Белый С. А., Комок В. В.

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ключевые слова: клеточная терапия, аутологичная моноклеарная фракция костного мозга, ХСН

Ссылка для цитирования: Белый С. А., Комок В. В.

Клеточная терапия ХСН – современное состояние проблемы. Кардиология. 2018;58 (S4):46–54

РЕЗЮМЕ

Использование аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (или ее производных) для лечения пациентов с ХСН – перспективный метод лечения этой тяжелой и многочисленной группы больных. Анализируются зарубежный и отечественный опыт использования клеточной терапии для лечения больных ХСН и возможность широкого использования аутологичной моноклеарной фракции костного мозга в клинической практике.

Beliy S. A., Komok V. V.

Academician Pavlov First St. Petersburg State Medical University, L. Tolstogo 6/8, St.-Petersburg 197022

CELL THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE: STATE OF THE ART

KEYWORDS: CELL THERAPY, AUTOLOGOUS BONE MARROW-DERIVED MONONUCLEAR CELL FRACTION, CHRONIC HEART FAILURE

For citation: Beliy S. A., Komok V. V. Cell therapy of chronic heart failure: State of the art. Kardiologiia. 2018;58 (S4):46–54

SUMMARY

The treatment of patients with CHF using autologous bone marrow-derived mononuclear cell fraction (or its derivatives) is a promising therapy for this serious and numerous group of patients. The article analyzed international and Russian experience of using the cell therapy in patients with CHF and possibilities for extensive use of the autologous bone marrow-derived mononuclear cell fraction in clinical practice.

Заболевания сердечно-сосудистой системы прочно занимают печальное 1-е место по смертности во всем мире. К этому необходимо добавить чрезмерную финансовую нагрузку на систему здравоохранения для лечения этих заболеваний [1].

В лечении острого ИМ достигнуты серьезные успехи, которые привели к значительному снижению летальности, что в первую очередь связано с внедрением своевременной реперфузии инфаркт-связанной артерии и с продвинутой дезагрегантной терапией. Количество же случаев СН и летальность, связанной с ней (в течение 5 лет от установки диагноза ХСН умирают 2 пациента из 3), резко возросли и грозит стать эпидемией, которая охватит практически весь мир [2]. Возникшая эпидемия СН рассматривается как парадокс успеха в медицине [3]. Что же это такое? Прогресс, достигнутый в лечении ОКС, привел к значительному увеличению краткосрочной выживаемости этих пациентов. Однако гибель кардиомиоцитов начинается через 20 минут тотальной ишемии и далее волна некроза экспоненциально распространяется от эндокарда к перикарду, приобретая трансмуральный характер [4]. При этом среднее время от начала симптомов ишемии до реперфузии инфаркт-связанной артерии

составляет 4 часа и более. Соответственно, за это время уже успевает сформироваться серьезное повреждение миокарда [5].

Регенерация в сердце обеспечивает его обновление на уровне 0,5–2% в год [6, 7]. При одномоментной гибели большого количества кардиомиоцитов (как и происходит при остром ИМ) она становится неадекватной и заживление раны сердца заканчивается формированием рубцовой ткани. Это и является основой для начала процесса ремоделирования ЛЖ и развития в дальнейшем ХСН [8–13]. Здесь важно подчеркнуть, что ни один из существующих в настоящий момент методов лечения ХСН не направлен на восстановление количества утраченных кардиомиоцитов и уменьшение репаративного фиброза в миокарде [13–16].

Клеточная терапия, которая по данным многочисленных исследований воздействует именно на эти ключевые моменты развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, может стать одним из высокоэффективных методов лечения ХСН [17–23]. Термин «клеточная терапия» в кардиологии определяет использование аутологичных стволовых клеток костного мозга, которые находятся в его моноклеарной фракции. Аутологичная

мононуклеарная фракция костного мозга (АМФКМ) содержит целый спектр стволовых клеток: гематopoэтические стволовые клетки (ГСК), мезенхимные стволовые клетки (МСК), предшественники эндотелиальных клеток (ПЭК), очень маленькие эмбрионально-подобные клетки, альдегидрогеназные клетки. Таким образом, пациент получает интракоронарно или интрамиокардиально АМФКМ со всеми находящимися в ней стволовыми клетками. Более чем в 80% исследований по клеточной терапии в кардиологии использовалась именно АМФКМ (в англоязычной литературе Bone Marrow Mononuclear Cells – ВММС). Второй вариант – получить конкретную фракцию стволовых клеток из костного мозга. Например, ГСК с маркерами CD34+ CD45+; ПЭК с маркерами CD34+ CD133+ VEGF R2+; МСК (необходима их экспансия «ex vivo» для получения достаточного количества), и именно эти конкретные фракции возможно ввести пациенту. В АМФКМ (ВММС) помимо стволовых клеток находится моноцитарно-лимфоцитарная линия клеток костного мозга, с которыми некоторые авторы также связывают лечебные эффекты при постинфарктном заживлении [24–26].

Далее мы остановимся на зарубежном опыте использования клеточной терапии для лечения больных ХСН. В настоящее время ясная информация по данному виду лечения может быть получена из системных обзоров и мета-анализов, которые изучали эффективность клеточной терапии у данной категории больных. К 2017 г. опубликованы данные 14 системных обзоров и мета-анализов, в которых была изучена эффективность и безопасность клеточной терапии у больных ХСН [27–40]. Показатели ремоделирования ЛЖ изучались во всех указанных работах. Во всех работах было выявлено умеренное, но достоверное улучшение ФВ ЛЖ в пользу лечения АМФКМ (ВММС) со средней разницей в изменении от исходного уровня между группами в пределах от 2,6% до 5,6% ($p < 0,0001$) как при краткосрочном (до 12 месяцев), так и при длительном наблюдении ($p < 0,00001$) (более 12 месяцев). Лечение также было связано с умень-

шением конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ (средняя разница (MD) – 14,64 мл, $p < 0,00001$), конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (средняя разница (MD) – 8,64 мл, $p < 0,02$), увеличение ударного объема (средняя разница (MD) – 6,52 мл, $p < 0,01$) при длительном наблюдении (более 12 месяцев). Представленные результаты позволяют сделать вывод, что однократное введение АМФКМ (или ее компонентов) приводит к достоверному улучшению сократительной функции ЛЖ и стабилизации его размеров. Происходит прямое воздействие на патологическое ремоделирование ЛЖ, которое лежит в основе прогрессирования ХСН. Важно подчеркнуть, что эти положительные изменения происходят на фоне уже оптимального лечения этой группы пациентов (как медикаментозного, так и интервенционного), основанного на доказательной медицине.

Снижение смертности от всех причин – главный показатель эффективности проведенного лечения. Ряд системных обзоров и мета-анализов выявил достоверное улучшение выживаемости пациентов с ХСН после клеточной терапии. В таблице 1 представлены данные системных обзоров и мета-анализов, в которых было выявлено достоверное улучшение выживаемости у пациентов с ХСН после клеточной терапии.

К настоящему моменту получены убедительные доказательства того, что клеточная терапия АМФКМ улучшает сократимость ЛЖ, уменьшает КСО и КДО ЛЖ и снижает риск смертности при использовании у пациентов с ХСН как дополнение к традиционной терапии таких больных. Конечно, для подтверждения этих данных требуется большое рандомизированное исследование III фазы по типу «BAMI» (The Effect of Intracoronary Reinfusion of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells [BM-MNC] on All Cause Mortality in Acute Myocardial Infarction) [41].

В нашей стране есть несколько центров, в которых активно используют АМФКМ для лечения пациентов с ХСН. В ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» профессор Покушалов Е. А. и его коллеги используют интрамиокардиальное введение АМФКМ с помощью

Таблица 1. Системные обзоры и мета-анализы исследований клеточной терапии при ХСН

Работа; год	Заболевание	Количество РКИ/количество больных	Смертность, ОШ, ОР (95% ДИ)	AMSTAR Score
Jeevananthan V, с соавт. (18); 2012	Острый ИМ; ХИБС/ХСН	36/2625	ОШ=0,39 (0,27–0,55), $p < 0,00001$	6
Fisher S, с соавт. (17); 2014	ХИБС/ХСН	23/1255	ОР=0,28 (0,14–0,53), $p < 0,01$	11
Xu R, с соавт. (24); 2014	ХИБС	19/866	ОР=0,49 (0,29–0,84), $p < 0,00001$	8
Afzal M, с соавт. (27); 2015	ХИБС	48/2602	ОР=0,55 (0,34–0,89), $p < 0,01$	8
Fisher S. с соавт. (26); 2015	ХСН	31/1521	ОР=0,48 (0,34–0,69), $p < 0,0001$	8
Fisher S с соавт. (28); 2016	ХИБС/ХСН	38/1907	ОР=0,42 (0,21–0,87), $p < 0,0001$	11

ХИБС – хроническая ИБС; AMSTAR Score – Quality Assessment of the Included Reviews (показатель качества системного обзора и мета-анализа, максимальное значение данного показателя 11); ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск p исков.

системы «NOGA» (Biosense-Webster) тяжелым пациентам с ишемической кардиомиопатией [42, 43]. В работе, представленной данной научной группой, 109 пациентов с ХСН (III–IV ФК) были рандомизированы в 2 группы: 55 пациентов получили интрамиокардиальную инъекцию АМФКМ (ВММС) как дополнение к медикаментозной терапии и 54 получили только медикаментозную терапию. Клеточная терапия привела к улучшению ФК ХСН по NYHA ($3,3 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ через 12 месяцев, $p=0,006$). ФВ ЛЖ значительно увеличилась в группе АМФКМ (с $27,8 \pm 3,4$ до $32,3 \pm 4,1\%$, $p=0,04$), в то время как в контрольной группе она снизилась (с $26,8 \pm 3,8$ до $25,2 \pm 4,1\%$, $p=0,61$). Зона ишемии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в покое уменьшилась в группе клеточной терапии через 12 месяцев (с $30,2 \pm 5,6$ до $27,8 \pm 5,1\%$, $p=0,032$). В группе введения АМФКМ погибли 6 (10,9%) пациентов через 12 месяцев наблюдения по сравнению с 21 (38,9%) в контрольной группе ($p=0,0007$). Авторы делают вывод, что интрамиокардиальная трансплантация АМФКМ пациентам с ишемической СН является безопасной методикой, улучшает выживаемость и качество жизни и оказывает благотворное влияние на функцию ЛЖ. Положительное влияние клеточной терапии у таких пациентов прослежено в течение 3 лет наблюдения [44, 45].

Наша научная группа применяет клеточную терапию в комплексном лечении пациентов с заболеваниями сердца с 2003 г. Мы использовали клеточную терапию как дополнительную опцию на операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ). АМФКМ (ВММС) вводилась интрамиокардиально и интракоронарно (через наложенные шунты) [46]. Мы использовали ВММС для улучшения перфузии миокарда, облегчения симптомов стенокардии и улучшения качества жизни у больных со стенокардией напряжения III–IV ФК, которым выполнить традиционные методы реваскуляризации или невозможно, или они уже были выполнены ранее [47, 48]. Не осталась без нашего внимания группа пациентов с ХСН как исход ИБС. Под нашим наблюдением находилось 82 пациента с ХСН III–IV ФК ишемического генеза (ишемическая кардиомиопатия). Из них в группу клеточной терапии вошло 60 человек, в группу контроля – 22 пациента (исходные параметры не имели статистически достоверных отличий). Пациенты, которые участвовали в исследовании, имели диффузное поражение коронарных русла (47%), что исключало возможность выполнения прямой реваскуляризации или уже имели в анамнезе операции АКШ (35%), коронарную ангиопластику и стентирование (18%). Исходно всем пациентам выполнялись ЭхоКГ, нагрузочные тесты (тест с 6-мин ходьбой), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (только группа клеточной терапии). Качество жизни оце-

Таблица 2. Динамика показателей метаболизма миокарда с фтордезоксиглюкозой по данным ПЭТ в группе клеточной терапии

Состояние миокарда	Исходно	Через 12 месяцев
Здоровый	55,5%	66%
Поврежденный	30%	23%
Нежизнеспособный	14,5%	11%

нивалось с помощью опросника SF-36 и Миннесотского опросника. Судьба больных после клеточной терапии отслеживалась в период до 10 лет [49, 50]. У пациентов в группе клеточной терапии отмечена достоверная положительная динамика по показателям сократимости ЛЖ: увеличение ФВ ЛЖ +2% через 12 месяцев ($p<0,005$), +7% через 24 месяца ($p<0,003$), +8% через 36 месяцев ($p<0,03$), уменьшение диастолического и систолического размеров ЛЖ ($p<0,04$). Важно отметить, что указанные положительные изменения регистрировались в течение 3–5 лет наблюдения. Увеличение объема жизнеспособного миокарда ЛЖ было установлено по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Оценка метаболизма сердечной мышцы исходно и через 1 год после интракоронарного введения АМФКМ проведена 10 пациентам (табл. 2). Общий прирост скорости утилизации глюкозы в миокарде ЛЖ составил +53% от исходных показателей ($p=0,0001$) [47].

Представленные результаты показывают, что однократное введение АМФКМ приводит к достоверному улучшению сократительной функции ЛЖ и стабилизации его размеров за счет увеличения здорового сократительного миокарда. Как и авторы зарубежных исследований, мы наблюдали в данном случае процесс, который получил название «обратное ремоделирование ЛЖ». Важно подчеркнуть, что указанные выше положительные изменения у этой тяжелой группы больных происходили на фоне уже оптимального лечения, которое включало рекомендуемые руководства дозы ингибиторов АПФ, β -АБ, антагонистов минералкортикоидных рецепторов и нормальные показатели высокочувствительного СРБ. Выживаемость пациентов с интракоронарным введением АМФКМ и контрольной группы составила 71 и 35% соответственно за 5 лет наблюдения ($p<0,05$); 29 и 14% за 10 лет [49–52]. Основной причина смерти больных с ХСН после клеточной терапии было прогрессирование СН (38%). Необходимо подчеркнуть, что 60% из них погибли от ухудшения течения СН в ближайшие 6–8 месяцев после проведенного лечения. В то время как начало эффекта от клеточной терапии по нашим и мировым наблюдениям – 12 месяцев. Другими словами, пациенты поступили слишком поздно для выполнения клеточной

терапии. Вторая по частоте причина смерти – внезапная сердечная смерть – 31% пациентов, острый ИМ – 23% случаев. Улучшение показателей жизнеспособности миокарда ЛЖ положительно коррелировало с увеличением дистанции в тесте 6-мин ходьбы: +88 м, с 278 до 360 м ($p<0,04$) и уменьшением ФК ХСН с III до II. Отмечено достоверное улучшение ряда показателей качества жизни у этих пациентов [51]. Указанные работы выполнены с учетом положений Хельсинкской декларации, после утверждения протоколов исследования локальным этическим комитетом. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие.

Данные об улучшении выживаемости пациентов с ХСН впервые были нами опубликованы в 2012 г. [50]. После этого мы неоднократно выступали на крупных съездах и конференциях, в том числе и за рубежом, постоянно подчеркивали этот важный момент в лечении больных ХСН. Так, «золотой стандарт» в лечении ИБС – операция АКШ не показала улучшение выживаемости у пациентов старше 65 лет с низкой ФВ [53–55]. Поэтому, когда в 2014–2016 гг. были опубликованы упомянутые выше системные обзоры и мета-анализы [29, 38–41], в которых главным выводом было значительное снижение смертности после клеточной терапии у больных с ХСН, мы были чрезвычайно этому рады. Рады тому, что наши выводы о влиянии клеточной терапии на смертность были поддержаны серьезными и качественными исследованиями.

В настоящее время поле клеточной терапии в кардиологии переживает настоящий водоворот исследований и достаточно легко запутаться в том, что уже используется в клинике, а что находится только на стадии экспериментального изучения. Поэтому в данной части статьи мы кратко коснемся клеточного материала, который используется в клинической практике, а который используется только в экспериментальных исследованиях на животных.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) – искусственно получаемые клетки из внутренней массы 5–7-дневного эмбриона. Являются плюрипотентными и могут давать начало тканям всех 3 зародышевых слоев. Обладают огромным пролиферативным и дифференцировочным потенциалом, однако, являясь аллогенными для организма, уничтожаются клетками иммунной системы. В клинических исследованиях не используются, так как при введении экспериментальным животным образуют тератомы. В экспериментальных исследованиях основная работа направлена для получения чистой линии кардиомиоцитов.

Индукцированные плюрипотентные клетки (иППК). Для того, чтобы обойти этические проблемы, которые серьезно осложняют экспериментальную работу с ЭСК, был получен указанный вид клеток. Это аутологичный

материал. Перепрограммирование для формирования иППК из соматических клеток осуществляется путем избыточной экспрессии факторов транскрипции, связанных с плюрипотентностью: OCT4, SOX2, KLF4 и MYC, как правило, с использованием ретровирусного подхода [56]. Так они являются эмбрионально-подобными клетками, поэтому при введении лабораторным животным также образуют тератомы. В экспериментальных исследованиях основная работа направлена на получение этих клеток без помощи вирусных векторов и также на получение чистой линии кардиомиоцитов [57]. В клинических исследованиях не используются.

Теперь перейдем к клеточному материалу, который использовался и используется в клинических исследованиях.

Аутологичная моноклеарная фракция костного мозга (ВММС). На сегодняшний день завершено примерно 80 РКИ, и в настоящее время продолжается более 30 РКИ. Более 80% этих исследований использовали аутологичную моноклеарную фракцию костного мозга (ВММС); другие использовали отдельные популяции моноклеарной фракции костного мозга: мезенхимальные стволовые клетки ($n=7$), CD34+ предшественники ($n=6$) и CD133+ предшественники ($n=4$). Таким образом, 98% исследований по клеточной терапии в кардиологии использовали или собственно моноклеарную фракцию костного мозга, или отдельные ее стволовые клетки [17]. Оставшиеся 2% исследований приходятся, на так называемую, вторую генерацию стволовых клеток для лечения больных ХСН – резидентные стволовые клетки сердца (СКС).

Теория о том, что сердце есть митотически неактивный орган, оставлена. Работа Bergmann с соавт. [6] показала, что примерно 50% кардиомиоцитов у человека обновляются в течение его жизни, подтвердив данные более ранних работ Beltrami с соавт. [58], Anversa с соавт. [59], Nadal-Ginard с соавт. [60]. Эти исследования привели к консенсусу, что новые кардиомиоциты действительно образуются в течение всей жизни взрослых млекопитающих в количестве от 0,5 до 2% в год. [6, 7, 61, 62]. Как источник происхождения новых кардиомиоцитов широко обсуждаются:

- 1) костномозговые предшественники, которые через кровотоки доставляются в поврежденный миокард и дифференцируются в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов (результаты использования АМФКМ (ВММС) обсуждались выше);
- 2) зрелые кардиомиоциты [7, 63–72];
- 3) резидентные миокардиальные мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в основные типы клеток сердца: кардиомиоциты,

эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов [61, 63–65, 67, 69, 70, 73–80].

Несомненно, наиболее доказанным источником регенерации кардиомиоцитов взрослого млекопитающего (включая человека), является небольшая популяция СКК, которая была идентифицирована и выделена из сердца на основе экспрессии рецептора CD117 (c-kit). СКК (c-kit+) являются также положительными для Sca-1 ($60 \pm 10\%$ c-kit+ СКК), MDR-1 (ABCG2) и других маркеров (CD105, CD166, PDGF α , CD90). СКК (c-kit+) не экспрессируют CD34, CD31, CD45, что отличает их от c-kit+ эндотелиальных клеток предшественников и тучных клеток [73, 74]. СКК (c-kit+) являются мультипотентными, самовосстанавливающимися и обеспечивают клеточный гомеостаз в сердце [73–75, 77]. Было установлено, что в сердце взрослого млекопитающего большинство СКК (c-kit+) находилось в предсердиях и верхушке ЛЖ. Однако количество их составляет всего 1 СКК на 10000 кардиомиоцитов. Поэтому был разработан оптимизированный протокол для выделения и размножения СКК (c-kit+) в течение долговременной культуры [77, 81]. СКК (c-kit+) могут длительно поддерживаться в недифференцированном, стабильном состоянии, при этом они не демонстрируют остановку пролиферации или аномальный кариотип [77, 82]. Доклинические исследования показали, что СКК (c-kit+) восстанавливали сердца крыс [73, 76], мышей [74, 83] после инфаркта через образование новых кардиомиоцитов, сосудов, а также защищали выжившие кардиомиоциты от апоптоза через секрецию IGF-1 [84, 85]. Значение СКК (c-kit+) было подчеркнуто в элегантном эксперименте, в котором использовалась модель диффузного поражения миокарда у грызунов. С помощью 5-флюороурацила удалялись все пролиферирующие клетки из поврежденного сердца, что приводило к развитию тяжелой СН. Однако введение клоногенных СКК (c-kit+) восстанавливало сердце как анатомически, так и функционально. Однако последующее включение суицидальных генов в пересаженных СКК (c-kit+) и их потомстве вновь приводило к тяжелой СН у грызунов. Это указывает на незамени-

мую роль СКК (c-kit+) в восстановлении и регенерации миокарда в ответ на травму [76]. СКК (c-kit+) были использованы в 2 клинических исследованиях. В первом [86] во время операции АКШ, было удалено ушко левого предсердия и после длительного периода культивирования получена популяция c-kit+, которая была введена интракоронарно в количестве 0,5 или 1 млн СКК (c-kit+). 23 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ менее 40% вошли в исследование (16 пациентов в группу терапии стволовыми клетками сердца и 7 в группу контроля). Через год после введения СКК (c-kit+) отмечено значимое увеличение ФВ (+12%) и уменьшение размера рубца. Во втором исследовании [87] использовали cardiosphere-derived stem cells (CDCs), которые были выращены из биопсийного материала, взятого из сердца, в условиях, приближенных к культивированию мезенхимальных стволовых клеток. 17 пациентам с ХСН и ФВ ЛЖ 39%, размером рубца 25% площади ЛЖ (группа контроля 8 человек) было выполнено интракоронарное введение CDCs в количестве от 12,5 до 25 млн клеток. По сравнению с контролем через 6 месяцев МРТ-анализ пациентов, получавших CDC, показал снижение массы рубца ($p=0,001$), увеличение жизнеспособной массы сердца ($p=0,01$) и региональной сократимости ($p=0,02$). Однако изменения КДО, КСО и ФВ ЛЖ не отличались между группами через 6 месяцев. Конечно, исследования с СКК очень интересны, но для использования в клинике они должны пройти еще не одно РКИ. В то же время, как показали системные обзоры и мета-анализы, приведенные выше, а также данные отечественных авторов, использование аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга (или ее производных) показало прекрасный профиль безопасности и эффективность у больных ХСН, и уже сегодня может быть использовано как дополнительная опция к общепринятому лечению этих пациентов.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что у клиницистов появился новый эффективный метод лечения ХСН, который увеличил выживаемость и повысил качество жизни у этих пациентов, как дополнение к методам лечения ХСН с уже доказанной пользой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;171 (3):368–76. DOI:10.1016/j.ijcard. 2013.12.028
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133 (4):e38–360. DOI:10.1161/CIR. 0000000000000350
3. Jessup M. The Heart Failure Paradox: An Epidemic of Scientific Success: Presidential Address at the American Heart Association 2013 Scientific Sessions. *Circulation*. 2014;129 (25):2717–22. DOI:10.1161/CIR. 0000000000000065
4. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. Terjung R, редактор. *Comprehensive Physiology* [Интернет]. -Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 сен20 [цитируется по 10 апрель 2018 г.]. с. 1841–75. ISBN: 978-0-470-65071-4
5. Jennings RB. Historical Perspective on the Pathology of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2013;113 (4):428–38. DOI:10.1161/CIRCRESAHA. 113.300987
6. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S et al. Evidence for Cardiomyocyte Renewal in Humans. *Science*. 2009;324 (5923):98–102. DOI:10.1126/science. 1164680

СУВАРДИО® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЛПНП И ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА, ЯВЛЯЯСЬ САМЫМ ДОСТУПНЫМ ЕВРОПЕЙСКИМ РОЗУВАСТАТИНОМ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ^{1,2}

- РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ ПРЕДСТАВЛЕН В 127 СТРАНАХ МИРА*
- В МИРЕ ПРОДАЕТСЯ БОЛЕЕ 36 МИЛЛИОНОВ ТАБЛЕТОК КАЖДЫЙ МЕСЯЦ³
- ЯВЛЯЕТСЯ САМЫМ ДОСТУПНЫМ РОЗУВАСТАТИНОМ ЕВРОПЕЙСКОГО КАЧЕСТВА²

Рег. уд. ЛП-003023

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет — у мужчин, старше 60 лет — у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность; период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин); гипотиреоз; миопатия в анамнезе, включая наследственные; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монголоидной расы; одновременный прием циклоспорина; беременность; период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирает индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина, и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** со стороны нервной системы — часто: головная боль, головокружение; нарушения со стороны эндокринной системы — часто: сахарный диабет 2-го типа; со стороны пищеварительной системы — часто: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы; прочие — часто: астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки; нарушения со стороны мочевыделительной системы — при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее, чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг; нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата соединительной ткани — часто: миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой — через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить за и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятых потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций (риск развития головокружения). Рег. уд. ЛП-003023

* По состоянию на январь 2018 г. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сувардио® 2. По данным ООО «Ай Эм Зс Хэлс» за 15 января 2018 года Сувардио® является самым доступным розувастатином в дозировке 10 и 20 мг согласно анализу средней розничной цене розувастатинов в продаже на территории РФ в аналогичных дозировках. 3. Data source: IMS MIDAS Nov'17

SANDOZ A Novartis Division

ЗАО «Сандоз» 125315, г. Москва, Ленинградский пр. Д.72 корп.3 Тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

RU1802777112

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

7. Senyo SE, Steinhauser ML, Pizzimenti CL, Yang VK, Cai L, Wang M et al. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature*. 2012;493 (7432):433–6. DOI:10.1038/nature11682
8. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81 (4):1161–72. PMID:2138525
9. Chan W, Duffy SJ, White DA, Gao X-M, Du X-J, Ellims AH et al. Acute Left Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5 (9):884–93. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.03.015
10. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128 (4):388–400. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878
11. Xie M, Burchfield JS, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: Therapies: Part 2 of 2. *Circulation*. 2013;128 (9):1021–30. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001879
12. Jugdutt BL. Ventricular Remodeling After Infarction and the Extracellular Collagen Matrix: When Is Enough Enough? *Circulation*. 2003;108 (11):1395–403. DOI:10.1161/01.CIR.0000085658.98621.49
13. Wilcox JE, Fonarow GC, Ardehali H, Bonow RO, Butler J, Sauer AJ et al. «Targeting the Heart» in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2015;3 (9):661–9. DOI:10.1016/j.jchf.2015.04.011
14. Tseng CCS, Ramjankhan FZ, de Jonge N, Chamuleau SAJ. Advanced Strategies for End-Stage Heart Failure: Combining Regenerative Approaches with LVAD, a New Horizon? *Frontiers in Surgery* [Интернет]. 2015 [цитируется по 10 апрель 2018 г.];2. DOI:10.3389/fsurg.2015.00010
15. Gheorghade M, Larson CJ, Shah SJ, Greene SJ, Cleland JGF, Colucci WS et al. Developing New Treatments for Heart Failure: Focus on the Heart. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (5):e002727. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002727
16. Braunwald E. Research Advances in Heart Failure: A Compendium. *Circulation Research*. 2013;113 (6):633–45. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.302254
17. Pompilio G, Nigro P, Bassetti B, Capogrossi MC. Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Figure.: The Never Ending Story. *Circulation Research*. 2015;117 (6):490–3. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307184
18. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410 (6829):701–5. DOI:10.1038/35070587
19. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant*. 2003;7 Suppl 3:86–8. PMID:12603699
20. Kubal C, Sheth K, Nadal-Ginard B, Galiñanes M. Bone marrow cells have a potent anti-ischemic effect against myocardial cell death in humans. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132 (5):1112–8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2006.06.028
21. Duran JM, Makarewicz CA, Sharp TE, Starosta T, Zhu F, Hoffman NE et al. Bone-Derived Stem Cells Repair the Heart After Myocardial Infarction Through Transdifferentiation and Paracrine Signaling Mechanisms. *Circulation Research*. 2013;113 (5):539–52. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.301202
22. Protti A, Mongue-Din H, Mylonas KJ, Sirker A, Sag CM, Swim MM et al. Bone marrow transplantation modulates tissue macrophage phenotype and enhances cardiac recovery after subsequent acute myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;90:120–8. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.12.007
23. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303 (3):H256–70. DOI:10.1152/ajpheart.00221.2012
24. Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: Protagonists of Infarct Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;121 (22):2437–45. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346
25. Ben-Mordechai T, Holbova R, Landa-Rouben N, Harel-Adar T, Feinberg MS, Abd Elrahman I et al. Macrophage Subpopulations Are Essential for Infarct Repair With and Without Stem Cell Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (20):1890–901. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.057
26. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016;44 (3):450–62. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.015
27. Cheng K, Wu F, Cao F. Intramyocardial Autologous Cell Engraftment in Patients with Ischaemic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22 (11):887–94. DOI:10.1016/j.hlc.2013.04.112
28. Donndorf P, Kundt G, Kaminski A, Yerebakan C, Liebold A, Steinhoff G et al. Intramyocardial bone marrow stem cell transplantation during coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;142 (4):911–20. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.12.013
29. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *The Cochrane Collaboration, редактор. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Интернет]. -Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 апр 29 [цитируется по 10 апрель 2018 г.].
30. Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult Bone Marrow Cell Therapy Improves Survival and Induces Long-Term Improvement in Cardiac Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2012;126 (5):551–68. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086074
31. Jiang M, He B, Zhang Q, Ge H, Zang MH, Han ZH et al. Randomized controlled trials on the therapeutic effects of adult progenitor cells for myocardial infarction: meta-analysis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010;10 (5):667–80. DOI:10.1517/14712591003716437
32. Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E, Wu S, Drachman DE, Singh JP. Meta-Analysis of Stem Cell Therapy in Chronic Ischemic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112 (2):217–25. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.03.021
33. Sadat K, Ather S, Aljaroudi W, Heo J, Iskandrian AE, Hage FG. The effect of bone marrow mononuclear stem cell therapy on left ventricular function and myocardial perfusion. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2014;21 (2):351–67. DOI:10.1007/s12350-013-9846-4
34. Tian T, Chen B, Xiao Y, Yang K, Zhou X. Intramyocardial autologous bone marrow cell transplantation for ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;233 (2):485–92. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.027
35. Wen Y, Meng L, Xie J, Ouyang J. Direct autologous bone marrow-derived stem cell transplantation for ischemic heart disease: a meta-analysis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2011;11 (5):559–67. DOI:10.1517/14712598.2011.560567
36. Xu R, Ding S, Zhao Y, Pu J, He B. Autologous Transplantation of Bone Marrow/Blood-Derived Cells for Chronic Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30 (11):1370–7. DOI:10.1016/j.cjca.2014.01.013
37. Zhao Q, Ye X. Additive value of adult bone-marrow-derived cell transplantation to conventional revascularization in chronic ischemic heart disease: a systemic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2011;11 (12):1569–79. DOI:10.1517/14712598.2011.616491
38. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients With Heart Failure. *Circulation Research*. 2015;116 (8):1361–77. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.304386
39. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK et al. Adult Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease Novelty and Significance: Evidence and Insights From Randomized Controlled Trials. *Circulation Research*. 2015;117 (6):558–75. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.304792
40. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Heart Group, редактор. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Интернет]. 2016 [цитируется по 10 апрель 2018 г.]; DOI:10.1002/14651858.CD007888.pub3

41. Martin-Rendon E. Meta-Analyses of Human Cell-Based Cardiac Regeneration Therapies Response to Martin-Rendon: What Can Systematic Reviews Tell Us About Cell Therapies for Ischemic Heart Disease? *Circulation Research*. 2016;118 (8):1264–72. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307540
42. Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, Larionov P, Terekhov I, Artyomenko S et al. Efficiency of Intramyocardial Injections of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients with Ischemic Heart Failure: A Randomized Study. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2010;3 (2):160–8. DOI:10.1007/s12265-009-9123-8
43. Чернявский А. М., Кливер Е. Н., Покушалов Е. А., Романов А. Б., Терехов И. Н., Кливер Е. Э. Результаты Интрамиокардиального Введения Мононуклеарной Фракции Аутологичных Клеток Костного Мозга Пациентам С Ишемической Болезнью Сердца, Осложненной Сердечной Недостаточностью. *Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов*. 2013;15 (3):83–91. [Chernyavsky A. M., Kliver E. N., Pokushalov E. A., Romanov A. B., Terekhov I. N., Kliver E. E. Results of intramyocardial administration of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells in chd patients with concomitant cardiainsufficiency. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2013;15 (3):83–91.]
44. Чернявский А. М., Кливер Е. Н., Покушалов Е. А., Кливер Е. Э., Романов А. Б. Отдаленные результаты клеточной терапии ИБС, осложненной СН. *Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей*. 2015;14 (1):19–24. [Chernyavsky A. M., Kliver E. N., Pokushalov E. A. et al. Remote results of the cell therapy for ischemic heart disease complicated with heart failure. *Russian Heart Journal*. 2015;14 (1):19–24]
45. Кливер Е. Н., Чернявский А. М., Покушалов Е. А., Кливер Е. Э., Романов А. Б., Субботин Д. В. Трехгодовые Результаты Транс-эндокардиального Введения Мононуклеарной Фракции Аутологичных Клеток Костного Мозга Пациентам С Ишемической Болезнью Сердца, Осложненной Сердечной Недостаточностью. *Вестник Новосибирского Государственного Университета Серия: Биология, Клиническая Медицина*. 2014;12 (4):38–43. [Kliver E. N., Chernyavskij A. M., Pokushalov E. A., Kliver E. Ye., Romanov A. B., Subbotin D. V. 3-year outcomes of transendocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in cad patients with heart failure. *Bulletin of Novosibirsk state University. Series: Biology, clinical medicine*. 2014;12 (4):38–43.]
46. Комок В. В., Белый С. А., Гриненко О. А., Немков А. С. Клеточные технологии в комбинированном лечении ИБС. *Практическая Медицина*. 2015; (3–2 (88)): 10–6. [Komok V. V., Belyu S. A., Grinenko O. A., Nemkov A. S. Cell technologies in combined treatment of ischemic heart disease. *Practical medicine*. 2015;3–2 (88):10–6.]
47. Нестерук Ю. А., Немков А. С., Белый С. А., Рыжкова Д. В., Комок В. В. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга. *Региональное Кровообращение И Микроциркуляция*. 2014;13 (3 (51)): 23–30. [Nesteruk J. A., Nemkov A. S., Bely S. A., Ryzhkova D. V., Kalenichenko A. V., Komok V. V. Valuation of myocardial blood supply and metabolism after autologous bone marrow mononuclear cells intracoronary infusion. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13 (3):23–30.]
48. Седов В. М., Немков А. С., Белый С. А., Юдина О. В., Бурнос С. Н., Немков А. С. Изменение показателей перфузии миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным ИБС. *Пятилетнее наблюдение. Региональное Кровообращение И Микроциркуляция*. 2011;10 (2):19–23. [Sedov V. M., Burnos S. N., Nemkov A. S., Bely S. A., Nesteruk Yu. A., Yudina O. V. Changes in myocardial perfusion after intracoronary administration of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with coronary artery disease. Five-year observation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2011;10 (2):19–23.]
49. Бурнос С. Н., Немков А. С., Белый С. А., Лукашенко В. И. Фракция Выброса И Размеры Левого Желудочка Сердца После Интракоронарного Введения Аутологичных Мононуклеарных Клеток Костного Мозга У Больных С Ишемической Болезнью Сердца Со Сниженной Фракцией Выброса. *Вестник Хирургии Им Ии Грекова*. 2011;170 (4):16–9. [Burnos S. N., Nemkov A. S., Bely S. A., Lukashenko V. I. Ejection fraction and sizes of the left ventricle of the heart after intracoronary administration of autologous mononuclear cells of the bone marrow in patients with coronary artery disease with low ejection fraction. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2011;170 (4):16–9.]
50. Седов В. М., Немков А. С., Афанасьев Б. В., Белый С. А., Зверев О. Г., Бабенко Е. В. и др. Отдаленные Результаты Клинического Применения Аутологичной Мононуклеарной Фракции Костного Мозга Для Регенеративной Терапии Больных С Ишемической Болезнью Сердца. *Вестник Хирургии Им Ии Грекова*. 2012;171 (5):11–9. [Sedov V. M., Nemkov A. S., Afanasiev B. V., Bely S. A., Burnos S. N., Zverev O. G. et al. Long-term results of clinical application of autologous mono nuclear bone marrow fraction for regeneration therapy of ischemic heart disease patients. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2012;171 (5):11–9.]
51. Немков А. С., Белый С. А., Нестерук Ю. А., Бурнос С. Н., Лукашенко В. И., Крейль В. А. и др. Качество Жизни У Больных С Ишемической Болезнью Сердца После Применения Клеточной Терапии. *Вестник Хирургии Им Ии Грекова*. 2012;171 (1):16–20. [Nemkov A. S., Bely S. A., Nesteruk Yu. A., Burnos S. N., Lukashenko V. I., Krejl V. A., Kobak A. E. Quality of life in patients with coronary artery disease after stem cell therapy. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2012;171 (1):16–20.]
52. Немков А. С., Белый С. А., Комок В. В., Ахмадзас К. А., Филатов В. И., Рыжкова Д. В. Имплантация Аутологичных Мононуклеаров Костного Мозга Как Первый Этап Комплексного Хирургического Лечения Ишемической Болезни Сердца В Сочетании С Аортокоронарным Шунтированием. *Вестник Хирургии Им Ии Грекова*. 2015;174 (6):85–8. [Nemkov A. S., Bely S. A., Komok V. V., Atmadzas K. A., Filatov V. I., Ryzhkova D. V. Implantation of autologous bone marrow mononuclear cells as the first stage of complex surgical treatment of ischemic heart disease in combination with CABG. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2015;174 (6):85–8.]
53. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C et al. The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *JACC: Heart Failure*. 2013;1 (5):400–8. DOI:10.1016/j.jchf.2013.04.012
54. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA et al. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction Clinical Perspective: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134 (18):1314–24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800
55. Briceno N, Perera D. To Revascularise or Not To Revascularise, That Is the Question: the Diagnostic and Management Conundrum of Ischaemic Cardiomyopathy. *Current Cardiology Reports* [Интернет]. 2016 [цитируется по 11 апрель 2018 г.];18 (6). DOI:10.1007/s11886-016-0726-9
56. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131 (5):861–72. DOI:10.1016/j.cell.2007.11.019
57. Miyazaki S, Yamamoto H, Miyoshi N, Takahashi H, Suzuki Y, Hara-guchi N et al. Emerging Methods for Preparing iPS Cells. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2012;42 (9):773–9. DOI:10.1093/jjco/hys108
58. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan S-M, Finato N, Bussani R et al. Evidence That Human Cardiac Myocytes Divide after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001;344 (23):1750–7. DOI:10.1056/NEJM200106073442303
59. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature*. 2002;415 (6868):240–3. DOI:10.1038/415240a
60. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res*. 2003;92 (2):139–50. PMID:12574141

61. Hsieh PCH, Segers VFM, Davis ME, MacGillivray C, Gannon J, Molkentin JD et al. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nature Medicine*. 2007;13 (8):970–4. DOI:10.1038/nm1618
62. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S et al. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell*. 2015;161 (7):1566–75. DOI:10.1016/j.cell.2015.05.026
63. Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, Lee RT. Bone Marrow-Derived Cell Therapy Stimulates Endogenous Cardiomyocyte Progenitors and Promotes Cardiac Repair. *Cell Stem Cell*. 2011;8 (4):389–98. DOI:10.1016/j.stem.2011.02.002
64. Keith MCL, Bolli R. «String Theory» of c-kit (pos) Cardiac Cells: A New Paradigm Regarding the Nature of These Cells That May Reconcile Apparently Discrepant Results. *Circulation Research*. 2015;116 (7):1216–30. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.305557
65. Malliaras K, Terrovitis J. Cardiomyocyte proliferation vs progenitor cells in myocardial regeneration: The debate continues. *Global Cardiology Science and Practice*. 2013;2013 (3):37. DOI:10.5339/gcsp.2013.37
66. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7 (8):589–600. DOI:10.1038/nrm1983
67. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, Field LJ, Fleischmann BK, Frisén J et al. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation*. 2017;136 (7):680–6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343
68. van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, Vagnozzi RJ, Karch J, Lin S-CJ et al. c-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature*. 2014;509 (7500):337–41. DOI:10.1038/nature13309
69. Molkentin JD, Houser SR. Are Resident c-kit+ Cardiac Stem Cells Really All That Are Needed to Mend a Broken Heart? *Circulation Research*. 2013;113 (9):1037–9. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.302564
70. Nadal-Ginard B, Ellison GM, Torella D. Absence of Evidence Is Not Evidence of Absence: Pitfalls of Cre Knock-Ins in the c-Kit Locus. *Circulation Research*. 2014;115 (4):415–8. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.304676
71. Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B. Neuregulin1/ErbB4 Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Repair of Heart Injury. *Cell*. 2009;138 (2):257–70. DOI:10.1016/j.cell.2009.04.060
72. Kühn B, del Monte F, Hajjar RJ, Chang Y-S, Lebeche D, Arab S et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair. *Nature Medicine*. 2007;13 (8):962–9. DOI:10.1038/nm1619
73. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114 (6):763–76. PMID:14505575
74. Messina E. Isolation and Expansion of Adult Cardiac Stem Cells From Human and Murine Heart. *Circulation Research*. 2004;95 (9):911–21. DOI:10.1161/01.RES.0000147315.71699.51
75. Nadal-Ginard B, Ellison GM, Torella D. The cardiac stem cell compartment is indispensable for myocardial cell homeostasis, repair and regeneration in the adult. *Stem Cell Research*. 2014;13 (3):615–30. DOI:10.1016/j.scr.2014.04.008
76. Ellison GM, Vicinanza C, Smith AJ, Aquila I, Leone A, Waring CD et al. Adult c-kitpos Cardiac Stem Cells Are Necessary and Sufficient for Functional Cardiac Regeneration and Repair. *Cell*. 2013;154 (4):827–42. DOI:10.1016/j.cell.2013.07.039
77. Vicinanza C, Aquila I, Scalise M, Cristiano F, Marino F, Cianflone E et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and robustly myogenic: c-kit expression is necessary but not sufficient for their identification. *Cell Death and Differentiation*. 2017;24 (12):2101–16. DOI:10.1038/cdd.2017.130
78. Torella D, Ellison GM, Karakikes I, Nadal-Ginard B. Cardiovascular development: towards biomedical applicability: Resident cardiac stem cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;64 (6):661–73. DOI:10.1007/s00018-007-6519-y
79. Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, Garry DJ. Getting to the Heart of Myocardial Stem Cells and Cell Therapy. *Circulation*. 2011;123 (16):1771–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.858019
80. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Role of Cardiac Stem Cells in Cardiac Pathophysiology: A Paradigm Shift in Human Myocardial Biology. *Circulation Research*. 2011;109 (8):941–61. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.243154
81. Smith AJ, Lewis FC, Aquila I, Waring CD, Nocera A, Agosti V et al. Isolation and characterization of resident endogenous c-kit+ cardiac stem cells from the adult mouse and rat heart. *Nature Protocols*. 2014;9 (7):1662–81. DOI:10.1038/nprot.2014.113
82. Miyamoto S, Kawaguchi N, Ellison GM, Matsuoka R, Shinoka T, Kurosawa H. Characterization of Long-Term Cultured c-kit + Cardiac Stem Cells Derived From Adult Rat Hearts. *Stem Cells and Development*. 2010;19 (1):105–16. DOI:10.1089/scd.2009.0041
83. Hong KU, Guo Y, Li Q-H, Cao P, Al-Maqtari T, Vajravelu BN et al. c-kit+ Cardiac Stem Cells Alleviate Post-Myocardial Infarction Left Ventricular Dysfunction Despite Poor Engraftment and Negligible Retention in the Recipient Heart. *Hare JM, редактор. PLoS ONE*. 2014;9 (5):e96725. DOI:10.1371/journal.pone.0096725
84. Kawaguchi N, Smith AJ, Waring CD, Hasan MK, Miyamoto S, Matsuoka R et al. c-kitpos GATA-4 High Rat Cardiac Stem Cells Foster Adult Cardiomyocyte Survival through IGF-1 Paracrine Signalling. *Hotchin NA, редактор. PLoS ONE*. 2010;5 (12):e14297. DOI:10.1371/journal.pone.0014297
85. Ellison GM, Torella D, Dellegrottaglie S, Perez-Martinez C, Perez de Prado A, Vicinanza C et al. Endogenous Cardiac Stem Cell Activation by Insulin-Like Growth Factor-1/Hepatocyte Growth Factor Intracoronary Injection Fosters Survival and Regeneration of the Infarcted Pig Heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58 (9):977–86. DOI:10.1016/j.jacc.2011.05.013
86. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *The Lancet*. 2011;378 (9806):1847–57. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61590-0
87. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Bertram D et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *The Lancet*. 2012;379(9819):895–904. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60195-0

Материал поступил в редакцию 22/11/2017