ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-10
УДК: 617.58-005.4-089.844-031:611.013.68-032

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ЯК МЕТОД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ДИСТАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Домбровський Д.Б., Савін В.В., Пшиборовська Ю.Р.
ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58002),
ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня", відділення хірургії судин (вул. Головна, 137, м. Чернівці, Україна, 58000)

Відповідальний за листування:
e-mail: *pshiborovska@gmail.com*

Статтю отримано 10 червня 2018 р.; прийнято до друку 2 серпня 2018 р.

Анотація. *Лікування хворих з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок - досить актуальна проблема. Мета - порівняти клінічний стан пацієнтів з дистальним ураженням артеріального русла до лікування та за умови використання клітин кордової крові. Обстежено 16 пацієнтів з проявами хронічної ішемії нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу. Пацієнтів обстежено, визначено неможливість виконання реконструктивних операцій, введено клітини кордової крові у зону ішемії. Після трансплантації в більшості випадків спостерігалася позитивна клінічна симптоматика. Пацієнти відмічали покращення загального стану, поступово зменшувався, а через 1-3 місяці та надалі відсутній біль в спокої, покращувалася працездатність, урівноважувалися взаємовідносини в сім'ї, зменшувалася ступінь ішемії по класифікації Покровского-Фонтейна, збільшувалася дистанція та швидкість безбольової ходьби у 1,3 рази через 12 місяців. Аналізуючи значення ЛДФ, відмічено покращення процесів мікроциркуляції у хворих з хронічною ішемією кінцівок через 6-12 місяців після трансплантації клітин кордової крові. Дані контрольної рентгеноконтрастної ангіографії судин нижніх кінцівок свідчили про значне покращення дистального кровотоку, завдяки розвинутій колатеральній мережі. Представлено клінічний випадок пацієнта Г., з ураженням артеріального русла нижніх кінцівок, що обумовлене облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок. Після трансплантації клітин кордової крові та стимуляції ангіогенезу був отриманий тривалий позитивний клінічний ефект, що проявлявся у вигляді покращення загального стану, зменшення ступеню ішемії по класифікації Покровского-Фонтейна, збільшення дистанції та швидкості безбольової ходьби, покращення мікроциркуляторних показників. Таким чином, клінічно доведено, що використання методу трансплантації клітин кордової крові пацієнтам, яким не можливо виконати прямі реконструктивні втручання, розширює можливості успішного лікування хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу.*

Ключові слова: *трансплантація, ішемія, кордова кров.*

Вступ

Атеросклероз - одне з найпоширеніших захворювань людини. Зустрічається у 10% жителів планети. Так, за даними різних авторів облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок клінічно проявляється в 2-3% населення від загальної чисельності (співвідношення чоловіків і жінок 10:1) і близько 15-20% осіб похилого віку (середній вік складає 68±5,5 року). Насправді число таких хворих завдяки субклінічним формам в 3-4 рази більше [4, 5].

У 60-80% пацієнтів з множинними і дистальними формами патології розвивається важка ішемія, що призводить до ампутацій кінцівки в 10-20% [2]. У перші 3 роки після високої ампутації смертність у хворих із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок щорічно зростає та досягає 69,5% [1].

Зважаючи на збільшення числа хворих з атеросклеротичним ураженням декількох артеріальних басейнів, у яких реконструктивна операція на артеріях нижніх кінцівок неможлива або є високий ризик, а також великий відсоток пацієнтів з багаторівневим або дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок, артеріальна реконструкція можлива не у всіх випадках. Відсутність адекватного мікроциркуляторного русла є однією з причин ранніх післяопераційних тромбозів шунтів і протезів [4].

При відсутності "приймаючого" судинного русла або наявності протипоказань до реконструктивної операції єдиним способом залишається ампутація або непряма реваскуляризація, що сприяє посиленню компенсаторних можливостей мікроциркуляторного русла за рахунок збільшення щільності та загальної площі капілярної мережі [3].

Тому, проблема лікування хворих з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок - одна з найбільш актуальних в судинній хірургії. Її вирішення дозволить не тільки зберегти кінцівку і поліпшити якість життя неоперабельним пацієнтам, а й істотно продовжити термін їх життя.

По всьому світу існує достатня кількість рандомізованих досліджень з використанням стовбурових клітин для лікування пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок. Їх різноманітність, ступінь технічної складності та травматичності відомі досить давно та широко обговорюються в літературі.

Одним з перших досліджень по використанню аутологічної клітинної трансплантації був звіт TACT (Японія, м. Нагоя, 2002-2006 рр., Масахіро Кайгучі та інші) [8, 10].

Одним з найбільш масштабних досліджень є рандомізоване, проспективне, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване, мультицентрове дослідження, що проводилося в 18 медичних центрах США з 2007 року по 2011 рік [9].

У 2011 році опубліковані остаточні результати багато-

центрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, що проводилося у Німеччини з 2007 року по 2011 році Бертольдом Аманном [6, 7].

У ході досліджень доведено, що використання стовбурових клітин - безпечна методика, яка викликає достатній терапевтичний ангіогенез в ішемізованій кінцівки, щоб уникнути ампутації.

Мета дослідження - дослідити вплив трансплантації клітин кордової крові на процеси абіогенезу у хворих на атеросклероз із дистальним ураженням артеріального русла.

Матеріали та методи

Нами обстежено 16 пацієнтів з проявами хронічної ішемії нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу (12 чоловіків (75%) та 4 жінки (25%)), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні. В усіх випадках констатовано неможливість виконання реконструктивних операцій на судинах нижніх кінцівок у зв'язку з можливістю розвитку ранніх післяопераційних тромбозів, а попередні спроби відновлення магістрального кровотоку деяким пацієнтам виявилися неефективними.

Згідно вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2015 року левова частка пацієнтів належала до групи середнього віку (45-59 років) - 11 (68,75 %) пацієнтів, похилого (60-74 роки) - 5 (31,25 %) пацієнтів. Середній вік хворих складав (52,8 4,7) роки.

До моменту госпіталізації пацієнти (93,8%) тривалий час займалися самолікуванням, а потім отримували консервативне лікування, проте клінічний ефект був недовготривалим.

Частині хворих (43,8%) раніше проводили оперативні втручання, застосовуючи методи прямої та непрямої реваскуляризації: здухвинно-стегневе протезування виконане 1 пацієнту, здухвинно-стегново-підколінне протезування - 1 пацієнту, стегнево-підколінне протезування - 2 пацієнтам, поперекова симпатектомія - 2 пацієнтам, периартеріальна симпатектомія - 2 пацієнтам, аутомієлотрансплантація - пацієнту. Частині пацієнтів (18,8%) в анамнезі виконували відновлення кровотоку: непряма тромбектомія з стегно-підколінного сегменту - 2 пацієнти, непряма тромбектомія з підколінної та гомілкових артерій - 1 пацієнт.

1 пацієнт не звертався за медичною допомогою в жоден лікувальний заклад, а самостійно, в домашніх умовах, приймав анальгетики.

Отже, незважаючи на проведене раніше лікування, в усіх хворих патологічний процес прогресував, що призводило до рецидиву ішемічного ураження.

При опитуванні у хворих з хронічною ішемією кінцівок та дистальним ураженням артеріального русла відмічалися такі скарги: біль та парестезії в кінцівках, мерзлякуватість, зменшення дистанції безбольової ходьби. Однак, характер прояву клінічної симптоматики був різним залежно від ступеню ішемії кінцівки (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих за ступенем ішемії нижніх кінцівок.

Ступінь хронічної ішемії (за Покровським-Фонтейном)	Кількість хворих
I	-
II	_
III	10
IV	6

Перед початком лікування обов'язковим було отримання інформаційної згоди пацієнта. При надходженні до стаціонару пацієнтів оглядали, проводили загальноклінічні аналізи та обстеження на онкомаркери. Додатковим обов'язковим обстеженням для жінок стали онкомаркер яєчників, онкомаркер молочної залози та тиреоглобулін, для чоловіків - ПСА загальний та ?-фетопротеїн.

Для пацієнтів нами розроблені критерії відбору та виключення. Критерії відбору включали в себе: дистальне ураження артерій нижніх кінцівок, неможливість виконання "прямих" реконструктивних операцій, III-IV ступінь ішемії за класифікацією Покровського-Фонтейна без гнійно-запальних уражень, негативні тести на онкомаркери та відсутність онкопатології в анамнезі. Критерії виключення: наявність показів до "прямої" реваскуляризації, гнійно-запальні ураження нижніх кінцівок, позитивні тести на онкомаркери чи обтяжений онкоанамнез, цукровий діабет. Наявність у хворих іншої супутньої патології (без урахування онкологічних захворювань та цукрового діабету) не входило в групу виключення.

Кріоконсервовану клітинну суспензію отримували з банку пуповинної крові ТОВ "Інститут клітинної терапії". Вміст ядровмісних клітин - від 47 х 10^6 до 356 х 10^6. Життєздатність клітин - (97±2) %.

Клітинну суспензію водили в ішемізовану кінцівку за допомогою довгої тонкої канюлі підфасціально по медіальній та латеральній поверхні гомілки. Загальна кількість введеної кордової крові становила (50±5) мл. У подальшому виконувались морфологічне дослідження біоматеріалів. Для повної комплексної оцінки ефекту при застосуванні трансплантації клітин кордової крові пацієнтам виконували лазерну доплерівську флоуметрію (ЛДФ), ультразвукову доплерографію судин нижніх кінцівок із визначенням плечо-колодочкового індексу (ПКІ), рентгенкотрастну ангіографію.

Результати. Обговорення

Одним з головних показників ефективності лікування є характеристика якості життя до та після надання медичної допомоги. Його критеріями є оцінка пацієнтом рівня особистого благополуччя у фізичному, психічному та соціально-економічному відношенні.

Після трансплантації стовбурових клітин кордової крові в більшості випадків спостерігалася позитивна клінічна симптоматика. Пацієнти відмічали покращення

загального стану, поступово зменшувався, а через 1-3 місяці та надалі відсутній біль у спокої, покращувалася працездатність, урівноважувалися взаємовідносини в сім'ї (рис. 1), збільшувалася дистанція та швидкість безбольової ходьби на 5-10%, і у 1,3 рази через 12 місяців (рис. 2).

До того ж, через 12 місяців після трансплантації визначається зменшення ступеню ішемії по класифікації Покровского-Фонтейна: у 4 пацієнтів зменшився ступінь ішемії з IV на III, у 8 пацієнтів - з III на II (табл. 2).

При аналізі ЛДФ у хворих із хронічною ішемією кінцівок ми визначали гемодинамічний тип мікроциркуляції (ГТМ) за допомогою реєстрації фонового запису з зовнішньої поверхні дистальної третини лівого передпліччя (умови дослідження проведено згідно рекомендацій групи по стандартизації ЛДФ (European Contact Dermatitis Society, 1994) та навели декілька показників, які, на нашу думку, досить яскраво характеризують стан мікрогемодинаміки - це Мф - фоновий показник мікроциркуляції перед початком лікування, РККо - резерв капілярного кровотоку оклюзивної проби, показник мікроциркуляції І-го пальця "хворої" стопи (табл. 3).

При аналізі показників ЛДФ у хворих із хронічною ішемією кінцівок до трансплантації клітин кордової крові було достовірно більшим значення Мф - показника мікроциркуляції на фоновому запису з передпліччя лівої руки 7,02±1,04 в порівнянні з нормою 4,6-6,0, що вказує на зміни в судинному руслі. Значення параметрів РККо було достовірно меншим у хворих до початку лікування 119,2±14,0 у порівнянні з нормою 200-400. Значення ПМ у хворих мало тенденцію до зниження.

Аналізуючи значення ЛДФ у хворих на ішемію кінцівок через 6-12 місяців після трансплантації стовбурових клітин кордової крові, можна відмітити нормалізацію Мф до 4,51±0,75 пф.од., у порівнянні з початковими даними (7,02±1,04). При цьому значення РККо достовірно збільшувалось на 95%. Такі зміни гемодинаміки свідчать про поліпшення стану мікрогемодинаміки. Збільшення значення ПМ пояснюється загальним покращенням процесів мікроциркуляції у хворих з хронічною ішемією кінцівок після трансплантації клітин кордової крові.

Результати рентгеноконтрастної ангіографії до трансплантації вказували на наявність ураження просвіту магістральних судин кінцівки, локалізація та розповсюдженість яких індивідуальна в кожному окремому випадку, та наявність колатерального кровотоку по судинам великого та середнього калібру.

Контрольне рентгеноконтрастне ангіографічне дослідження проводилося через 6-12 міс після клітинної трансплантації. Дані контрольної рентгеноконтрастної ангіографії судин нижніх кінцівок свідчили про значне покращення дистального кровотоку, завдяки розвинутій колатеральній мережі.

Клінічний випадок. Хворий Г., 1952 року народження, вернувся у відділення хірургії судин Обласної клінічної лікарні зі скаргами на болі в обох ногах (більше в правій

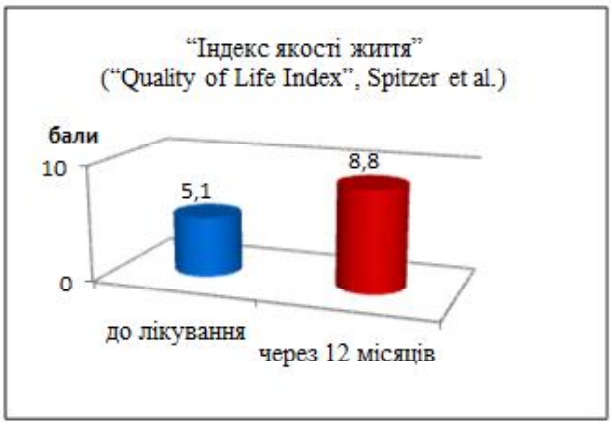


Рис. 1. Динаміка індексу якості життя.

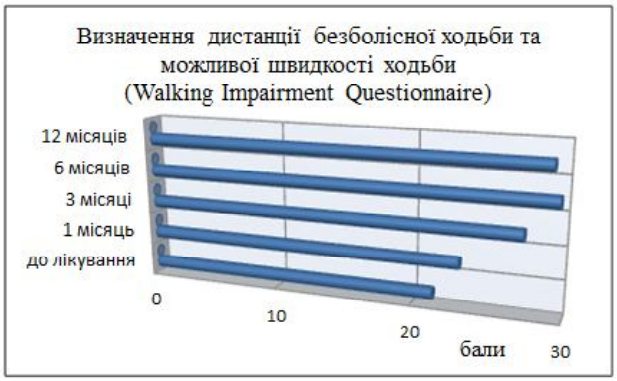


Рис. 2. Визначення дистанції безболісної ходьби та можливої швидкості ходьби в динаміці.

Таблиця 2. Розподіл хворих за ступенем ішемії нижніх кінцівок після трансплантації клітин кордової крові.

Ступінь хронічної ішемії (за Покровським-Фонтейном)	Кількість хворих
I	-
II	8
III	6
IV	2

стопі та гомілці), що суттєво збільшуються при фізичному навантаженні, відчуття холоду в пальцях ніг та наявність трофічного дефекту на III пальці правої стопи. Хворий відмічає погіршення сну в нічний час, що пов'язано з неприємними відчуттями та болем в обох нижніх кінцівках. Пацієнт в змозі пройти без болю дистанцію близько 35-50 м, після чого виникає сильний біль в литкових м'язах обох нижніх кінцівок (більше справа), який змушує хворого зупинитись.

Вважає себе хворим протягом 3 років, коли вперше відмітив появу больового синдрому в нижніх кінцівках під час фізичного навантаження (хода) та був встановлений діагноз - Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок III ст. Оклюзія правої стегнової та лівих гомілкових артерій. Критична ішемія правої стопи. Хронічна артеріальна недостатність III ступеня.

04.04.2011 р. виконано некректомію III пальця пра-

Таблиця 3. Розподіл показників ЛДФ-грами.

Параметри ЛДФ	до лікування	6 міс.	12 міс.	Норматив
Мф - показник мікроциркуляції фон. (пф.од.)	7,02±1,04	4,09±1,02	4,51±0,75	4,6-6,0
РККо - резерв капілярного кровотоку оклюзивної проби (%)	119,2±14,0	230,9+±21,2	232,4±23,6	200-400
ПМ - показник мікроциркуляції 1 пальця стопи (пф.од.)	5,57±2,80	12,85±4,16	13,09±5,53	12-25

вої стопи, 06.04.2011 р. профундопластику справа, однак хворий відмічає лише тимчасовий позитивний клінічний ефект від оперативного втручання. 10.07.2013р. виконано стегно-підколінне алопротезування зліва, 06.12.2013р та 20.01.2014 р. тромбектомію із стегно-підколінного алопротезу зліва.

При об'єктивному локальному огляді звертає на себе увагу бліда та прохолодна при пальпації шкіра на обох гомілках та стопах. Чутливість на обох ногах в ділянці стоп тактильна зменшена, суглобова збережена. Активні та пасивні рухи в суглобах правої та лівої ноги збережені задовільні.

Пальпаторно визначається пульсація на стегновій артерії справа та в підколінній ямці у місці проекції стегно-підколінного алопротезу. Пульсація на задній великогомілковій та передній великогомілковій артеріях з обох сторін відсутня. Дистальна фаланга III пальця правої стопи некротизована, з ознаками перифокального запалення.

05.02.2014р. - виконане дослідження стану мікроциркуляторного русла (лазерна доплерівська флоуметрія). За даними флоуметрії та оклюзійних проб у хворого спастичний з елементами застійного гемодинамічний тип мікроциркляції. У хворого знижений резерв капілярного кровотоку (РККо - 104,5%), реактивність капілярів різко знижена - резерв капілярного кровотоку нітрогліцеринової проби (РККн - 98,2%). Рівень мікроциркуляції в судинах на правій стопі виражено знижений (ПМ - 7,7 пф. од.). За даними вейвлет-аналізу ознаки збільшення нейротонусу капілярів, спостерігається утруднений венулярний відтік. Фіксується прогностично несприятливий варіант перебігу захворювання.

На момент надходження хворого на стаціонарне лікування було виконано рентгеноконтрастне ангіографічне дослідження. За даними дослідження фіксується дифузне звуження просвіту магістральних судин. Зліва простежується передньо-великогомілкова артерія до границі середньої та нижньої третини гомілки, далі лише фрагментарно контрастом заповнюються фрагменти колатеральної судинної мережі (більше в ділянці гомілкового суглобу). На правій кінцівці, починаючи з верхньої третини гомілки контрастуються лише фрагменти артерій гомілки та колатеральної мережі.

Після обстеження встановлено діагноз: Облітеруючий атеросклероз артерій н/кінцівок. Оклюзія стегнових артерій обох нижніх кінцівок. Стан після прорфундопластики справа, стегно-підколінного алопротезування зліва, тромбозу алопротезу зліва, тромбектомії з алопротезу зліва. Хронічна артеріальна недостатність III ступеня.

Враховуючи клінічну картину, дані анамнезу хвороби та результати інструментальних методів дослідження, а також відсутність можливості реконструктивно-відновного оперативного втручання (з метою прямої реваскуляризації кінцівок) на артеріальному сегменті нижніх кінцівок хворому показано застосування методів непрямої реваскуляризації.

10.02.2014 р. виконана трансплантація стовбурових клітин кордової крові в м'язову тканину обох гомілок. Клітинний трансплантат в об'ємі 80 мл розчиняли в 20 мл фізіологічного розчину з додаванням 0,5 мл гепарину (кількість клітин 178 х 10^6 з них 64,8 х 10^3 КОЕ-ГМ) введено під місцевим знеболенням в м'язи гомілки по медіальній та латеральній поверхні, у вигляді стрічкової доріжки вздовж облітерованих судин від нижньої до верхньої третини гомілок. Доза введення в кожну гомілку становила по 50 мл готової суспензії.

Через місяць після клітинної трансплантації загальний стан хворого значно покращився: зникли болі спокою, збільшилась дистанція безбольової ходи, яка складала 100-150 м.

За даними лазерної флуометрії відмічена позитивна динаміка стану мікроциркуляторного русла. Мала місце тенденція до зростання резерву капілярного кровотоку (на 32%), показника мікроциркуляції I пальця (на 70%) та зменшення показника ендотеліальних флаксмокцій.

Через 3 міс після клітинної трансплантації пацієнт повторно звернувся. Відмічає збільшення дистанції безбольової спокійної ходи близько 200 м. Скарги на болі спокою в нижніх кінцівках та парестезії відсутні.

Окрім покращення місцевого статусу відмічає покращення загального стану, збільшилась працездатність та загальна активність.

Результати лазерної допплерівської флуометрії свідчили про подальше покращення стану мікроциркуляторного русла. У пацієнта надалі фіксували зростання показника резерву капілярного кровотоку на 119%, зменшувався показник шунтування на 216%.

Стан хворого через 6 міс. після клітинної трансплантації добрий. Загальна дистанція без больової ходи складає близько 250-300 м. Працездатний, активне соціальне та побутове життя. Відсутні болі спокою та значно зменшилися нічні болі в кінцівках.

Аналіз результатів лазерної флуометрії свідчив про подальше покращення стану мікроциркуляторного русла, як за рахунок резерву капілярного кровотоку окклюзійної (РККо 276,4%, $p<0,001$) та нітрогліцеринової (354,5%, $p_1<0,001$) проби та збільшенню показнику мікроциркуляції (4,4 пф.од., $p<0,02$) так і за рахунок зменшення шунтування і амплітуди нейрогенних флаксмокцій (на

59,4%, p<0,01).

Аналіз даних контрольної рентгеноконтрастної ангіографії судин нижніх кінцівок свідчив про значне покращення дистального кровотоку, завдяки розвинутій колатеральній мережі.

Через 12 міс. після клітинної трансплантації стан хворого стабільно добрий. Пацієнт працездатний, соціально та побутово адаптований. Дистанція безбольової, помірного темпу ходи стабільна - близько 300-350 м. Шкіра нижніх кінцівок (гомілка, стопа) - волога, тургор задовільний, тепла на дотик, без трофічних розладів.

Необхідно відмітити, що дані лазерної допплерівської флуометрії вірогідно не відрізнялись від попередніх. Тобто, результати контрольного обстеження свідчили про формування стабільного ефекту після трансплантації.

Таким чином, вищеописаний хворий, це пацієнт з ураженням артеріального русла нижніх кінцівок, що обумовлене облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, якому в анамнезі виконано профундопластику справа (короткочасний позитивний клінічний ефект) та некректомію III пальця правої стопи, стегно-підколінне алопротезування зліва, тромбектомію з алопротезу зліва.

На момент надходження хворого діагностовано хронічну ішемію кінцівок III ступеню. Виконати пряму реваскуляризацію пацієнту неможливо у зв'язку з відсутністю дистального артеріального русла.

Завдяки застосуванню методу непрямої реваскуляризації - шляхом клітинної трансплантації та стимуляції ангіогенезу був отриманий тривалий позитивний клінічний ефект, що проявляється у вигляді збільшення дистанції та швидкості безбольової ходи. Пацієнт соціально реабілітований.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Клінічно доведено, що використання методу трансплантації клітин кордової крові пацієнтам, яким не можливо виконати прямі реконструктивні втручання, розширює можливості успішного лікування хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу.

Перспективним є дослідження ефективності запропонованої методики на більшому контингенті пацієнтів.

Список посилань

1. Літвінова, Н. Ю., Черняк, В. А. & Панчук, О. В. (2014). Методи непрямої реваскуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини,* 1, 110-115. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2015_1_16.
2. Абышов, Н. С. & Закирджаев, Э. Д. (2005). Ближайшие результаты "больших" ампутаций у больных с окклюзионными заболеваниями артерий нижних конечностей. *Хирургия,* 11, 15-19.
3. Суковатых, Б. С., Беликов, Л. Н., Суковатых, М. Б., Сидоров, Д. В. & Иноходова, Е. Б. (2015). Бедренно-подколенное шунтирование свободным аутовенозным трансплантатом ниже щели коленного сустава в лечении критической ишемии нижних конечностей. *Новости хирургии,* 23, (6), 637-643.
4. Поляков, П. И., Горелик, С. Г. & Железнова, Е. А. (2013). Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей у лиц старческого возраста. *Вестник новых медицинских технологий,* 1, 98-101.
5. Савельев, В. С., Кошкин, В. М. & Каралкин, А. В. (2010). *Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей*. Москва: МИА. ISBN: 978-5-8948-1824-5.
6. Amann, B., Lüdemann, C., Ratei, R. & Schmidt-Lucke, J. A. (2009). Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and reduces amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease. *Cell Transplant.,* 18 (3), 371-38.
7. Amann, B., Lüdemann, C., Rückert, R., Lawall, H., Liesenfeld, B., Schneider, M. & Schmidt-Lucke, J. (2008). Design and rationale of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study for autologous bone marrow cell transplantation in critical limb ischemia: the BONe Marrow Outcomes Trial in Critical Limb Ischemia (BONMOT-CLI). *Vasa,* 37 (4), 319-325. doi: 10.1024/0301-1526.37.4.319.
8. Kajiguchi, M., Kondo, T., Izawa, H., Kobayashi, M., Yamamoto, K., Shintani, S. … Murohara, T. (2007). Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circ. J.,* 7 (2), 196-201. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251666.
9. Powell, R. J., Marston W. A., Berceli S. A., Guzman R., Henry, T. D., Longcore, A. T. … Bartel, R. L. (2012). Cellular Therapy With Ixmyelocel-T to Treat Critical Limb Ischemia: The Randomized, Double-blind, Placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther.*, 20 (6), 1280-1286. doi: 10.1038/mt.2012.52.
10. Tateishi-Yuyama, E., Matsubara, H., Murohara, T., Ikeda, U., Shintani, S., Masaki, H. … Imaizumi, T. (2002). Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.*, 360 (9331), 427-435. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09670-8.

References

1. Litvinova, N. Yu., Cherniak, V. A. & Panchuk, O. V. (2014). Metody nepriamoi revaskuliaryzatsii pry krytychnii ishemii nyzhnikh kintsivok [Methods of indirect revascularization in critical lower limb ischemia]. *Sertse i sudyny - Heart and blood vessels,* 1, 110-115. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2015_1_16.
2. Abyshov, N. S. & Zakirdzhaev, E. D. (2005). Blizhajshie rezultaty "bolshih" amputacij u bolnyh s okklyuzionnymi zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej [The immediate results are "large" amputations in patients with occlusive arterial disease of the lower extremities]. *Hirurgiya - Surgery,* 11, 15-19.
3. Sukovatyh, B. S., Belikov, L. N., Sukovatyh, M. B., Sidorov, D. V. & Inohodova, E. B. (2015). Bedrenno-podkolennoe shuntirovanie svobodnym autovenoznym transplantatom nizhe sheli kolennogo sustava v lechenii kriticheskoj ishemii nizhnih konechnostej [Femoral-popliteal shunting with a free autovenous graft below the knee joint fissure in the treatment of critical lower limb ischemia]. *Novosti hirurgii - Surgery News,* 23, (6), 637-643.
4. Polyakov, P. I., Gorelik, S. G. & Zheleznova, E. A. (2013). Obliteriruyushij ateroskleroz nizhnih konechnostej u lic starcheskogo vozrasta [Obliterating atherosclerosis of the lower extremities in the elderly]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij - Bulletin of new medical technologies,* 1, 98-101.
5. Savelev, V. S., Koshkin, V. M. & Karalkin, A. V. (2010). *Patogenez*

i konservativnoe lechenie tyazhelyh stadij obliteriruyushego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Pathogenesis and conservative treatment of severe stages of atherosclerosis obliterans of lower limb arteries]. Moskva: MIA. ISBN: 978-5-8948-1824-5.

6. Amann, B., Lüdemann, C., Ratei, R. & Schmidt-Lucke, J. A. (2009). Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and reduces amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease. *Cell Transplant.,* 18 (3), 371-38.
7. Amann, B., Lüdemann, C., Rückert, R., Lawall, H., Liesenfeld, B., Schneider, M. & Schmidt-Lucke, J. (2008). Design and rationale of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study for autologous bone marrow cell transplantation in critical limb ischemia: the BONe Marrow Outcomes Trial in Critical Limb Ischemia (BONMOT-CLI). *Vasa,* 37 (4), 319-325. doi: 10.1024/0301-1526.37.4.319.
8. Kajiguchi, M., Kondo, T., Izawa, H., Kobayashi, M., Yamamoto, K., Shintani, S. … Murohara, T. (2007). Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circ. J.,* 7 (2), 196-201. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251666.
9. Powell, R. J., Marston W. A., Berceli S. A., Guzman R., Henry, T. D., Longcore, A. T. … Bartel, R. L. (2012). Cellular Therapy With Ixmyelocel-T to Treat Critical Limb Ischemia: The Randomized, Double-blind, Placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther.,* 20 (6), 1280-1286. doi: 10.1038/mt.2012.52.
10. Tateishi-Yuyama, E., Matsubara, H., Murohara, T., Ikeda, U., Shintani, S., Masaki, H. … Imaizumi, T. (2002). Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.,* 360 (9331), 427-435. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09670-8.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИСТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Домбровский Д.Б., Савин В.В., Пшиборовская Ю.Р.

Аннотация. *Лечение больных с дистальным поражением артерий нижних конечностей - достаточно актуальная проблема. Цель - сравнить клиническое состояние пациентов с дистальным поражением артериального русла до лечения и после использования клеток кордовой крови. Обследовано 16 пациентов с проявлениями хронической ишемии нижних конечностей на фоне облитерирующего атеросклероза. Пациентов обследовано, определена невозможность выполнения реконструктивных операций, введено клетки кордовой крови в зону ишемии. После трансплантации в большинстве случаев наблюдалась положительная клиническая симптоматика. Пациенты отмечали улучшение общего состояния, постепенно уменьшался, а через 1-3 месяца и в дальнейшем отсутствует боль в покое, улучшалась работоспособность, уравновесились взаимоотношения в семье, уменьшалась степень ишемии по классификации Покровского-Фонтейна, увеличивалась дистанция и скорость безболевой ходьбы в 1, 3 раза через 12 месяцев. Анализируя значение, отмечено улучшение процессов микроциркуляции у больных с хронической ишемией конечностей через 6-12 месяцев после трансплантации клеток кордовой крови. Показатели контрольной рентгеноконтрастной ангиографии сосудов нижних конечностей свидетельствовали о значительном улучшении дистального кровотока, благодаря развитой коллатеральной сети. Представлено клинический случай пациента Г., с поражением артериального русла нижних конечностей, обусловленное облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. После трансплантации клеток кордовой крови и стимуляции ангиогенеза был получен длительный положительный клинический эффект, который проявлялся в виде улучшения общего состояния, уменьшение степени ишемии по классификации Покровского-Фонтейна, увеличение дистанции и скорости безболевой ходьбы, улучшение микроциркуляторных показателей. Таким образом, клинически доказано, что использование метода трансплантации клеток кордовой крови пациентам, которым невозможно выполнить прямые реконструктивные вмешательства, расширяет возможности успешного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей на фоне облитерирующего атеросклероза.*

Ключевые слова: *трансплантация, ишемия, кордовая кровь.*

TRANSPLANTATION OF CORD BLOOD CELLS AS A METHOD FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISTANT ARTERY OF THE LOWER LIMBS

Dombrovsky D. B., Savin V. V., Pshyborovskaya Yu.R.

Annotation. *Treatment of patients with distal lesions of the arteries of the lower extremities is a rather urgent problem. The aim is to compare the clinical status of patients with distal arterial disease before treatment and after using cord blood cells. We examined 16 patients with manifestations of chronic lower limb ischemia on the background of obliterating atherosclerosis. The patients were examined, the impossibility of performing reconstructive operations was determined, the cord blood cells were introduced into the ischemia zone. After transplantation, in most cases, positive clinical symptoms were observed. Patients noted improvement in their general condition, gradually decreased, and after 1-3 months and further there was no pain at rest, their working capacity improved, their family relationships were balanced, the degree of ischemia according to Pokrovsky-Fontein was reduced, the distance and the speed of painless walking increased in 1, 3 times after 12 months. Analyzing the value of LDF, an improvement in microcirculation processes was noted in patients with chronic limb ischemia 6-12 months after the transplantation of cord blood cells. The indices of the control radiopaque contrast angiography of the vessels of the lower extremities testified to a significant improvement in the distal blood flow, due to the developed collateral network. A clinical case of patient G., with a lesion of the lower limb arterial bed caused by obliterating atherosclerosis of the lower limb arteries, is presented. After transplantation of cord blood cells and stimulation of angiogenesis, a long-term positive clinical effect was obtained, which manifested itself in the form of an improvement in the general condition, a decrease in the degree of ischemia according to the Pokrovsky-Fontain classification, an increase in the distance and speed of painless walking, and an improvement in microcirculatory parameters. So, it has been clinically proven that the use of the cord blood cell transplantation method to patients who cannot perform direct reconstructive interventions expands the possibilities of successful treatment of patients with chronic lower limb ischemia against the background of obliterating atherosclerosis.*

Keywords: *transplantation, ischemia, cord blood.*