

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
Кафедра загальної хірургії, урології та нейрохірургії

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

за спеціальністю 222 Медицина

на тему: "Застосування стовбурових клітин в лікуванні критичної  
ішемії нижніх кінцівок"

Виконала: здобувач вищої освіти  
6 курсу, групи 1  
медичного факультету №1, спеціальності 222 Медицина  
очної денної форми навчання  
САВІНА О.В.

Керівник: професор закладу вищої освіти  
кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії,  
д.мед.н., професор СИДОРЧУК Р.І.

Рецензент: завідувач кафедри загальної хірургії,  
урології та нейрохірургії,  
д.мед.н., професор ПОЛЬОВИЙ В.П.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. МЕТААНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ПЕРШОДЖЕРЕЛ З ПИТАНЬ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК, ПОТОЧНОГО СТАНУ ТА ПЕРСПЕКТИВ ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ	8
1.1. Етичні питання застосування стовбурових клітин кордової крові у хворих на КІНК	8
1.2. Медичне та соціально-економічне значення критичної ішемії нижніх кінцівок	9
1.3. Методи діагностики та хірургічного лікування КІНК та інших мікроциркуляторних уражень нижніх кінцівок	13
1.4. Характеристика клітин кордової крові, їх використання при різних захворюваннях	20
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
2.1. Клінічна характеристика контингенту хворих, які включені у дослідження	31
2.2. Характеристика субстрату стовбурових клітин, методика проведення клітинної терапії	36
2.3. Оцінка ефективності методики клітинної терапії при КІНК	38
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ПРИ КІНК ЗА ЗМІНАМИ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ	43
3.1. Оцінка функціонального стану нижніх кінцівок при застосуванні трансплантації стовбурових клітин кордової крові	43

3.2. Оцінка змін якості життя при застосуванні трансплантації стовбурових клітин кордової крові	46
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
ВИСНОВКИ	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	56

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ГСА – глибока стегнова артерія;
- ЕАЕ – ендартеректомія;
- ЕКГ – електрокардіограма;
- ЗВГА – задня великогомілкова артерія;
- ЗСА – загальна стегнова артерії;
- КІНК – критична ішемія нижніх кінцівок;
- МГА – малогомілкова артерія;
- ПА – підколінна артерія;
- ПАС – поверхнева артерія стегна;
- ПВГА – передня великогомілкова артерія;
- ПТФЕ – політетрафторетилен (PTFE);
- РВГ – реовазографія;
- РСТ – регіонарний систолічний тиск;
- СК – стовбурові клітини;
- СК КК – стовбурові клітини кордової крові;
- СПГС – стегново-підколінно-гомілковий сегмент;
- СР – соціальна роль;
- ТПС – тибіо-перонеальний стовбур;
- УЗДС – ультразвукове дуплексне сканування;
- ФБ – фізичний біль;
- ФР – фізична роль;
- ХІНК – хронічна ішемія нижніх кінцівок;
- ХОЗАНК – хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок;
- АНА – American Heart Association;
- ESC – European Society of cardiology;
- ESVS – European Society for Vascular Surgery.

## ВСТУП

**Обґрунтування актуальності і доцільності роботи.** Хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок (ХОЗАНК) посідають важливе місце у структурі уражень серцево-судинної системи, складаючи понад 20% [1, 2]. Летальність хворих, з початковими клінічними симптомами у вигляді переміжної кульгавості сягає 5% щорічно у віці понад 50 років, за наявності критичної ішемії нижніх кінцівок (КІНК) летальність підвищується до 20-25% за рік [3, 4].

Актуальним та значною мірою невирішеним залишається питання лікування пацієнтів з оклюзійно-стенотичними ураженнями артерій гомілкового, гомілково-ступеневого сегментів (дистального русла). Золотим стандартом у лікуванні хворих на КІНК є хірургічна реваскуляризація кінцівки – переважно шунтуючі операції, методи ендovasкулярної ангіопластики та гібридні оперативні втручання – поєднання шунтуючих та ендovasкулярних втручань [5, 6].

Проте, у значній кількості хворих на ХОЗАНК результати оперативної реваскуляризації не можливо визнати достатніми, відмічається певна тенденція до зростання числа хворих із мультифокальними ураженнями, некорегованим ішемізованим дистальним руслом та поширеним кальцинозом периферичного артеріального русла. Прямі реконструкції за таких умов можна виконати лише у близько половини клінічних ситуацій. Першою чергою це стосується гомілкових, гомілково-ступневих сегментів, артеріальне русло яких не відповідає збільшенню доступного об'єму крові, що реалізується після проведеної оперативної реваскуляризації [7, 8].

Частота нетравматичних ампутацій у хворих на судинну патологію, зокрема КІНК, навіть після проведення консервативної терапії та реконструктивних втручань, залишається високою та може досягати сягає 20-59% [9, 10]. Прогноз для таких пацієнтів є несприятливим. Упродовж двох роки після ампутації нижче коліна, майже третина помирає, у 15% виконують

повторну високу ампутацію на рівні стегна, у 10-20% доводиться виконувати контралатеральні ампутації [11]. Високою залишається летальність у ранньому післяопераційному періоді при трансметатарзальній ампутації стопи, що може складати 5-6%, при ампутації гомілки – 5-10%, на рівні стегна – 15-20% [12-14]. Саме тому, багато дослідників та клініцистів звертають увагу на розробку методів неопераційної реваскуляризації та корекції критичної ішемії при ХОЗАНК.

За умов вичерпання потенціалу консервативного лікування, за відсутності умов стосовно виконання реконструктивних операцій на підколінно-гомілковому сегменті, для запобігання інвалідизації хворих, все частіше застосовуються методи непрямой реваскуляризації, які спрямовані на покращання колатерального кровообігу та збільшення об'єму мікроциркуляторного русла, як наслідок стимуляції ангиогенезу [15]. Методи непрямой реваскуляризації відрізняються за ступенем технічної складності й травматизації: остеотрепанация, аутографтація чепця на судинній ніжці, фасціотомія, поперекова симпатектомія, пересадка шкірних клаптів на ніжці, графтація поліпотентних клітин жирової тканини, аутографтація аспірата кісткового мозку, графтація клітин ембріонального походження та інші методи клітинної терапії [16].

Кордову кров розглядають, як джерело стовбурових клітин на рівні з іншими джерелами, такими як кістковий мозок, плацента, жирова тканина тощо. Клітини кордової крові є поліпотентними та володіють здатністю диференціюватися в різні типи клітин, таким чином відновлюючи ушкоджені тканини різних локалізацій та походження [17-20]. Разом з тим, доступна база даних стосовно застосування клітинних технологій для лікування пацієнтів з дистальними облітеруючими ураженнями артерій нижніх кінцівок – є обмеженою.

Таким чином, є потреба оцінки методів реваскуляризації та стимуляції ангиогенезу, моделювання капілярного русла у хворих на КІНК унаслідок дистального ураження артерій.

**Мета дослідження:** Оцінити ефективність клінічного застосування трансплантації стовбурових клітин кордової крові у комплексному лікуванні хворих на КІНК.

**Завдання дослідження:** Для досягнення мети сформульовано наступні завдання дослідження:

1. Оцінити сучасний стан лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок, з'ясувати невирішені питання та виокремити можливі напрямки та шляхи їх вирішення.
2. Визначити основні проблемні питання та можливість застосування консервативних методів корекції проблем кровопостачання при КІНК внаслідок ураження дистального судинного русла нижніх кінцівок.
3. Провести аналіз ефективності застосування трансплантації клітин кордової крові шляхом оцінки якості життя та параметрів відновлення функції уражених кінцівок у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок.

*Об'єкт дослідження* – хронічна критична ішемія нижніх кінцівок.

*Предмет дослідження* – застосування трансплантації клітин кордової крові в комплексному хірургічному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок клініці у хворих із дистальним типом ураження судинного русла.

# РОЗДІЛ І

## МЕТААНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ПЕРШОДЖЕРЕЛ З ПИТАНЬ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК, ПОТОЧНОГО СТАНУ ТА ПЕРСПЕКТИВ ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ

### **1.1. Етичні питання застосування стовбурових клітин кордової крові у хворих на КІНК**

Питання етики застосування стовбурових клітин кордової крові у хворих на КІНК базується на законодавчій базі України про трансплантацію базується та складається з Основ законодавства України про охорону здоров'я, інших законодавчих актів, що врегульовують відносини з питань, пов'язаних з охороною здоров'я та інших нормативно-правових актів.

Закон України №1007-14 від 16.07.1999 року "Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині", який дозволяв практичне використання анатомічного матеріалу після проведення клінічного випробування, згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №1100 від 5 вересня 2007 року "Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин", втратив свою чинність на підставі закону України № 2427-19 від 17.05.2018 "Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині".

Закон, з урахуванням сучасних досягнень науки та рекомендацій ВООЗ, регламентує порядок застосування та умови трансплантації, як особливого методу терапії, забезпечує дотримання в Україні, на національному рівні, прав та свобод людини, захист людської гідності при застосуванні трансплантації та здійсненні іншої, пов'язаної з нею діяльності.

Діяльність, пов'язану з методами трансплантації тканин та органів, можуть здійснювати акредитовані в установленому законодавством України порядку державні та комунальні заклади охорони здоров'я і державні наукові установи



за переліком (695-2000-п), затвердженим, відповідним Кабінетом Міністрів України, переліком.

Відповідно до Закону України "Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині", Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології і медицини та постанови Кабінету Міністрів України від 05.09.2007 №1100 "Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин" порядок проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань регламентується наказом МОЗ України №630 від 10.10.2007 року "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань", затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.02.2006 № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10.03.2006 за № 252/12126.

Цей Порядок визначає основні вимоги до проведення клінічних випробувань трансплантації тканин і клітин в Україні, поширюється на всі види клінічних випробувань клітинних і тканинних субстратів-трансплантатів, у тому числі й стовбурових клітин кордової (пуповинної) крові.

## **1.2. Медичне та соціально-економічне значення критичної ішемії нижніх кінцівок**

Захворювання периферичних артерій широко поширені у різних регіонах по всьому світу, і є надзвичайно серйозною проблемою не тільки для країн із невисоким рівнем життя, але й для розвинених країн. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 10% населення планети вважаються такими, що хворіють на атеросклероз периферичних судин різної локалізації,

при цьому біля 2% страждають на клінічно значимі атеросклеротичні ураження артерій нижніх кінцівок. Атеросклероз магістральних судин посідає значну роль та займає понад 20-25% серед усіх видів серцево-судинних патологій – приблизно 2-5% від загальної популяції. Частота оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок у віковій групі понад 50 років, може досягати 20-30%, серед яких у 25-50 % розвивається КІНК та виникає потреба у реваскуляризації [12, 21].

Хронічні захворювання периферичних артерій є причиною смертей у Європі, за різними даними у 12-15%, що є важким тягарем для національних систем охорони здоров'я. Спектр клінічних проявів периферичних артеріопатій ранжується від повністю безсимптомного, клінічно нерелевантного перебігу, до класичної переміжної кульгавості, до некрозів/гангрен та нетравматичної ампутації кінцівок [22].

Серед основних причин хронічної ішемії нижніх кінцівок [23], виділяють наступні: артеріотромбоз, як наслідок прогресування та ускладнення хронічного атеросклерозу – acute on chronic ischemia (35-40% випадків), емболія периферичних артерій – proper acute ischemia (20-30% випадків), тромбоз аневризми підколінної ямки (5% випадків), травматичне ураження судин (5%), ятрогенний тромбоз трансплантата при реконструктивних операціях (до 20% випадків).

За результатами одного метааналізу, який базується на тринадцятьох різних повідомленнях, у яких порівнювали частоту нетравматичних ампутацій 1527 пацієнтів упродовж року після реваскуляризаційних оперативних втручань, яка склала у пацієнтів з хронічною КІНК – 12%, а у хворих з переміжною кульгавістю – 1% [1]. У проспективному, рандомізованому, подвійному сліпому, багатоцентровому дослідженні PREVENT III – проаналізовано результати різних видів реваскуляризації у пацієнтів з хронічною КІНК та складною некомпенсованою коморбідністю, де отримано наступні дані: післяопераційна летальність (до 30 днів) складала 2,7%, післяопераційна оклюзія шунта склала 5,2%, загальна летальність упродовж

року після реваскуляризаційного втручання склала 16%, досягнення первинної кінцевої точки дослідження – збереження відповідної кінцівки у пацієнтів, які вижили упродовж року – 80% [24].

Частота нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок при їх хронічній КІНК упродовж перших шести місяців після встановлення первинного діагнозу складає близько 12%, а загальна смертність упродовж першого року після встановлення діагнозу сягає 19,1%. При цьому, близько половини усіх на хронічну КІНК упродовж дванадцяти місяців з моменту встановлення діагнозу, обходяться без ампутації, хоча й зберігають симптоми ішемії. Приблизно чверть усіх хворих потребують високої ампутації, ще 25% помирають [25].

Упродовж шести місяців після встановлення діагнозу ішемії нижніх кінцівок, близько п'ятої частини усіх хворих помирають від різних причин, ще 35% залишаються живими завдяки вчасно виконаній ампутації кінцівки, 45% виживають без проведення ампутації, при цьому якість життя значною мірою погіршується через збереження або погіршення явищ ішемії та відповідного впливу на якість життя та обмеження функціонального стану. Хворі на КІНК демонструють підвищений ризик летальності, розвитку серцево-судинних катастроф, який вірогідно перевищує такий навіть при атеросклеротичних ураженнях системи коронарних артерій [26].

Незважаючи на те, що число ампутацій у загальній популяції пацієнтів із ураженнями периферичних артерій демонструє останніми роками певну стабілізацію та навіть тенденцію до зниження, їхній рівень залишається неприйнятно високим. Однією з можливих причиною цього є пізні звернення пацієнтів до спеціалізованих хірургічних клінік, проте не виключається також і значення відсутності узгодженої позиції щодо термінологічного апарату, зокрема "кінцівки, яку неможливо зберегти" [27].

Більшість досліджень оцінюють ефективність отриманих результатів лікування хворих на КІНК, такі як збереження кінцівки, прохідність шунта, виживання пацієнтів, проте, останніми роками дослідники і клініцисти

перенесли акцент на пацієнт-орієнтовані результати менеджменту, що призвело до покращення якості життя у цих хворих, навіть після ампутації кінцівки, порівняно з ізольованою боротьбою за нежиттєздатну кінцівку [286 29].

Відоме тривале (5-річне) дослідження у трьох медичних центрах Фінляндії, показало, що після високої ампутації кінцівки, лише 10% пацієнтів могли самостійно ходити, а 25% могли самостійно жити поза межами лікувального закладу. Упродовж трьох років після ампутації нижньої кінцівки 35,8% хворих у зв'язку з декомпенсацією була виконана вимушена ампутація контралатеральної кінцівки [30]. За умов клінічної ситуації, коли потенціал консервативного лікування і непрямих методів ревазуляризації, вже вичерпаний, необхідна артеріальна реконструкція, яка технічно неможлива або дуже ускладнена у результаті мультифокального ураження артерій, при цьому вогнища деструкції на стопі створюють надзвичайно високий ризик післяопераційних гнійних ускладнень, у тому числі ризик інфікування артеріальних трансплантатів [31].

Багатоцентрові дослідження, проведені у ряді країн Скандинавії (Швеція, Данія, Фінляндія), показали, високі рівні частота великих нетравматичних ампутацій – від 120 до 500 на 1 млн жителів щороку. Високим залишається рівень летальності – у ранньому післяопераційному періоді при трансметатарзальній ампутації він досягає майже 6%, при ампутаціях на рівні гомілки – до 10%, на рівні стегна – до 20%. Тільки третина пацієнтів після ампутацій на рівні стегна успішно користуються протезом, після ампутації на рівні гомілки – удвічі більше [32]

Функціональні зміни в організмі після ампутацій призводять до того, що пацієнти назавжди випадають з звичного образу життя, втрачають роботу, засоби для існування, що доставляє моральні страждання, пов'язані з втратою колишнього повноцінного життя [33].

Загальна виживаність та тривалість життя хворих після перенесеної ампутації, залежать від характеру коморбідної патології та різних соціальних

умов. Тривалість життя після високих ампутацій коливається від декількох днів після виписки, у випадку ускладнень та обтяженого загального стану, до 9 років (у середньому 25 міс), тобто пік смертності припадає на 2-й рік після ампутації [34].

Узагальнюючи вищевикладене, можна прийти до висновку, що критична ішемія нижніх кінцівок є одним з провідних факторів виникнення та прогресування негативних результатів лікування пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин. Це зумовлює науковий пошук неінвазивних методів реваскуляризації, створення нових ефективних методів лікування хворих з КІНК.

### **1.3. Методи діагностики та хірургічного лікування КІНК та інших мікроциркуляторних уражень нижніх кінцівок**

На сучасному етапі, переважна більшість науковців та клініцистів вважають недостатньо перспективними традиційні нехірургічні методи реваскуляризації, як самостійної терапії для лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок, особливо у хворих з важким ступенем хронічної артеріальної недостатності, оскільки у більшості випадків, вони не здатні вирішити проблему КІНК [35б 36].

Традиційна консервативна терапія КІНК включає в себе призначення ангіопротекторів, антикоагулянтів, реологічних препаратів та ін., проте виявляється недостатньо ефективною, часто призводить до вимушених високих ампутацій у майже 40% хворих упродовж першого року [37].

За даними ICAI Study Group, адекватна реваскуляризація артеріального русла нижніх кінцівок в умовах клініки спостерігалась лише у 37,3-58% випадків. Останнє пов'язано із сумнівним успіхом ізольованої хірургічної реваскуляризації у пацієнтів із багаторівневим типом атеросклеротичного ураження. Згідно з іншими дослідженнями, консервативне лікування КІНК також малоефективне та упродовж одного року до третини хворих помирає або втрачає одну, а в наступних декілька років – обидві кінцівки [38].

Як відомо, значна частина хворих на атеросклеротичні ураження артерій нижніх кінцівок має мультифокальні ураження. До 80% хворих на множинні та дистальні форми патологічного процесу демонструють тяжку ішемію, що призводить до вимушеної ампутації кінцівки в 10-20%. Летальність після первинної ампутації упродовж 2 років може складати до 65%, а 5-річна виживаність складає тільки близько 40% [39].

Для підвищення ефективності лікування та покращання якості життя, більше використовуються традиційні ендovasкулярні втручання, а також інноваційні методи реваскуляризації та сучасні судинотропні препарати. У випадках, коли неможливо урятувати кінцівку, застосовують комплекс заходів для зниження ризику ускладнень та кількості смертельних випадків [40].

Лікування пацієнтів з "дистальним типом" ураження артерій нижніх кінцівок може бути складним через відсутність шляхів відтоку при блокуванні артерій гомілки і стопи, що ускладнює виконання прямих реконструктивних або ендovasкулярних операцій через високий периферичний опір та протяжність ураження судин. У таких випадках, важливе значення мають непрямі методи реваскуляризації нижніх кінцівок, які сприяють стійкій рефлекторній дилатації мікроциркуляторних судин та стимуляції колатерального регіонарного кровообігу [41].

Неефективність хірургічного лікування, особливо у пацієнтів з дистальними формами оклюзійних уражень, спонукала хірургів до розробки нових методів реваскуляризації. До таких методів належать:

- Поперекова симпатектомія;
- Остеотрепанція гомілкової кістки;
- Фасціотомія;
- Пересадка шкірних клаптів на ніжці;
- Артеріалізація венозного русла;
- Використання мультипотентних стромальних клітин жирової тканини;

- Аутоотрансплантація аспірата кісткового мозку;
- Аутоотрансплантація на нижню кінцівку васкуляризованих тканин з інших ділянок тіла.

Використання венозного судинного русла для доставки артеріальної крові до дистальних відділів ішемізованої кінцівки є методом, який привертає увагу хірургів вже більше століття. Francois Frank запропонував ідею такої операції, де накладається анастомоз між стегною артерією і однойменною веною – результатом цієї операції була виражена дилатація артеріалізованої вени. Saint Martin уперше виконав бічне сполучення між стегною артерією і веною у пацієнтів з гангrenoю, проте, обидва ці випадки завершилися вимушеною ампутацією [42].

Повідомлено про результати 9 невдалих спроб накладення анастомозу кінець в кінець між поверхневою стегною артерією і однойменною веною. Під час операції проводили вимірювання артеріального тиску і швидкості реверсного кровотоку на різних рівнях. Після проходження через кожен клапан тиск і швидкість кровотоку різко зменшувалися, а артеріальна кров скидалась по колатераліям. У більшості випадків реверс кровотоку вдавалося отримати на протязі 25-30 см від артеріовенозного анастомозу, але не далі третього клапана, що було підтверджено ангіографічно. Якщо вдавалося зруйнувати найближчий до анастомозу клапан, то ділянка вени з реверсним кровотоком збільшувалася. Автори відзначають, що при такому швидкому падінні артеріального тиску в стегновому сегменті артеріалізованої вени домогтися реверсії кровотоку в капілярах неможливо. Тоді була створена теорія "Редукованого кровообігу", в якій стверджувалося, що після перев'язки магістральної артерії кров'яний тиск по всій системі цієї судини різко падає. Розвиток подальшої ішемії тканин залежить не лише від недостатнього припливу артеріальної крові, але й від "надлишкового" відтоку венозної крові, що призводить до посилення обмінних порушень. Запропонована операція

перев'язки підколінної вени спрямована на усунення невідповідності між припливом і відтоком крові і підвищення тиску в капілярах [43].

При непрохідності магістральних судин на тлі оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок виникає потреба в розвитку колатералів, які є додатковими шляхами кровопостачання для тканин. Основні джерела колатеральної кровопостачання включають сусідні другорядні артерії, м'язові гілки та судини великих нервових стовбурів. Наслідком недостатнього кровопостачання у випадку артеріальних оклюзій є спроба організму компенсувати це за рахунок розвитку колатералей. Гемодинамічні фактори, такі як артеріальний тиск, довжина колатералей та в'язкість крові, мають значний вплив на розвиток цих додаткових судин. Адаптаційні механізми пристосування тканин до нових умов гемодинаміки також відіграють важливу роль у розвитку колатералів. Важливою є відповідність між припливом крові через колатералі та відтоком, а також відновлення властивостей тканин для сприяння оптимальному кровопостачанню [44].

Перев'язка вен поруч з артеріями може мати позитивний вплив на кровопостачання в умовах артеріальних ушкоджень. Після перев'язки вени поруч з артерією може спостерігатися підвищення артеріального тиску, збільшення кровотоку в артерії та швидше відновлення температури кінцівок. Це може сприяти покращанню трофічних процесів у тканинах кінцівок. Дослідження показали, що перев'язка вени може значно збільшити хвилинний обсяг крові, що виходить з артерій після ізольованої перев'язки різних вен. Наприклад, після перев'язки стегнової вени хвилинний обсяг крові може збільшитися удвічі, а перев'язка інших вен, таких як клубова або нижня порожниста вена, може призвести до значного збільшення артеріального кровотоку. Ці дані засвідчують про можливість позитивного впливу перев'язки вен на кровопостачання в умовах порушень артеріального обігу та підтримки оптимального кровотоку у пошкоджених тканинах [45].

Основні "непрямі" реваскуляризуючі операції включають поперекову і паравазальну симпатектомію, остеотрепанію. Реваскуляризуюча



остеотрепанція являється альтернативним методом лікування, який ефективно використовується замість ампутації. Відновлення кровопостачання в кістці може проводитися ізольовано або в поєднанні з реконструктивними втручаннями. Окремі автори повідомляють про ефективність такого методу лікування як окремо, так і в комбінації з поперековою симпатекомією [46].

Вперше була втілена ідея хірургічного впливу на нервові симпатичні сплетення з метою усунення судинозвужувального ефекту ще у 1900 роках під час операції періартеріальної симпатекомії, проведеної Jabouiau при якій всі нервові гілки, що наближаються до стегнової артерії, перетиналися в межах 10-15 см. У 1917 році ця операція була вдосконалена Leriche, який запропонував видалити зовнішню оболонку артерії в межах 2-3 см, без перетинання нерву [47].

Поперекова симпатекомія є широко використовуваним і патологічно виправданим лікуванням уражень артерій під паховою зв'язкою шляхом впливу на регулятор судинного тонуусу, симпатичну нервову систему. Вважається, що збільшення кровонаповнення кінцівок після поперекової симпатекомії пов'язане зі зниженням опору кровотоку периферичних судин в післяопераційному періоді через усунення артеріальних спазмів в ураженій кінцівки [48].

Ефективність цього втручання висока, проте при важкому перебігу захворювання, це може спричинити прогресування ішемії нижніх кінцівок з короткостроковим впливом та незадовільним довгостроковим результатом. Важливим аспектом будь-якого оперативного втручання є техніка його виконання. У даному питанні поперекова симпатекомія є класичним прикладом крайніх варіантів виконання операції від максимально об'ємних до пункцій. Традиційний доступ до поперекового симпатичного стовбура (трансперитонеальна методика Adson-Brown) є досить травматичним. Наявність великого розрізу в довжину від 15 до 18 см супроводжується перетинанням м'язів черевної стінки, розтином на великій відстані заднього листка парієтальної очеревини, мобілізація товстої кишки з метою видалення

гангліонарного симпатичного ланцюжка на рівні L2-L3 та перетворюється у велику операцію, що загрожує нагноєнням рани, парезом кишечника, розвитком заочеревинної гематоми [49].

Позаочеревинний доступ за Robb для виконання поперекової симпатеکتомії передбачає бічний розріз з перетином або ретракцією м'язів черевної стінки, є менш травматичним і найбільш часто використовується хірургами для «відкритого» доступу до симпатичного стовбура [49].

Черезшкірна хімічна поперекова симпатеکتомія є одним із альтернативних методів в хірургії для десимпатизації судинного русла нижніх кінцівок, яка зменшує травматизацію та ускладнення під час оперативного втручання [50].

Відеоендоскопічна екстраперитонеальна поперекова симпатеکتомія, ще один напрям, який з'явився внаслідок розвитку лапароскопічної хірургії. Особам з групи високого ризику та похилого віку це дає змогу значно знизити операційні ризики. Проте, відкрите оперативне втручання має переваги за рядом критеріїв [51].

Тривалий час застосовувалися також інші методи непрямой реваскуляризації при дистальних ураженнях артерій нижніх кінцівок. Зокрема, трансплантація клітин жирової тканини ускладнюється через тривалий та складний процес заготівлі й культивування, а використання клітин кісткового мозку обмежене в зв'язку з високою травматизацією і технічними труднощами при заборі трансплантатів, невисоким рівнем активності та диференціації зрілих мезенхімальних клітин [52].

Орім того, ембріональні стовбурові клітини мають ряд легальних, релігійних, морально-етичних аспектів, пов'язаних з їх застосуванням для лікувальних цілей [53].

Розвиток капілярних мереж від вже існуючих судин істотно полегшує лікування пацієнтів з оклюзією судин нижніх кінцівок. Це стало доступним завдяки розробці новітніх методів стимуляції відновлення кровопостачання та консервативної тактики лікування [54, 55].

Екзогенна стимуляція є ключовим вагомим моментом при терапевтичному ангіогенезі, оскільки ендогенна експресія проангіогенних факторів зазвичай недостатня для розвитку колатеральних судин при тривалій ішемії [4, 12, 27, 56].

Для цієї мети використовуються самі ангіогенні фактори, гени, які їх кодують, і клітини-попередники (клітини кісткового мозку, ембріональні клітини кордової крові, скелетні клітини та міобласти). Задля визначення ефективності різних типів стимуляторів проводяться порівняльні дослідження з різними комбінаціями стимуляторів та методів їх введення [57].

Успішні преклінічні дослідження та отримані перспективні результати клінічних випробувань створили основу для обґрунтованих сподівань на те, що стимульований неоангіогенез стане ще одним перспективним напрямком в лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок, у якості самостійного методу або в поєднанні з іншими підходами [58].

Дослідження процесів ангіогенезу та виявлення факторів, що впливають на цей процес, розпочалися ще в середині 1970-х років за ініціативою J. Volkman [59].

Пізніше було визначено ряд білкових ангіогенних чинників, які сприяють росту кровоносних судин [60]. Наразі відомо декілька десятків таких факторів, серед яких найбільш обговорюваними з точки зору їх клінічного застосування при ішемії нижніх кінцівок є фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF) і ангіогенін (ANG). Результати численних досліджень підтверджують важливу роль цих факторів у стимуляції ангіогенезу як відповідь на гіпоксію тканин [61, 62].

Піонером у використанні даної методики в лікуванні ішемії нижніх кінцівок був J. Isner (США), який в 1994 році продемонстрував позитивний вплив введеного гена VEGF у формуванні колатеральних судин на тваринних моделях критичної ішемії, а потім в 1996 успішно застосував ген, який кодує синтез VEGF, для лікування пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок. У

подальшому аналогічні результати були отримані також іншими авторами [63].

Таким чином, представлені методи консервативного та хірургічного лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок вкрай різноманітні. Вони відрізняються залежно від патогенезу захворювання, механізмами дії, швидкістю настання ефекту від лікування та іншими характеристиками. З'являються все нові й нові способи лікування ішемії, що свідчить про актуальність цієї проблеми і про відсутність ефективних методів лікування.

Методи лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок, як консервативні, так і хірургічні, є вкрай різноманітними. Вони розрізняються залежно від патогенезу захворювання, механізмів дії, швидкості настання ефекту від лікування та інших характеристик. Постійно з'являються нові способи лікування ішемії, що свідчить про актуальність цієї проблеми і про відсутність ефективних методів лікування [64].

Отже, не зважаючи на прогрес у судинній хірургії, багато аспектів лікування пацієнтів із дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок залишаються відкритими. Якість лікувальних процедур і далі залежить від профілю медичного закладу, наявності в ньому судинного відділення, індивідуального підходу лікарів до методів лікування, їхньої кваліфікації і досвіду.

Тому для розв'язання цих проблем і підвищення якості життя пацієнтів необхідно розробляти нові методи лікування для цієї категорії хворих.

#### **1.4. Характеристика клітин кордової крові, їх використання при різних захворюваннях**

З розвитком медицини розвинулась можливість застосування нових, раніше недоступних технологій для лікування багатьох складних патологій різного генезу. Однією з таких технологій є замісна терапія, яка ґрунтується на клітинній трансплантації та використанні унікальних властивостей стовбурових клітин організму. Ці клітини можуть імплантуватися в уражену

тканину (за допомогою явища, відомого як хоумінг), диференціюватися та інтегруватися в композицію клітин, що пошкоджені патологічним процесом органів чи тканин [65].

Стовбурові клітини є первинними клітинами, які можуть пройти процес самовідновлення через поділ клітини (мітоз) і здатні диференціюватися у велику кількість спеціалізованих типів клітин. Це означає, що вони можуть перетворюватися на клітини різних органів і тканин [66].

Для сучасної науки відомі різні джерела для отримання стовбурових клітин, про що свідчить значна кількість повідомлень дослідників та клініцистів. Проте, при лікуванні найчастіше віддають перевагу джерелам, які можуть надати більше клітин із високою потенцією для поділу та диференціації. Також важливо, щоб ці клітини мали більшу шанс успішно прижитися в організмі, оскільки це значною мірою визначає ефективність лікування [67].

Можна виділити три основні групи стовбурових клітин в залежності від їх джерела походження:

Розглянемо першу групу, ембріональні стовбурові клітини, які є плюрипотентними. Вони утворюють внутрішню клітинну масу, або ембріобласт, на ранніх стадіях розвитку ембріона. Однією з їх основних характеристик є те, що вони не експресують HLA (human leucocyte antigens), тобто не виробляють антигени тканинної сумісності. Однак їхній недолік полягає у тому, що вони не можуть бути використані для аутогенної трансплантації, оскільки вилучення ембріональних стовбурових клітин із ембріона несумісне з його подальшим розвитком [68].

Друга група – це фетальні стовбурові клітини, які містять як мультипотентні, так і уніпотентні стовбурові клітини. Їх отримують із матеріалу плодів після абортів. Ці клітини вже почали диференціювання, тому кожна з них може пройти обмежене число поділів та дати початок лише певним видам спеціалізованих клітин. Проте, використання фетальних стовбурових клітин, так само як і ембріональних, завжди викликає етичні,

політичні, моральні та емоційні суперечки серед різних категорій населення [69, 70];

Постнатальні стовбурові клітини, хоча й мають меншу потенційну здатність порівняно з ембріональними та фетальними стовбуровими клітинами, не викликають серйозних етичних заперечень у зв'язку з їх дослідженням і застосуванням. Крім того, можливість використання власного матеріалу забезпечує ефективність і безпеку лікування. Стовбурові клітини дорослого організму можна поділити на три основні групи: гемопоетичні (кровотворні), мультипотентні мезенхімальні (стромальні) і тканинспецифічні прогеніторні клітини [71, 72].

Іноді додатково вирізняють клітини кордової (пуповинної) крові, оскільки вони є найменш диференційованими з усіх клітин дорослого організму [73].

Кордова кров переважно містить гемопоетичні стовбурові клітини і мультипотентні мезенхімальні. Однак, в ній також містяться і інші типи стовбурових клітин, які за певних умов можуть диференціюватися у клітини різних органів і тканин. Вона грає важливу роль у розвитку дитини. Циркулюючи по судинах плаценти та пуповини вона забезпечує майбутнього малюка киснем і необхідними поживними речовинами [74].

Після народження дитини кордова кров збирається. Це безпечна та технічно нескладна процедура, яка не становить загрози для здоров'я матері та дитини і не потребує загальної анестезії. Залежно від ваги новонародженого, тривалості пологів та особливостей здоров'я матері, може бути зібрано від 40-50 мл до 140-150 мл крові. Пуповинна кров має численні переваги порівняно з іншими джерелами стовбурових клітин. Серед них – низька ймовірність розвитку гострої або хронічної реакції "трансплантат проти хазяїна", а також можливість розширення пулу донорів за рахунок толерантності при 1-2 HLA-несумісності з 6 можливих (більше число несумісностей пов'язане з меншою ймовірністю приживання) [75].

Більше того, вона розглядається як основне джерело стовбурових клітин внаслідок світового збільшення щорічної народжуваності, що за даними ООН становить 140 мільйонів населення за 2020 рік. Кордову кров легко та безпечно збирають і зберігаються в якості майбутнього терапевтичного генетичного матеріалу [76].

Також присутній вірогідно менший ризик передачі латентних вірусних інфекцій від донора до реципієнта та висока частота знаходження рідкісних гаплотипів для представників етнічних меншин, оскільки перед забором кордової крові породілям проводять клінічні та лабораторні тестування [76].

В останні роки кордова кров розглядається як приваблива альтернатива ембріональним стовбуровим клітинам. У дослідженнях доведено, що вона містить популяцію мультипотентних стовбурових клітин, які можуть диференціюватися в різні типи клітин, включаючи епітеліальні, ендотеліальні, м'язові і нервові [77].

Дослідники виявили, що кордова кров має ще одну властивість. Здатність до ділення стовбурових клітин, які є її складовою частиною, у 8-10 разів вища, ніж у аналогічних клітинах, виділених із кісткового мозку дорослої людини [76].

Крім того, кордова кров є відмінним джерелом для утворення індукованих плюрипотентних клітин. В її складі міститься близько 70 видів біологічно активних речовин і фетальних факторів росту, близько 40% моноцитів (попередників макрофагів) та лімфоцитів, 10% нейтрофілів і інших типів лейкоцитів. Решту становлять стовбурові клітини і клітини-попередники, включаючи кластер диференціації CD34 + ендотеліальні клітини-попередники, CD133 + мультипотентні стовбурові клітини і CD105 + мезенхімальні стовбурові клітини [77].

Завдячуючи своїм унікальним властивостям, відносній простоті та безпеці їх збору, кордова кров на сьогоднішній день стала одним із найбільш прийнятних джерел гемопоетичних стовбурових клітин у багатьох країнах світу [78].

До кінця 2013 року у світі проведено більше 30000 трансплантацій стовбурових клітин кордової крові [79].

З метою систематичної заготівлі гемопоетичних стовбурових клітин кордової крові для тривалого кріозберігання та їх подальшого використання в клінічній практиці було створено понад 150 успішно функціонуючих банків пуповинної крові. У цих банках знаходиться більше 600 тисяч протестованих концентратів кордової крові [75].

Отримано численні докази ефективності застосування стовбурових клітин у лікуванні різних захворювань, включаючи хвороби серцево-судинної системи. Експериментальні дослідження свідчать про те, що високоселективні гемопоетичні стовбурові клітини, що характерні для кордової крові, сприяють відновленню міокарда за допомогою васкуляризації, зменшення апоптозу та стимуляції кардіоміогенезу [18].

Доведено, що продукцію та кількість клітин-попередників ендотеліоцитів, з яких утворюються судини та основні структури серця, підвищує фізична активність [76]. Пов'язують це з тим, що м'язові клітини, скорочуючись, виділяють у системний кровообіг ІЛ-6, що стимулює дозрівання стовбурових клітин.

На основі цього навіть з'явився новий напрямок медицини – клітинна кардіоміопластика, новий терапевтичний напрямок у кардіології, який включає в себе використання стовбурових клітин для відновлення пошкодженого міокарда. Цей метод застосовується у пацієнтів з інфарктом міокарда, ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією, діабетичною кардіоміопатією, хворобою Chagas (трипаносомозом), ішемічною мітральною регургітацією та кардіоміопатією у дітей [80].

На основі мезенхімальних стовбурових клітин, а також гемангіобластів, виділених з кордової крові, базуються підходи тканинної інженерії до вирощення клапанів серця та біоштучного міокарда [81].

З 2009 року в Україні діє програма, спрямована на надання допомоги новонародженим дітям з вадами серцево-судинної системи, які виявлено ще



внутрішньоутробно. За співпраці з кардіохірургами була розроблена унікальна методика введення стовбурових клітин, що були отримані з пуповинної крові, під час оперативного лікування вад серця у дітей [82].

Ця методика, яка використовується для лікування маленьких пацієнтів, вперше була розроблена й впроваджена українськими кардіохірургами [83].

Інноваційна методика використання стовбурових клітин з пуповинної крові в кардіохірургії дозволяє здійснювати більш ефективне та безпечне лікування серцевих вад у дітей ще на дуже ранніх стадіях їхнього життя. Це є важливим кроком у покращенні медичної допомоги та забезпеченні найвищого рівня лікування дітей з вродженими вадами серця в Україні. Проводяться доклінічні випробування на тваринах. Клапани серця, вирощені з власних стовбурових клітин, позбавлять дітей, хворих на вади серця, від повторних операцій із заміни клапана в міру того, як росте серце [54].

В Україні також активно проводяться дослідження в області лікування цукрового діабету та його ускладнень. Отримані результати свідчать про перспективність трансплантації культур клітин підшлункової залози та гемопоетичних стовбурових клітин для корекції цукрового діабету 1-го типу. Ці дослідження показали, що трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин призводить до повного гальмування розвитку мікроангіопатії у умовах експериментально змодельованого цукрового діабету. Ці результати відкривають нові перспективи для розвитку ефективних методів лікування цукрового діабету в Україні. Трансплантація клітин підшлункової залози та гемопоетичних стовбурових клітин може стати важливим кроком у боротьбі з цією хворобою і покращити якість життя пацієнтів. [37].

У лікуванні різних захворювань ока, таких як погіршення та втрата зору при діабеті, глаукома, уроджені вади зору, пігментний ретиніт, атрофія зорового нерва, дегенерація сітківки та опіки очей, стовбурові клітини демонструють вражаючий потенціал. Останнім десятиліттям з'явилися численні публікації, які підтверджують успішне застосування стовбурових клітин у цих сферах медицини. Повідомляють про особливі успіхи в лікуванні

уроджених вад зору з використанням стовбурових клітин кордової крові. Дослідження вказують на потенціал цих клітин у відновленні зору та покращенні якості життя пацієнтів. Розроблено спеціальні контактні лінзи зі стовбуровими клітинами для лікування прогресуючого погіршення зору, що викликане ураженням рогівки. Ці лінзи можуть допомогти відновити тканини рогівки та покращити зір пацієнтів з цими проблемами [44].

Трансплантація стовбурових клітин, у тому числі клітин кордової крові, широко застосовується в разі лікування ряду природжених імунодефіцитів [38].

Цей метод дозволяє замінити пошкоджені чи недостатньо функціонуючі клітини імунної системи здоровими, функціонально активними клітинами. Природжені імунодефіцити, такі як синдроми, пов'язані зі зниженням імунної функції, можуть бути спричинені різноманітними генетичними дефектами. Трансплантація стовбурових клітин може відновити або покращити функціонування імунної системи пацієнта, забезпечуючи йому захист від інфекцій та інших ускладнень. Цей метод лікування став дуже ефективним і має значний потенціал для покращення якості життя пацієнтів з природженими імунодефіцитами. Його успішність підтверджена численними дослідженнями та клінічними спостереженнями. Використання стовбурових клітин у лікуванні ВІЛ/СНІДу є одним з перспективних напрямків досліджень. Зараз вчені зосереджуються на розробці методів, що дозволять створити "паралельну імунну систему" для боротьби з цією хворобою [64].

Головна ідея полягає в тому, щоб захистити гемопоетичні стовбурові клітини, від яких походять різні типи клітин крові, від нападу ВІЛ. Якщо це вдасться, то всі клітини імунної системи будуть захищені, що сприятиме боротьбі з хворобою. Гемопоетичні стовбурові клітини вже широко використовуються в лікуванні різних захворювань, таких як радикальна хіміо- та радіотерапія, гемобластози, великі пухлини, а також тяжкі форми системних запальних захворювань сполучної тканини, включаючи

ревматоїдний артрит, системну склеродермію, системний червоний вовчак та інші [81].

Крім того, вивчається можливість використання натуральних кілерів, які виділяються з пуповинної крові, у лікуванні злоякісних захворювань. Ці клітини мають потенціал вбивати ракові клітини, що відкриває нові можливості для розвитку ефективних методів боротьби з раком. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин має широкі застосування в лікуванні різних захворювань крові та імунної системи. Окрім гемобластозів, таких як лейкемія та лімфома, трансплантація є основним методом терапії для апластичних анемій, які характеризуються недостатньою кількістю функціонуючих кровотворних клітин у кістковому мозку. Також цей метод застосовується у лікуванні променевої хвороби, яка може виникнути внаслідок опромінення. Крім того, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є ключовим методом лікування таласемії та серпоподібноклітинної анемії. Ці генетичні захворювання характеризуються порушенням синтезу гемоглобіну, що призводить до анемії та інших ускладнень. Регулярні трансфузії крові можуть допомогти контролювати симптоми, але тільки трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин можевилікувати хворобу, замінюючи хворі клітини крові на здорові. У дітей з серпоподібноклітинною анемією трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові вже успішно застосовується, що свідчить про його ефективність у цьому захворюванні [40].

Отримання клітин легеневої тканини зі стовбурових клітин кордової крові відкриває нові можливості для лікування захворювань органів дихання. Зокрема, клітини легеневої тканини можуть бути використані для відновлювальної терапії при таких захворюваннях, як емфізема легень, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, фіброз та травматичні пошкодження легень. Програма імуносупресивної терапії з подальшою трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин може бути особливо ефективною для лікування певних захворювань, де запалення та імунологічна реакція

відіграють ключову роль у патогенезі. Використання клітин легеневої тканини, отриманих зі стовбурових клітин, може сприяти відновленню та ремоделюванню пошкоджених тканин, поліпшуючи функцію легень та якість життя пацієнтів [42].

Запатентовано метод запобігання дистрес-синдрому у недоношених дітей із використанням власних стовбурових клітин пуповинної крові. Пересажені стовбурові клітини вбудовувалися в тканину легневих альвеол та експресували білок С сурфактанта, що вказує на можливість їх диференціації в альвеолярні пневмоцити II типу [24].

Також стовбурові клітини досліджуються для їхнього потенційного застосування у відновленні функції печінки у пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю або гострим порушенням функції печінки. Деякі дослідження показали, що стовбурові клітини пуповинної крові мають потенціал для регенерації тканин печінки та здатні підтримувати її функцію. Вони можуть допомагати у відновленні пошкоджених або захворілих клітин, сприяючи зміцненню та регенерації печінкової тканини. Хоча ці дослідження переважно знаходяться на стадії лабораторних тестів та передклінічних випробувань, їхні результати вказують на потенційне клінічне застосування стовбурових клітин пуповинної крові для лікування цирозу печінки та інших захворювань цього органу. Додаткові клінічні дослідження і випробування потрібні для оцінки ефективності та безпеки цього підходу перед його широким впровадженням у медичну практику [62].

Захворювання серцево-судинної системи є однією з основних причин смерті у світі, особливо в розвинених країнах. Ці захворювання, такі як ішемічна хвороба серця, інсульт, артеріальна гіпертензія та інші, становлять значний глобальний публічний здоров'я виклик і мають серйозний соціально-економічний вплив. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно від хвороб серцево-судинного генезу помирають мільйони людей по всьому світу, що становить значну частку від усіх випадків смерті. Це підкреслює важливість подальшого дослідження, розробки та впровадження

нових методів лікування та профілактики цих захворювань, включаючи використання стовбурових клітин у регенеративній медицині та терапії. Розвиток нових технологій та методів лікування може допомогти зменшити вплив цих захворювань на суспільство і підвищити тривалість та якість життя пацієнтів [7].

\* \* \*

Висока захворюваність та смертність від серцево-судинних захворювань викликає серйозну турботу у здоров'ї громадян і системі охорони здоров'я. Зростання рівня цих захворювань вимагає розвитку та впровадження оптимальних методів профілактики, діагностики та лікування. Одним з потенційно перспективних напрямків у цьому контексті є використання стовбурових клітин у регенеративній медицині та терапії серцево-судинних захворювань. Дослідження в цій області показали обіцяні результати, що стимулює подальше дослідження та розробку нових методів лікування. Застосування стовбурових клітин може відкрити нові можливості для регенерації пошкоджених тканин, відновлення функцій серця та покращення прогнозу хвороби для пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Однак, дослідження в цій області є надзвичайно важливими для забезпечення ефективності та безпеки використання стовбурових клітин у клінічній практиці.

Лікувальний ангиогенез – це перспективний напрямок в лікуванні патологічних станів, пов'язаних із порушеннями кровопостачання. Цей метод базується на стимулюванні утворення нових кровоносних судин для поліпшення кровопостачання в тканинах, які потребують відновлення. У випадках, коли хірургічні методи лікування не є задовільно ефективними, терапевтичний ангиогенез може виявитися особливо корисним.

Наприклад, в умовах хронічної ішемії нижніх кінцівок або ішемічної хвороби серця, стимуляція утворення нових кровоносних судин може поліпшити кровопостачання до уражених тканин, що сприяє поліпшенню функції та зниженню симптомів. Застосування терапевтичного ангиогенезу може включати використання різноманітних методів, включаючи введення фармакологічних засобів, генетичну терапію, трансплантацію клітин або використання стовбурових клітин для стимуляції росту нових судин. Велике значення має подальше дослідження цього методу з метою вдосконалення технік та забезпечення його ефективності та безпеки в клінічній практиці.

За останні кілька років дослідження стовбурових клітин кордової крові привернули значну увагу наукової спільноти. Великий обсяг даних був накопичений щодо різноманітних аспектів їхньої біології та потенційних медичних застосувань.

Таким чином, даний напрямок – використання клітин кордової крові завдяки їх здатності диференціюватися, вбудовуватися в склад клітин, уражених патологічним процесом, та як наслідок стимуляції ангиогенезу з можливим моделюванням капілярного русла, потребує подальшого вивчення для можливого використання у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика контингенту хворих, які включені у дослідження

У дослідженні прийняли участь пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії судин ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня". У всіх пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні, було констатовано неможливість виконання реконструктивних реваскуляризаційних втручань на судинах нижніх кінцівок у зв'язку з ураженням дистального русла та можливістю розвитку ранніх післяопераційних тромбозів з подальшою ампутацією нижніх кінцівок. В окремих випадках, попередні спроби відновлення магістрального кровотоку – виявилися неможливими. Усі хворі, або їх уповноважені представники були поінформовані про характер діагностики та лікування, підписували стандартну інформовану згоду пацієнта.

Недоцільність або неможливість виконання реконструктивних втручань на дистальних сегментах артеріального русла визначали на підставі аналізу результатів УЗД, ангіографії та інших клінічних даних, згідно рекомендацій Європейського товариства судинної хірургії (ESVS).

Дослідна група дослідження сформована з 9 хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок унаслідок облітеруючого атеросклерозу. Статевий розподіл був нерівномірним – 7 чоловіків (77,8%) та 2 жінки (22,2%), що відповідає літературним даним.

Середній вік пацієнтів складав  $56,1 \pm 5,2$  років (табл. 1), до середнього віку (45-59 років) відносилися 66,7% хворих, похилого віку (60-74 років) – 33,3% пацієнтів.

Таблиця 1

**Розподіл хворих за віком згідно класифікації ВООЗ, 2015**

Вікові групи	Вік	Дослідна група (n=9)	
		Кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів, %
Молодий вік	До 44	-	-
Середній вік	45-59	6	66,7
Похилий вік	60-74	3	33,3

Для визначення лікувальної тактики у хворих з переміжною кульгавістю користувалися класифікацією за Rutherford, яка ґрунтується на функціональних даних артерій нижніх кінцівок і відображає клінічний стан нижніх кінцівок, включаючи характеристику регіонарної гемодинаміки, на відміну від традиційної класифікації за Fontaine, яка базується на показнику брахіально-літкового індексу. Перевагою класифікації за Rutherford є більш деталізована характеристика тяжкості КІНК, адже тут виділені різні за поширенням та глибиною стадії трофічних розладів та визначені різні за ступенем вираженості випадки переміжної кульгавості.

*Критерії включення.* Дослідну групу (табл. 2) сформували хворі з дистальними ураженням артерій нижніх кінцівок – 4 категорія за Rutherford (III ступінь за Fontaine), обмеженими некрозами тканин – 5 категорія за Rutherford (IV ступінь за Fontaine), за відсутності показів до виконання прямих реконструктивних втручань та відсутності новоутворень, оскільки застосування стовбурових клітин може спровокувати онкогенез.

*Критерії виключення.* Наявність показів до прямих реконструктивних операцій була критерієм виключення. Також, протипоказами були поширені або значні некрози нижніх кінцівок – 6 категорія за Rutherford (V ступінь за Fontaine), цукровий діабет, компроментований онкостатус, декомпенсована



коморбідність іншого генезу.

Таблиця 2

**Узагальнення критеріїв включення та виключення з дослідження пацієнтів для проведення трансплантації стовбурових клітин**

Критерії включення	Критерії виключення
Неможливість виконання прямих реконструктивних операцій	Наявність показів до прямих реконструктивних операцій
4,5 категорія за Rutherford (III-IV ступінь за Fontaine)	6 категорія за Rutherford (IV ступінь за Fontaine)
Негативний онкостатус	Обтяжений онкостатус
Дистальне ураження артерій нижніх кінцівок	Цукровий діабет

У 44,5% хворих до моменту дослідження були проведені первинні та повторні оперативні втручання, характер яких, представлено у табл. 3.

Таблиця 3

**Характер оперативних втручань, виконаних до участі в дослідженні**

Характер оперативних втручань	Загалом хворих (n=4)
здухвинно-стегнове протезування	1
здухвинно-стегново-підколінне протезування	1
стегново-підколінне протезування	1
поперекова симпатектомія	1
периартеріальна симпатектомія	2
аутомієлотрансплантація	1
тромбектомія з стегно-підколінного сегменту	1

тромбектомія з підколінної та гомілкових артерій	2
--	---

Як засвідчують отримані та наведені у табл. 3 дані, у середньому до початку клітинної терапії, у майже половини хворих було здійснено по 2,5 оперативних втручання, ефективність яких, виявилась недостатньою.

Переважна частина пацієнтів (88,9%) тривалий час займалися самолікуванням, у подальшому отримували консервативне лікування, з нетривалим та невираженими клінічним ефектом. Основні клінічні симптоми захворювання наведені у табл. 4.

Таблиця 4

#### Клінічні симптоми у пацієнтів з хронічною ішемією до лікування

Клінічні симптоми	Кількість хворих (n)	Кількість хворих (%)
Біль в кінцівках	9	100
Зменшення дистанції ходьби:		
Більше 1000 м	-	-
Від 1000 до 200 м	-	-
Від 200 до 25 м	-	-
Менше 25 м	6	66,7
Біль у спокої, некрози, гангрени, виразки, інші трофічні ураження	3	33
Парестезії в кінцівках	8	88,9
Мерзлякуватість	4	44,5
Виразне похолодання кінцівок	3	33
Порушення тактильної чутливості	7	77,8

Порушення суглобової чутливості	2	22
Зменшення активних рухів у суглобах	3	33
Наявність пульсації на кінцівці: n=18		
стегнова артерія	18	100
підколінна артерія	14	77,8
передня великогомілкова артерія	-	-
задня великогомілкова артерія	-	-

Таким чином, при усі пацієнти висували скарги на біль, анестезію та парестезії в ногах, мерзлякуватість, різного обсягу зменшення дистанції безбольової ходьби, характер прояву клінічної симптоматики був різним та залежав від рівня та ступеня ішемії кінцівки, який визначався за наявністю та вираженістю больового синдрому, зменшенням дистанції переміжної кульгавості, обмеженістю та утрудненням самостійного пересування та виконання побутових функцій, професійних обов'язків та змінами психоемоційного стану, якості життя.

При поступленні всім хворим проводили стандартний набір клінічних та лабораторних досліджень, інструментальні методи обстеження що включали УЗД доплерографію, ангиографію судин нижніх кінцівок, лазер-доплерівську флоуметрію.

У рандомному порядку, шляхом використання генератора випадкових чисел, хворі дослідної групи були розділені на дві підгрупи: 1 група хворих – у яких в комплекс лікувальних заходів було включено застосування клітинної терапії (стовбурових клітин кордової крові), що, як показано у відповідному розділі, може проявити позитивний ефект; 2 – група хворих – у яких виконувався комплекс лікувальних заходів згідно рекомендацій Європейського товариства судинної хірургії (ESVS).

У стаціонарі пацієнти обох підгруп отримували консервативну терапію упродовж 10-14 днів. Основна схема лікування включала:

- Уведення стандартних доз спазмолітиків.
- Призначення периферичних вазодилататорів.
- Використання препаратів групи L-аргініну (донаторів оксиду азоту, ендотелій протектантів).
- Постійне підтримання адекватної антиагрегантної терапії.

Також, за необхідності пацієнти отримували анальгетики. Кратність, дозування і форма прийому анальгетиків варіювала в залежності від ступеня вираженості больового синдрому та симптоматики.

## **2.2. Характеристика субстрату стовбурових клітин, методика проведення клітинної терапії**

У роботі використано клітинний трансплантат "Препарат "Мононуклеарні клітини пуповинної (кордової) крові" (МКПК), який є кріоконсервованою при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  популяцією клітин пуповинної крові. Цей субстрат містить стовбурові, комітовані кровотворні та зрілі клітини крові.

Матеріал отримано від ТОВ "Інститут клітинної терапії" з дотриманням необхідних технічних та деонтологічних передумов. Весь біологічний матеріал тестувався на відсутність аутоімунних, системних, вірусних захворювань, TORCH інфекції; вірусних гепатитів; бактеріальних інфекцій; сифілісу; прогресуючих дегенеративних неврологічних захворювань; пухлин різної локалізації; гормональних препаратів, інших обмежень згідно нормативних рекомендацій.

У стерильних боксах видалялись еритроцити, отримана пуповинна кров підлягала сепарації методом спонтанного осадження осадковим розчином, до складу якого входить желатин, упродовж 45 хв. За допомогою плазмоекстрактора фракція з лейкоцитами переміщується у малий контейнер. Для видалення надлишків плазми контейнер з лейкоцитами додатково

центрифугують при 1200 об/хв, упродовж 15 хв. Надлишок плазми видаляється, а залишкова моноклеарна фракція розливається у 50 мл мірні пробірки по 25 мл з додаванням кріоконсерванту у пропорції 50:50. Отримана завесь зберігається при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  в спеціалізованому кріосховищі в герметичних кріоампулах.

Характеристика клітинних елементів, що містяться у підготовленому кріоконцентраті наведена у табл. 5.

Таблиця 5

### Характеристика використаного кріоконцентрату

Об'єм ексфузату, мл	Кількість ядровмісних клітин ( $\times 10^6/\text{мл}$ )	Загальна кількість ядровмісних клітин в ексфузаті ( $\times 10^9$ )	Відносний вміст моно-нуклеарних клітин (%)	Загальна кількість моно-нуклеарних клітин у ексфузаті ( $\times 10^9$ )
39,1 $\pm$ 19,2 (9-108)	21,6 $\pm$ 9,4 (2,25-110,6)	0,8 $\pm$ 0,3 (0,11-3,69)	32,9 $\pm$ 0,3 (15-60)	0,3 $\pm$ 0,02 (0,01-1,48)

Підготовлена кріоконсервована пуповинна кров містить колонієутворюючих одиниць гранулоцитарно-макрофагальних (КУО-ГМ) –  $50 \pm 10 \times 10^3/\text{мл}$ , вміст гемопоетичних клітин, що несуть на своїй поверхні маркер CD 34+ (0,5-2%) від  $1 \times 10^6$  до  $50 \times 10^6$ , життєздатних клітин – не менше  $87 \pm 5\%$  від вихідної кількості.

Транспортовані при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  герметичні кріоампули з клітинним трансплантатом виймали з ємності Дьюара та витримували при кімнатній температурі 10-15 секунд, після чого поміщали на водяну баню об'ємом не менше одного літра за температури  $+40^{\circ}\text{C}$ , до появи рідкої фази в ампулі (приблизно до  $0^{\circ}\text{C}$ ). Після цього вміст ампули вилучали за допомогою стерильного шприца, дозу для ведення (4-6 кріоампул по 1,5 мл) розводили у

40 мл фізіологічного розчину кімнатної температури з додаванням 0,5 мл антикоагулянта гепарину. Застосовуючи провідникову (спинномозкову, епідуральну) анестезію, довгою гострою голкою, ін'єкційно під прямим кутом, через шкіру, підшкірно-жирову клітковину та фасцію у верхній третині гомілки по медіальній та латеральній поверхні вводили клітинний трансплантат в ішемізовану ділянку м'язової тканини. Ін'єкції виконували рівномірно, у вигляді ланцюжка-доріжки, субфасціалью внутрішньом'язово по ходу облітерованих судин від нижньої до верхньої третини гомілки по медіальній та латеральній поверхні. Завершували процедуру накладанням асептичної пов'язки.

### **2.3. Оцінка ефективності методики клітинної терапії при КІНК**

Одним з головних критеріїв оцінки ефективності лікування є характеристика якості життя до та після надання медичної допомоги. Методика оцінки якості життя базується на використанні опитувальників, які є особливо корисними в тих випадках, коли порівнюються різні методи лікування та проводяться клінічні випробування.

У рекомендаціях [2] для оцінки результату лікування вказуються опитувальники якості життя та опитувальники для визначення дистанції ходи, використовуючи які достатньо точно визначається дистанція переміжної кульгавості та функціональний стан пацієнтів.

Широко поширений уніфікований опитувальник Walking Impairment Questionnaire (WIQ), який рекомендується в якості специфічного опитувальника для пацієнтів з переміжною кульгавістю. Він складається з двох таблиць (табл. 6-7), проаналізувавши дані з яких, можна визначити дистанцію безболісної ходьби та можливу швидкість ходьби у пацієнтів з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок.

Таблиця 6

**Методика оцінки дистанції безболісної ходьби**

Дистанція ходьби	Рівень виконання	Бали
Декілька кроків	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
50 кроків	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
150 кроків	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
300 кроків	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
600 кроків	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
900 кроків	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
1500 кроків та більше	ніколи	1

	іноді	2
	багато	3

Методика розрахунку можливої швидкості ходьби у хворих наведена у табл. 7.

Таблиця 7

### Методика оцінки можливої швидкості ходьби

Швидкість ходьби	Рівень виконання	Бали
Проходження 100 м повільно (швидкість 2,5 км/год)	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
Проходження 100 м із середньою швидкістю (швидкість 3,5 км/год)	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
Проходження 100 м швидко (швидкість 5 км/год)	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3
Пробігти 100 м дуже швидко (швидкість 8 км/год)	ніколи	1
	іноді	2
	багато	3

Методика оцінки виконувалась наступним чином: пацієнти відповідали на стандартні запитання для визначення відстані безбольової ходьби, появу переміжної кульгавості, для визначення можливої швидкості ходьби, що



характеризує функціональний стан кінцівок. Після проведення опитування сума балів по визначенню дистанції та швидкості проходження відстані додавалась. Максимально можлива отримана кількість балів – 33, мінімальна кількість – 11 балів.

У медичній практиці застосовують різноманітні опитувальники для оцінки якості життя пацієнтів. Ці опитувальники можуть бути класифіковані як:

-Неспецифічні, які застосовуються незалежно від конкретного захворювання.

-Специфічні, які призначені для оцінки якості життя осіб з певними захворюваннями.

Більшість науковців вважають, що опитувальники повинні бути стандартизованими і придатними для застосування в багатоцентрових дослідженнях. Це допомагає забезпечити однорідність підходу до оцінки якості життя та порівняння результатів між різними клінічними центрами. [8].

При проведенні даного дослідження, вважали за доцільне, для оцінки якості життя до та після клітинної трансплантації використати опитувальник "Індекс якості життя" (Quality of Life Index), наведений у табл. 8.

Таким чином, оцінка якості життя пацієнтів включає оцінку рівня їх особистого благополуччя у фізичному, психічному та соціально-економічному плані. Проведено оцінку якості життя протягом півроку, порівнюючи якість життя при первинному зверненні та через шість місяців після клітинної трансплантації.

Таблиця 8

## Методика розрахунку індексу якості життя

Бали	Працездатність	Життєва активність	Сприйняття власного здоров'я	Власна оцінка якості життя	Взаємовідносини у родині
2	Працює, або займається господарством у повному обсязі	Повністю обслуговує себе самостійно	Самопочуття добре	Добре	Повністю надають підтримку
1	Працює, або займається господарством обмежений час	Вимагає часткової допомоги сторонніх	Відчуває фізичний дискомфорт	Задовільно	Негативне відношення через хворобу
0	Не працює	Не може обійтись без сторонньої допомоги	Самопочуття погане	Погано	Підтримка тільки у екстреному випадку

Система оцінки якості життя була реалізована за такими критеріями:

-Максимально "добра" якість життя оцінювалася к 2 бали.

-Середня якість життя – у 1 бал.

-Максимально "погана" якість життя – у 0 балів.

Пацієнт міг набрати від 0 до 10 балів залежно від оцінки його якості життя. Ця система дозволяє кількісно оцінити зміни у якості життя пацієнтів після проведення клітинної трансплантації.

### РОЗДІЛ 3

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ПРИ КІНК ЗА ЗМІНАМИ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Одним з головних критеріїв оцінки ефективності лікування є характеристика якості життя до та після надання медичної допомоги. Тому, в рамках поведеного клінічного дослідження, з метою оцінки ефективності трансплантації стовбурових клітин кордової крові в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок, нами було використано визначення індексу якості життя, дистанції безбольової ходьби та можливої швидкості ходьби.

Для оцінки якості життя використаний опитувальник "Індекс якості життя" (Quality of Life Index), наведений у табл. 8. Його основними критеріями є самостійна оцінка пацієнтом рівнів особистого благополуччя у фізичному, психічному та соціально–економічному аспектах.

Також використали специфічний опитувальник Walking Impairment Questionnaire (WIQ) рекомендований у якості специфічного інструмента для пацієнтів з переміжною кульгавістю. З його допомогою оцінювали дистанцію появи переміжної кульгавості та робили висновок про функціональний стан уражених кінцівок, про що вказувала швидкість з якою пацієнт міг пройти певну відстань.

### **3.1. Оцінка функціонального стану нижніх кінцівок при застосуванні трансплантації стовбурових клітин кордової крові**

Для порівняння змін якості життя та впливу на функціональний стан пацієнтів після трансплантації стовбурових клітин кордової крові (1-ша група) використали дані хворих, які отримували курс стандартної консервативної терапії (2-га група). Отримані результати наведені у табл. 9.

Таблиця 9

**Динаміка змін дистанції безболісної ходьби та можливої швидкості  
ходьби у пацієнтів 1 та 2 груп**

	До лікування	Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
1 група	14,45±0,39	18,91±0,34	22,39±0,23	25,12±0,34	27,19±0,27
2 група	15,07±0,57	18,65±0,52	20,15±0,37*	21,67±0,35*	18,05±0,53*

Примітка: \* –  $p < 0,05$

Перед початком лікування сума балів після визначенню дистанції та швидкості проходження відстані в дослідній (1-й) групі пацієнтів складала 14,45 бали, що в середньому збігається з даними, отриманими у контрольній (2-й) групі (15,07 балів).

Під час дослідження через один місяць відзначено поступове збільшення дистанції та швидкості безболісової ходьби в обох групах пацієнтів, які отримували консервативну терапію. Це може свідчити про позитивну динаміку у відновленні функцій та покращанні стану пацієнтів після проведеного лікування. Збільшення дистанції та швидкості безболісової ходьби може бути ознакою покращення фізичного стану пацієнтів та ефективності застосованих методів лікування. Проте, збільшення дистанції та швидкості ходьби активніше відбувалося у пацієнтів після трансплантації (перша група) та наприкінці третього місяця перевищувало аналогічний показник другої групи на 5,1% (табл. 10-11).

Через 6 місяців після проведення курсу консервативної терапії, у пацієнтів другої (контрольної) групи, дистанція та швидкість ходьби почала поступово зменшуватися та вже через 12 місяців показники знову становили 18,1 балів, наближаючись до вихідних значень (табл. 11), що підкреслює нетривалий, тимчасовий характер покращання.

Таблиця 10

**Динаміка покращання показників ходьби у пацієнтів першої групи після клітинної трансплантації**

Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
18,89±0,35	21,33±0,24	24,11±0,35	26,22±0,28
p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Таблиця 11

**Динаміка змін показників ходьби у пацієнтів 2 групи після консервативного лікування**

Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
18,64±0,53	20,18±0,38	21,91±0,39	18,09±0,58
p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Варто зазначити, що саме у цей період, у пацієнтів дослідної групи дистанція та швидкість безбольової ходьби вірогідно зростали. Зокрема, через шість місяців дані показники були більшими на 9,1 % за результати, отримані у другій групі (контроль), а через 12 місяців – перевищували аналогічні показники майже у 1,4 разу (рис. 1).

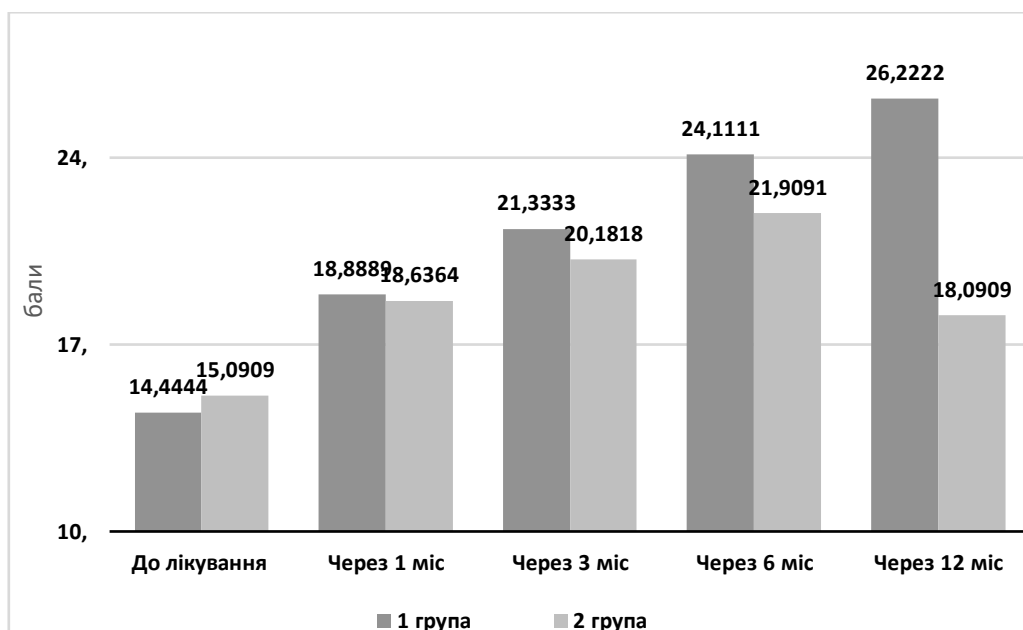


Рис. 1. Визначення дистанції безболісної ходьби та можливої швидкості ходьби за Walking Impairment Questionnaire

### 3.2. Оцінка змін якості життя при застосуванні трансплантації стовбурових клітин кордової крові

Визначений індекс якості життя (табл. 13) перед початком лікування становив 5,11-5,18 балів у обидвох групах, з невірогідною відмінністю між групами

Таблиця 13

#### Динаміка індексу якості життя у пацієнтів обох груп

	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
1 група	5,11±0,26	5,78±0,15	6,89±0,26	8,44±0,18	8,89±0,11
2 група	5,18±0,33	5,82±0,18	6,09±0,21*	6,55±0,16*	6,82±0,23*

Примітка: \* –  $p < 0,05$

У пацієнтів другої групи через 1 місяць після отримання курсу консервативної терапії спостерігається невірогідне покращення індексу якості

життя на 3,4% порівняно з хворими, яким була проведена трансплантація стовбурових клітин кордової крові. Проте, через 3 місяці та у подальшому, визначається зменшення динаміки росту індексу якості життя у пацієнтів саме другої групи. Через 12 місяців після консервативного лікування цей показник відрізнявся у 1,3 разу від початкових результатів.

Це може додатково трактуватися, що довгострокові результати консервативної терапії можуть бути менш ефективними у порівнянні з методами, які включають трансплантацію клітин кордової крові.

Результати вивчення динаміки змін показників якості життя у пацієнтів 2 групи після консервативного лікування наведені у табл. 14.

Таблиця 14

**Динаміка змін показників якості життя у пацієнтів 2 групи після проведеного консервативного лікування**

Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
5,82±0,18	6,09±0,21*	6,55±0,16*	6,82±0,23*

Примітка: \* –  $p < 0,05$

У пацієнтів першої групи, збільшення індексу якості життя також відмічається вже через один місяць після клітинної трансплантації та несуттєво відрізняється від показника другої групи. Разом з тим, вже через 3 місяці у пацієнтів першої групи після клітинної трансплантації, індекс якості життя зростав до 6,9 балів, перевищуючи аналогічний показник хворих другої групи в 1,13 разу (табл. 15).

Таблиця 15

**Динаміка змін показників якості життя у пацієнтів 1 групи після проведеного лікування з клітинною трансплантацією**

Через 1 міс	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс

5,78±0,15	6,89±0,26	8,44±0,18*	8,89±0,11*
-----------	-----------	------------	------------

Примітка: \* –  $p < 0,05$

Як засвідчують отримані та наведені у табл. 15 дані, через 6 місяців після трансплантації клітин кордової крові відмічається збільшення індексу якості життя в 1,3 рази, порівняно з другою групою. Через 12 місяців після клітинної трансплантації показник індексу якості життя становив 9,1 бали, перевищуючи аналогічний показник хворих другої групи на 24% та збільшуючись від початкових даних у 1,8 разу (рис. 2).

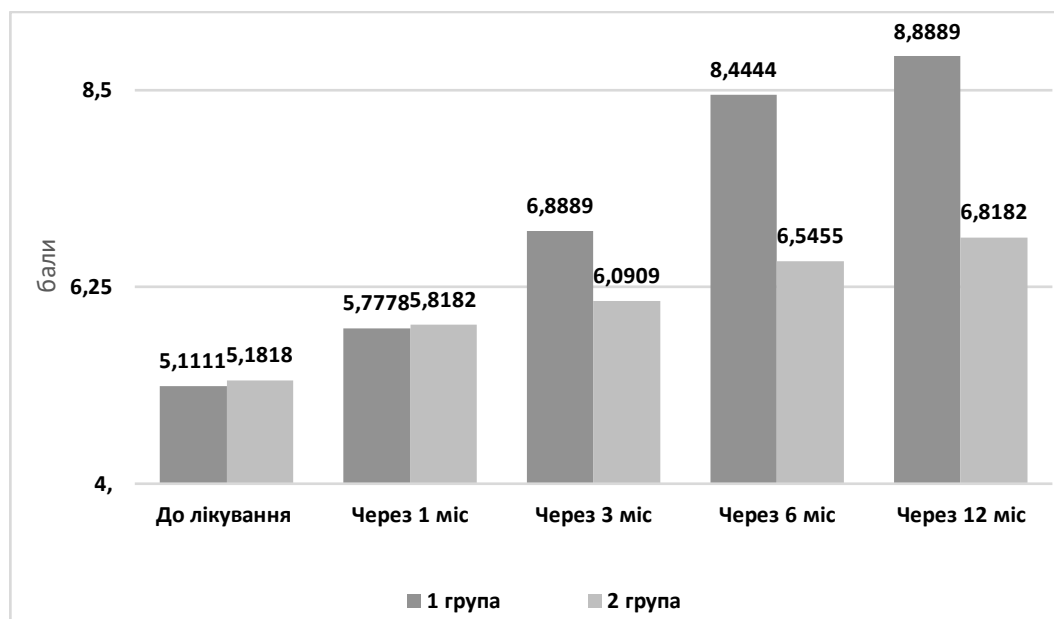


Рис. 2. Зміни індексу якості життя хворих обидвох груп в динаміці

Таким чином, після трансплантації клітин кордової крові пацієнтам з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок при облітеруючому атеросклерозі спостерігається збільшення дистанції та швидкості безбольової ходьби, наслідком чого є вірогідне покращання показників якості життя, які вірогідно відрізняються від подібних показників у групі пацієнтів, яким проведено лише стандартний курс консервативної терапії.



## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування пацієнтів з оклюзійно-стенотичним ураженням артерій гомілки залишається актуальною та невирішеною. Оптимальним методом лікування хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок є адекватна реваскуляризація кінцівки, яка включає в себе шунтуючі операції, ендovasкулярні ангіопластики та гібридні операції (поєднання шунтуючих та ендovasкулярних операцій). Вибір конкретного методу лікування залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, характеру ураження артерій та інших факторів, які повинні бути враховані фахівцями для досягнення оптимальних результатів лікування [2, 7, 11]

Результати хірургічної реваскуляризації на сьогоднішній день не завжди досягають задовільних наслідків через зростання кількості хворих із мультифокальним ураженням, незадовільним "дистальним руслом" та кальцинозом артеріального стовбура. Прямі реконструкції в таких умовах можливо виконати лише у близько половини випадків. Це вказує на необхідність подальшого дослідження та розвитку нових підходів у лікуванні пацієнтів з цими ускладненнями. Продовжується робота над удосконаленням методів реваскуляризації та пошуку оптимальних стратегій лікування для пацієнтів з такими складними ураженнями артерій гомілки [8, 9, 13, 15].

При відсутності адекватного приймаючої судинної структури або присутності протипоказів до реконструктивного оперативного втручання, єдиним методом лікування залишається ампутація або непрямая реваскуляризація [1, 16, 20]

Варто зазначити, що частота ампутацій у хворих на судинну патологію, яким проводилась ізольована консервативна терапія та реконструктивні операції може досягати цифри у 59%. При цьому, летальність є головною

проблемою в цій групі пацієнтів, оскільки 30- 40% з них мають виживаність менше 5 років [8, 22, 23].

Тому, проблема ефективності лікування хворих з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок є однією з найбільш складних та невирішених у сучасній судинній хірургії, корекція якої матиме потенціал не тільки зберегти неоперабельним пацієнтам відповідну кінцівку та покращити якість їх життя, але й суттєво продовжити його тривалість.

Існує численна кількість сучасних високоінформативних, у тому числі й рандомізованих досліджень з питань застосування стовбурових клітин в лікуванні різноманітної патології [44].

У численних роботах показано, що кордова кров має потужний лікувальний потенціал завдяки величезній біологічній цінності, її розглядають як джерело стовбурових клітин на рівні з іншими традиційними субстратами – кістковим мозком, периферичною кров'ю, плацентою, жировою тканиною тощо. Клітини кордової крові мають потенціал до диференціації в різні типи уніпотентних клітин і відновлювати тканину різноманітних органів: печінки, серця, шкіри, кісток тощо [16]. Проте, в доступних джерелах літератури або відсутні, або ж є протирічиві дані стосовно наукових досліджень застосування клітинних технологій для лікування пацієнтів з дистальним ураженням артерій нижній кінцівок, зумовлених облітеруючим атеросклерозом.

У зв'язку з вищевикладеним, розробка нових методів нехірургічної реваскуляризації зі стимулюванням ангиогенезу та ремоделюванням капілярного русла у хворих на генералізований атеросклероз при хронічній ішемії нижніх кінцівок та КІНК на фоні дистального ураження артерій є актуальним та своєчасним напрямком, який може стати альтернативою ампутаціям.

Тому, з метою покращання результатів лікування хворих на КІНК із дистальним ураженням судинного русла кінцівок, дослідили клінічний вплив клітин кордової крові після її трансплантації в зону ішемії.

Таким чином, метою дослідження було оцінити ефективність клінічного застосування трансплантації стовбурових клітин кордової крові у комплексному лікуванні хворих на КІНК.

Для досягнення мети було сформульовано наступні завдання дослідження:

1. Оцінити сучасний стан лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок, з'ясувати невирішені питання та виокремити можливі напрямки та шляхи їх вирішення.
2. Визначити основні проблемні питання та можливість застосування консервативних методів корекції проблем кровопостачання при КІНК внаслідок ураження дистального судинного русла нижніх кінцівок.
3. Провести аналіз ефективності застосування трансплантації клітин кордової крові шляхом оцінки якості життя та параметрів відновлення функції уражених кінцівок у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок.

Об'єктом дослідження стала хронічна критична ішемія нижніх кінцівок, а предметом дослідження – застосування трансплантації клітин кордової крові в комплексному хірургічному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок клініці у хворих із дистальним типом ураження судинного русла.

Питання етики застосування стовбурових клітин кордової крові у хворих на КІНК базується на законодавчій базі України про трансплантацію базується та складається з Основ законодавства України про охорону здоров'я, інших законодавчих актів, що врегульовують відносини з питань, пов'язаних з охороною здоров'я та інших нормативно-правових актів.

У дослідженні прийняли участь пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії судин ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня". У всіх пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні, було констатовано неможливість виконання реконструктивних реваскуляризаційних втручань на судинах нижніх кінцівок у зв'язку з

ураженням дистального русла та можливістю розвитку ранніх післяопераційних тромбозів з подальшою ампутацією нижніх кінцівок. В окремих випадках, попередні спроби відновлення магістрального кровотоку – виявилися неможливими. Усі хворі, або їх уповноважені представники були поінформовані про характер діагност

Дослідна група дослідження сформована з 9 хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок унаслідок облітеруючого атеросклерозу. Статевий розподіл був нерівномірним – 7 чоловіків (77,8%) та 2 жінки (22,2%), що відповідає літературним даним. Середній вік пацієнтів складав  $56,1 \pm 5,2$  років (табл. 1), до середнього віку (45-59 років) відносилися 66,7% хворих, похилого віку (60-74 років) – 33,3% пацієнтів.

У випадковому порядку, шляхом використання генератора випадкових чисел, хворі дослідної групи були розділені на дві підгрупи: 1 група хворих – у яких в комплекс лікувальних заходів було включено застосування клітинної терапії (стовбурових клітин кордової крові), що, як показано у відповідному розділі, може проявити позитивний ефект; 2 – група хворих – у яких виконувався комплекс лікувальних заходів згідно рекомендацій Європейського товариства судинної хірургії (ESVS).

У стаціонарі пацієнти обох підгруп отримували консервативну терапію упродовж 10-14 днів. Основна схема лікування включала:

- Уведення стандартних доз спазмолітиків.
- Призначення периферичних вазодилаторів.
- Використання препаратів групи L-аргініну (донаторів оксиду азоту, ендотелій протектантів).
- Постійне підтримання адекватної антиагрегантної терапії.

У роботі використано клітинний трансплантат "Препарат "Мононуклеарні клітини пуповинної (кордової) крові" (МКПК), який є кріоконсервованою при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  популяцією клітин пуповинної крові. Цей субстрат містить стовбурові, комітовані кровотворні та зрілі клітини крові.

Одним з важливих критеріїв оцінки ефективності лікування є характеристика якості життя до та після надання медичної допомоги. Методика оцінки якості життя базується на використанні опитувальників, які є особливо корисними в тих випадках, коли порівнюються різні методи лікування та проводяться клінічні випробування. У роботі використані опитувальники Walking Impairment Questionnaire (WIQ), який рекомендується в якості специфічного опитувальника для пацієнтів з переміжною кульгавістю, а також, для оцінки якості життя до та після клітинної трансплантації використали опитувальник "Індекс якості життя" (Quality of Life Index).

Перед початком лікування сума балів після визначення дистанції та швидкості проходження відстані в дослідній (1-й) групі пацієнтів складала 14,45 бали, що в середньому збігається з даними, отриманими у контрольній (2-й) групі (15,07 балів). Продовження дослідження через один місяць – відзначено поступове збільшення дистанції та швидкості безбольової ходьби в обох групах пацієнтів. Це може свідчити про позитивну динаміку у відновленні функцій та покращанні стану пацієнтів після проведеного лікування. Збільшення дистанції та швидкості безбольової ходьби може бути ознакою покращення фізичного стану пацієнтів та ефективності застосованих методів лікування. Проте, збільшення дистанції та швидкості ходьби активніше відбувалося у пацієнтів після трансплантації (перша група) та наприкінці третього місяця перевищувало аналогічний показник другої групи на 5,1%

Отримані дані показують, що у пацієнтів першої групи, збільшення індексу якості життя відмічається вже через один місяць після клітинної трансплантації та несуттєво відрізняється від показника другої групи. Разом з тим, вже через 3 місяці у пацієнтів першої групи після клітинної трансплантації, індекс якості життя зростав до 6,9 балів, перевищуючи аналогічний показник хворих другої групи в 1,13 рази.

Через 6 місяців після трансплантації клітин кордової крові відмічається зростання індексу якості життя в 1,3 рази, порівняно з другою групою. Через

12 місяців після клітинної трансплантації, показник індексу якості життя становив 9,1 бали, перевищуючи аналогічний показник хворих другої групи на 24% та збільшуючись від початкових даних у 1,8 разу.

Підсумовуючи вищевикладене, трансплантація клітин кордової крові пацієнтам з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок при облітеруючому атеросклерозі призводить до збільшення дистанції та швидкості безбольової ходьби, наслідком чого є вірогідне покращання показників якості життя, які вірогідно відрізняються у позитивний бік від подібних показників у групі пацієнтів, яким проведено лише стандартний курс консервативної терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Магістерська кваліфікаційна робота присвячена оптимізації хірургічної тактики у хворих на генералізований атеросклероз, ускладнений хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок з переважним ураженням дистального сегменту артеріального русла, покращенню клінічного перебігу та якості життя таких пацієнтів.
2. При аналізі літературних джерел, встановлено, що особливі труднощі виникають при лікуванні пацієнтів з дистальним типом ураження артеріального русла. Незадовільні результати традиційних методів лікування у даної категорії хворих на КІНК, потребують розробки та впровадження методів непрямой неоперативної реваскуляризації, одним з перспективних напрямків є застосування трансплантації стовбурових клітин.
3. При дослідженні ефективності застосування клітинної терапії у хворих на КІНК, визначено зростання індексу якості життя на 24% ( $p < 0,05$ ), порівняно з хворими, які отримували тільки стандартизоване консервативне лікування та у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) від вихідних показників.
4. Показники відновлення функціонального стану нижніх кінцівок (дистанція та швидкість безбольової ходьби) у пацієнтів через 12 місяців після клітинної трансплантації, були в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) вищими порівняно з результатами у хворих, які отримували тільки стандартизоване консервативне лікування.
5. Застосування, у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок, трансплантації клітин кордової крові призводить до стійкого покращання усіх аспектів якості життя (фізичній, психологічній та соціально-економічній сфері), зростання працездатності, поліпшення особистого благополуччя.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), *European Heart J*, 2018;39(9):763–816, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
2. Корсак В.В. та ін. Хірургічне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок із використанням методів поєднаної прямої та непрямой реваскуляризації. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2016;2(54):95-100.
3. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 11. (NICE Clinical Guidelines, No. 147.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553733/>.
4. Гардубей Є.Ю. Диференціальний підхід до лікування пацієнтів з атеросклеротичним оклюзійно-стенотичним ураженням аорто-клубового сегмента. Є.Ю. Гардубей, І.С. Полінчук, Ю.В. Сидорко. *Серце і судини*. 2014; 1: 119 – 123.
5. Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for Peripheral Arterial Disease. *Canadian Journal of Cardiology* 38 (2022) 560e587. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.02.029>.
6. Літвінова Н.Ю. Методи непрямой реваскуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок. Н.Ю. Літвінова, В.А. Черняк, О.В. Панчук. *Серце і судини*. 2015; 1: 110 – 115.3.
7. Björck M et al., European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006>.



8. Hinchliffe et al. Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease among people with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diab Metab Res Rev.* 2020. e3276 .
9. Dormandy J.A., Rutherford R.B. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J.A. Dormandy, R.B. Rutherford . *J. Vasc. Surg.* 2000. Vol. 31. №1. S1-S296.\_
10. Русин В.І. Можливості поєднання реконструкційних втручань та методів непрямой ревазуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок. В. І. Русин, В. В. Корсак, Я. М. Попович, В. В. Русин. *Архів клінічної медицини.* 2014. 2. 104-107.
11. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019;48(Suppl 102):1-79. doi: 10.1024/0301-1526/a000834. PMID: 31789115.
12. Салютин Р. В. Использование клеточных технологий при лечении хронической ишемии нижних конечностей. Р. В. Салютин, Е. В. Буслович, В. М. Сирман, Р. Н. Борис, Л. С. Комарова, С. С. Паляница. *Український медичний часопис.* 2013. 4. 27-29.
13. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. GA. Antoniou, N Chalmers, GS. Georgiadis. [et al.]. *Journal of Vascular Surgery.* 2013. 57. 242 – 253.
14. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia. AM Abu Dabrh, MW Steffen, N Asi [et al.]. *Journal of Vascular Surgery.* 2016. 63. 244 – 253.
15. Rollins KE. Meta-analysis of contemporary short- and longterm mortality rates in patients diagnosed with critical leg ischaemia. KE Rollins, D Jackson, PA Coughlin. *British Journal of Surgery.* 2013. 100. 1002 – 1008.
16. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the

- Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011. 32. 22. 2851-906.
17. Abou-Zamzam A. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. A. Abou-Zamzam, N. Gomez, A. Molkara. *Ann. Vasc. Surg.* 2007. 21, 4. 458-463.
  18. Baars E. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential /E. Baars, C. Emmelot , J. Geertzen. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007. 151, 49. 2751-2752.
  19. Wukich DK, Ahn J, Raspovic KM, La Fontaine J, Lavery LA. Improved Quality of Life After Transtibial Amputation in Patients With Diabetes-Related Foot Complications. *Int J Low Extrem Wounds.* 2017; 16(2):114- 121.
  20. Ryan SP, DiLallo M, Klement MR, Luzzi AJ, Chen AF, Seyler TM. Transfemoral amputation following total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2019; 101-B (2):221-226.
  21. Wurdeman SR, Stevens PM, Campbell JH. Mobility Analysis of Amputees (MAAT 4): Classification tree analysis for probability of lower limb prosthesis user functional potential. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2019:1-8.
  22. Hashimoto H, Kobayashi T, Gao F, Kataoka M, Orendurff M, Okuda K. The effect of transverse prosthetic alignment changes on socket reaction moments during gait in individuals with transtibial amputation. *Gait Posture.* 2018; 65:8-14.
  23. Roepke A.M. A Prospective Longitudinal Study of Trajectories of Depressive Symptoms after Dysvascular Amputation/ A.M. Roepke, A.P. Turner, A.W. Henderson, S.B. Goldberg, D.C. Norvell, J.M. Czerniecki, R.M. Williams. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019. 100. 8. 1426-1433.
  24. Manning BJ. Lower Extremity Amputation: Analysis by Postcode. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.11.014. 115.
  25. Антошук РЯ. Цукровий діабет: етіологія захворювання. Молодий вчений. 2016; 6(33):277-280

26. Русин В.І. Результати непрямих способів реваскуляризації нижніх кінцівок при хронічній критичній артеріальній ішемії. В.І. Русин, В.В. Корсак, В.В. Русин [та ін.]. Харківська хірургічна школа. 2015. 2. 79 – 82.
27. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024;67(1):9-96. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.08.067>.
28. Директива комісії 2006/17/EU від 8.02.2006 року про імплементацію Директиви Європейського Парламенту і Ради 2004/23/EU у частині деяких технічних вимог до донації, заготівлі та тестування людських тканин та клітин. Офіційний вісник. 2012. №327. 24 с.
29. Поляченко Ю.В., Дрюк М.Ф., Домбровський Д.Б. Трансплантація мультипотентних стромальних клітин жирової тканини, як метод клітинної стимуляції ангиогенезу у хворих на хронічну ішемію кінцівок. Український морфологічний альманах. 2010. 8. 2. 152-155.
30. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006. 8. 315–317.
31. Papadaki H.A., Tsagournisakis M., Mastorodemos V., Pontikoglou C., Damianaki A., Pyrovolaki K., Stamatopoulos K., Fassas A., Plaitakis A., Eliopoulos G.D. Normal bone marrow hematopoietic stem cell reserves and normal stromal cell function support the use of autologous stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2005. 36. 1053–1063.
32. Ra J., Kang S., Shin S. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *J. Transl. Med.* 2011. 9. 181–198.
33. Ra J.C., Shin I.S., Kim S.H., Kang S.K., Kang B.C., Lee H.Y., Kim Y.J., Jo J.Y., Yoon E.J., Choi H.J., Kwon E. Safety of intravenous infusion of human

- adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev.* 2011. 20. 1295–1296.
34. Чурилова Т.М. Правове регулювання ксенотрансплантації та трансплантації фетальних матеріалів. Т.М. Чурилова. *Юридичний науковий електронний журнал.* 2018. 6. 119-122.
  35. Насадюк Х.М. Клітинні технології з використанням пуповинної крові в терапії невиліковних захворювань. Х.М. Насадюк. *Здоров'я України.* 2010. 4 (31). 22-25.
  36. Lee OK, Kuo TK, Chenet W.-M. Lee KD, Hsieh SL, Chen TH. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood.* 2004;103(5):1669–75. 173
  37. Achyut B.R., Varma N.R.S., Arbab A.S. Application of umbilical cord blood derived stem cells in diseases of the nervous system. *J Stem Cell Res Ther.* 2014; 4.
  38. Jaing TH. Umbilical cord blood: a trustworthy source of multipotent stem cells for regenerative medicine. *Cell Transplant.* 2014;23(4–5):493–6.
  39. Kern S., Eichler H., Eichler H., Stoeve J. Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue. *Stem Cells.* 2006;24(5):1294–301.
  40. Sun T, Ma Q-H. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol.* 2013;47(3):938–45.
  41. Lu X, Alshemali S, Wynter EA, Dickinson AM. Mesenchymal stem cells from CD34(-) human umbilical cord blood. *Transfus Med.* 2010;20(3):178–84.
  42. Habich A, Szablowska-Gadomska I, Zayat V, Buzanska L, Domańska-Janik K. Epigenetic and molecular signature of human umbilical cord blood-derived neural stem cell (HUCB-NSC) neuronal differentiation. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2013;73:143–56.
  43. Sydoruk A, Tymkul D, Sydoruk L, Voronyuk K, Sokolenko A, Yarynych Y, Semianiv M, Repchuk Y, Kazantseva T, Petrynych O, Ivaschuk S, Sydoruk R. The cohort study of adipocytes' secretory activity, vitamin D,

- parathyroid hormone, leptin resistance and obesity in hypertensive patients. *J Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):e225. DOI: 10.1097/01.hjh.0001021760.19349.5e.
44. Buzanska L, Jurga M, Domanska-Janik K. Neuronal differentiation of human umbilical cord blood neural stem-like cell line. *Neurodegener Dis*. 2006;3:19–26.
  45. Olinic, D.M.; Spinu, M.; Olinic, M.; Homorodean, C.; Tataru, D.A.; Liew, A.; Schernthaner, G.H.; Stanek, A.; Fowkes, G.; Catalano, M. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int. Angiol*. 2018, 37, 327–334.
  46. Olinic D.-M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. D.-M. Olinic, A. Stanek, D.-A. Tătaru, C. Homorodean, M. Olinic. *J. Clin. Med*. 2019, 8(8), 1215.
  47. Lawall, H.; Huppert, P.; Rūmenapf, G. S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasa* 2016, 45, 11–82.
  48. Abd Moain Abu Dabrh. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. Abd Moain Abu Dabrh, Mark W Steffen, Chaitanya Undavalli, Noor Asi, Zhen Wang, Mohamed B Elamin, Michael S Conte, Mohammad Hassan Murad. *J. Vasc. Surg*. 2015;62(6):1642-1651.
  49. Colini B.G. Spinal Cord Stimulation: Predictive Parameters of Outcome in Patients Suffering from Critical Lower Limbs Ischemia. A Preliminary Study. B.G. Colini, A. Carlizza. *Neuromodulation*. 2011. 14. 530 – 533.
  50. Chronic Critical Limb Ischemia. A. Dohmen, S. Eder, W. Euringer [et al.]. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2012. 109 (6). 95 – 101.
  51. Clair D. Current state of diagnosis and management of critical limb ischemia. D. Clair, S. Shah, J. Weber. *Curr. Cardiol. Rep*. 2012. 14 (2). 160 – 170.
  52. Chaudhuri A. Endobypass using a heparin – bonded covered stent to treat upper limb claudication due to axillary artery occlusion following axillofemoral bypass. A. Chaudhuri. *Eur J Vasc Endovasc*. 2012. 43, 6. 733 – 734.

53. Voroniuk K, Sydorochuk L, Repchuk Y, Sydorochuk A, Sydorochuk R, Iftoda O. Novel genetics and humoral prognostic markers of left ventricle hypertrophy in hypertensive patients. *Journal of Medical Sciences*. 2024;44(1):18-25 DOI:10.4103/jmedsci.jmedsci\_66\_23.
54. Jeffrey A. Factors associated with surgical site infection after lower extremity bypass in the Society for Vascular Surgery (SVS) Vascular Quality Initiative (VQI). A. Jeffrey, M.D. Kalish. *Journal of vascular surgery*. 2014. 60. 1239 – 1246.
55. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. H. Reinecke, M. Unrath, E. Freisinger [et al.]. *European Heart Journal*. 2015. 36. 932 – 938.
56. Prevalence of non-atheromatous lesions in peripheral arterial disease. WC O'Neill, KH Han, TM Schneider [et. al.]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015. 35. 439 – 447.
57. De Simone B, Agnoletti V, Abu-Zidan FM, ORSA Collaborative, et al. The Operating Room management for emergency Surgical Activity (ORSA) study: a WSES international survey. *Updates Surg*. 2024. doi: 10.1007/s13304-023-01668-4.
58. Proximal superficial femoral artery occlusion, collateral vessels, and walking performance in peripheral artery disease. MM McDermott, TJ Carroll, M Kibbe [et. al.]. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013. 6. 687 – 694.
59. Karanth V.K., Karanth T.K., Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. V.K. Karanth, T.K. Karanth, L. Karanth. *Cochrane Database Syst Rev*/ 2016; 2016(12).
60. Sydorochuk A, Sydorochuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Y, Kyfiak P, Sydorochuk R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Gen Physiol Biophys*. 2023; 42: 179-190. doi: 10.4149/gpb\_2022060.

61. Sen I, Agarwal S, Tharyan P. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018.16;4(4).
62. Dzhuryak V, Sydoruk L, Vroniuk K, Sydoruk R, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv M, Iftoda O. Immune and metabolic disorders in hypertension, obesity, and hepatic steatosis associate with PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D genes' polymorphisms. *J Hypertension*, 2023; 41(Suppl 3): e230. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000941324.76229.99>.
63. Barshes N.R., Pisimisis G., Kougiyas P. Compartment syndrome of the foot associated with a delayed presentation of acute limb ischemia. N.R. Barshes, G. Pisimisis, P. Kougiyas. *J. Vasc. Surg.* 2016;63(3):819-22.
64. Percival T.J. Prophylactic fasciotomy in a porcine model of extremity trauma. T.J. Percival, S. Patel, N.P. Markov, J.J. Morrison, J.R. Spencer, J.D Ross., T.E. Rasmussen. *J. Surg. Res.* 2015;193(1):449-57.
65. Horch RE, Lang W, Arkudas A, Taeger C, Kneser U, Schmitz M, et al. Nutrient free flaps with vascular bypasses for extremity salvage in patients with chronic limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2014;55(Suppl 1):265-72.
66. Eweida AM, Lang W, Schmitz M, Horch RE. Salvage of a free radial forearm flap by creation of an arteriovenous fistula at the distal arterial pedicle. *Microsurgery* 2013;33:391-5.
67. Litvinova N.Yu., Amosova K., Mishalov V. Safety and effect of autologous cultured adipose-derived stem cells in patients with non-revascularizable critical limb ischemia. N.Yu. Litvinova, K. Amosova, V. Mishalov . *Vasc. Medicine.* 2018;71;11.
68. Qayyum A. A. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial): study design. A. A. Qayyum, M. Haack-Sorensen, A. B. Mathiasen, E. Jorgensen, A. Ekblond, J. Kastrup. *Regen. Med.* 2012;7(3):421-8.
69. Cobianchi, L., Dal Mas, F., Agnoletti, V. et al. Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an

- international survey. *World J Emerg Surg* 18, 14 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00464-6>.
70. Mazini L., Rochette L., Amine M., Malk G. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). L. Mazini, L. Rochette, M. Amine, G. Malk. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2523.
71. Powell R.J., Comerota A.J., Berceci S.A., Guzman R., Henry T.D., Tzeng E., et al. Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;54:1032–1041.
72. Agarwal V. K., Bindal J., Bhargava S. Omental Transplant for Revascularization in Critical Ischemic Limbs and Tissues. Agarwal V. K., Bindal J., Bhargava S.. *Critical Limb Ischemia.* 2016. 469-481.
73. Диб'як Ю.М. Актуальні питання реконструктивної хірургії гомілкових артерій (огляд літератури). Ю.М. Диб'як. *Буковинський медичний вісник.* 2014;18(3):192 – 195.
74. Cobianchi L, Dal Mas F, Massaro M, et al. Diversity and ethics in trauma and acute care surgery teams: results from an international survey. *World J Emerg Surg* 17, 44 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00446-8>.
75. Jin, H.J.; Bae, Y.K.; Kim, M.; Kwon, S.J.; Jeon, H.B.; Choi, S.J.; Kim, S.W.; Yang, Y.S.; Oh, W.; Chang, J.W. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 17986–18001.
76. Криворучко І.А. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина.* 2014;1(49):115 – 117.
77. Cobianchi L, Dal Mas F, Massaro M. et al. Team dynamics in emergency surgery teams: results from a first international survey. *World J Emerg Surg.* 2021;16(47). <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00389-6>.



78. Криворучко І.А. Перші дані з оцінки якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження при лікуванні з та без стимуляції ангіогенезу. Харківська хірургічна школа. 2016;3:94 – 96.
79. Adjunctive Cilostazol Versus Double-Dose Clopidogrel After Drug-Eluting Stent Implantation: The HOST-ASSURE Randomized Trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of DrugEluting Stents & Anti-platelet Regimen). JACC: Cardiovasc. Intervent. 2013. 6, 9. 932 – 942.
80. Farber A, Menard MT, Bonaca MP, et al. BEST-CLI International Collaborative: planning a better future for patients with chronic limb-threatening ischaemia globally. Br J Surg. 2024;111(2):413. doi: 10.1093/bjs/znad413.
81. Kalish J.A., Farber A., Homa K. et al. Factors associated with surgical site infection after lower extremity bypass in the Society for Vascular Surgery (SVS) Vascular Quality Initiative (VQI). J Vasc Surg. 2012;60(5):1238 – 1246.
82. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1465-1508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.008.
83. Qian Y, Tan JB, Wang T, Bressington D, Zhou HJ, Li MY, Liu XL. Quality appraisal and descriptive analysis of clinical practice guidelines for self-managed non-pharmacological interventions of cardiovascular diseases: a systematic review. J Transl Med. 2024;22(1):215. doi: 10.1186/s12967-024-04959-5.