантируемых клеток в организме человека при ОИМ. Подвергается сомнению способность клеток костного мозга различных фенотипов дифференцироваться в кардиомиоциты [83, 198]. В качестве механизмов клеточной терапии описывают стимуляцию ангиогенеза [96, 198], реализацию паракринных эффектов [198] или модуляцию иммунного ответа [76, 238].

Репарация в зоне некроза носит стадийный характер, и основополагающую роль в индукции и регуляции данных процессов играют цитокины, различные факторы роста [76].

Одной из основных задач нашего исследования было изучение взаимосвязей между сывороточными уровнями факторов роста, провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, определенными в разные сроки ОИМ (до и после ЧКВ и трансплантации), и долгосрочными клиническими результатами.

При межгрупповом и внутrigрупповом анализе изменений концентрации в крови исследуемых цитокинов было установлено, что трансплантация АМККМ снижает концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β на 2-е сутки, TNF- α и IL-8 на 5-е сутки после вмешательства), а также сывороточные уровни противовоспалительного цитокина IL-4 на 2-е и 5-е сутки после ЧКВ и трансплантации.

Ранее опубликованные исследования показали, что при ОИМ происходит активация макрофагов и Т-лимфоцитов, при этом развивается неспецифическое воспаление в зоне ишемического повреждения миокарда. Это приводит к резкому

увеличению синтеза провоспалительных цитокинов. Существует две фазы высвобождения провоспалительных медиаторов в ответ на ишемическое повреждение миокарда [23, 112]. IL-1 β и TNF- α считаются наиболее важными медиаторами первой волны, которые запускают второй этап цитокиновой стимуляции (высвобождение IL-6, IL-8). В противовес действию провоспалительных цитокинов вырабатываются ИЛ-4 и ИЛ-10, которые обладают противовоспалительными свойствами. Таким образом, формируется иммунный ответ при ОИМ, который носит стадийный характер [23, 123, 191, 234]. В связи с этим установленные по результатам нашего исследования в обеих группах положительные корреляционные связи между противовоспалительными цитокинами, а также обратные корреляции между противовоспалительным ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами являются закономерными.

Известно, что TNF- α вырабатывается вскоре после ишемического повреждения миокарда. Этот цитокин влияет на выживаемость кардиомиоцитов, а также индуцирует их апоптоз, вызывая выработку в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, оксида азота [62]. TNF- α опосредует воспалительный ответ, и способствует синтезу других провоспалительных цитокинов [112, 120].

В экспериментальных моделях ОИМ было показано, что повышение TNF- α в зоне повреждения способствует дилатации сердца и развитию сердечной недостаточности, способствуя ремоделированию интерстициального коллагена [120], а также увеличивает число разрывов миокарда посредством развития активного местного воспалительного ответа, апоптоза, деградации матрикса и коллагена, повышения активации ММП [223]. Ранее проведенные клинические исследования показали прямую корреляцию между уровнем TNF- α и высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [47, 108, 156].

Таким образом, выявленные положительные корреляционные связи TNF- α с развитием различных конечных точек (ПИМ, нестабильной стенокардии, ХСН $\geq$ IА стадии, ХСН $\geq$ II Ф.К.) в обеих группах свидетельствует о неблагоприятном влиянии относительно высоких сывороточных концентраций данного провоспалительного

цитокина на клиническое постинфарктного периода. Однако наше исследование показало снижение уровня TNF- α со 2-х суток после трансплантации АМККМ. Можно предположить, что при введении фракции АМККМ (в том числе, клеток воспаления – макрофагов, лимфоцитов) в организме компенсаторно происходило изменение иммунного ответа в виде угнетения выработки провоспалительных цитокинов и активации противовоспалительных цитокинов.

Согласно данным, полученным из литературных источников, ИЛ- 8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывает «хоуминг» нейтрофилов в некротизированный очаг воспаления, а также в поврежденные атеросклеротические бляшки, что говорит о его важной роли в развитии воспалительного ответа при ОИМ. Согласно данным опубликованных исследований, максимальное повышение ИЛ-6 и ИЛ-8 наблюдалось у пациентов с кардиогенным шоком, тогда как в плазме здоровых добровольцев и у пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA уровень данных цитокинов не был повышен [52, 137]. Установлено, что повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-8 положительно коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [16, 23].

В представленном исследовании в группе контроля (группа 2) наблюдалась статистически значимая прямая корреляционная связь между высокой концентрацией ИЛ-8 на 5-е сутки заболевания и развитием нестабильной стенокардии в отдаленные сроки после первичного ОИМ, что также свидетельствует о неблагоприятном влиянии высоких сывороточных концентраций ИЛ-8 при ОИМ на последующее течение ИБС.

Таким образом, трансплантация АМККМ способствует уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов и соответственно, уменьшает их отрицательное влияние на процессы ремоделирования сердца после перенесенного ИМ и течение постинфарктного периода.

Согласно литературным данным, повышенный синтез провоспалительных цитокинов индуцируют секрецию ингибиторов воспаления, так называемых противовоспалительных цитокинов, таких как TGF- β , ИЛ-10, ИЛ-4 [62, 123]. Их действие, в свою очередь, направлено на снижение синтеза провоспалительных

интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а и др.), ингибирование матриксных металлопротеиназ, подавление гиперкоагуляции [26, 195, 224, 236].

Согласно результатам оценки динамики концентраций IL-10 установлено, что после трансплантации АМККМ наблюдалось увеличение его концентрации, однако без достоверных различий между группами. Данный маркер, безусловно, отражает выраженность воспалительного ответа до инвазивного вмешательства, прирост его концентраций носит компенсаторный характер в ответ на избыточную выработку провоспалительных цитокинов. Действие IL-10 направлено на снижение их синтеза. IL-10 тормозит экспрессию тканевого фактора, вызывая гипокоагуляцию и усиление секреции активатора плазминогена [31, 195, 224].

В нашем исследовании по данным логистического регрессионного анализа в группе трансплантации АМККМ в качестве предиктора смерти в течение $7,70 \pm 0,42$ года после ОИМ выступил низкий сывороточный уровень IL-10, определенный до трансплантации. Установлены обратные корреляции между приростом концентрации данного цитокина ко 2-м и 5-м суткам после трансплантации АМККМ и развитием ХСН и сердечно-сосудистой смерти. Таким образом, также продемонстрировано стабилизирующее действие IL-10 на течение ИБС.

В отдельных исследованиях было установлено, что при неблагоприятном течении ОИМ длительно сохраняется повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α и др.) и сниженная секреция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) [30,195].

Таким образом, выявленное снижение концентрации IL-4 на 2-е и 5-е сутки после трансплантации АМККМ, безусловно, оказало влияние на иммунный ответ при ОИМ у этих пациентов.

Вероятно, предотвращение неблагоприятного постинфарктного ремоделирования ЛЖ может быть достигнуто путем своевременного и разумного применения противовоспалительных, антицитокиновых или антиапоптозных стратегий [70,112].

Однако вопрос о целесообразности коррекции иммунного ответа при ОИМ до сих пор остается открытым. Нельзя забывать, воспалительный ответ является

абсолютно необходимым этапом естественного процесса заживления, и чрезмерное влияние на него может оказать и неблагоприятный эффект [112].

В последние десятилетия в экспериментальных работах при моделировании ИМ у животных и в клинических исследованиях уделяется большое внимание вопросу восстановления перфузии миокарда за счет ангиогенеза. Согласно результатам экспериментальных испытаний, основополагающую роль в индукции и регуляции регенерации зоны инфаркта играют различные факторы роста, действие которых направлено, прежде всего, на стимуляцию ангиогенеза.

Как известно, ангиогенез представляет собой многоступенчатый процесс образования новых капилляров от посткапиллярных венул, который строго регулируется ангиогенными факторами роста (АФР), такими как HGF [126, 131], IGF [95, 103], FGF [64, 93, 129], и VEGF [119, 256].

Активно изучаются возможности терапии АФР в стимуляции развития коллатералей в ишемизированных тканях в моделях прогрессивной окклюзии коронарной артерии и инфаркта миокарда [40, 90, 225, 256]. В эксперименте на животных моделях ОИМ было показано, что АФР способны уменьшить размер инфаркта и увеличить фракцию выброса левого желудочка [40, 64, 225, 256].

В настоящем исследовании на основании математического анализа прогностической значимости исследуемых АФР про- и противовоспалительных цитокинов мы пришли к выводу, что уровни VEGF и FGF, определяемые до ЧКВ, являются наиболее информативными для прогнозирования долгосрочной выживаемости пациентов после инфаркта миокарда.

Так, низкие сывороточные уровни VEGF у пациентов с ОИМ были связаны с возникновением повторного инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Это означает, что сывороточные уровни стимулятора ангиогенеза – VEGF до трансплантации, вероятно, повлияли на клиническую эффективность процедуры по результатам долгосрочного наблюдения. Согласно результатам ранее опубликованных экспериментальных исследований VEGF оказывает митогенный эффект на клетки эндотелия, доказано его стимулирующее влияние на пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников [121], а

также мощные NO-зависимые сосудорасширяющие и миопротекторные свойства [256].

Вызывает интерес тот факт, что мы обнаружили прямую корреляцию между концентрацией в крови FGF до ЧКВ и развитием повторного ИМ в отдаленный период наблюдения как в группе трансплантации АМККМ, так и в группе контроля, а также с диагностикой нестабильной стенокардии в группе контроля. Кроме того, как в группе трансплантации, так и в группе контроля наблюдались положительные корреляционные связи между провоспалительными цитокинами и FGF, определенным до инвазивных вмешательств.

Мы предполагаем, что повышенные уровни FGF в сыворотке крови приводят к чрезмерной пролиферации фибробластов в атеросклеротических бляшках и в миокарде, что способствует усугублению ИБС и негативному постинфарктному ремоделированию сердца. Мы установили, что более высокий уровень FGF до ЧКВ ($\geq 17,2$ пг/мл) ассоциировался с неблагоприятным отдаленным прогнозом – развитием повторных ИМ как в контрольной, так и в группе трансплантации АМККМ.

Наши результаты согласуются с данными ряда экспериментальных работ, где было доказано, что усиленная продукция профиброгенных факторов, так называемое «перепроизводство» таких цитокинов, как TGF- β , FGF, PDGF, приводит к гиперпролиферации фибробластов, повышенному синтезу коллагена и, как следствие, к последующему фиброзу тканей [93, 142, 171].

Мы предполагали, что трансплантация АМККМ может изменить сывороточные уровни факторов роста, тем самым способствуя васкулогенезу. Тем не менее, при изучении динамики сывороточных концентраций АФР, такого воздействия не установлено. Вероятнее всего, исходные уровни АФР оказали влияние на эффективность терапии АМККМ.

В заключение важно отметить, что трансплантация АМККМ оказывает влияние на иммунный ответ при остром первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, уменьшая содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL8) и противовоспалительного цитокина IL-4, однако данные изменения не

способны улучшить отдаленную выживаемость пациентов в течение $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения.

Выявлены независимые корреляционные взаимосвязи между высоким сывороточным уровнем фактора роста фибробластов и низкими концентрациями сосудистого эндотелиального факторов роста до проведения ЧКВ и трансплантации АМККМ и неблагоприятным течением ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после ОИМ (развитием повторных инфарктов миокарда, эпизодов нестабильной стенокардии).

Несомненно, вопрос о возможности широкого клинического применения клеточных технологий в кардиологии по-прежнему остается спорным. Однако, на наш взгляд, проведение крупных многоцентровых рандомизированных исследований в области клеточной терапии остается перспективным направлением современной кардиологии.

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация аутологичных моноклеарных клеток костного мозга не доказала своей эффективности, так как среди пациентов, подвергшихся данному вмешательству, наблюдалась более высокая общая летальность (36 % против 12 %) и большая частота смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания (29 % против 6 %).

2. Клеточная терапия аутологичными CD 133+ клетками костного мозга у больных острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST оказалась безопасной и эффективной, так как у больных после этой процедуры не наблюдались повторные инфаркты миокарда, реже диагностировалась нестабильная стенокардия, клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность, и не установлено ее отрицательного влияния на отдаленную выживаемость пациентов.

3. Трансплантации аутологичных CD133+ клеток костного мозга оказывает положительное влияние на структурно-функциональные показатели сердца после ОИМ, в виде стабилизации конечного систолического объема и уменьшения конечного диастолического объема левого желудочка (на 10 ± 2 мл) по результатам эхокардиографических исследований исходно и через $7,70 \pm 0,42$ года наблюдения.

4. Трансплантация аутологичных моноклеарных клеток костного мозга оказывает влияние на цитокиновый ответ при ОИМ в виде снижения уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β , IL-8) в периферической крови после реваскуляризации миокарда, однако не изменяет сывороточные уровни ангиогенных факторов роста на 2-е, 5-е, 12-е сутки после инвазивных процедур при ОИМ.

5. Сывороточные концентрации фактора роста фибробластов (более 17,21 пг/мл), сосудистого эндотелиального факторов роста, интерлейкина-10 (менее 3,16 пмоль/мл), определенные до проведения чрескожного коронарного вмешательства и трансплантации АМККМ, являются прогностически важными показателями неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано включение иммуноферментного определения интерлейкина-10, фактора роста фибробластов и сосудистого эндотелиального факторов роста в создание новых лабораторных мультимаркерных панелей для прогнозирования неблагоприятного течения ИБС у больных, перенесших ОИМ.

2. Для продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии для трансплантации рекомендованы CD 133+ клетки костного мозга в связи с доказанной безопасностью и клинической эффективностью данной процедуры.

3. В рамках клинических исследований не рекомендовано использовать моноклеарную фракцию клеток костного мозга для трансплантации больным при ОИМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АМККМ – аутологичные моноклеарные клетки костного мозга
- АФР – ангиогенные факторы роста
- ГЛЖ – гипертрофию левого желудочка
- ДПЖ – диаметр правого желудочка
- ИАПФ – ингибиторы ангиотен-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИОТ – индекс относительной толщины
- ИСКА – инфарктсвязанная коронарная артерия
- КДР – конечный диастолический размер
- КДО – конечный диастолический объем
- ККМ – клетки костного мозга
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МККМ – моноклеарные клетки костного мозга
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МФР – модифицируемые факторы риска
- НРС – нарушения ритма сердца
- НС – нестабильная стенокардия
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОКС – острый коронарный синдром
ОФЭКТ – эмиссионной компьютерной томографии
ПЖ – правый желудочек
ПИМ – повторный инфаркт миокарда
ПЗРЛП – переднезадний размер левого предсердия
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТФН – толерантность к физической нагрузке
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
FGF – фактор роста фибробластов
HGF – фактор роста гепатоцитов
IGF – инсулиноподобный фактор роста
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
TDI – импульсно-волновая тканевая доплерография
TGF β – трансформирующий фактор роста β
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность воспалительного ответа у пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и острого ишемического повреждения мозга / Н.П. Митьковская, Д.С. Герасименко, Е.В. Ходосовская, Л.В. Картун // Медицинский журнал. – 2008. – Т. 25, № 3. – С. 100–102.
2. Алехин, М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 1. Тканевой доплер, принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа / М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 115–125.
3. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 72–77.
4. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48–56.
5. Аутологичные моноклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при остром инфаркте миокарда / Р.С. Карпов, С.В. Попов, В.А. Марков и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. – № 4. – С. 239–243.
6. Беленков, Ю.Н. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии / Ю.Н. Беленков, Э.Т. Агманова // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 58–65.
7. Беленков, Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 64, № 2. – С. 63–68.
8. Белов, Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 469–472.
9. Влияние периндоприла на уровень фактора некроза опухоли- α и матриксной металлопротеиназы-9 периферической крови в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта и инфаркта миокарда / Е.В. Константинова, М.Х. Шурдумова, И.И. Еремин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, S23. – С. 15–20.
10. Влияние цитокинов и аутологичных моноклеарных клеток костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда / В.В.

- Рябов, Т.Е. Суслова, Ю.С. Попонина и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 22–25.
11. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное remodelирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
 12. Возможности ранней хирургической коррекции постинфарктного remodelирования сердца / Н.Б. Ляпкина, В.Н. Ардашев, А.А. Михеев и др. // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 4. – С. 90–92.
 13. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т. 25, № 2–1. – С. 44–48.
 14. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на популяционном уровне / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 125–130.
 15. Гендерные различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (данные когортного исследования репрезентативной выборки Нижегородской области 1998-2002 гг.) / И.В. Фомин, Ю.В. Бадин, И.С. Егорова, Е.В. Щербинина // Проблемы женского здоровья. – 2006. – № 1. – С. 37–40.
 16. Гитель, Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 10–15.
 17. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю.А. Данилова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
 18. Даниелян, М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.О. Даниелян. – Москва, 2001. – 27 с.
 19. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
 20. Динамика этиологических причин формирования ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области за 9 лет наблюдения (1998-2007) / Е.В. Щербинина, Ю.В. Бадин, А.Р. Вайсберг и др. // Сердечная недостаточность : материалы всерос. конф. – Москва, 2007. – С. 38.

21. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2015 год [Электронный ресурс] / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/doklad-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-i-organizatsii-zdravoohraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-sub-ektov-rossiyskoy-federatsii-za-2015-god>.
22. Земсков, А.М. Клиническая иммунология : учебник для вузов / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов ; под ред. А.М. Земскова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 426 с.
23. Зорин, Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда / Н.А. Зорин, В.М. Подхомутников, М.Ю. Янкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 36–37.
24. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М.А. Арипов, И.В. Бережинский, А.А. Иващенко и др. ; под ред. Л.А. Бокерия. – Москва, 2002. – 152 с.
25. Кардиомиопластика с помощью аутологичных и моноклеарных клеток костного мозга у больных острым инфарктом миокарда / В.В. Рябов, Т.Е. Суслова, А.Л. Крылов и др. // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 8. – С. 47–52.
26. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 550 с.
27. Клеточная кардиомиопластика в лечении инфаркта миокарда / В.В. Рябов, Т.Е. Суслова, В.А. Марков, С.В. Попов // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 91–103.
28. Клеточная трансплантация в лечении и профилактике сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда / Л.Н. Маслов, В.В. Рябов, Р.С. Карпов, С.И. Сазонова // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 5. – С. 58–61.
29. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование перспектива (Часть I) / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Р.Г. Оганов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 6. – С. 47–56.
30. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России / В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, В.Н. Максимов // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 22–29.
31. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов,

- определяющих смерть в стационаре / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 45–48.
32. Мареев, В.Ю. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 164–171.
 33. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
 34. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ / М.Я. Руда, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8, S 1. – С. 415–500.
 35. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии / Р.С. Акчурин, Ю.А. Васюк, Ю.А. Карпов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6, S 4. – С. 1–37.
 36. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
 37. Никитин, Н.П. Применение тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии в кардиологии / Н.П. Никитин, Д.Ф. Клиланд // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 3. – С. 66–79.
 38. Новые горизонты применения клеточных технологий для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, Т.Т. Какучая и др. // Креативная кардиология. – 2009. – № 2. – С. 33–47.
 39. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации / В.А. Марков, В.В. Рябов, Е.В. Вышков и др. – Томск : STT, 2014. – 244 с.
 40. Парфенова, Е.В. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы / Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 5–14.

41. Пат. 2292895 Российская Федерация, МПК А61К 35/28. Способ выделения моноклеарных клеток костного мозга человека / Т.Е. Сулова, В.В. Рябов, Ш.Д. Ахмедов и др. – № 2005111326/15 ; заявл. 18.04.2005 ; опубл. 10.02.2007, Бюл. № 4. – 6 с.
42. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза / О.М. Моисеева, Н.С. Гончарова, Е.В. Карелкина, М.Г. Мартынова // Клиническая и экспериментальная кардиология / под ред. Е.В. Шляхто. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 80–88.
43. Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, № 10. – С. 51–59.
44. Поиск новых "инструментов" для терапевтического ангиогенеза / Е.В. Парфенова, З.И. Цоколаева, Д.О. Трактуев и др. // Молекулярная медицина. – 2006. – № 2. – С. 10–23.
45. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома [Электронный ресурс] / Н.Г. Ложкина, В.Н. Максимов, А.Д. Куимов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9952>.
46. Путятин, А.Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) / А.Н. Путятин, Л.Б. Ким // Журнал медико-биологических исследований. – 2016. – № 4. – С. 54–66.
47. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, Е.Н. Березикова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 37–46.
48. Результаты 6-месячного наблюдения после трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга больным с острым первичным трансмуральным инфарктом миокарда / Р.С. Карпов, В.В. Рябов, Т.Е. Сулова и др. // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 200–205.
49. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Ю.Б. Белоусов, А.Г. Чучалин, Е.Л. Насонов и др. // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 12, № 9. – С. 487–503.
50. Рыбакова, М.К. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой / М.К. Рыбакова, Митьков В.В., Балдин Д.Г. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Видар-М, 2016. – 600 с.

51. Соболева, С.В. Здоровье населения Сибири: риски и их измерители / С.В. Соболева, Н.Е. Смирнова, О.В. Чудаева // Регион: экономика и социология. – 2010. – № 2. – С. 223–241.
52. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-8 и растворимого рецептора ИЛ-2 в крови у больных ИБС различных вариантов / В.И. Мазуров, С.В. Столон, Н.Э. Липецкая, И.А. Болдуева // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 14–17.
53. Терапевтический ангиогенез с применением факторов роста: современное состояние и перспективы развития / П.И. Макаревич, К.А. Рубина, Д.Т. Дыйканов и др. // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 9. – С. 59–71.
54. Феофанова, Е.В. Клиническое значение основного фактора роста фибробластов крови при ревматоидном артрите / Е.В. Феофанова, Т.Г. Данилова // Лечение и профилактика. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 46–52.
55. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.
56. Фомин, И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И.В. Фомин // Хроническая сердечная недостаточность : руководство для врачей / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 7–77.
57. Фракция выброса и другие предикторы внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда / А. Болдуева, И.А. Леонова, Т.Я. Бурак и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2008. – № 3. – С. 111–117.
58. Фролова, Э.Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э.Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 2 – С. 87–93.
59. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца / В.В. Рябов, А.Э. Гомбожапова, Ю.В. Роговская и др. // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 6. – С. 305–312.
60. Циркулирующие в крови стволовые клетки: динамика и значение при остром инфаркте миокарда / М.А. Штатолкина, В.В. Рябов, Т.Е. Суслова и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т. 25, № 4–1. – С. 58–62.
61. Цитокины и аутологичные моноклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда / В.В. Рябов, В.А. Марков, Ю.С. Попонина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 79–85.

62. Шамсиддинова, А.С. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме / А.С. Шамсиддинова, М.А. Хужамбердиев, Т.Б. Рахматиллаев // Медицина: вызовы сегодняшнего дня : материалы II международной научной конференции. – Москва, 2013. – С. 51–54.
63. Шурыгин, М.Г. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, Н.Н. Дремина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 68–71.
64. Шурыгин, М.Г. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89–92.
65. Эффект одновременной экспрессии различных изоформ фактора роста эндотелия сосудов VEGF и основного фактора роста фибробластов FGF2 на пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека HUVEC / И.И. Салафутдинов, А.К. Шафигуллина, М.Э. Ялвач и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – № 2. – С. 62–67.
66. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 27. – P. 2129–2200.
67. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks / D.O. Traktuev, S. Merfeld-Clauss, J. Li et al. // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102. – P. 77–85.
68. Abbate, A. No-reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction / A. Abbate, M.C. Kontos, G.G. Biondi-Zoccai // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 1795–1797.
69. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells / A.H. Yin, S. Miraglia, E.D. Zanjani et al. // Blood. – 1997. – Vol. 90, N 12. – P. 5002–5012.
70. Acute myocardial infarction and heart failure: role of apoptosis / A. Abbate, R. Bussani, M.S. Amin et al. // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2006. – Vol. 38, N 11. – P. 1834–1840.
71. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis / V.

- Jeevanantham, M. Butler, A. Saad et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, N 5. – P. 551–568.
72. Agrotis, A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders / A. Agrotis, N. Kalinina, A. Bobik // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3, N 1. – P. 55–61.
 73. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris / C.L. Grines, M.W. Watkins, G. Helmer et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1291–1297.
 74. Angiogenic pretreatment to enhance myocardial function after cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts / M.A. Retuerto, J.T. Beckmann, J. Carbray et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 478–484.
 75. Association of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese population / J. Lai, D. Zhou, S. Xia et al. // *NeurolIndia*. – 2006. – Vol. 54. – P. 366–369.
 76. Aurora, A.B. Immune modulation of stem cells and regeneration / A.B. Aurora, E.N. Olson // *Cell Stem. Cell*. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 14–25.
 77. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review / E. Martin-Rendon, S.J. Brunskill, C.J. Hyde et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1807–1818.
 78. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-debrillators in cellular cardiomyoplasty / J.C. Chachques, J. Herreros, J. Trainini et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 29–33.
 79. Autologous Stem Cell Therapy: How Aging and Chronic Diseases Affect Stem and Progenitor Cells / A.Y. Efimenko, T.N. Kochegura, Z.A. Akopyan, Y.V. Parfyonova // *Biores. Open Access*. – 2015. – Vol. 4, N 1. – P. 26–38.
 80. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction / Y. Zouggari, H. Ait-Oufella, P. Bonnin et al. // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, N 10. – P. 1273–1280.
 81. Behnam, S.M. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure / S.M. Behnam, S.E. Behnam, J.Y. Koo // *Skinmed*. – 2005. – Vol. 4, N 6. – P. 363–368.
 82. Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction / M. Korf-Klingebiel, T. Kempf, T. Sauer et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 23. – P. 2851–2858.
 83. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation / J.M. Nygren, S. Jovinge, M. Breitbach et al. // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 494–501.
 84. Bone marrow-derived stem cell therapy in ischemic heart disease / H.J. Cho, J. Lee, A. Wecker, Y.S. Yoon // *Regen. Med.* – 2006. – Vol. 1, N 3. – P. 337–345.

85. Bringing cardiovascular cell-based therapy to clinical application: perspectives based on a National Heart, Lung, and Blood Institute Cell Therapy Working Group meeting / E.M. Jolicoeur, C.B. Granger, J.L. Fakunding et al. // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 732–742.
86. Can mesenchymal stem cells induce tolerance to cotransplanted human embryonic stem cells? / E. Puymirat, R. Geha, A. Tomescot et al. // *Mol. Ther.* – 2009. – Vol. 17. – P. 176–182.
87. Cardiac cell therapy: a realistic concept for elderly patients? / C. Stamm, B. Nasser, T. Drews, R. Hetzer // *Exp. Gerontol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 679–690.
88. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial / R. Bolli, A.R. Chugh, D. D’Amario et al. // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 1847–1857.
89. Cardiomyocyte differentiation of bone marrow-derived Oct-4+CXCR4+SSEA-1+ very small embryonic-like stem cells / W. Wojakowski, M. Tendera, M. Kucia et al. // *Int. J. Oncol.* – 2010. – Vol. 37, N 2. – P. 237–247.
90. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R.K. Jain // *Nature.* – 2011. – Vol. 473. – P. 298–307.
91. CD133 as a biomarker for putative cancer stem cells in solid tumours: limitations, problems and challenges / P. Grosse-Gehling, C.A. Fargeas, C. Dittfeld et al. // *J. Pathol.* – 2013. – Vol. 229, N 3. – P. 355–378.
92. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction / S.D. Solomon, H. Skali, N.S. Anavekar et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3411–3419.
93. Chen, G.J. Fibroblast growth factors, fibroblast growth factor receptors, diseases, and drugs / G.J. Chen, R. Forough // *Recent. Pat. Cardiovasc. Drug. Discov.* – 2006. – Vol. 1, N 2. – P. 211–224.
94. Chimerism of the transplanted heart / F. Quaini, K. Urbanek, A.P. Beltrami et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 346, N 1. – P. 5–15.
95. Chung, A.S. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis / A.S. Chung, J. Lee, N. Ferrara // *Nat. Rev. Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – P. 505–514.
96. Combination of injectable multiple growth factor-releasing scaffolds and cell therapy as an advanced modality to enhance tissue neovascularization / J. Saif, T.M. Schwarz, D.Y. Chau et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1897–1904.
97. Combined administration of naked DNA vectors encoding VEGF and bFGF enhances tissue perfusion and arteriogenesis in ischemic hindlimb / J.S. Lee, J.M.

- Kim, K.L. Kim et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 360. – P. 752–758.
98. Complex cell rearrangements during intersegmental vessel sprouting and vessel fusion in the zebrafish embryo / Y. Blum, H.G. Belting, E. Ellertsdottir et al. // *Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 316. – P. 312–322.
 99. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease / H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, M. Mähönen et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, N 9164. – P. 1547–1557.
 100. Controversies in ventricular remodeling / L.H. Opie, P.J. Commerford, B.J. Gersh, M.A. Pfeffer // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367, N 9507. – P. 356–367.
 101. Deletion of macrophage migration inhibitory factor protects the heart from severe ischemia-reperfusion injury: a predominant role of anti-inflammation / X.M. Gao, Y. Liu, D. White et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011. – Vol. 50. – P. 991–999.
 102. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study [Electronic resource] / K. Smolina, F.L. Wright, M. Rayner, M.J. Goldacre // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – URL: <http://www.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=22279113>.
 103. Devesa, L. Therapeutic angiogenesis for treating cardiovascular diseases / L. Devesa, J. Choi, F. Yang // *Theranostics.* – 2012. – Vol. 2, N 8. – P. 801–814.
 104. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial / J. Kastrup, E. Jorgensen, A. Rück et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 982–988.
 105. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial / K.K. Ray, C.P. Cannon, C.H. McCabe et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 8. – P. 1405–1410.
 106. Early and late mortality after myocardial infarction in men and women: prospective observational study / D. Griffith, K. Hamilton, J. Norrie, C. Isles // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, N 3. – P. 305–307.
 107. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial / K.W. Mahaffey, C.B. Granger, J.C. Nicolau et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, N 10. – P. 1176–1183.

108. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial / S.J. Lewis, L.A. Moye, F.M. Sacks et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 681–689.
109. Effects of Ad5FGF-4 in patients with angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials / T.D. Henry, C.L. Grines, M.W. Watkins et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1038–1046.
110. Effects of intracoronary autologous bone marrow cells on left ventricular function in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis for randomized controlled trials / S. Kang, Y.J. Yang, C.J. Li, R.L. Gao // *Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19. – P. 327–335.
111. Enhanced mobilization of the bone marrow-derived circulating progenitor cells by intracoronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with acute myocardial infarction / R.G. Turan, T. Bozdog, C.H. Turan et al. // *J. Cell Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16. – P. 852–864.
112. Entman, M.L. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease / M.L. Entman, C.W. Smith // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1301–1311.
113. Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch preserves cardiac function after myocardial infarction / R. Gaetani, D.A. Feyen, V. Verhage et al. // *Biomaterials.* – 2015. – Vol. 61. – P. 339–348.
114. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar et al. // *Eur. Hear J.* – 2012. – Vol. 33, N 20. – P. 2569–2619.
115. ESC working group cellular biology of the heart: position paper: improving the preclinical assessment of novel cardioprotective therapies / S. Lecour, H.E. Botker, G. Condorelli et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 104. – P. 399–411.
116. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A.P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, N 7. – P. 808–817.
117. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction / G. Ndrepepa, J. Mehilli, S. Martinoff et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, N 2. – P. 149–156.
118. Ex vivo activated human macrophages improve healing, remodeling, and function of the infarcted heart / J. Leor, L. Rozen, A. Zulloff-Shani et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, N 1, Suppl. – P. 94–100.

119. Expression of pro- and anti-angiogenic isoforms of VEGF is differentially regulated by splicing and growth factors / D.G. Nowak, J. Woolard, E.M. Amin et al. // *J. Cell Sci.* – 2008. – Vol. 121, Pt. 20. – P. 3487–3495.
120. Extensive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction / M.S. Sun, W.H. Dawood, M. Wen et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3221–3228.
121. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 789–791.
122. Forbes, S.J. Preparing the ground for tissue regeneration: from mechanism to therapy / S.J. Forbes, N. Rosenthal // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 857–869.
123. Frangogiannis, N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling / N.G. Frangogiannis // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 11, N 5. – P. 255–265.
124. Fujiu, K. Cardioprotective function of cardiac macrophages / K. Fujiu, J. Wang, R. Nagai // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 102, N 2. – P. 232–239.
125. Gene therapy and cell-based therapies for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease [Electronic resource] / M. Shimamura, H. Nakagami, H. Koriyama, R. Morishita // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/186215>.
126. Gerritsen, M.E. HGF and VEGF: a dynamic duo / M.E. Gerritsen // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96, N 3. – P. 272–273.
127. Granulocyte colony-stimulating factor treatment enhances the efficacy of cellular cardiomyoplasty with transplantation of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in infarcted myocardium / S.W. Cho, S.J. Gwak, I.K. Kim et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 340, N 2. – P. 573–582.
128. Growth factor-mediated reversal of senescent dysfunction of ischemia-induced cardioprotection / J. Zheng, A. Chin, I. Duignan et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, N 2. – P. 525–530.
129. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts / C.E. Murry, M.H. Soonpaa, H. Reinecke et al. // *Nature.* – 2004. – Vol. 428. – P. 664–668.
130. Haider, H.K. Bone marrow cells for cardiac regeneration and repair: current status and issues / H.K. Haider // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2006. – Vol. 4, N 4. – P. 557–568.
131. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure / K. Rychli, B. Richter, P.J. Hohensinner et al. // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, N 14. – P. 1158–1163.

132. Hepatocyte growth factor: molecular biomarker and player in cardioprotection and cardiovascular regeneration / R. Madonna, C. Cevik, M. Nasser, R. De Caterina // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 107, N 4. – P. 656–661.
133. Hong, K.U. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair [Electronic resource] / K.U. Hong, R. Bolli // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2014. – Vol. 16, N 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055849>.
134. Hori, M. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction / M. Hori, K. Nishida // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 457–464.
135. Hydrogen sulfide mitigates myocardial infarction via promotion of mitochondrial biogenesis-dependent M2 polarization of macrophages / L. Miao, X. Shen, M. Whiteman et al. // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2016. – Vol. 25. – P. 268–281.
136. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis / R. Delewi, A. Hirsch, J.G. Tijssen et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 989–998.
137. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials / M.J. Lipinski, G.G. Biondi-Zoccai, A. Abbate et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1761–1767.
138. Impact of preoperative left ventricular function and time from infarction on the long-term benefits after intramyocardial CD133(+) bone marrow stem cell transplant / C. Yerebakan, A. Kaminski, B. Westphal et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142. – P. 1530–1539.
139. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial / V. Schachinger, S. Erbs, A. Elsasser et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2775–2783.
140. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study / S. Funaro, G. La Torre, M. Madonna et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N 5. – P. 566–575.
141. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury / M. Kawaguchi, M. Takahashi, T. Hata et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 126, N 6. – P. 594–604.
142. Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications / K. Tsuchida, Y. Sunada, S. Noji et al. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6, N 11. – P. 1255–1261.

143. Intracoronary autologous bone marrow stem cells transfer for patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised controlled trials / S.N. Zhang, A.J. Sun, J.B. Ge et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 136. – P. 178–185.
144. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial / K.C. Wollert, G.P. Meyer, J. Lotz et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 141–148.
145. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOnemarrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial / G.P. Meyer, K.C. Wollert, J. Lotz et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, N 10. – P. 1287–1294.
146. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial / A. Hirsch, R. Nijveldt, P.A. van der Vleuten et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 32. – P. 1736–1747.
147. Intracoronary injection of bone marrow derived mononuclear cells, early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function / D. Sürder, R. Manka, V. Lo Cicero et al. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 1968–1979.
148. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety / J. Bartunek, M. Vanderheyden, B. Vandekerckhove et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, N 9, Suppl. – P. 178–183.
149. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction / K. Lunde, S. Solheim, S. Aakhus et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1199–1209.
150. Intracoronary stem cell infusion after acute myocardial infarction: a meta-analysis and update on clinical trials / R. De Jong, J.H. Houtgraaf, S. Samiei et al. // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 7. – P. 156–167.
151. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies / C. Stamm, H.D. Kleine, Y.H. Choi et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 717–725.
152. Intramyocardial delivery of human CD133+ cells in a SCID mouse cryoinjury model: Bone marrow vs. cord blood-derived cells / N. Ma, Y. Ladilov, J.M. Moebius et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 71, N 1. – P. 158–169.
153. Iruela-Arispe, M.L. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation / M.L. Iruela-Arispe, G.E. Davis // *Dev. Cell.* – 2009. – Vol. 16. – P. 222–231.

154. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? / K. Wustmann, S. Zbinden, S. Windecker et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2213–2220.
155. Itoh, N. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease / N. Itoh, D.M. Ornitz // *J. Biochem.* – 2011. – Vol. 149, N 2. – P. 121–130.
156. Kosmala, W. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction: relation to the presence of myocardial stunning / W. Kosmala, A. Spring // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 665.
157. Leri, A. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration / A. Leri, J. Kajstura, P. Anversa // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85, N 4. – P. 1373–1416.
158. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143.
159. Licona-Limon, P. The role of TGF-beta superfamily during T cell development: new insights / P. Licona-Limon, G. Soldevila // *Immunol. Lett.* – 2007. – Vol. 109, N 1. – P. 1–12.
160. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology / P. Anversa, J. Kajstura, A. Leri, R. Bolli // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, N 11. – P. 1451–1463.
161. Limbourg, F.P. Bone marrow stem cells for myocardial infarction: effector or mediator? / F.P. Limbourg, H. Drexler // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96, N 1. – P. 6–8.
162. Liu, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Liu, H.J. Eisen // *Cardiol. Clin.* – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 1–8.
163. Longitudinal ventricular function: Normal values of annular and myocardial velocities measured with colour tissue Doppler imaging / N.P. Nikitin, K.K. Witte, S.D. Thackray et al. // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, Suppl. – P. 57.
164. Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival / B. Assmus, D.M. Leistner, V. Schachinger et al. // *Eur. HeartJ.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1275–1283.
165. Long-term effects of autologous bone marrow stem cell treatment in acute myocardial infarction: factors that may influence outcomes [Electronic resource] / D.M. Clifford, S.A. Fisher, S.J. Brunskill et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 5. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037373>.
166. Long-term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation

- myocardial infarction: 4 years follow-up / F. Cao, D. Sun, C. Li et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N 16. – P. 1986–1994.
167. López-Sendón, J. The heart failure epidemic / J. López-Sendón // *Medicographia.* – 2011. – Vol. 33, N 4. – P. 363–369.
 168. Mallat, Z. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives / Z. Mallat, A. Tedgui // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13, N 5. – P. 523–529.
 169. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 23. – P. 2909–2945.
 170. Mangiafi, R.A. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions / R.A. Mangiafico, M. Mangiafico // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 9, N 6. – P. 658–676.
 171. Mechanism of action and delivery possibilities for TGF-beta1 in the treatment of myocardial ischemia / P.L. Hermonat, D. Li, B. Yang, J.L. Mehta // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74, N 2. – P. 235–243.
 172. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta / W. Zheng, E.A. Seftor, C.J. Meininger et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, N 2. – P. H909–H917.
 173. Medzhitov, R. Transcriptional control of the inflammatory response / R. Medzhitov, T. Horng // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 692–703.
 174. Meta-analysis of cell-based cardiac studies (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data / M. Gyöngyösi, W. Wojakowski, P. Lemarchand et al. // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116. – P. 1346–1360.
 175. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease / J. De Haro, F. Acin, A. Lopez-Quintana et al. // *Heart Vessels.* – 2009. – Vol. 24. – P. 321–328.
 176. Miyazawa, K. Hepatocyte growth factor activator (HGFA): a serine protease that links tissue injury to activation of hepatocyte growth factor / K. Miyazawa // *FEBS J.* – 2010. – Vol. 277, N 10. – P. 2208–2214.
 177. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improves infarct repair / T. Harel-Adar, T.B. Mordechai, Y. Amsalem et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 108. – P. 1827–1832.
 178. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration / A. Das, M. Sinha, S. Datta et al. // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 2596–2606.

179. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24. – P. 67–73.
180. Murray, P.J. Protective and pathogenic functions of macrophage subset / P.J. Murray, T.A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 11. – P. 723–737.
181. Myocardial blood flow and infarct size after CD133+ cell injection in large myocardial infarction with good recanalization and poor reperfusion: results from a randomized controlled trial / A. Colombo, M. Castellani, E. Piccaluga et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2011. – Vol. 12, N 4. – P. 239–248.
182. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, N 18. – P. 1502–1513.
183. Myocardial no-reflow in humans / G. Niccoli, F. Burzotta, L. Galiuto et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 281–292.
184. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans / J. Kajstura, A. Leri, N. Finato et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 8801–8805.
185. Nieves, B.J. The function of vascular endothelial growth factor / B.J. Nieves, P.A. D'Amore, B.A. Bryan // *Biofactors.* – 2009. – Vol. 35, N 4. – P. 332–337.
186. NOGA-guided analysis of regional myocardial perfusion abnormalities treated with intramyocardial injections of plasmid encoding vascular endothelial growth factor A-165 in patients with chronic myocardial ischemia: subanalysis of the EUROINJECT-ONE multicenter double-blind randomized study / M. Gyöngyösi, A. Khorsand, S. Zamini et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, N 9, Suppl. – P. 157–165.
187. Novel cell-free strategy for therapeutic angiogenesis: in vitro generated conditioned medium can replace progenitor cell transplantation [Electronic resource] / S. Di Santo, Z. Yang, M. Wyler von Ballmoos et al. // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, N 5. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005643>.
188. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease / M. Vasa, S. Fichtlscherer, A. Aicher et al. // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. E1–E7.
189. Oliverri, R. Post-IM left ventricular remodeling / R. Oliverri // *Medicographia.* – 1997. – Vol. 19. – P. 57–61.
190. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow / M. Reyes, A. Dudek, B. Jahagirdar et al. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 337–346.

191. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease: a randomized placebo-controlled study / J.L. Fernandes, R.T. de Oliveira, R.L. Mamonni et al. // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, N 1. – P. 434–442.
192. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial / C.B. Granger, K.W. Mahaffey, W.D. Weaver et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 10. – P. 1184–1190.
193. Phase I/IIa clinical trial of therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor gene transfer to treat critical limb ischemia / R. Morishita, H. Makino, M. Aoki et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 713–720.
194. Pijnappels, D.A. The integrative aspects of cardiac physiology and their implications for cell-based therapy / D.A. Pijnappels, S. Gregoire, S.M. Wu // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1188. – P. 7–14.
195. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome / E. Cavusoglu, J.D. Marmur, M.R. Hojjati et al. // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124, N 8. – P. 724–730.
196. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques / H. Grufman, I. Goncalves, A. Edsfeldt et al. // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 275, N 2. – P. 127–133.
197. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland / L. Polonski, M. Gasior, M. Gierlotka et al. // *Kardiol. Pol.* – 2007. – Vol. 65, N 8. – P. 861–872.
198. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure / R. Madonna, L.W. Van Laake, S.M. Davidson et al. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 23. – P. 1789–1798.
199. Preconditioning of bone marrow mesenchymal stem cells by prolyl hydroxylase inhibition enhances cell survival and angiogenesis in vitro and after transplantation into the ischemic heart of rats [Electronic resource] / X.B. Liu, J.A. Wang, X.Y. Ji et al. // *Stem. Cell. Res. Ther.* – 2014. – Vol. 5, N 5. – URL: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/scrt499>.
200. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators / K.L. Lee, L.H. Woodlief, E.J. Topol et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, N 6. – P. 1659–1668.

201. Predictors of left ventricular thrombus formation and disappearance after anterior wall myocardial infarction / A.N. Neskovic, J. Marinkovic, M. Bojic et al. // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 908–916.
202. Profoundly reduced neovascularisation capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease / C. Heeschen, R. Lehmann, J. Honold et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1615–1622.
203. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D.D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski et al. // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124. – P. 40–47.
204. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, N 3. – P. 233–270.
205. Reduction of the ST-elevation at 3 hours – a strong predictor of outcome in acute myocardial infarction / R. Dibmann, T. Briiggemann, T. Linderer et al. // *Abstracts XIVth Congress of the European Society of Cardiology.* – Barcelona, 1992. – Abs. 2525.
206. Reffellmann, T. Promise of blood- and bone marrow-derived stem cell transplantation for functional cardiac repair: putting it in perspective with existing therapy / T. Reffellmann, S. Konemann, R.A. Kloner // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 305–330.
207. Regeneration of injured intestinal mucosa is impaired in hepatocyte growth factor activator-deficient mice / H. Itoh, S. Naganuma, N. Takeda et al. // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127, N 5. – P. 1423–1435.
208. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens / R.R. Smith, L. Barile, H.C. Cho et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 896–908.
209. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction / J.P. Cleutjens, J.C. Kandala, E. Guarda et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 1281–1292.
210. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / P. Widimsky, W. Wijns, J. Fajadet et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 8. – P. 943–957.
211. Reprogramming macrophages to an anti-inflammatory phenotype by helminth antigens reduces murine atherosclerosis / I.M. Wolfs, J.L. Stöger, P. Goossens et al. // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 288–299.

212. Results of intracoronary stem cell therapy after acute myocardial infarction / J. Wohrle, N. Merkle, V. Mailander et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 804–812.
213. Rissanen, T.T. Current status of cardiovascular gene therapy / T.T. Rissanen, S. Yla-Herttuala // *Mol. Ther.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1233–1247.
214. Schmieder, R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? / R.E. Schmieder // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, N 2. – P. 31–35.
215. Schroen, B. Small but smart--microRNAs in the centre of inflammatory processes during cardiovascular diseases, the metabolic syndrome, and ageing / B. Schroen, S. Heymans // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 93, N 4. – P. 605–613.
216. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium / G. La Canna, S.H. Rahimtoola, O. Visioli et al. // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1358–1367.
217. Seo, D. The transforming growth factor-beta/Smad3 pathway: coming of age as a key participant in cardiac remodeling / D. Seo, J.M. Hare // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, N 19. – P. 2096–2098.
218. Sharpe, N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction / N. Sharpe // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 70. – P. 20–26.
219. Short and long term prognostic importance of regional dyskinesia versus akinesia in acute myocardial infarction / E. Kjoller, L. Kober, S. Jorgensen, C. Torp-Pedersen // *Heart.* – 2002. – Vol. 87. – P. 410–414.
220. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus / H.L. Koek, S.S. Soedamah-Muthu, J.W. Kardaun et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 883–888.
221. Short- and long-term outcomes of intracoronary and endogenously mobilized bone marrow stem cells in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials / H. Zimmet, P. Porapakham, Y. Sata et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 91–105.
222. Short-term and long-term outcomes in 133,429 emergency patients admitted with angina or myocardial infarction in Scotland, 1990-2000: population-based cohort study / S. Capewell, N.F. Murphy, K. MacIntyre et al. // *Heart.* – 2006. – Vol. 92, N 11. – P. 1563–1570.
223. Siwik, D.A. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro / D.A. Siwik, D.L. Chang, W.S. Colluci // *Circulat. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 1259–1265.

224. Smith, B.M. Serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina / B.M. Smith, S. Irving, J. Sheldon // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 746–749.
225. Springer, M.A. Balancing act: Therapeutic approaches for the modulation of angiogenesis / M.A. Springer // *Curr. Opin. Invest. Drugs*. – 2006. – Vol. 7. – P. 243–250.
226. St John Sutton, M. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? / M. St John Sutton, C.N. Scott // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, N 7. – P. 509–511.
227. Stem cell treatment for acute myocardial infarction / E. Martin-Rendon, S. Brunskill, C. Doržė et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – N 4. – CD006536.
228. Stem cells improve left ventricular function in acute myocardial infarction / S. Singh, R. Arora, K. Handa et al. // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32. – P. 176–180.
229. Suleiman, M.S. Apoptosis and cardiac action of insulin-like growth factor / M.S. Suleiman, R.J. Singh, C.E. Stewart // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 114. – P. 278–294.
230. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study / A.N. Patel, L. Geffner, R.F. Vina et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130. – P. 1631–1638.
231. Sustained release of multiple growth factors from injectable polymeric system as a novel therapeutic approach towards angiogenesis / Q. Sun, E.A. Silva, A. Wang et al. // *Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 27. – P. 264–271.
232. Sutton, M.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M.G. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, N 25. – P. 2981–2988.
233. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D.L. Mann, J.J. McMurray, M. Packer et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1594–1602.
234. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, N 2. – P. 515–581.
235. The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9258 women and men from the HUNT population study / O. Bjerkeset, U. Romild, G.D. Smith et al. // *Psychol. Med.* – 2011. – Vol. 41, N 2. – P. 345–352.
236. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients / A.M. Gori, F. Cesari, R. Marcucci et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202, N 1. – P. 255–262.
237. The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute

- myocardial infarction / M. Yousef, C.M. Schannwell, M. Köstering et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, N 24. – P. 2262–2269.
238. The dying stem cell hypothesis: immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle / T. Thum, J. Bauersachs, P.A. Poole-Wilson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1799–1802.
 239. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J.G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24, N 5. – P. 442–463.
 240. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size / G.S. Wagner, C. Freye, S. Palmari et al. // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 342–347.
 241. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis / R.J. Burns, R.J. Gibbons, Q. Yi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, N 1. – P. 30–36.
 242. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 / L. Mandelzweig, A. Battler, V. Boyko et al. // Eur. Hear. J. – 2006. – Vol. 27, N 19. – P. 2285–2293.
 243. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury / T. Kempf, M. Eden, J. Strelau et al. // Circ. Res. – 2006. – Vol. 98, N 3. – P. 351–360.
 244. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and MSC conditioned medium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)--in vitro evidence from primary motor neuron cultures, NSC-34 cells, astrocytes and microglia [Electronic resource] / H. Sun, K. Bénardais, N. Stanslowsky et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 9. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072926>.
 245. Tirziu, D. Angiogenesis in the human heart: Gene and cell therapy / D. Tirziu, M. Simons // Angiogenesis. – 2005. – Vol. 8. – P. 241–251.
 246. Total ischaemic time and 9-year outcomes in STEMI patients treated with pPCI / M. Polanska-Skrzypczyk, M. Karcz, P. Bekta et al. // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 184. – P. 184–189.
 247. Transendocardial autologous bone marrow mononuclear cell injection in ischemic heart failure: postmortem anatomicopathologic and immunohistochemical findings / H.F. Dohmann, E.C. Perin, C.M. Takiya et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 521–526.

248. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders / P. Bertolino, M. Deckers, F. Lebrin, P. ten Dijke // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, N 6. – P. 585–590.
249. Transforming Growth Factor- β and Endoglin Signaling Orchestrate Wound Healing [Electronic resource] / M. Valluru, C.A. Staton, M.W. Reed, N.J. Brown // *Front. Physiol.* – 2011. – Vol. 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230065>.
250. Transplantation of adipose tissue mesenchymal cells conjugated with VEGF-releasing microcarriers pro-motes repair in murine myocardial infarction / R. Madonna, L. Petrov, M.A. Teberino et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2015. – Vol. 108. – P. 39–49.
251. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006 / W.J. Rogers, P.D. Frederick, E. Stoehr et al. // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, N 6. – P. 1026–1034.
252. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis) / D. Scholz, W. Ito, I. Fleming et al. // *Virchows. Arch.* – 2000. – Vol. 436. – P. 257–270.
253. Unexpected Severe Calcification After Transplantation of Bone Marrow Cells in Acute Myocardial Infarction / Y.S. Yoon, J.S. Park, T. Tkebuchava et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 3154–3157.
254. Urokinase induces matrix metalloproteinase-9/gelatinase B expression in THP-1 monocytes via ERK1/2 and cytosolic phospholipase A2 activation and eicosanoid production / M. Menshikov, N. Torosyan, E. Elizarova et al. // *J. Vasc. Res.* – 2006. – Vol. 43, N 5. – P. 482–490.
255. Vascular endothelial growth factor (VEGF165) plus basic fibroblast growth factor (bFGF) producing cells induce a mature and stable vascular network – a future therapy for ischemically challenged tissue / T.A. Spanholtz, P. Theodorou, T. Holzbach et al. // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 171. – P. 329–338.
256. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine / S. Ylä-Herttuala, T.T. Rissanen, I. Vajanto, J. Hartikainen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, N 10. – P. 1015–1026.
257. Wietlisbach, V. Outcome and analysis of participation in the 2d MONICA survey (1988-1989) of cardiovascular risk factors / V. Wietlisbach, F. Barazzoni // *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* – 1993. – Vol. 48. – P. 13–20.
258. Woollard, K.J. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions / K.J. Woollard, F. Geissmann // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2010. – Vol. 7, N 2. – P. 77–86.

259. Zannad, F. Heart failure burden and therapy / F. Zannad, N. Agrinier, F. Alla // *Europace*. – 2009. – Vol. 11, Suppl. 5. – P. v1–v9.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией фактора роста фибробластов и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	0,2	0,1	–	–	–0,1	0,7	0,5	0,1	–0,8	0,2	–	–	–	–	–0,8	0,2
ПИМ	0,8	0,02	–	–	0,1	0,6	–0,4	0,02	0,4	0,005	–0,2	0,5	–0,05	0,7	0,2	0,3
НС	0,2	0,3	–0,3	0,4	–0,02	0,9	–0,09	0,6	0,5	0,03	–0,2	0,4	0,1	0,3	0,2	0,2
ХСН $\geq$ IIA ст.	0,2	0,3	–	–	–0,07	0,7	–0,2	0,3	–0,2	–0,1	–0,1	0,6	0,1	0,5	0,1	0,5
ХСН $\geq$ II Ф.К.	0,08	0,7	–	–	–0,2	0,2	–0,4	0,02	–0,2	0,1	–0,1	0,7	0,05	0,7	0,1	0,4
Стенокардия	–	–	–	–	–0,1	0,5	–0,3	0,1	–0,05	0,7	0,2	0,3	0,1	0,4	0,2	0,2
ОНМК	0,2	0,3	–	–	0,1	0,5	–0,2	0,2	0,1	0,6	–	–	0,1	0,6	–0,02	0,9
Госпитализации по поводу ССЗ	–0,1	0,4	–0,1	0,7	–0,04	0,8	–0,2	0,3	0,2	0,2	0,01	0,9	–0,05	0,7	–0,1	0,5
Новые НРС	0,1	0,7	–	–	–0,01	0,9	–0,4	0,01	–0,4	0,1	–0,2	0,3	–0,1	0,5	–0,1	0,5
Онкопатология	–0,05	0,8	–	–	0,3	0,05	0,2	0,4	–0,2	0,1	–0,4	0,06	–0,4	0,1	–0,3	0,4

Таблица А.2 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией фактора роста фибробластов и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,4	0,2	0,6	0,3	0,1	0,7	-0,1	0,8	-0,2	0,4	0,3	0,4	0,1	0,7	0,3	0,1
СИ	0,7	0,01	0,5	0,4	0,5	0,1	0,2	0,5	0,2	0,7	0,2	0,6	0,1	0,7	0,3	0,1
ФВ(В) ЛЖ	-0,12	0,6	-0,6	0,3	0,04	0,9	0,2	0,6	0,6	0,3	0,1	0,8	0,2	0,5	-0,1	0,8
КДИ ЛЖ	0,1	0,8	0,6	0,4	-0,2	0,4	-0,2	0,5	0,1	0,9	0,03	0,9	0	1	0,2	0,3
КСИ ЛЖ	-0,1	0,8	0,6	0,3	-0,1	0,6	-0,2	0,5	-0,5	0,4	0,1	0,8	-0,02	0,9	0,3	0,2
Объем ЛП	0,1	0,7	0,1	0,8	0,1	0,9	-0,1	0,8	0,5	0,4	-0,1	0,8	-0,3	0,1	-0,1	0,5
ИНЛС	0,1	0,8	-0,5	0,4	-0,1	0,7	-0,6	0,05	-0,7	0,2	-0,3	0,4	-0,4	0,1	-0,2	0,3
ИС	-0,02	0,9	0,3	0,6	-0,2	0,5	0,2	0,5	0,2	0,7	-0,3	0,5	-0,1	0,5	-0,1	0,8
Tei	-0,3	0,4	-0,3	0,6	0,02	0,9	0,04	0,9	-0,6	0,3	0,1	0,8	0,1	0,6	0,02	0,9

Таблица А.3 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией сосудистоэндотелиального фактора роста и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	–0,1	0,8	–	–	–0,1	0,7	–0,3	0,3	–	–	–	–	–0,8	0,2	–0,8	0,2
ПИМ	–0,7	0,03	0,5	0,1	–0,1	0,5	–0,01	0,9	0,01	0,9	–0,1	0,5	0,1	0,4	0,1	0,6
НС	–0,7	0,01	0,5	0,3	–0,3	0,3	–0,3	0,3	–0,2	0,3	0,2	0,5	–0,05	0,8	–0,2	0,2
ХСН ≥II А ст.	0,2	0,4	0,5	0,08	–0,1	0,5	0,2	0,3	0,2	0,3	0,7	0,2	0,2	0,2	–0,03	0,8
ХСН ≥II Ф.К.	0,07	0,7	0,5	0,09	–0,04	0,8	0,2	0,2	0,2	0,1	0,7	0,2	0,3	0,08	0,02	0,8
Стенокардия	–	–	0,5	0,1	–	–	0,4	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	0,1	–	–
ОНМК	–0,3	0,2	–	–	–0,2	0,4	–0,2	0,4	–0,2	0,2	0,4	0,1	0,1	0,5	–0,1	0,5
Госпитализации по поводу ССЗ	–0,4	0,06	0,3	0,4	–0,1	0,6	–0,2	0,3	–0,2	0,2	–0,1	0,7	–0,1	0,5	0,02	0,8
Новые НРС	–0,2	0,2	0,5	0,1	–0,03	0,8	0,2	0,3	0,1	0,5	0,4	0,4	0,1	0,5	0,1	0,4
Онкопатология	–	–	–0,2	0,6	0,3	0,1	0,1	0,7	0,1	0,3	0,4	0,1	0,2	0,07	–0,3	0,5

Таблица А.4 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией сосудистоэндотелиального фактора роста и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,4	0,2	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,3	0,03	0,9	-0,5	0,2	-0,1	0,6	0,02	0,9
СИ	-0,2	0,6	0,2	0,7	0,3	0,3	0,3	0,3	0,03	0,9	-0,7	0,1	-0,03	0,9	-0,04	0,8
ФВ(В) ЛЖ	-0,1	0,8	0,1	0,8	0,1	0,9	-0,03	0,9	-0,1	0,6	-0,2	0,6	-0,3	0,2	-0,1	0,6
КДИ ЛЖ	-0,04	0,9	-0,1	0,9	-0,2	0,5	-0,2	0,5	-0,2	0,3	-0,5	0,2	-0,1	0,6	0,1	0,6
КСИ ЛЖ	0,08	0,8	-0,1	0,9	-0,1	0,7	-0,1	0,7	-0,05	0,8	-0,2	0,6	0,05	0,8	0,2	0,5
Объем ЛП	-0,4	0,2	0,5	0,2	-0,6	0,04	-0,03	0,9	-0,1	0,6	0,9	0,8	-0,2	0,4	-0,4	0,06
ИНЛС	0,02	0,9	-0,6	0,2	-0,1	0,8	-0,1	0,7	0,1	0,7	0,3	0,4	0,1	0,5	0,2	0,3
ИС	-0,1	0,6	0,8	0,1	-0,1	0,8	0,1	0,8	0,2	0,3	0,6	0,1	-0,05	0,8	0,1	0,8
Tei	0,6	0,05	-0,8	0,1	0,3	0,3	0,5	0,5	-0,4	0,1	-0,5	0,3	-0,09	0,7	0,1	0,7

Таблица А.5 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией инсулиноподобного фактора роста 1 и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	0,2	0,4	–	–	0,1	0,2	0,3	0,2	–0,8	0,2	–	–	–0,8	0,2	–0,8	0,2
ПИМ	–0,2	0,3	–	–	–0,1	0,5	0,1	0,9	–0,1	0,8	–0,2	0,4	–0,1	0,4	–0,2	0,2
НС	–0,6	0,01	0,4	0,2	–0,2	0,2	–0,2	0,2	–0,2	0,3	0,2	0,5	–0,04	0,8	–0,2	0,1
ХСН ≥II А ст.	–0,1	0,6	–0,6	0,1	–0,03	0,8	–0,2	0,2	–0,1	0,9	–	–	–0,2	0,2	–0,01	0,9
ХСН ≥II Ф.К.	–0,4	0,06	–	–	–	–	–0,1	0,6	0,06	0,6	–	–	–0,2	0,2	–0,07	0,6
Стенокардия	–	–	–	–	–0,4	0,06	–0,4	0,06	–0,2	0,08	–0,1	0,7	–0,4	0,004	–0,2	0,1
ОНМК	–0,2	0,3	–	–	0,3	0,1	–0,1	0,5	–0,2	0,2	–0,4	0,04	–0,2	0,2	0,1	0,3
Госпитализации по поводу ССЗ	0,01	0,9	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	0,5	–0,2	0,1	–0,6	0,007	–0,2	0,2	–0,2	0,2
Новые НРС	–0,1	0,7	–	–	–0,2	0,4	0,2	0,4	–0,04	0,7	0,1	0,6	0,1	0,6	–0,1	0,9
Онкопатология	–0,3	0,1	–	–	0,1	0,6	–0,1	0,6	0,1	0,3	–0,2	0,2	0,04	0,8	0,06	0,7

Таблица А.6 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией инсулиноподобного фактора роста 1 и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	-0,1	0,7	0,9	0,04	0,2	0,4	0,08	0,8	0,2	0,4	0,2	0,6	0,3	0,2	-0,1	0,6
СИ	-0,05	0,9	-0,8	0,1	0,004	0,9	-0,1	0,7	-0,1	0,9	0,5	0,2	0,02	0,9	-0,1	0,5
ФВ(В) ЛЖ	0,1	0,6	0,1	0,9	-0,2	0,5	-0,1	0,8	-0,1	0,9	0,2	0,6	0,03	0,8	0,07	0,7
КДИ ЛЖ	-0,1	0,7	0,4	0,6	0,2	0,6	0,01	0,9	0,03	0,9	-0,03	0,9	0,01	0,9	-0,1	0,7
КСИ ЛЖ	-0,1	0,8	-0,1	0,9	0,2	0,4	0,1	0,8	0,06	0,8	0,02	0,9	-0,02	0,9	-0,1	0,5
Объем ЛП	0,1	0,6	-0,7	0,2	-0,4	0,2	-0,03	0,9	-0,2	0,3	-0,7	0,4	-0,1	0,6	-0,4	0,1
ИНЛС	0,06	0,8	0,8	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	-0,2	0,4	-0,1	0,8	0,05	0,8	-0,01	0,9
ИС	-0,2	0,5	-0,3	0,6	-0,5	0,07	-0,3	0,3	-0,1	0,6	0,3	0,4	-0,2	0,3	0,6	0,01
Tei	-0,6	0,03	0,3	0,6	0,4	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	-0,1	0,8	0,3	0,2	-0,6	0,01

Таблица А.7 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией гепатоцитарного фактора роста и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	−0,9	0,06	−0,4	0,3	0,7	0,03	−0,7	0,1	−0,8	0,2	−0,8	0,2	–	–	–	–
ПИМ	−0,04	0,9	0,2	0,4	–	–	–	–	−0,05	0,7	0,01	0,9	−0,06	0,6	−0,3	0,06
НС	−0,2	0,3	–	–	0,3	0,1	−0,1	0,7	0,1	0,5	–	–	−0,2	0,2	−0,1	0,5
ХСН ≥II А ст.	−0,1	0,6	–	–	0,2	0,2	0,3	0,08	−0,02	0,9	–	–	−0,4	0,01	0,1	0,5
ХСН ≥II Ф.К.	−0,2	0,5	–	–	−0,1	0,9	0,1	0,5	0,1	0,7	–	–	−0,4	0,002	0,2	0,1
Стенокардия	–	–	–	–	0,4	0,06	0,7	0,1	−0,1	0,9	–	–	−0,1	0,5	0,03	0,8
ОНМК	−0,1	0,9	–	–	0,1	0,7	0,1	0,4	−0,1	0,4	–	–	−0,4	0,009	−0,3	0,006
Госпитализации по поводу ССЗ	−0,03	0,8	–	–	0,2	0,3	0,1	0,5	0,1	0,7	–	–	−0,02	0,9	−0,2	0,1
Новые НРС	−0,2	0,3	–	–	0,1	0,5	0,1	0,6	−0,1	0,5	–	–	−0,3	0,05	0,2	0,1
Онкопатология	–	–	–	–	−0,3	0,06	−0,3	0,1	−0,2	0,1	–	–	0,3	0,1	−0,2	0,1

Таблица А.8 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией гепатоцитарного фактора роста и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,4	0,2	–	–	–0,03	0,9	0,7	0,2	0,2	0,4	–	–	0,3	0,2	0,3	0,2
СИ	–0,03	0,9	–	–	0,01	0,9	0,4	0,2	–0,1	0,6	–	–	0,2	0,4	–0,03	0,9
ФВ(В) ЛЖ	0,09	0,8	–	–	0,2	0,5	0,04	0,8	–0,2	0,4	–	–	0,01	0,9	0,03	0,2
КДИ ЛЖ	0,1	0,8	–	–	0,04	0,9	0,1	0,8	0,2	0,3	–	–	0,05	0,8	–0,2	0,5
КСИ ЛЖ	0	1	–	–	–0,01	0,9	0,03	0,9	0,3	0,2	–	–	0,04	0,9	–0,2	0,5
Объем ЛП	–0,3	0,3	–	–	0,2	0,6	0,1	0,7	0,4	0,7	–	–	–0,1	0,5	0,08	0,7
ИНЛС	–0,4	0,2	–	–	–0,2	0,4	0,1	0,7	0,03	0,9	–	–	–0,03	0,9	–0,5	0,03
ИС	0,1	0,8	–	–	0,1	0,8	–0,03	0,9	–0,1	0,7	–	–	0,4	0,1	0,1	0,6
Tei	0,2	0,7	–	–	0,1	0,7	0,2	0,6	0,2	0,5	–	–	–0,1	0,7	–0,01	0,9

Таблица А.9 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией трансформирующего фактора роста β и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	-0,1	0,8	0,1	0,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ПИМ	-0,1	0,5	-0,4	0,1	–	–	–	–	0,1	0,5	0,1	0,6	–	–	–	–
НС	-0,2	0,4	-0,5	0,09	–	–	–	–	-0,3	0,2	-0,3	0,2	–	–	–	–
ХСН $\geq$ II А ст.	0,1	0,6	-0,1	0,6	–	–	–	–	0,4	0,06	0,1	0,5	–	–	–	–
ХСН $\geq$ II Ф.К.	0,3	0,2	-0,2	0,4	–	–	–	–	0,3	0,1	0,1	0,7	–	–	–	–
Стенокардия	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,2	0,5	–	–	–	–
ОНМК	0,05	0,8	-0,2	0,3	–	–	–	–	-0,3	0,1	–	–	–	–	–	–
Госпитализации по поводу ССЗ	0,1	0,8	0,2	0,4	–	–	–	–	0,1	0,7	0,2	0,3	–	–	–	–
Новые НРС	-0,3	0,2	–	–	–	–	–	–	0,2	0,3	0,3	0,1	–	–	–	–
Онкопатология	-0,1	0,5	0,04	0,8	–	–	–	–	0,3	0,1	0,3	0,2	–	–	–	–

Таблица А.10 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией фактора некроза опухолей α и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	-0,3	0,4	-0,2	0,5	-0,4	0,3	-0,4	0,3	-0,8	0,2	–	–	-0,8	0,2	–	–
ПИМ	–	–	0,4	0,04	-0,1	0,6	0,8	0,02	0,2	0,1	0,4	0,01	0,3	0,07	0,2	0,1
НС	-0,1	0,5	-0,3	0,3	-0,2	0,4	0,5	0,03	0,1	0,4	0,3	0,08	0,1	0,3	0,5	0,001
ХСН $\geq$ IIA ст.	0,04	0,8	-0,2	0,4	0,5	0,02	-0,2	0,3	0,3	0,03	0,4	0,01	0,3	0,07	0,4	0,03
ХСН $\geq$ II Ф.К.	0,2	0,5	-0,2	0,2	-0,3	0,09	-0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,05	0,2	0,2	0,4	0,01
Стенокардия	–	–	-0,1	0,7	-0,2	0,3	-0,1	0,7	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,2
ОНМК	0,4	0,05	-0,2	0,2	-0,2	0,2	-0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,07	0,1	0,3	0,3	0,05
Госпитализации по поводу ССЗ	0,01	0,9	-0,1	0,5	-0,2	0,3	-0,2	0,2	0,05	0,7	0,01	0,9	0,1	0,3	0,2	0,09
Новые НРС	0,5	0,02	-0,1	0,5	-0,07	0,7	-0,01	0,9	-0,1	0,4	-0,07	0,6	-0,04	0,8	0,1	0,5
Онкопатология	–	–	-0,4	0,1	-0,4	0,1	-0,2	0,3	0,1	0,4	0,3	0,05	-0,07	0,6	0,3	0,04

Таблица А.11 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией фактора некроза опухолей α и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,2	0,6	-0,1	0,7	-0,3	0,4	-0,3	0,4	0,06	0,8	-0,1	0,7	-0,6	0,01	0,1	0,5
СИ	0,03	0,9	-0,4	0,2	-0,5	0,07	-0,4	0,2	0,1	0,7	-0,07	0,7	-0,4	0,05	0,1	0,6
ФВ(В) ЛЖ	0,06	0,8	0,06	0,8	-0,1	0,6	0,01	0,9	-0,2	0,3	-0,4	0,06	-0,2	0,4	-0,04	0,8
КДИ ЛЖ	-0,1	0,7	0,1	0,8	0,05	0,9	-0,1	0,7	0,2	0,3	0,2	0,5	0,5	0,04	0,1	0,6
КСИ ЛЖ	-0,1	0,6	-0,03	0,9	0,08	0,8	-0,1	0,6	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,04	0,09	0,7
Объем ЛП	-0,1	0,6	-0,1	0,6	0,05	0,9	-0,03	0,9	0,3	0,1	0,5	0,05	0,7	0,001	0,7	0,002
ИНЛС	-0,03	0,9	-0,1	0,7	0,1	0,8	-0,1	0,8	0,1	0,7	0,3	0,1	0	1	-0,1	0,6
ИС	0,1	0,7	0,2	0,5	0,03	0,9	0,2	0,6	0,06	0,8	0,3	0,3	0,02	0,9	0,2	0,5
Tei	-0,2	0,6	0,1	0,7	0,3	0,3	0,3	0,3	-0,3	0,2	-0,6	0,02	-0,2	0,4	-0,2	0,4

Таблица А.12 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-1 β и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	–0,1	0,8	–0,4	0,3	–0,2	0,5	–0,4	0,3	–0,9	0,3	–	–	–0,8	–0,2	–	–
ПИМ	–0,3	0,1	–0,3	0,1	0,1	0,7	–0,2	0,3	–0,1	0,5	0,2	0,3	–0,2	0,3	0,1	0,6
НС	–0,3	0,1	–0,2	0,2	–0,3	0,1	0,4	0,03	0,1	0,6	0,04	0,8	0,2	0,3	0,03	0,8
ХСН $\geq$ IIA ст.	–0,4	0,06	–0,2	0,3	–0,2	0,2	–0,1	0,6	–0,05	0,7	–0,1	0,5	–0,1	0,5	–0,01	0,9
ХСН $\geq$ II Ф.К.	–0,4	0,07	–0,2	0,4	–0,3	0,2	0,01	0,9	– 0,005	0,9	–0,03	0,8	–0,1	0,3	–0,02	0,9
Стенокардия	–	–	0,1	0,5	0,2	0,3	0,2	0,3	–0,1	0,5	–0,1	0,4	–0,1	0,6	–0,1	0,4
ОНМК	–0,1	0,5	–0,2	0,2	–0,2	0,2	–0,3	0,1	0,1	0,5	–0,01	0,9	0,02	0,9	–	–
Госпитализации по поводу ССЗ	0,06	0,7	0,1	0,5	0,07	0,7	–0,1	0,5	–0,2	0,09	–0,04	0,8	–0,1	0,3	0,1	0,4
Новые НРС	0,1	0,5	0,1	0,6	0,2	0,2	0,1	0,5	–0,1	0,4	–0,7	0,1	–0,1	0,5	0,1	0,4
Онкопатология	–	–	–0,1	0,7	0,02	0,9	–0,2	0,4	–0,1	0,5	–0,1	0,5	–0,2	0,2	–0,3	0,07

Таблица А.13 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-1 β и различными эхокардиографическими параметрами у больных через 7,70 $\pm$ 0,42 года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	-0,6	0,05	-0,2	0,4	-0,3	0,3	-0,04	0,9	-0,1	0,8	-0,03	0,9	-0,06	0,8	0,1	0,7
СИ	-0,5	0,9	-0,4	0,2	-0,3	0,3	0,2	0,6	-0,04	0,8	0,1	0,7	-0,2	0,5	0,1	0,8
ФВ(В) ЛЖ	0,1	0,7	-0,06	0,8	0,1	0,6	-0,2	0,4	0,2	0,2	-0,1	0,6	0,2	0,3	0,1	0,5
КДИ ЛЖ	-0,3	0,5	-0,1	0,8	-0,3	0,3	-0,1	0,8	-0,03	0,9	0,3	0,1	0,2	0,5	0,2	0,4
КСИ ЛЖ	-0,3	0,3	-0,1	0,8	-0,2	0,4	0,01	0,9	-0,2	0,5	0,2	0,4	0,01	0,9	0,02	0,9
Объем ЛП	0,03	0,9	-0,2	0,5	-0,2	0,5	-0,04	0,9	-0,3	0,1	0,3	0,3	-0,2	0,4	-0,5	0,03
ИНЛС	-0,4	0,2	-0,2	0,6	-0,2	0,6	-0,01	0,9	-0,2	0,4	-0,2	0,5	-0,1	0,7	-0,2	0,4
ИС	0,2	0,6	-0,02	0,9	0,1	0,7	-0,1	0,8	0,2	0,3	0,2	0,4	0,01	0,9	-0,01	0,9
Tei	0,06	0,9	0,3	0,4	0,2	0,4	0,4	0,2	-0,2	0,5	0,3	0,3	0,1	0,6	0,1	0,7

Таблица А.14 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-2 и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	-0,1	0,8	0,1	0,7	0,1	0,8	-0,1	0,7	–	–	–	–	–	–	–	–
ПИМ	-0,2	0,4	0,1	0,8	0,04	0,8	0,04	0,8	0,1	0,4	0,1	0,3	0,04	0,8	0,3	0,08
НС	0,2	0,4	0,4	0,1	0,4	0,1	0,3	0,3	0,04	0,8	0,1	0,6	0,3	0,3	0,1	0,9
ХСН ≥IIA ст.	0,2	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2	0,4	0,4	0,06	0,9	0,02	0,9	-0,02	0,9	0,01	0,9
ХСН ≥II Ф.К.	0,3	0,2	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1	0,07	0,7	0,1	0,6	0,1	0,6	0,1	0,6
Стенокардия	–	–	0,3	0,1	0,2	0,1	0,4	0,1	0,2	0,1	0,3	0,3	0,1	0,5	0,2	0,3
ОНМК	0,1	0,5	0,1	0,7	0,02	0,9	–	–	0	1	-0,1	0,6	0,1	0,7	-0,2	0,2
Госпитализации по поводу ССЗ	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,08	0,3	0,07	-0,05	0,7	-0,2	0,3	-0,1	0,5	-0,2	0,3
Новые НРС	0,1`	0,7	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,1	-0,29	0,05	-0,31	0,04	-0,33	0,03	-0,33	0,03
Онкопатология	–	–	-0,3	0,06	-0,3	0,06	-0,04	0,06	0	1	-0,1	0,4	0,1	0,6	0	1

Таблица А.15 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-2 и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,3	0,6	-0,1	0,7	-0,3	0,4	-0,3	0,4	0,06	0,8	-0,1	0,7	-0,6	0,01	0,1	0,5
СИ	0,1	0,9	-0,4	0,2	-0,5	0,07	-0,4	0,2	0,1	0,7	-0,07	0,7	-0,4	0,05	0,1	0,6
ФВ(В) ЛЖ	0,06	0,8	0,06	0,8	0,1	0,6	0,01	0,9	-0,2	0,3	-0,4	0,06	-0,2	0,4	-0,04	0,8
КДИ ЛЖ	0,1	0,7	0,1	0,8	0,05	0,9	-0,1	0,7	0,2	0,3	0,2	0,5	0,5	0,04	0,1	0,6
КСИ ЛЖ	0,1	0,6	-0,03	0,9	0,08	0,8	-0,1	0,6	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,04	0,09	0,7
Объем ЛП	0,1	0,6	-0,1	0,6	0,05	0,9	-0,03	0,9	0,3	0,1	0,1	0,05	0,7	0,001	0,7	0,002
ИНЛС	0,01	0,9	-0,1	0,7	0,1	0,8	-0,1	0,8	0,1	0,7	0,3	0,1	0	1	-0,1	0,6
ИС	0,1	0,7	0,2	0,5	0,03	0,9	0,2	0,6	0,06	0,8	0,3	0,3	0,02	0,9	0,2	0,5
Tei	-0,2	0,6	0,1	0,7	0,3	0,3	0,3	0,3	-0,3	0,2	-0,6	0,02	-0,2	0,4	-0,2	0,4

Таблица А.16 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-4 и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	0,1	0,8	-0,5	0,1	-0,3	0,3	-0,2	0,5	–	–	–	–	–	–	–	–
ПИМ	– 0,02	0,9	-0,3	0,1	-0,2	0,2	-0,1	0,5	-0,02	0,9	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,1
НС	-0,1	0,8	-0,1	0,6	0,01	0,9	-0,1	0,6	0,1	0,5	0,3	0,2	0,3	0,1	0,1	0,7
ХСН ≥II А ст.	-0,2	0,3	-0,4	0,03	-0,4	0,001	-0,6	0,004	0,04	0,7	0,1	0,4	0,03	0,8	0,1	0,4
ХСН ≥II Ф.К.	-0,1	0,7	-0,4	0,04	-0,4	0,03	-0,4	0,03	0	1	0,2	0,2	0,04	0,8	0,2	0,1
Стенокардия	–	–	–	–	–	–	–	–	0,2	0,2	0,1	0,4	-0,05	0,7	0,1	0,5
ОНМК	0,3	0,1	-0,1	0,4	-0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,4	0,1	0,3	0,1	0,6	0,05	0,7
Госпитализации по поводу ССЗ	-0,2	0,4	-0,1	0,4	-0,1	0,3	-0,3	0,1	-0,1	0,5	-0,02	0,9	0,1	0,4	0,04	0,8
Новые НРС	0,1	0,5	-0,1	0,7	-0,2	0,2	-0,3	0,2	-0,3	0,3	-0,3	0,05	-0,3	0,08	0,05	0,7
Онкопатология	–	–	0	1	0,1	0,4	0,1	0,5	–	–	0,1	0,4	-0,2	0,3	-0,1	0,6

Таблица А.17 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-4 и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	-0,2	0,6	0,6	0,02	-0,7	0,01	0,6	0,04	-0,2	0,5	-0,2	0,4	-0,2	0,5	-0,2	0,5
СИ	0,04	0,9	-0,3	0,4	-0,3	0,3	-0,3	0,3	0,1	0,7	0,04	0,9	0,1	0,7	0,03	0,9
ФВ(В) ЛЖ	0,4	0,2	0,5	0,06	0,5	0,08	0,6	0,01	0,4	0,1	0,2	0,4	0,04	0,9	0,02	0,9
КДИ ЛЖ	-0,3	0,4	-0,3	0,3	-0,4	0,2	-0,4	0,2	-0,2	0,4	-0,1	0,7	0,3	0,2	0,1	0,5
КСИ ЛЖ	-0,2	0,6	-0,4	0,2	-0,4	0,2	-0,4	0,2	0,3	0,2	-0,2	0,4	0,1	0,8	0,04	0,9
Объем ЛП	-0,5	0,1	-0,2	0,4	-0,5	0,06	-0,6	0,03	0,04	0,8	0,1	0,7	-0,01	0,9	-0,1	0,5
ИНЛС	-0,4	0,2	-0,6	0,03	-0,5	0,08	-0,7	0,02	-0,4	0,05	-0,3	0,2	-0,02	0,9	-0,2	0,5
ИС	0,4	0,2	0,6	0,02	0,5	0,09	0,7	0,006	0,3	0,3	0,3	0,3	-0,2	0,4	0,2	0,5
Tei	-0,4	0,3	-0,2	0,5	0,01	0,9	-0,2	0,5	-0,3	0,2	-0,3	0,3	0,2	0,5	0,05	0,8

Таблица А.18 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-6 и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	–0,1	0,8	–0,5	0,06	–0,5	0,1	–0,1	0,7	–0,8	0,2	–	–	–0,8	0,2	–	–
ПИМ	0,1	0,7	–0,2	0,3	0,5	0,004	0,3	0,1	0,2	0,1	0,04	0,8	0,1	0,3	0,1	0,6
НС	–0,1	0,7	–0,1	0,5	0,1	0,4	0,3	0,1	–0,02	0,9	0,02	0,9	0,2	0,3	–0,1	0,7
ХСН $\geq$ II Аст.	–0,04	0,8	–0,01	0,9	–0,01	0,9	–0,1	0,5	–0,1	0,4	0,04	0,8	0,2	0,3	–0,007	0,9
ХСН $\geq$ II Ф.К.	–0,2	0,3	0,1	0,5	0,2	0,4	0,1	0,7	–0,1	0,5	0,1	0,5	0,2	0,3	–0,1	0,9
Стенокардия	–	–	–0,02	0,9	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,02	0,4	0,02	0,1	0,5
ОНМК	–0,1	0,7	–0,1	0,5	0,3	0,1	–0,1	0,7	0,1	0,7	0,1	0,7	0,1	0,4	–0,1	0,6
Госпитализации по поводу ССЗ	–0,1	0,7	0,4	0,03	0,2	0,3	0,1	0,6	–0,2	0,2	–0,1	0,4	0,1	0,5	0,004	0,9
Новые НРС	0,2	0,3	–0,1	0,7	0,5	0,9	–0,01	0,9	–0,1	0,6	–0,2	0,2	0	1	–0,1	0,9
Онкопатология	–	–	0,1	0,7	0,1	0,5	0,2	0,2	0,1	0,4	–0,1	0,6	–0,4	0,01	0,04	0,7

Таблица А.19 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-6 и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,02	0,9	0,1	0,8	-0,07	0,9	-0,5	0,3	0,02	0,9	-0,4	0,3	-0,1	0,6	-0,1	0,6
СИ	0,5	0,2	-0,2	0,6	0,2	0,7	0,4	0,4	0,1	0,7	-0,2	0,6	-0,2	0,5	-0,1	0,6
ФВ(В) ЛЖ	0,1	0,9	-0,5	0,2	-0,1	0,8	0,6	0,1	-0,2	0,4	-0,2	0,5	-0,3	0,3	-0,3	0,4
КДИ ЛЖ	-0,1	0,8	0,6	0,2	-0,1	0,7	-0,8	0,03	-0,1	0,8	-0,1	0,7	0,4	0,1	-0,1	0,7
КСИ ЛЖ	0	1	0,5	0,2	-0,04	0,9	-0,7	0,04	-0,001	0,9	0,2	0,6	0,5	0,1	0,2	0,5
Объем ЛП	0,02	0,9	0,3	0,4	-0,3	0,4	0,1	0,7	-0,2	0,6	-0,3	0,4	-0,2	0,5	-0,4	0,2
ИНЛС	0,1	0,8	0,7	0,07	0,2	0,7	-0,7	0,1	0,1	0,6	0,09	0,8	0,2	0,5	0,1	0,8
ИС	0,4	0,4	-0,1	0,8	0,01	0,9	0,4	0,3	0,1	0,7	-0,02	0,9	-0,1	0,06	-0,1	0,7
Tei	-0,9	0,04	-0,8	0,07	-0,6	0,2	0,2	0,6	-0,2	0,5	-0,4	0,3	0,5	0,1	-0,1	0,8

Таблица А.20 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-8 и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	–0,2	0,5	0	1	–0,11	0,7	0,2	0,5	–0,8	0,2	–	–	–	–	–	–
ПИМ	–0,1	0,5	–0,05	0,8	–0,02	0,9	0,2	0,9	–0,1	0,6	0,1	0,6	–0,1	0,4	–0,1	0,6
НС	–0,2	0,3	–0,1	0,5	0,02	0,9	0,1	0,6	–0,1	0,5	–0,2	0,3	–0,4	0,03	–0,2	0,3
ХСН $\geq$ II А ст.	0,1	0,7	–0,04	0,8	–0,2	0,3	–0,08	0,7	–0,2	0,13	–0,03	0,8	–0,2	0,2	–0,06	0,7
ХСН $\geq$ II Ф.К.	–0,1	0,6	0	1	0,2	0,4	–0,3	0,1	–0,1	0,3	–0,1	0,4	–0,3	0,06	0,01	0,9
Стенокардия	–	–	–0,2	0,2	–0,2	0,1	–0,1	0,6	–0,1	0,5	–0,3	0,1	0,2	0,2	–0,1	0,7
ОНМК	–0,03	0,9	0,2	0,3	–0,03	0,9	–0,1	0,5	–0,3	0,1	–0,2	0,3	–0,3	0,4	–0,3	0,1
Госпитализации по поводу ССЗ	0,1	0,6	0,2	0,2	0,04	0,8	–0,01	0,9	–0,1	0,6	0,1	0,6	–0,1	0,4	–0,2	0,2
Новые НРС	0	1	0,9	0,6	–0,9	0,6	–0,3	0,1	–0,1	0,5	–0,2	0,2	–0,1	0,6	0,2	0,3
Онкопатология	–	–	–0,1	0,6	0,2	0,3	0,1	0,7	0,2	0,1	–0,1	0,7	–0,1	0,4	–0,02	0,9

Таблица А.21 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-8 и различными эхокардиографическими параметрами у больных через $7,70 \pm 0,42$ года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,02	0,9	0,1	0,8	-0,07	0,9	-0,5	0,3	0,02	0,9	-0,4	0,3	-0,1	0,6	-0,1	0,6
СИ	0,5	0,2	-0,2	0,6	0,2	0,7	0,4	0,4	0,1	0,7	-0,2	0,6	-0,2	0,5	-0,1	0,6
ФВ(В) ЛЖ	0,1	0,9	-0,5	0,2	-0,1	0,8	0,6	0,1	-0,2	0,4	-0,2	0,5	-0,3	0,3	-0,3	0,4
КДИ ЛЖ	-0,1	0,8	0,6	0,2	-0,1	0,7	-0,8	0,03	-0,1	0,8	-0,1	0,7	0,4	0,1	-0,1	0,7
КСИ ЛЖ	0	1	0,5	0,2	-0,04	0,9	-0,7	0,04	-0,001	0,9	0,2	0,6	0,5	0,1	0,2	0,5
Объем ЛП	0,02	0,9	0,3	0,4	-0,3	0,4	0,1	0,7	-0,2	0,6	-0,3	0,4	-0,2	0,5	-0,4	0,2
ИНЛС	0,1	0,8	0,7	0,07	0,2	0,7	-0,7	0,1	0,1	0,6	0,09	0,8	0,2	0,5	0,1	0,8
ИС	0,4	0,4	-0,1	0,8	0,01	0,9	0,4	0,3	0,1	0,7	-0,02	0,9	-0,1	0,06	-0,1	0,7
Tei	-0,9	0,04	-0,8	0,07	-0,6	0,2	0,2	0,6	-0,2	0,5	-0,4	0,3	0,5	0,1	-0,1	0,8

Таблица А.22 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-10 и конечными точками по данным 7-летнего периода наблюдения

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Смерть	0,3	0,4	–0,5	0,1	0,2	0,5	–0,4	0,3	–	–	–	–	–	–	–	–
ПИМ	0,1	0,6	–0,1	0,5	0,4	0,1	–0,1	0,5	–0,2	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2
НС	0,5	0,4	0,04	0,8	0,3	0,2	–0,2	0,3	–0,4	0,1	0,02	0,1	0,02	0,9	–0,3	0,2
ХСН $\geq$ II А ст.	0,4	0,2	0	1	0,1	0,6	–0,3	0,2	–0,4	0,06	–0,1	0,7	–0,1	0,6	–0,04	0,8
ХСН $\geq$ II Ф.К.	0,2	0,4	0,4	0,2	–0,07	0,8	–0,7	0,005	–0,5	0,01	0	1	–0,04	0,8	0,2	0,4
Стенокардия	–	–	–0,5	0,1	0	1	–0,2	0,4	0,2	0,4	0,5	0,1	0,2	0,9	0,3	0,2
ОНМК	0,2	0,4	0,2	0,3	0,2	0,1	–0,1	0,7	–0,2	0,4	0	1	0,1	0,6	0	1
Госпитализации по поводу ССЗ	0,03	0,9	–0,3	0,2	0,1	0,7	–0,2	0,4	–0,3	0,1	–0,2	0,3	0,2	0,3	0,1	0,6
Новые НРС	0,1	0,7	–0,2	0,5	0,4	0,1	0,1	0,6	–0,2	0,2	–0,3	0,1	–0,2	0,2	0,1	0,4
Онкопатология	–	–	–0,2	0,5	–0,3	0,1	0,1	0,7	–0,1	0,5	–0,2	0,4	–0,4	0,1	–0,3	0,1

Таблица А.23 – Коэффициенты корреляции между сывороточной концентрацией интерлейкина-10 и различными эхокардиографическими параметрами у больных через 7,70±0,42 года после острого инфаркта миокарда

Показатели	1-я группа								2-я группа							
	1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки		1-е сутки		2-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
УО	0,02	0,9	0,1	0,8	-0,07	0,9	-0,5	0,3	0,02	0,9	-0,4	0,3	-0,1	0,6	-0,1	0,6
СИ	0,5	0,2	-0,2	0,6	0,2	0,7	0,4	0,4	0,1	0,7	-0,2	0,6	-0,2	0,5	-0,1	0,6
ФВ(В) ЛЖ	0,1	0,9	-0,5	0,2	-0,1	0,8	0,6	0,1	-0,2	0,4	-0,2	0,5	-0,3	0,3	-0,3	0,4
КДИ ЛЖ	-0,1	0,8	0,6	0,2	-0,1	0,7	-0,8	0,03	-0,1	0,8	-0,1	0,7	0,4	0,1	-0,1	0,7
КСИ ЛЖ	0	1	0,5	0,2	-0,04	0,9	-0,7	0,04	-0,001	0,9	0,2	0,6	0,5	0,1	0,2	0,5
Объем ЛП	0,02	0,9	0,3	0,4	-0,3	0,4	0,1	0,7	-0,2	0,6	-0,3	0,4	-0,2	0,5	-0,4	0,2
ИНЛС	0,1	0,8	0,7	0,07	0,2	0,7	-0,7	0,1	0,1	0,6	0,09	0,8	0,2	0,5	0,1	0,8
ИС	0,4	0,4	-0,1	0,8	0,01	0,9	0,4	0,3	0,1	0,7	-0,02	0,9	-0,1	0,06	-0,1	0,7
Tei	-0,9	0,04	-0,8	0,07	-0,6	0,2	0,2	0,6	-0,2	0,5	-0,4	0,3	0,5	0,1	-0,1	0,8

Таблица А.24 – Корреляционные связи между ангиогенными факторами роста и цитокинами

Показатели	1-я группа (n=28)										2-я группа (n=34)									
	FGF до ЧКВ		TGF до ЧКВ		IGF 1 до ЧКВ		VEGF до ЧКВ		HGF до ЧКВ		FGF до ЧКВ		TGF до ЧКВ		VEGF до ЧКВ		HGF до ЧКВ		IGF 1 до ЧКВ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
TNF α 5-е сутки	-0,2	0,3	-0,1	0,12	0,5	0,03	0,3	0,3	0,2	0,53	0,3	0,08	-0,1	0,71	-0,2	0,32	0,2	0,20	0,1	0,66
TNF α 12-е сутки	-0,4	0,05	0,3	0,33	0,3	0,24	0,7	0,002	0,1	0,65	0,6	0,03	0,2	0,57	0,1	0,70	0,3	0,23	-0,1	0,51
IL-1 β 2-е сутки	0,5	0,01	0,2	0,41	0,1	0,67	0,3	0,16	-0,2	0,43	0,7	0,02	-0,1	0,87	-0,1	0,79	0,1	0,73	0,4	0,08
IL-4 2-е сутки	-0,1	0,08	0,2	0,45	-0,1	0,70	0,1	0,91	0,1	0,60	0,2	0,37	0,1	0,62	0,1	0,84	0,3	0,20	-0,1	0,51
IL-4 5-е сутки	-0,1	0,73	0,3	0,31	0,2	0,38	0,1	0,55	-0,1	0,72	0,3	0,13	-0,2	0,57	-0,3	0,21	0,3	0,23	-0,3	0,13
IL-8 5-е сутки	0,5	0,04	0,4	0,11	-0,3	0,24	0,1	0,95	0,4	0,11	0,4	0,04	0,33	0,32	0,4	0,04	0,1	0,59	0,2	0,36