

РАДИОНУКЛИДНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, СТИМУЛИРОВАННЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОМ, НА ПЕРФУЗИЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Чернявский А.М., Минин С.М., Никитин Н.А., Фомичев А.В., Повещенко О.В.,
Карева Ю.В., Таркова А.Р.

Цель исследования. Изучение влияния прямой реваскуляризации миокарда в комплексе с интрамиокардиальной имплантацией аутологичных клеток костного мозга (АККМ), стимулированных эритропоэтином, на перфузию и функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование были включены 18 пациентов (14 мужчин и 4 женщины, средний возраст $58 \pm 6,9$ лет) с установленным диагнозом ИБС. Оценку перфузии и функционального состояния миокарда левого желудочка осуществляли по данным ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -МИБИ до и через 6 месяцев после хирургического лечения.

Результаты. Средняя величина стойкого дефекта перфузии у обследованных больных до оперативного лечения составила 8,5% [3,5;18,5] площади миокарда, что указывало на наличие в миокарде ЛЖ зон постинфарктного кардиосклероза, средняя величина стресс-индуцированного дефекта перфузии до операции составляла 7,0% [6,0;12,3] площади миокарда. После оперативного лечения выявили значимое улучшение миокардиальной перфузии и уменьшение величины как стойких дефектов перфузии – в среднем до 6,0% [2,5;16,5] ($p=0,008$), так и стресс-индуцированных дефектов – до 4,0% [1, 5;6,3] ($p=0,05$). Значимых изменений показателей функционального состояния миокарда ЛЖ не выявлено.

Выводы. По данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ у больных после процедуры прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией АККМ, стимулированных эритропоэтином, отмечается уменьшение выраженности как очагово-рубцовых изменений, так и стресс-индуцированной ишемии, что указывает на безопасность и эффективность проведенного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), перфузия миокарда, стволовые клетки, ишемическая болезнь сердца (ИБС), реваскуляризация, аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Контактный автор: Минин Станислав Михайлович, e-mail: s_minin@meshalkin.ru

Для цитирования: Чернявский А.М., Минин С.М., Никитин Н.А., Фомичев А.В., Повещенко О.В., Карева Ю.В., Таркова А.Р. Радионуклидная оценка влияния интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, стимулированных эритропоэтином, на перфузию и функциональное состояние миокарда левого желудочка. REJR 2018; 8 (1):66-74. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-1-66-74.

Статья получена: 27.11.2017

Статья принята: 29.12.2017

ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

г. Новосибирск, Россия.

THE VALUE OF INTRAMYOCARDIAL ADMINISTRATION OF ERYTHROPOIETIN STIMULATED AUTOLOGOUS BONE MARROW CELLS ON LEFT VENTRICULAR PERFUSION AND FUNCTION

Chernyavskiy A.M., Minin S.M., Nikitin N.A., Fomichev A.V., Poveshenko O.V., Kareva Yu.V., Tarkova A.R.

Purpose. To investigate the effect of direct revascularization in complex with intramyocardial implantation of autologous bone marrow cells (ABMC) stimulated with erythropoietin on myocardial perfusion and left ventricle function in patients with coronary artery disease (CAD).

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Materials and methods. Eighteen patients (14 men, $58 \pm 6,9$ years) with diagnosed CAD were included. Myocardial perfusion and LV function assessed by ECG-gated ^{99m}Tc -MIBI single photon emission tomography (SPECT) before and 6 months after surgical treatment.

Results. The average size of the persistent perfusion defects in patients before surgery was 8,5% [3.5, 18.5] of the myocardial area, that indicated to the presence of myocardial infarction zones. The average size of the stress-induced perfusion defects in patients before surgery was 7,0% [6.0, 12.3] of the myocardial area. 6 month after surgical treatment revealed a statistically significant improvement of myocardial perfusion and decreasing both persistent perfusion defects area – an average of 6,0% [2,5; 16,5] ($p = 0,008$), and stress-induced defects area – up to 4.0 % [1, 5, 6.3] ($p = 0,05$). There was not significant improvement of the LV function.

Conclusion. According to ECG-gated ^{99m}Tc -MIBI SPECT in patients underwent direct myocardial revascularization procedure in combination with intramyocardial injection ABMC stimulated with erythropoietin, there is an improvement of myocardial scar size and stress-induced myocardial ischemia area size, which indicates to the safety and effectiveness of the performed operative intervention.

Keywords: radionuclide imaging, single photon emission computed tomography (SPECT), myocardial perfusion imaging (MPI), coronary artery disease (CAD), stem cells, bone marrow cells; coronary artery bypass grafting (CABG).

Corresponding author: Minin S.M., e-mail: minin_sm@mail.ru

For citation: Chernyavskiy A.M., Minin S.M., Nikitin N.A., Fomichev A.V., Poveshenko O.V., Kareva Yu.V., Tarkova A.R. The value of intramyocardial administration of erythropoietin stimulated autologous bone marrow cells on left ventricular perfusion and function. REJR 2018; 8 (1):66-74. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-1-66-74.

Received: 27.11.2017

Accepted: 29.12.2017

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее значимой проблемой системы здравоохранения во всем мире. Несмотря на явный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении ИБС, показатели заболеваемости, госпитализации и смертности не уменьшаются [1]. Проблема неполной реваскуляризации миокарда при диффузном, дистальном поражении миокарда и при малом диаметре коронарных сосудов (менее 1 мм) до сих пор остается актуальной, поскольку все методы прямой реваскуляризации, используемые в настоящее время, эффективны при диаметре артерий более 1,5 мм и хорошей проходимости дистального русла.

На сегодняшний день большое внимание уделяется развитию альтернативных методов реваскуляризации, в том числе с использованием лазерных и клеточных технологий. Разрабатываются как новые клеточные продукты, так и пути доставки клеточного материала в миокард [2]. Одним из современных подходов к совершенствованию клеточной терапии является использование различных факторов роста для прекондиционирования моноклеарных клеток костномозгового происхождения, в частности эритропоэтина [3]. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что его применение во время ишемии/реперфузии миокарда приводит к ограни-

чению зоны инфаркта и степени апоптоза, а также способствует процессу неоангиогенеза [4, 5]. Однако, эффективность и безопасность применения аутологичных клеток костного мозга, стимулированных эритропоэтином, для хирургического лечения больных ИБС в клинических исследованиях изучена недостаточно [6, 7].

Цель исследования.

По данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ изучить влияние непрямого реваскуляризации миокарда в комплексе с интрамиокардиальной имплантацией аутологичных клеток костного мозга, стимулированных эритропоэтином, на перфузию и функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ИБС.

Материалы и методы.

В проспективное исследование были включены 18 пациентов (14 мужчин и 4 женщины, средний возраст $58 \pm 6,9$ лет) с установленным диагнозом ИБС. Критериями включения явились:

1. Возраст 18-75 лет.
2. Фракция выброса ЛЖ более 35%.
3. Наличие показаний к реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования.
4. Наличие одной или нескольких несунтабельных коронарных артерий.

Критерии исключения:

1. Возраст старше 75 лет.
2. Онкология в течение последних пяти лет.
3. Необходимость другого хирургического вмешательства на сердце помимо коронарного шунтирования.

Диагноз был установлен на основании критериев ВОЗ. Исследование было одобрено Этическим комитетом «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Всем пациентам после вводного наркоза и интубации выполняли забор аспириата костного мозга посредством пункции задней ости подвздошной кости. Объем получаемого аспириата составлял 50 мл. Аспират забирали в стерильный флакон с гепаринизированным физиологическим раствором в соотношении – аспират: физиологический раствор 1:3 с конечной концентрацией гепарина 50 единиц в 1 мл. Во время аорто-коронарного шунтирования (АКШ) производилась подготовка клеточного продукта в специализированной лаборатории. Принцип метода выделения клеточного материала был основан на различии в плотности форменных элементов крови. Смесь полисахарида фикола

и рентгеноконтрастного вещества изопак или верографин создавала градиент с плотностью, позволяющей при центрифугировании разделить клетки костного мозга на моноклеарную фракцию, в которую входят лимфоциты, субпопуляция моноцитов, бластные гемопоэтические клетки от фракции, содержащей гранулоциты и эритроциты. Заключительным этапом выполнялась инкубация клеточного материала эритропоэтином (Рекормон).

После наложения дистальных анастомозов выполнялось формирование 3 радиально расположенных слепых лазерных каналов при помощи волоконного лазера «ИРЭ-Полус 1,56 мкм» (г. Фрязино, Российская Федерация). Режим лазерного излучения был импульсным, длительность импульса – 20 мс, интервал между импульсами – 20 мс. Мощность излучения – 7 Вт. Длина каналов определялась размером реваскуляризируемой области. Далее с целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывался п-образный шов, производилось введение взвеси стволовых клеток, после чего п-образный шов завязывался.

Оценку перфузии и функционального состояния миокарда левого желудочка осуществляли по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ (Технетрил, Диамед) до и через 6 месяцев после хирургического лечения. Радиоизотопное исследование проводили по протоколу «нагрузка-покой». В качестве нагрузочного теста использовали внутривенную инфузию аденозина в дозировке 140 мг/кг/мин в течение 4 мин, после чего вводили от 740 до 925 МБк радиофармпрепарата (РФП). Исследования выполнялись на гибридной ОФЭКТ/КТ системе Infinia Hawkeye (General Electric, США). Запись изображений сердца осуществляли через 60 мин после введения РФП, угол между детекторами – томографа $\sim 90^\circ$, фотопик $\sim 140,5$ КэВ, ширина окна дискриминатора $\sim 20\%$, угол вращения детекторов $\sim 180^\circ$, число проекций ~ 32 (16×2), матрица $\sim 64 \times 64$ пикселей, увеличение $\sim \times 1,46$, время записи одной проекции ~ 30 секунд, число импульсов на одну проекцию \sim не менее 80 тыс. Все исследования были выполнены без коррекции поглощения излучения.

Обработка и анализ полученных изображений выполняли с использованием программных пакетов Quantitative Perfusion SPECT и Quantitative Gated SPECT (Cedars-Sinai Medical Center, США), представленным на рабочей станции Xeleris (General Electric, США). Оценку нарушений перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ выполняли в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской Ассоциации Ядерной Медицины (EANM) [8].

Количественную оценку нарушений перфузии проводили с использованием 17 сегментарной модели ЛЖ и 5-балльной шкалы, где: 0 –

норма; 1 – сомнительная гипоперфузия; 2 – умеренная гипоперфузия; 3 – выраженная гипоперфузия и 4 – аперфузия [9, 10]. При этом рассчитывали размер дефекта перфузии в покое (SRS) и после стресс-теста (SSS) в процентах (%) как соотношение нарушения перфузии в баллах к сумме баллов во всех 17 сегментах полярной карты. А также определяли размер стресс-индуцированного нарушения перфузии (SDS), как разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое. Стресс-индуцированное нарушение перфузии устанавливали при улучшении накопления РФП в сегменте миокарда при исследовании в покое, по сравнению с исследованием после стресс-теста.

Анализ функционального состояния миокарда ЛЖ включал в себя определение фракции выброса (ФВ), конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО).

Статистический анализ.

Эмпирические распределения данных исследовались на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Распределения данных считались согласованными с нормальным распределением при $p > 0,05$. Исследование выявило ненормальное распределение, вследствие чего для проверки

гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовались непараметрические критерии: непарный U-критерий Манна-Уитни, парный T-критерий Уилкоксона. Статистические дескриптивные характеристики были представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты.

Результаты перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ до и после оперативного лечения представлены в таблице №1.

Как следует из представленной таблицы, до оперативного лечения средняя величина стойкого дефекта перфузии у обследованных больных составила 8,5% [3,5;18,5] площади миокарда, что указывает на наличие в миокарде ЛЖ зон постинфарктного кардиосклероза. Наряду с этим средняя величина стресс-индуцированного дефекта перфузии до операции составляла 7,0% [6,0;12,3] площади миокарда. После оперативного вмешательства наблюдалось значимое улучшение миокардиальной перфузии, при этом имело место

Таблица №1. Показатели перфузии и функционального состояния миокарда ЛЖ по данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ.

Показатель	До операции, n=15 Me [ИКР]	6 месяцев после операции, n=15 Me [ИКР]	T-критерий Уилкоксона, p
Размер дефекта перфузии после стресс-теста (SSS,%)	13 [11,0;29,5]	6,0 [2,5;16,5]	0,008
Размер дефекта перфузии в покое (SRS,%)	8,5 [3,5;18,5]	6,5 [0,5;9,5]	0,03
Размер стресс-индуцированного дефекта перфузии (SDS,%)	7,0 [6,0;12,3]	4,0 [1,5;6,3]	0,05
Количество сегментов со стресс-индуцированным нарушением перфузии	4,0 [3,5;7,5]	2,0 [0,75;3,25]	0,03
КДО, мл	98,0 [70,5;125,5]	91,0 [67,0;140,0]	0,89
КСО, мл	34,0 [26,25;76,25]	42,0 [25,0;70,75]	0,63
ФВ, %	58,0 [39,0;64,0]	52,0 [46,0;68,05]	0,2

уменьшение величины как стойких дефектов перфузии, которые уменьшились в среднем до 6,0% [2,5;16,5] ($p=0,008$) (рис. 1), так и стресс-индуцированных дефектов – до 4,0% [1, 5;6,3] ($p=0,05$) (рис. 2).

При оценке функционального состояния миокарда ЛЖ значимых изменений показателей не выявлено.

Обсуждение.

В настоящий момент в мировых изданиях опубликован достаточно большой материал по клиническому использованию клеточной терапии при остром инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, ишемической кардиомиопатии и ряде других патологий сердечно-сосудистого профиля.

Наиболее ранним клиническим исследованием считается работа Намано К. и соавт., опубликованная в 2001 г., в которой интрамиокардиальную инъекцию стволовых клеток костного мозга выполняли во время аортокоронарного шунтирования (АКШ). Через 1 год после оперативного вмешательства проводилась оценка результатов с использованием перфузионной ОФЭКТ миокарда, при этом у 3 из 5 пациентов было отмечено значительное улучшение перфузии в зоне кровоснабжения артерии, которая не была шунтирована [11].

В дальнейшем был предложен метод использования лазера с инъекцией стволовых клеток костного мозга (СККМ). Данный подход считается безопасной процедурой, которая улучшает качество жизни пациентов [12]. Каналы, создаваемые с помощью лазера, могут улучшить перфузию миокарда, защищая от

ишемии, и являются надежными резервуарами для СККМ, что приводит в первую очередь к развитию ангиогенеза и улучшению сократительной функции. Подтверждением этой теории являются результаты перфузионной ОФЭКТ миокарда для оценки эффектов интракоронарных и интрамиокардиальных инъекций СККМ как при хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), так и при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [13, 14].

Так, Veeres S. и соавт. сообщили об уменьшении выраженности симптомов стенокардии и улучшении сократительной функции миокарда ЛЖ у 25 пациентов с резистентной к медикаментозной терапии ХИБС после интрамиокардиальной инъекции аутологичных мононуклеарных клеток (АМК) [15]. Авторы исследования отметили улучшение перфузии миокарда после стресс-теста, преимущественно в тех сегментах, в которых выполнялись инъекции АМК, при этом степень распространения очагово-рубцовых изменений миокарда оставалась прежней.

В исследовании, проведенном группой авторов из НИИ кардиологии (г. Томск) было показано, что АМК костного мозга, введенные в инфаркт-связанную артерию, фиксируются непосредственно в области ишемического повреждения, что в дальнейшем сопровождается улучшением коронарной микроциркуляции всего региона и уменьшением размера стабильного дефекта перфузии [16].

Результаты проведенного нами исследования показали, что на фоне клеточной терапии у больных с диффузным дистальным поражением

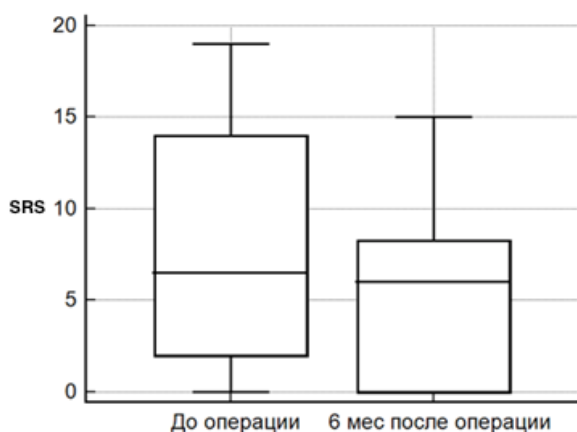


Рис. 1 (Fig. 1)

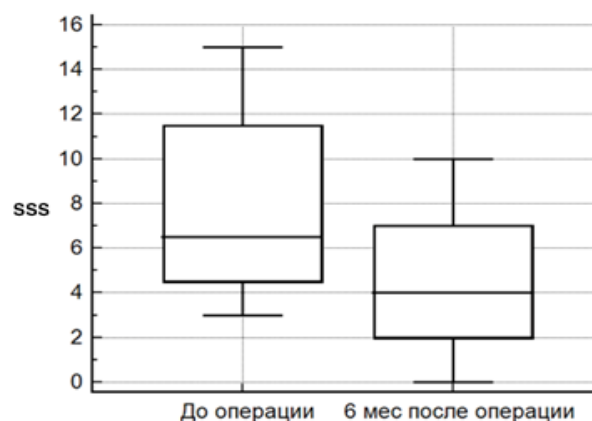


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 1. Диаграмма. Динамика величины дефектов перфузии в покое (SRS) у пациентов до и после оперативного вмешательства.

Fig. 1. Diagram. The change in the value of perfusion defects at rest (SRS) in patients before and after surgery.

Рис. 2. Диаграмма. Динамика величины стресс-индуцированных дефектов перфузии (SSS) у пациентов до и после оперативного вмешательства.

Fig. 2. Diagram. The change in the value of perfusion defects at stress (SSS) in patients before and after surgery.

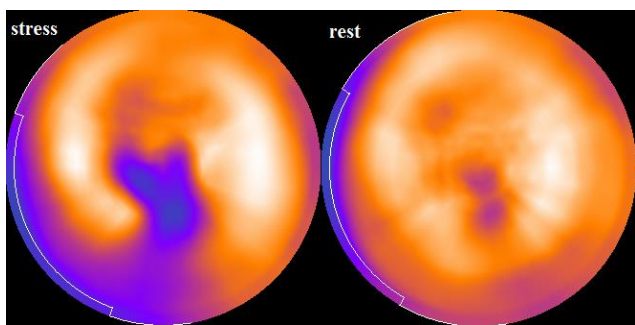


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

Рис. 3 а. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом до оперативного вмешательства.

Полярные карты, отражающие перфузию миокарда левого желудочка, полученные на пике стресс-теста с аденозином (справа) и в покое (слева).

Fig. 3 а. Myocardial perfusion imaging with Tc^{99m}-MIBI before surgery.

Polar map of myocardial perfusion at adenosine stress test (left) and rest (right).

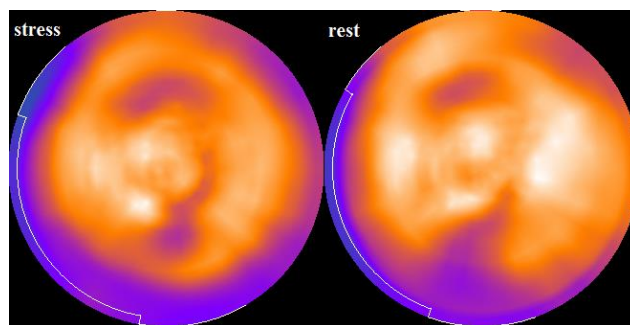


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

Рис. 3 б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом после интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток.

Полярные карты, отражающие перфузию миокарда левого желудочка, полученные на пике стресс-теста с аденозином (справа) и в покое (слева).

Fig. 3 б. Myocardial perfusion imaging with Tc^{99m}-MIBI after intramyocardial administration autologous bone marrow cells.

Polar map of myocardial perfusion at adenosine stress test (left) and rest (right).

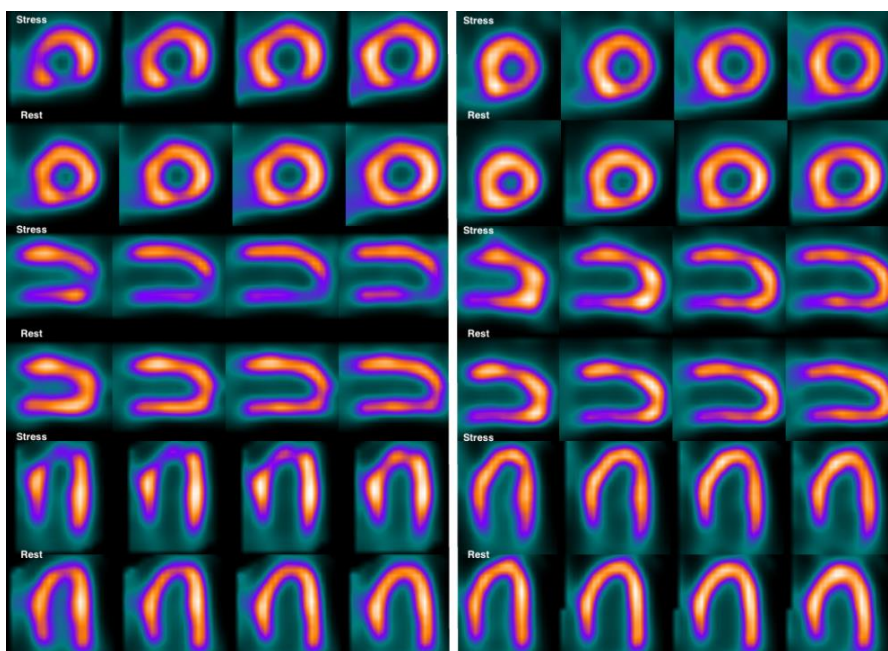


Рис. 3 в (Fig. 3 с)

Рис. 3 в. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом.

Томосцинтиграммы миокарда, полученные на пике стресс-теста с аденозином и в покое (срез по короткой, длинной горизонтальной и вертикальной осям) до оперативного вмешательства (слева) и после интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток (справа).

Fig. 3 с. Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-MIBI.

Adenosine stress test and rest images (short axes, horizontal long and vertical long axes) before operation (left) and after intramyocardial administration autologous bone marrow cells (right).

коронарного русла отмечаются признаки достоверного улучшения микроциркуляции как в участках ишемизированного миокарда, так и в зонах очагово-рубцовых изменений. Данные изменения могут быть улучшением микроциркуляторного русла в зоне ишемизированного миокарда, и вероятно, активацией кардиоцитов, находящихся в состоянии гибернации. В качестве клинического примера, представлены сцинтиграммы пациента К. до и через 6 месяцев после оперативного вмешательства (рис. 3).

Сходные данные были получены Ramshorst J. и соавт. по результатам рандомизированного контролируемого исследования, включающего 50 пациентов с ХИБС (ISRCTN58194927) [16]. Авторы сообщили о статистически значимом, но «скромном» улучшении перфузии миокарда у 25 пациентов спустя 3 месяца после интрамиокардиальной инъекции СККМ по сравнению с группой плацебо.

Результаты другого рандомизированного исследования PROTECT-CAD продемонстрировали улучшение толерантности к физической нагрузке и повышение фракции выброса у 19 пациентов с ХИБС спустя 1 год после интрамиокардиальной инъекции СККМ по сравнению с 9 пациентами из группы плацебо [18]. Однако, в данном исследовании не было выявлено разницы в улучшении перфузии между сравниваемыми группами пациентов.

Сходные результаты были получены в работе Lipies P. и соавт., которые оценивали данные ЭКГ-синхронизированной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ в покое [19]. Исследование было выполнено 39 пациентам через 3-10 дней и 6 месяцев после интракоронарной инъекции СККМ вовремя чрескожного коронарного вмешательства по поводу ОИМ с подъемом сегмента ST. Авторы сообщили об улучшении перфузии миокарда через 6 месяцев, однако измене-

ния регионарной сократимости и глобальной систолической функции миокарда ЛЖ, как и в нашем исследовании, выявлено не было.

Ограничением настоящего исследования, в первую очередь, является сравнительно небольшая выборка пациентов. Представленные нами результаты влияния прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией АККМ требуют продолжения исследования, включая увеличение количество наблюдений для достижения необходимой мощности исследования, а также анализ динамики клинической картины пациентов. К недостаткам данного исследования можно отнести также проведение сцинтиграфического исследования без коррекции поглощения излучения, что могло сказаться на размерах дефекта перфузии как в покое, так и при проведении стресс-теста.

Выводы.

По данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ у больных после процедуры прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией АККМ, стимулированных эритропоэтином, отмечается уменьшение выраженности как очагово-рубцовых изменений, так и стресс-индуцированной ишемии, что указывает на безопасность и эффективность проведенного оперативного вмешательства.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда (номер проекта 16-15-00057). Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; (3): 4-8.
2. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н. Трехлетние результаты эндокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца с нормальной фракцией выброса левого желудочка. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015; 19 (1): 59-65
3. Leone A., Rutella S., Bonanno G., Abbate A., Rebuzzi A., Giovannini S. et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. Eur Heart J. 2005; 26 (12): 1196-1204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi164.
4. Lipsic E., Schoemaker R., van der Meer P., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H. Protective effects of erythropoiet-

- in cardiac ischemia: from bench to bedside. J Am Coll Cardiol. 2006; 48 (11): 2161-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.031.
5. Brunner S., Winogradow J., Huber B.C., Zaruba M.M., Fischer R., David R. et al. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. FASEB J. 2009; 23 (2): 351-61. DOI: 10.1096/fj.08-109462.
6. Zhang D., Zhang F., Zhang Y., Gao X., Li C., Yang N. et al. Combining erythropoietin infusion with intramyocardial delivery of bone marrow cells is more effective for cardiac repair. Transpl Int. 2007; 20 (2): 174-83. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00407.x.
7. Ward M.R., Stewart D.J. Erythropoietin and mesenchymal stromal cells in angiogenesis and myocardial regeneration: one plus one equals three? Cardiovasc Res. 2008; 79 (3): 357-9. DOI: 10.1093/cvr/cvn153.

8. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42 (12): 1929-40. DOI: 10.1007/s00259-015-3139-x.

9. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105 (4): 539-42.

10. Prasad M., Slomka P.J., Fish M., Kavanagh P., Gerlach J., Hayes S. et al. Improved quantification and normal limits for myocardial perfusion stress-rest change. *J Nucl Med*. 2010; 51 (2): 204-209. DOI: 10.2967/jnumed.109.067736.

11. Hamano K., Nishida M., Hirata K., Mikamo A., Li T.S., Harada M. et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J*. 2001; 65 (9): 845-7.

12. Чернявский А.М., Фомичев А.В., Чернявский М.А., Чебан А.В. Отдаленные результаты применения метода трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с введением мононуклеарной фракции аутологичного костного мозга при лечении хронической ишемической болезни сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 82-90. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-82-90.

13. Lunde K., Solheim S., Aakhus S., Arnesen H., Abdelnoor M., Egeblad T. et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355 (12): 1199-209. DOI: 10.1056/NEJMoa055706.

14. Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R., Silva S.A., Sousa

A.L., Mesquita C.T. et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003; 107 (18): 2294-302. DOI: 10.1161/01.CIR.0000070596.30552.8B.

15. Beeres S.L., Bax J.J., Dibbets P., Stokkel M.P., Zeppenfeld K., Fibbe W.E. et al. Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia. *J Nucl Med*. 2006; 47 (4): 574-80.

16. Веснина Ж.В., Сазонова С.И., Крылов А.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е., Саушкин В.В., и др. Радионуклидная оценка распределения стволовых клеток у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, Клиническая медицина*. 2011; 9 (1): 71-76.

17. van Ramshorst J., Bax J.J., Beeres S.L., Dibbets-Schneider P., Roes S.D., Stokkel M.P. et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301 (19): 1997-2004. DOI: 10.1001/jama.2009.685.

18. Tse H.F., Thambar S., Kwong Y.L., Rowlings P., Bellamy G., McCrohon J. et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J*. 2007; 28 (24): 2998-3005. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm485.

19. Lipiec P., Krzemińska-Pakuła M., Plewka M., Kuśmierek J., Płachcińska A., Szumiński R. et al. Impact of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction on left ventricular perfusion and function: a 6-month follow-up gated 99mTc-MIBI single-photon emission computed tomography study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (4): 587-93. DOI: 10.1007/s00259-008-0988-6.

References:

1. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the working Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002; 3: 4-8 (in Russian).

2. Kliever Ye.N., Cherniavsky A.M., Pokushalov Ye.A., Romanov A.B., Terekhov I.N. 3-year outcomes of endocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in cad patients with normal ejection fraction value. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015; 19 (1): 59-65 (in Russian).

3. Leone A., Rutella S., Bonanno G., Abbate A., Rebuzzi A., Giovannini S. et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J*. 2005; 26 (12): 1196-1204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi164.

4. Lipsic E., Schoemaker R., van der Meer P., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (11): 2161-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.031.

5. Brunner S., Winogradow J., Huber B.C., Zaruba M.M., Fischer R., David R. et al. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. *FASEB J*. 2009; 23 (2): 351-61. DOI: 10.1096/fj.08-109462.

6. Zhang D., Zhang F., Zhang Y., Gao X., Li C., Yang N. et al.

Combining erythropoietin infusion with intramyocardial delivery of bone marrow cells is more effective for cardiac repair. *Transpl Int*. 2007; 20 (2): 174-83. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00407.x.

7. Ward M.R., Stewart D.J. Erythropoietin and mesenchymal stromal cells in angiogenesis and myocardial regeneration: one plus one equals three? *Cardiovasc Res*. 2008; 79 (3): 357-9. DOI: 10.1093/cvr/cvn153.

8. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P. et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42 (12): 1929-40. DOI: 10.1007/s00259-015-3139-x.

9. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105 (4): 539-42.

10. Prasad M., Slomka P.J., Fish M., Kavanagh P., Gerlach J., Hayes S. et al. Improved quantification and normal limits for myocardial perfusion stress-rest change. *J Nucl Med*. 2010; 51 (2): 204-209. DOI: 10.2967/jnumed.109.067736.

11. Hamano K., Nishida M., Hirata K., Mikamo A., Li T.S., Harada M. et al. Local implantation of autologous bone marrow

cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J.* 2001; 65 (9): 845-7.

12. Chernyavsky A.M., Fomichev A.V., Chernyavsky M.A., Cheban A.V. Long-term results of transmyocardial laser revascularization combined with implantation of autologous bone marrow mononuclear fraction in the treatment of chronic ischemic heart disease. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2016; 18 (2): 82-90. (In Russian) DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-82-90.

13. Lunde K., Solheim S., Aakhus S., Arnesen H., Abdelnoor M., Egeland T. et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 355 (12): 1199-209. DOI: 10.1056/NEJMoa055706.

14. Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R., Silva S.A., Sousa A.L., Mesquita C.T. et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003; 107 (18): 2294-302. DOI: 10.1161/01.CIR.0000070596.30552.8B.

15. Beeres S.L., Bax J.J., Dibbets P., Stokkel M.P., Zeppenfeld K., Fibbe W.E. et al. Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic is-

chemia. *J Nucl Med.* 2006; 47 (4): 574-80.

16. Vesnina Zh.V., Sazonova S.I., Krylov A.L., Ryabov V.V., Suslova T.E., Saushkin V.V. et al. The radionuclide tracking of stem cells in patients with acute myocardium infarction. *Vestnik novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: biologiya, klinicheskaya meditsina.* 2011; 9 (1): 71-76 (in Russian).

17. van Ramshorst J., Bax J.J., Beeres S.L., Dibbets-Schneider P., Roes S.D., Stokkel M.P. et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (19): 1997-2004. DOI: 10.1001/jama.2009.685.

18. Tse H.F., Thambar S., Kwong Y.L., Rowlings P., Bellamy G., McCrohon J. et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J.* 2007; 28 (24): 2998-3005. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm485.

19. Lipiec P., Krzemińska-Pakuła M., Plewka M., Kuśmierek J., Płachcińska A., Szumiński R. et al. Impact of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction on left ventricular perfusion and function: a 6-month follow-up gated ^{99m}Tc-MIBI single-photon emission computed tomography study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36 (4): 587-93. DOI: 10.1007/s00259-008-0988-6.