

Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии (обзор литературы)

С.Т.Мацкеплишвили^{1,2}, Б.М.Борбодоева²

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10;

²ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135

Статья представляет обзор опубликованных данных, посвященных важнейшей проблеме современной кардиологии – лечению ишемической болезни сердца (ИБС) при наличии дисфункции левого желудочка, а также улучшению качества жизни больных. Рассматриваются проблемы терапии ИБС в современной кардиологии, новые подходы к лечению ИБС у пациентов с невозможностью выполнения хирургической реваскуляризации либо уже перенесших реваскуляризацию миокарда. Акцент делается на безопасность и эффективность применения ударно-волновой терапии у этой категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование, терапевтический ангиогенез, ударно-волновая терапия.

✉simonmats@mc.msu.ru

Для цитирования: Мацкеплишвили С.Т., Борбодоева Б.М. Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии (обзор литературы). Кардиосомастика. 2016; 7 (3–4): 91–96.

Non-invasive stimulation of angiogenesis with shock-wave therapy in patients with coronary artery disease (literature review)

S.T.Matskeplishvili^{1,2}, B.M.Borbodoeva²

¹Lomonosov Moscow State University Medical Center. 119991, Russian Federation, Moscow, Lomonosovsky pr-t, d. 27, corp. 10;

²A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135

The article presents a review of published data regarding the most important problem in cardiology – treatment of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction and improvement of quality of life in this group. The discussion covers the management of coronary artery disease in modern cardiology, new approaches to the treatment of coronary artery disease in patients without possibility of myocardial revascularization or after revascularization. The safety and effectiveness of shock-wave therapy in this group of patients is presented.

Key words: coronary artery disease, stable angina, coronary artery bypass grafting, therapeutic angiogenesis, shock-wave therapy. ✉simonmats@mc.msu.ru

For citation: Matskeplishvili S.T., Borbodoeva B.M. Non-invasive stimulation of angiogenesis with shock-wave therapy in patients with coronary artery disease (literature review). Cardiosomatics. 2016; 7 (3–4): 91–96.

Актуальность

В последние десятилетия, несмотря на принципиальные изменения в лечении и диагностике, сохраняющийся рост числа больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) является причиной высокой смертности населения и остается одной из основных проблем кардиологии [1]. Эта причина смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин составляет 56,6%, а у женщин – 40,4% [2].

Необходимо отметить, что даже при отсутствии стенокардии у 55–60% пациентов с ИБС имеет место наличие гибернированного миокарда вследствие наличия хронической ишемии миокарда [3–5]. Также в практике нередко встречается безболевого ишемия миокарда, которая является прогностически неблагоприятным фактором у больных со всеми формами ИБС. По данным S.Gottlieb (1988 г.), безболевого ишемия миокарда повышает риск внезапной смерти в несколько раз, аритмий – в 2 раза, развития инфаркта

миокарда (ИМ) и застойной сердечной недостаточности (СН) – в 1–1,5 раза.

При этом, несмотря на успешно выполняемые операции реваскуляризации и дальнейшую оптимальную консервативную терапию, возврат стенокардии в течение первого года после вмешательства составляет, по данным разных авторов, от 10 до 30%. Наряду с применением современной медикаментозной терапии, хирургических и гибридных технологий идет постоянный поиск альтернативных методов лечения ИБС. Применяются трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация, наружная контрпульсация, использование стволовых клеток, нейростимуляция. Одним из новых неинвазивных методов лечения ИБС у тяжелых пациентов, особенно когда оптимальная медикаментозная терапия не позволяет достичь целей лечения, а также при невозможности проведения операции прямой реваскуляризации и/или возврате приступов стенокардии в ранние и поздние

сроки операции является кардиальная ударно-волновая терапия (КУВТ).

КУВТ – это лечебный метод, использующий воздействие регулируемых ударных волн, сфокусированных в определенном заданном участке миокарда. Он оказывая выраженное терапевтическое воздействие, при этом не повреждая расположенные рядом органы и ткани. В основе метода лежит концепция стимуляции ангиогенеза в миокарде путем дистанционного воздействия сфокусированной ударной волны. Действие таких волн в современных приборах основано на эффекте кавитации, возникающей вследствие того, что акустическое сопротивление мягких тканей и жидкостных сред намного меньше акустического сопротивления костной ткани. Также в зоне воздействия высвобождается большое количество вазоактивных субстанций – сосудистых факторов роста, оксида азота (NO) и так далее, способствующих вазодилатации и неоангиогенезу.

История создания и применения ударно-волновой терапии

В 1950-х годах Ф.Рейбер впервые изобрел генератор ударных волн. Целью его работы являлось создание фокусированных импульсов давления (ударных волн), способных проникать в глубины человеческого тела. Изначально он предлагал использовать ударные волны для лечения опухоли мозга без операции. Впоследствии эта идея не получила подтверждения, но революционную для того времени разработку, так же как и сам генератор и технологию ударных волн, стали использовать в разных областях медицины [6]. Позднее советский инженер Л.А.Юткин в 1955 г. опубликовал свою теорию разрушения твердых тел в жидкой среде с использованием электрогидравлического эффекта [7]. Электрогидравлический эффект – это образование мощной ударной волны с заданными уникальными свойствами вследствие мощного электрического разряда в жидкой среде. Это самый эффективный метод преобразования электрической энергии в механическую. Ударные волны оказывают сверхвысокое гидравлическое давление, генерируют электромагнитное излучение (включая рентгеновское и световое) и вызывают эффект кавитации, который усиливает эффект разрушения. Подобное излучение подчиняется всем законам волнового процесса: его можно направлять, отражать и фокусировать [8].

В 1980-х годах ударно-волновую терапию (УВТ) начали применять в урологии и ортопедии [9, 10]. Первый аппарат, который реализовал концепцию использования электрогидравлического эффекта в медицине, был предназначен для дробления мочевых камней [11, 12]. Использование ударно-волновой литотрипсии при наличии камней желчного пузыря началось в 1985 г. [13]. Позже УВТ стали применять в ортопедии, спортивной медицине и кардиологии. Безопасность этого метода в кардиологии обеспечивается тем, что энергия акустической волны при УВТ сердца примерно в 4 раза меньше, чем в ортопедии, и в 10 раз меньше, чем в урологии [10, 15, 16].

Основные механизмы действия УВТ

Механическое воздействие акустической волны на миокард вызывает различные кратко- и долгосрочные биологические эффекты. Механическое действие на эндотелий сосудов вызывает так называемый эффект сдвига (S.Ichioka, 1997) [18]. Его направление параллельно току крови, при этом величина

силы сдвига прямо пропорциональна скорости и обратно пропорциональна радиусу сосуда. Таким образом, даже минимальное изменение диаметра сосуда значительно влияет на силу сдвига. Под воздействием силы сдвига активируется синтез матричной РНК, кодирующей NO-синтазу [17], с последующим повышением образования NO, что было доказано в исследованиях S.Mariotto и S.Ichioka [16, 18]. Оксид азота вызывает улучшение кровоснабжения вследствие вазодилатации, этот механизм объясняет краткосрочный антиангинальный эффект КУВТ.

Помимо этого, воздействие ударной волной приводит к выбросу противовоспалительных цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), способствующих неоангиогенезу [19, 20]. Эти эффекты улучшают кровоснабжение миокарда в зоне ишемии (S.Mariotto и соавт., 2009) [16], и были подтверждены и в других экспериментальных исследованиях [21].

При каждом последующем сеансе УВТ точки воздействия в миокарде смещаются к центру зоны ишемии. Развитие новых сосудов наблюдается в среднем через 3 нед после процедуры УВТ. Для того чтобы объективизировать результаты лечения, до и после процедуры проводится комплексное функциональное обследование пациента.

Экспериментальные и клинические исследования действия УВТ

C.Wang и соавт. в своих исследованиях выявили влияние эффекта сдвига на значительный выброс биологически активных веществ и доказали возможность стимуляции неоангиогенеза с последующим улучшением кровоснабжения тканей. Достоверный рост новых кровеносных сосудов происходил через 4 нед терапии и сохранялся в сроки до 12 нед и более [20, 22]. Еще одним из важных физиологических последствий стимуляции эффекта сдвига является выраженная миграция разных видов клеток через эндотелиальный слой сосудов [23]. P.Reher и соавт. показали стимуляцию синтеза ангиогенных факторов роста (VEGF, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-8 и др.) под действием ударной волны [24, 30]. Также, что очень важно, в ряде экспериментальных работ была продемонстрирована способность УВТ активировать пролиферацию и дифференцировку собственных стволовых клеток сердца с последующей миграцией эндотелиальных клеток в зону воздействия, что сопровождалось улучшением перфузии на фоне экспериментальной ишемии [25, 26]. В дополнение к этому J.Sheu и соавт. было показано, что предварительная обработка аутологических стволовых клеток ударными волнами значительно усиливает их положительное воздействие на функцию левого желудочка (ЛЖ) у экспериментальных животных с моделью острого ИМ (ОИМ) [27]. Наконец, A.Aicher и соавт. доказали, что выброс ангиогенных факторов и эндогенных хемоаттрактантов в зоне ишемии, подвергнутой УВТ, привлекает циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники, тем самым повышая эффективность данной терапии [25, 31].

Эффективность УВТ in vivo на экспериментальной модели гибернации у свиней изучалась японскими учеными T.Nishida, H.Shimokawa и соавт. [28]. У лабораторных животных была создана модель гибернации миокарда, для чего в течение 4 нед у них постепенно сужали просвет огибающей коронарной артерии, что приводило к хронической ишемии без раз-

вития ОИМ, а затем проводили УВТ. Через 4 нед в группе животных, получивших УВТ, отмечалось улучшение регионарного коронарного кровотока (с $1,0 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,3$ мл/мин/г), улучшение локальной сократительной функции миокарда ЛЖ и увеличение общей фракции выброса – ФВ (с 51 ± 2 до $62 \pm 2\%$). При этом в контрольной группе достоверная положительная динамика аналогичных показателей не наблюдалась. Важно отметить, что во многих экспериментальных работах, помимо выраженной эффективности, отмечалась и безопасность УВТ. Так, S.Young и соавт. после перевязки коронарного сосуда у крыс воздействовали на их сердце ударными волнами ежедневно, с интенсивностью $0,1$ Вт/см² SATA (частота или $0,75$ МГц, или $3,0$ МГц), с продолжительностью сеансов по 5 мин. При оценке плотности сосудистого русла с помощью микрофокусного рентгенологического метода было показано, что воздействие ударной волной плотностью энергии $0,1$ Вт/см² стимулирует формирование новых сосудов у крыс [29]. Помимо модели ИБС, изучались механизмы, эффективность и результаты применения УВТ при хронической СН (ХСН). M.Fu и соавт. выполняли УВТ пациентам с ХСН и ФВ 40%, процедура проводилась по стандартной методике по 9 сеансов (100 импульсов на зону) в гибернированных или ишемизированных сегментах миокарда ЛЖ, выявленных при проведении стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с добутамином. Использование УВТ привело к достоверному снижению функционального класса (ФК) ХСН, увеличению пройденного расстояния по тесту с 6-минутной ходьбой, достоверному приросту ФВ ЛЖ. Немаловажно, что уровень тропонина Т у пациентов при проведении УВТ во всех случаях был нормальным [32–34, 38]. Было показано, что применение УВТ при ХСН сопровождается значительным уменьшением степени воспалительной реакции, клеточного апоптоза, оксидативного стресса и процессов заместительного фиброза в ишемизированном миокарде ЛЖ [34–36]. УВТ существенно уменьшает размер зоны ишемии миокарда и тормозит патологическое ремоделирование ЛЖ без развития каких-либо серьезных побочных эффектов. Это сопровождается увеличением экспрессии эндогенной синтазы оксида азота (eNOS), фактора фон Виллебранда (vWF), стромального клеточного фактора (SDF-1a), рецептора к стромальному клеточному фактору (CXCR4) на фоне проведения УВТ [36, 37].

Китайские ученые подтвердили возможность снижения выраженности фиброза после курсов УВТ на модели ОИМ [39]. Так, Y.Peng и соавт. продемонстрировали, что клиническое улучшение состояния в группе 50 пациентов с ХСН сопровождается положительной динамикой перфузии и функции миокарда уже через месяц после УВТ [44].

Многими авторами считается, что использование УВТ наиболее целесообразно у тяжелого контингента больных с ИБС и рефрактерной стенокардией, не являющихся кандидатами для интервенционной или хирургической реваскуляризации миокарда. G.Cassar и соавт. в 1999 г. опубликовали первые результаты применения УВТ у пациентов с рефрактерной стенокардией [40]. Согласно их данным отмечено достоверное снижение ФК стенокардии со значительным ростом переносимости физической нагрузки, заключающимся в приросте порога толерантности на 91% по сравнению с исходными показателями по данным Сиэттлского опросника ($p < 0,01$). Этот эффект был обусловлен значимым приростом перфу-

зии миокарда и снижением количества сегментов с ишемией миокарда в 1,6 раза ($p < 0,05$). Этими же авторами через 5 лет на Конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены результаты 5-летнего наблюдения больных с возвратом стенокардии после хирургической реваскуляризации миокарда, находящихся на консервативном лечении [41]. УВТ проводилась по стандартной схеме – 9 сеансов в течение 9 нед. На 1-й неделе проводилось по 3 сеанса через день, затем таким же образом проводилось по 3 сеанса на 5 и 9-й неделях. Использовалось воздействие ударной волной с плотностью энергии $0,05$ и $0,1$ мДж/мм² по 200 импульсов в области на зоны с обратной ишемией миокарда. Применение УВТ не сопровождалась практически никакими побочными эффектами. Было показано, что УВТ приводила к значительному снижению среднего ФК стенокардии, причем эффект продолжался в течение 5 лет после лечения. Значительно (с $13,5$ до $2,7$ в неделю) снизилось количество принимаемых таблеток нитроглицерина ($p < 0,001$), было показано достоверное возрастание сократительной функции миокарда ЛЖ как в покое, так и при стресс-ЭхоКГ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография продемонстрировала улучшение перфузии миокарда у 60% больных. Наиболее важным результатом в этой тяжелой группе больных было снижение 5-летней смертности до 8,6% (2 случая: 1 пациент умер во время повторной операции аортокоронарного шунтирования – АКШ, 2-й – вследствие тромбоэмболии легочной артерии через 10 мес после УВТ).

В 2013 г. выполнено проспективное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности УВТ в лечении рефрактерной стенокардии [42]. В исследование были включены 18 пациентов, не подлежащих оперативному лечению, которым до и после терапии выполнялась стресс-ЭхоКГ с нагрузкой по протоколу Брюса. Активная группа получила 9 процедур УВТ по 300–500 импульсов в течение 2 мес. У 9 больных, получавших терапию, отмечалось существенное улучшение толерантности к физической нагрузке с увеличением времени нагрузки (в среднем $150,2 \pm 162,7$ с; $p = 0,02$). У 6 пациентов в группе плацебо было незначительное изменение ($57,8 \pm 161,8$ с); $p = 0,42$. Как и в других исследованиях, не было отмечено никаких побочных эффектов или осложнений.

A.Cassar и соавт. провели многоцентровое исследование для оценки безопасности и эффективности УВТ у пациентов с рефрактерной стенокардией (класса III/IV) [43], всем больным были выполнены тредмил-тест и оценка перфузии миокарда. Пациентам провели 9 сессий УВТ в область ишемии миокарда за 9 нед, конечные точки включали толерантность к физической нагрузке по данным тредмил-теста, а также размер зоны ишемии миокарда по данным радионуклидной диагностики спустя 4 мес после окончания лечения. С целью контроля безопасности процедур использовались электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, измерение уровня тропонина, креатинкиназы и мозгового натрийуретического пептида, а также анкетирование больных. В исследование были включены 15 пациентов с рефрактерной стенокардией, не переносившие реваскуляризацию миокарда, у которых было выявлено статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке после лечения УВТ на $122,3 \pm 156,9$ с (на 38% по сравнению с исходным $319,8 \pm 157,2$ с; $p = 0,01$). Не было выявлено улучшения перфузии по сравнению с исходными данными при проведении нагрузочной

пробы через 4 мес после окончания курса УВТ. При этом не отмечалось никаких побочных эффектов по данным ЭКГ, ЭхоКГ, уровня тропонинов, креатинфосфокиназы или мозгового натрийуретического пептида.

Итальянскими учеными было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование [45] эффективности УВТ у пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями рефрактерной стенокардии, несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию, и не имеющих возможности подвергнуться процедурам чрескожного коронарного вмешательства или АКШ. Результаты исследования показали существенное уменьшение класса стенокардии по Сизэттлскому опроснику ($1,33 \pm 0,57$ в группе наблюдения и $1,92 \pm 0,69$ в контрольной группе; $p=0,0002$), потребности в приеме нитроглицерина (20% в группе с УВТ; 44,8% в контрольной группе $p<0,03$) и частоты повторной госпитализации. Через 6 мес пациенты, перенесшие УВТ, продемонстрировали значительное улучшение перфузии миокарда ($p=0,002$). Это исследование продемонстрировало благоприятное воздействие УВТ на функцию миокарда, улучшение его перфузии и снижение частоты госпитализации у больных с ИБС с рефрактерной стенокардией, не являющихся кандидатами на реваскуляризацию [45].

Результаты исследования M.Kaller и соавт. также показали, что УВТ улучшает перфузию миокарда в зоне воздействия, практически не влияя на показатели глобальной перфузии миокарда у больных с терминальной стадией ИБС. Метод лечения хорошо переносился, при этом наблюдалось значительно уменьшение класса стенокардии [46].

Таким образом, с 1990-х годов в России и за рубежом проведен целый ряд исследований эффективности УВТ у пациентов кардиологического профиля с различными ишемическими синдромами (стенокардия напряжения, ХСН, хроническая ишемия нижних конечностей) с длительностью периода наблюдения от 3 мес до 5 и более лет. Во многих исследованиях изучалось влияние УВТ на динамику ФК стенокардии и толерантности к физической нагрузке по данным нагрузочной пробы, несколько реже приводились точные данные о снижении потребности в короткодействующих нитратах [33, 47–50]. Важно отметить, что, несмотря на большое количество проведенных исследований по оценке эффективности УВТ, все они основывались на определении клинических показателей либо на стандартных функциональных пробах, причем практически все исследования в данном направлении влияли на небольшое число больных. Оценка влияния УВТ проводилась по результатам изучения глобальной сократительной функции ЛЖ, локальная сократительная способность миокарда в различных по отношению к зоне воздействия сегментах не изучалась. На сегодняшний день разработаны новые неинвазивные высокоинформативные методы оценки сегментарных характеристик миокарда, в том числе показателей деформационных свойств, которые могут расширить понимание механизма УВТ, а также проводить более объективное динамическое наблюдение за клинико-функциональным состоянием пациентов, подвергнутых данной лечебной процедуре. Таким образом, оценка эффективности УВТ с использованием новых индексов сегментарной функции миокарда ЛЖ представляет несомненный интерес и является крайне актуальной задачей.

Литература/References

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2012. / Bokeriya LA, Gudkova R.G. Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrascheniya. M.: NTSSSKb im. AN.Bakuleva RAMN, 2012. [in Russian]
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. / Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Printsipy ratsional'nogo lecheniya serdechnoi nedostatochnosti. M.: Media Medika, 2000. [in Russian]
3. Бузиашвили Ю.И., Степанов М.М., Мацкеплишвили С.Т., Арипов М.А. Оценка параметров ремоделирования левого желудочка у больных ИБС при ЭхоКГ в покое. Бюллетень НЦССХ. 2004; 9: 64–70. / Buziasvili Yu.I., Stepanov M.M., Matskeplishvili S.T., Aripov M.A. Otsenka parametrov remodelirovaniya levogo zheludochka u bolnykh IBS pri EkhoKG v pokoe. Biulleten' NTSSSKb. 2004; 9: 64–70. [in Russian]
4. Асымбекова Э.У. Диагностика и тактика лечения больных ИБС с обратимыми формами дисфункции миокарда левого желудочка. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. НЦССХ им. А.Н.Бакулева. М., 1999. / Asymbekova E.U. Diagnostika i taktika lecheniya bolnykh IBS s obratimymi formami disfunktsii miokarda levogo zheludochka. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. NTSSSKb im. AN.Bakuleva. M., 1999. [in Russian]
5. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Асымбекова Э.У. и др. Геометрические критерии диагностики жизнеспособности миокарда. Problems biomedical research. 2001; 6 (1): 90–7. / Buziasvili Yu.I., Klyuchnikov I.V., Asymbekova E.U. et al. Geometricheskie kriterii diagnostiki zbiznesposobnosti miokarda. Problems biomedical research. 2001; 6 (1): 90–7. [in Russian]
6. Frank R. Shock wave generator: pat. 2559227 USA. 1951.
7. Юткин Л.А. Способ получения высоких и сверхвысоких давлений. А. с. 105011 (СССР). 1957. / Yutkin LA. Sposob polucheniya vysokikh i sverkhvysokikh davleniy. A. s. 105011 (SSSR). 1957. [in Russian]
8. Delius M et al. Biological effects of shock waves: Cavitation by shock waves in piglet liver. Ultrasound Med Biol 1990; 16 (5): 467–72.
9. Scales CD, Preminger GM et al. Changing gender prevalence of stone disease. J Urol 2007; 177 (3): 979–82.
10. Furia JP et al. Shock wave therapy compared with intramedullary screw fixation for nonunion of proximal fifth metatarsal metaphyseal-diaphyseal fractures. J Bone Joint Surg 2010; 92 (4): 846–85.
11. Preminger GM et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol 2007; 52 (6): 1610–31.
12. Häusler E, Kiefer W. Anregung von Stößen in Flüssigkeiten durch Hochgeschwindigkeits-Wassertropfen. Verhandlungen Dtsch Phys Gesellschaft (VI) 1971; 6: 786–9.
13. Paumgartner G, Sackmann M, Holl J, Sauerbruch T. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches. W.Swobodnik, H.Ditschuneit, R.D.Soloway. Berlin: Springer-Verlag, 1990; p. 161–4.
14. Полянская О.Ю., Дудина Т.В., Шарабчиев Ю.Т. Использование экстракорпоральной ударно-волновой терапии в травматологии и ортопедии. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013; 3 (3). / Polyanskaya O.Yu., Dudina T.V., Sharabchiev Yu.T. Ispol'zovanie ekstrakorporal'noi udarno-volnovoï terapii v travmatologii i ortopedii. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2013; 3 (3). [in Russian]
15. Шелль Я. Современные представления о фокусированной и радиальной терапии. Спортивная медицина. 2013; 1: 3–6. / Shell Ya. Sovremennye predstavleniya o fokusirovannoi i radial'noi terapii. Sportivnaya meditsina. 2013; 1: 3–6. [in Russian]
16. Mariotto S et al. Extracorporeal Shock Waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO Production. Nitric Oxide 2005; 12 (2): 89–96.

17. Topper JN et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proceed Nat Acad Sci* 1996; 93 (19): 10417–22.
18. Ichioka S et al. Effects of shear stress on wound-healing angiogenesis in the rabbit ear chamber. *J Surg Res* 1997; 72 (1): 29–35.
19. Pan Q, Chabtery Y, Wu Y et al. Neuropilin-1 binds to VEGF and regulates endothelial cell migration and sprouting. *J Biol Chem* 2007; 282: 24049–56.
20. Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock Wave Enhanced Neovascularization At Tendon-Bone Junction: An Experiment In Dogs. *J Foot Ankle Surg* 2002; 41 (1): 16–22.
21. Zuoziene G, Zakarkaite D, Aidietiene S et al. Cardiac shock wave therapy in patients with end-stage coronary artery disease. First experience in Vilnius, Lithuania XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology. June 3–5, 2009.
22. Wang CJ, Wang FS, Yang KD et al. Shock Wave Therapy Induces Neovascularization At The Tendon- Bone Junction. A Study In Rabbits. *J Orthop Res* 2003; 21 (6): 984–9.
23. Lusinskas FW, Lim YC, Lichtman AH. Wall shear stress: the missing step for T cell transmigration? *Nat Immunol* 2001; 2 (6): 478–80.
24. Reber P, Doan N, Bradnock B et al. Effect of Ultrasound on the Production of IL-8, basic FGF and VEGF. *Cytokine* 1999; 11 (6): 416–23.
25. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K et al. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006; 114 (25): 2823–30.
26. Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C et al. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34 (2): 334–42.
27. Sun CK, Chang LT, Fang HY et al. Shock wave-pretreated bone marrow cells further improve left ventricular function after myocardial infarction in rabbits. *Ann Vasc Surg* 2010; 24 (6): 809–21.
28. Nishida T et al. Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy Markedly Ameliorates Ischemia-Induced Myocardial Dysfunction in Pigs in Vivo. *Circulation* 2004; 110: 3055–61.
29. Young SR, Dyson M. The Effect of Therapeutic Ultrasound On Angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16 (3): 261–9.
30. Doan N, Reber P, Meghji S, Harris M. In Vitro Effects of Therapeutic Ultrasound On Cell Proliferation, Protein Synthesis, and Cytokine Production By Human Fibroblasts, Osteoblasts and Monocytes. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57 (4): 409–19.
31. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K-i, Zeiber AM. Shock Wave Therapy Recruits Systematically Infused Endothelial Progenitor Cells – Implications For Shock Wave – Facilitated Cell Therapy in chronic ischemia. Presented at the AHA Convention. November 2005.
32. Fu M, Sun CK, Lin YC et al. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling: molecular-cellular and functional assessment. *PLoS One* 2011; 6 (9): e24342.
33. Васюк ЮА, Хадзегова АБ, Школьник ЕЛ и др. Эффективность ударно-волновой терапии в лечении хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Кардиология*. 2010; 12: 22–6. / Vasyuk YuA, Khadzegova AB, Shkolnik EL et al. Effektivnost' udarno-volnovoï terapii v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti ishemicheskogo geneza. *Kardiologiya*. 2010; 12: 22–6. [in Russian]
34. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11 (5): 295–302. DOI: 10.2165.
35. Yu W, Shen T, Liu B et al. Cardiac shock wave therapy attenuates H9c2 myoblast apoptosis by activating the AKT signal pathway. *Epub* 2014 Apr 28.
36. Holfeld J, Zimpfer D, Albrecht-Schgoer K et al. Epicardial shock-wave therapy improves ventricular function in a porcine model of ischaemic heart disease. *J Tissue Eng Regen Med* 2014 May 19. DOI: 10.1002/term.1890. [Epub ahead of print].
37. Tepeköylü C, Wang FS, Kozaryn R et al. Department of Cardiac Surgery, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria. Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hind limb ischemia model: implications for angiogenesis and vasculogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146 (4): 971–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.01.017. Epub 2013 Feb 8.
38. Peng YZ, Guo T, Yang P, Yang HW et al. Effects of extracorporeal cardiac shock wave therapy in patients with ischemic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012; 40 (2): 141–6.
39. Lei P, Tao SM, Shuai Q, Bao YX et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial fibrosis by decreasing the amount of fibrocytes after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (6): 509–15.
40. Caspari GH, Erbel R. Revascularization with Extracorporeal Shock Wave Therapy: First Clinical Results. *Circulation* 1999; 100 (Suppl. 18): 84.
41. Gutersohn A, Caspari G, Erbel R. New non-invasive therapeutic opportunities in the treatment of “refractory” angina and myocardial ischemia: 5 years of clinical experience. *ESC* 2004.
42. Leibowitz D, Weiss A et al. The efficacy of cardiac shock wave therapy in the treatment of refractory angina: A pilot prospective, randomized, double-blind trial. *Int J Cardiology* 2013; 167 (Issue 6): 3033–4.
43. Cassar A, Prasad M, Karia D et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 2014.
44. Peng YZ, Guo T, Yang P et al. Effects of extracorporeal cardiac shock wave therapy in patients with ischemic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012; 40 (2): 141–6.
45. Alunni G et al. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina. *Cardiovasc Revasc Med* 2015; 16 (1): 6–11.
46. Kaller M et al. Cardiac shock wave therapy and myocardial perfusion in severe coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2015; p. 1–7.
47. Турчин ВД, Ювчик ЕВ. Ударно-волновая терапия: первый опыт лечения больных ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру. Кардиология. Ревматология*. 2009; 7 (51): 7–11. / Turchin V.D., Yuvchik E.V. Udarno-volnovaia terapiia: pervyi opyt lecheniia bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Doktor.Ru. Kardiologiya. Revmatologiya*. 2009; 7 (51): 7–11. [in Russian]
48. Фросин СА, Рагозин ОН, Исакова ЕЮ, Хабаров АН. Экстракорпоральная сердечная ударно-волновая терапия: изучение антиаритмического эффекта у пациентов со стенокардией напряжения II–IV в сочетании с нарушениями ритма при локализованном воздействии на межжелудочковую перегородку миокарда. *Мир науки, культуры, образования*. 2012; 3: 278–80. / Frosin SA, Ragozin ON, Isakova EYu, Khabarov AN. Ekstrakorporal'naiia serdechnaiia udarno-volnovaia terapiia: izuchenie antiaritmicheskogo efekta u patsientov so stenokardiei napriazheniia II–IV v sochetanii s narusheniiami ritma pri lokalizovannom vozeistvii na mezhszheludochkovuiu peregorodku miokarda. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniia*. 2012; 3: 278–80. [in Russian]
49. Габрусенко СА, Малахов ВВ, Шитов ВН и др. Опыт применения лечебного метода кардиологической ударно-волновой терапии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2013; 53 (5): 20–6. / Gabrusenko SA, Malakhov VV, Shitov VN et al. Opyt primeneniia lechebnogo metoda kardiologicheskoi udarno-volnovoï terapii u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2013; 53 (5): 20–6. [in Russian]
50. Чумакова ОВ. Ударно-волновая терапия рефрактерной стенокардии у пациентов после прямой реваскуляриза-

- ции миокарда. Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2011; IV (4): 796–98. / Chumakova O.V. Udarno-volnovaia terapiia refrakternoi stenokardii u patsientov posle priamoj revaskulizatsii miokarda. Vestn. eksperim. i klin. khirurgii. 2011; IV (4): 796–98. [in Russian]
51. Яргин С.В. Об ударно-волновой терапии в кардиологии: краткое сообщение. Укр. мед. часопис. 2010; 2 (76): 89–90. / Yargin S.V. Ob udarno-volnovoï terapii v kardiologii: kratkoe soobshchenie. Ukr. med. chasopis. 2010; 2 (76): 89–90. [in Russian]
52. Di Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C et al. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. J Cell Mol Med 2012; 16 (4): 936–42.

Сведения об авторах

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, науч. конс. МНОЦ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: simonmats@mc.msu.ru

Борбодоева Бактыгуль Матикановна – аспирант ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева. E-mail: dr.bacul@mail.ru

— * —