

Асоціація хірургів України
Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О. О. Шалімова НАМН України

КЛІНІЧНА ХІРУРГІЯ

№ 5 (901) травень 2017
Щомісячний науково-практичний журнал
(спеціалізоване видання для лікарів)
Заснований у червні 1921 р.
Нагороджений



«КРИШТАЛЕВИМ РОГОМ ДОСТАТКУ»,
медалями «ТРУДОВА СЛАВА» та «ЛІДЕР НАЦІОНАЛЬНОГО БІЗНЕСУ»
Міжнародної Академії
Рейтингових технологій та соціології
«Золота Фортуна»

Редактор
Г. В. Остроумова
Коректор
О. П. Заржицька

Видання включене до міжнародних наукометричних баз
SciVerse Scopus, EBSCOhost, Google Scholar та ін.
Журнал індексований у Index Medicus, MedLine, PubMed.

Затверджений постановою президії ВАК України
№ 1-05/1 від 10.02.10.

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 22539-12439ПР.

Адреса редакції:
03680, м. Київ, МСП-03680, вул. Героїв Севастополя, 30,
редакція журналу «Клінічна хірургія».
Тел./факс (- 044) 408.18.11, <http://hirurgiya.com.ua>
e-mail: info@hirurgiya.com.ua
jcs@fm.com.ua

Передплатний індекс 74253

Підписано до друку 26.05.17. Формат 60 × 90/8.
Друк офсетний. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 10
Обл. вид. арк. 9,82. Тираж 1000.
Замов. 156.

Видавець
ТОВ «Ліга-Інформ»
03680, м. Київ, МСП-03680, вул. Героїв Севастополя, 30.
Тел./факс (- 044) 408.18.11.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб'єктів видавничої справи
ДК № 1678 від 04.02.04.

Надруковано з готових фотоформ
в друкарні ТОВ «Лазурит-Поліграф»
04048, м. Київ, вул. Костянтинівська, 73.
Тел./факс (- 044) 463.73.01.

Розмноження в будь-якій формі матеріалів, опублікованих
в журналі, можливе тільки з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе
рекламодавець.

© Клінічна хірургія, 2017
© Ліга – Інформ, 2017

ISSN 0023–2130



КЛІНІЧНА ХІРУРГІЯ

№ 5 (901) травень 2017

Головний редактор
О. Ю. Усенко

Заступники
головного редактора
С. А. Андреещев
М. Ю. Ничитайло

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Л. С. Білянський
С. О. Возіанов
В. Г. Гетьман
О. І. Дронов
М. Ф. Дрюк
Я. Л. Заруцький
М. П. Захараш
Г. П. Козинець
В. М. Копчак
М. В. Костиленко
О. Г. Котенко
А. С. Лаврик
В. В. Лазоришинець
О. С. Ларін
С. Є. Подпрятков
А. П. Радзіховський
А. В. Скумс
Я. П. Фелештинський
П. Д. Фомін
В. І. Цимбалюк
С. О. Шалімов
П. О. Шкарбан

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. П. Андрющенко
Я. С. Березницький
В. В. Бойко
М. М. Велігоцький
В. В. Ганжий
Б. С. Запорожченко
І. В. Іоффе
П. Г. Кондратенко
І. А. Криворучко
В. І. Лупальцов
О. С. Никоненко
В. В. Петрушенко
В. І. Русин
В. М. Старосек
А. І. Суходоля
С. Д. Шаповал
І. М. Шевчук



ЗМІСТ



ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

- 5-8 **Хомяк І. В., Кости́лев М. В., Ротар О. В., Ротар В. І.**
Тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням мініінвазивних діапевтичних втручань
- 9-12 **Ничитайло М. Ю., Каніковський О. Є., Карий Я. В., Бабійчук Ю. В.**
Хірургічна тактика за ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби у пацієнтів поважного віку
- 13-16 **Бондаренко О. М.**
Обґрунтування диференційованого підходу до мініінвазивних та відкритих хірургічних втручань з приводу ускладнень гострого панкреатиту
- 17-19 **Дужий І. Д., Шимко В. В., Дужий В. І., Купрієнко М. М., Кулагіна Ю. Є.**
Накопичення цефтріаксону у червоподібному відростку при застосуванні лімфотропної терапії
- 20-22 **Сафиева Айну́р Камал**
Лечение колоректальных полипов
- 23-24 **Музиченко П. Ф., Черняк В. А., Левон М. М., Жебеленко Я. Г.**
Переваги використання біполярного електроскальпеля в хірургії магістральних судин
- 25-28 **Байрамов Е. М., Лебідь І. Г., Кузьменко Ю. Л., Смець І. М.**
Результати операції тотального кавопульмонального сполучення з використанням фенестрації у дітей і дорослих групи високого ризику з єдиним шлуночком серця
- 29-32 **Замятин Д. П.**
Значение электрокардиографии для верификации контузионного повреждения сердца
- 33-34 **Ахмедова Э. В.**
Качество жизни пациентов при остром геморроидальном тромбозе
- 35-38 **Кирилюк А. А., Шипулин П. П., Севергин В. Е., Байдан В. В., Байдан В. И., Тронина Е. Ю., Аграхари А., Козяр О. Н.**
Роль миниинвазивных видеоторакоскопических операций в дифференциальной диагностике диссеминированных и очаговых процессов в легких неясной этиологии
- 39-41 **Севергин В. Е., Шипулин П. П., Кузнецов Н. А., Канжо Н., Аграхари А., Поляк С. Д., Кирилюк А. А., Тронина Е. Ю.**
Рентгеноэндоваскулярная эмболизация в лечении заболеваний легких, осложненных легочным кровотечением и кровохарканьем
- 42-45 **Опанасенко М. С., Леванда Л. І., Терешкович О. В., Конік Б. М., Кшановський О. Е., Калениченко М. І., Климець Є. В., Демус Р. С., Борисова В. І., Купчак І. М., Шалагай С. М.**
Роль мініінвазивних методів в діагностиці аутоімунних захворювань з ураженням органів дихання
- 46-49 **Дмитрієв Д. В., Дмитрієва К. Ю.**
Площинний блок поперечного м'яза живота як метод знеболення при оперативних втручаннях з приводу онкологічних захворювань у дітей
- 50-51 **Георгіянци М. А., Корсунов В. А., Раскова Т. Ю., Пушкар М. Б.**
Удосконалення періопераційної інфузійної терапії як метод профілактики післяопераційного блювання у дітей
- 52-55 **Семенов К. А.**
Алгоритм ведения пациентов при хроническом травматическом артрите височно-нижнечелюстного сустава
- 56-57 **Жукова Т. О.**
Попередження променевих реакцій при проведенні дистанційної гамма-терапії
- 58-60 **Козлов В. В.**
Місце левофлоксацину в антибіотикопрофілактиці ускладнень у пацієнтів при гіперплазії передміхурової залози після її трансуретральної резекції

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 61-63 **Мамонтов И. Н., Тамм Т. И., Ивахно И. В., Панасенко В. А., Падалко В. И., Самбург Я. Ю.**
Морфологические изменения печени при экспериментальном остром билиарном панкреатите
- 64-66 **Яцина О. І., Савицька І. М., Фурманов Ю. О., Костев Ф. І., Гейленко О. А., Дячкова Н. В., Вернигородський С. В.**
Роль експериментальних моделей на тваринах у вивченні патогенезу гіперактивного сечового міхура
- 67-69 **Гуцуляк В. І.**
Експериментальне обґрунтування функціональних можливостей репозиційного апарата оригінальної конструкції

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

- 70-73 **Криворучко І. А., Гоні С.-К. Т., Гоні С.-А. Т., Андреещев С. А.**
Сучасні методи стимуляції ангіогенезу у хворих при критичній ішемії тканин нижніх кінцівок

ПОМ'ЯТНІ ДАТИ

- 74-76 **В. Д. Братусь - видатний хірург і реформатор охорони здоров'я України**
- 77-79 **Професор Борис Олегович Мільков**
вчений, хірург, наставник до 85-річчя від дня народження



УДК 617.58:616–005.4:616–008.9:616–003.93

СУЧАСНІ МЕТОДИ СТИМУЛЯЦІЇ АНГІОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ ПРИ КРИТИЧНІЙ ІШЕМІЇ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК

I. A. Криворучко, С.—К. Т. Гоні, С.—А. Т. Гоні, С. А. Андреєщев

Харківський національний медичний університет МОЗ України

MODERN METHODS OF THE ANGIOGENESIS STIMULATION IN PATIENTS, SUFFERING CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES TISSUES

I. A. Kryvoruchko, S.—K. T. Goni, S.—A. T. Goni, S. A. Andreyeshchev

Kharkiv National Medical University

Критична ішемія (КІ) тканин нижніх кінцівок (НК) є тяжкою формою захворювання периферійних артерій, пов'язана з високою захворюваністю і смертністю. Проблема облітеруючих захворювань судин актуальна, щороку їх діагностують з частотою 500–1000 на 1 млн населення в Європі і Північній Америці. Поширення хронічної ішемії тканин НК (ХІНК) становить 3%, у пацієнтів віком старше 50 років — 9–10%, старше 60 років — 35–50% [1]. Частота виявлення ХІНК постійно збільшується, найближчими роками становитиме 5–7% [2]. Частота ампутації НК з приводу захворювань як в Україні, так і в інших країнах? становить 59%, летальність — 48%. При цьому хвороба у більшості спостережень має прогресуючий перебіг [3]. За КІНК 10–30% пацієнтів живуть не більше 6 міс, 25–30% з них показана "висока" ампутація НК [4, 5]. За відсутності лікування протягом 1 року 25% хворих вмирають, у 33% — здійснюють ампутацію однієї або обох НК, решта — житимуть; через 5 років вмирають понад 50% хворих [6]. Крім того, якість життя хворих за КІНК зіставна з такою у хворих на рак у термінальних стадіях [7].

Метою лікування КІНК є збільшення дистанції, яку пацієнт долає до появи болю, загоєння виразок, уникнення ампутації НК, поліпшення якості життя пацієнта. У теперішній час варіанти лікування пацієнтів з приводу КІНК включають ендovasкулярну та відкриту реvascularизацію, непрямую реvascularизацію, ампутацію [5]. Проте, у багатьох пацієнтів ендovasкулярне або хірургічне лікування неможливе через наявність супутніх захворювань, дистального ураження судин. Генна терапія і клітинні технології так званого "терапевтичного ангіогенезу" виникли саме для лікування таких пацієнтів. Дослідження в галузі терапевтичного ангіогенезу включають складний процес визначення відповідних факторів росту, режим їх дозування та введення. В огляді узагальнені результати існуючих методів терапевтичного ангіогенезу, оскільки пошук оптимального лікування триває.

Історія дослідження ангіогенезу. Ангіогенез визначають як процес формування нових кровоносних судин з тих, що існували раніше. Його історію можна простежити ще з кінця XIX століття. Р. Вірхов, поряд з іншими німецькими патологами, відзначив високу васкуляризацію пухлин у людини [8]. У 1939 р. вчені припустили наявність у тканині

пухлини судинних факторів росту після імплантації її у вуха кроля і розвиток нових кровоносних судин. Після виділення білка, мітогенно активного тільки щодо ендотеліальних клітин, N. Ferrara і співавтори назвали його фактором росту ендотелію судин (VEGF) [9]. У 1992 р. під час вивчення гліобластоми дослідники виявили в найбільш ішемічних ділянках пухлини найвищий рівень експресії VEGF [10]. Ця важлива гіпотеза була ключовим поняттям того, що гіпоксія є поштовхом для вивільнення VEGF, який у подальшому стимулює ангіогенез.

Генна терапія КІНК. Клінічні дослідження результативності лікування хворих з приводу КІНК включають використання кількох параметрів оцінки ефективності терапевтичного ангіогенезу: регрес ішемічного болю, кістково-плечовий індекс (КПІ), поява видимих колатеральних судин за даними ангіографії, збільшення дистанції ходьби до появи болю, підвищення черезшкірної напруги кисню ($TcPO_2$), кількісне визначення характеристик кровотоку за даними магніторезонансної томографії [11, 12].

Фактор росту фібробластів (FGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), ангіопоетин (Ang-1), VEGF та HIF-1 є найбільш вивченими факторами росту як стимулятори ангіогенезу. Ці фактори росту, отримані з використанням кодуєчого гена, сприяють проліферації ендотеліальних клітин, в основному орієнтовані на ендотеліальні клітини.

При внутрішньоартеріальному введенні гена у плазміді, що кодує VEGF, пацієнтам з приводу ішемії правої НК під час здійснення балонної ангіопластики з використанням вкритого rhVEGF165 балона, що роздували дистальніше підколінної артерії, через 4 тиж колатеральні судини виявляли від рівня коліна до кісточки, це підтверджувало гіпотезу про те, що введення мітогенів ендотеліальних клітин стимулює ангіогенез в ішемізованих тканинах НК [11, 13, 14]. Інше дослідження з використанням rhVEGF165 проведене у 54 хворих на цукровий діабет з КІНК. Оцінювали частоту ампутації НК через 100 днів. Незважаючи на те, що істотного зменшення частоти виконання ампутації не було, виявлене значуще поліпшення інших показників, зокрема, КПІ, загоєння виразок [15].

Фактор росту фібробластів-1 (FGF-1) вивчали у дослідженні ТАЛІСМАН (Tenecteplase Versus Alteplase in Ischemic Stroke Management). Оцінювали ефективність

лікування за повним загоєнням щонайменше однієї виразки на ураженій НК через 25 тиж спостереження. В цілому здійснені 8 ін'єкцій FGF—1 (16 мг NV1FGF у плазмідах). Після введення NV1FGF виявлене незначне покращення загоєння виразок у 19,6% хворих, в групі плацебо — у 14,3% ($p = 0,514$). Проте, відзначено тенденцію до збільшення тривалості життя при використанні NV1FGF [16]. У 2011 р. у дослідженні TAMARIS (Efficacy and Safety of XRP0038 / NV1FGF in Critical Limb Ischemia Patients With Skin Lesions), у фазі 3 рандомізованого клінічного дослідження виявлені протилежні результати. У 525 пацієнтів з 30 країн вивчали частоту "високої" ампутації НК або смерті протягом 1 року. Як і в попередньому дослідженні, пацієнтам проведені 8 внутрішньом'язових ін'єкцій NV1FGF або плацебо в досліджувану НК. Істотні розбіжності в групах щодо частоти ампутації НК і смертності не встановлені. Автори не знайшли доказів того, що FGF—1 ефективний у пацієнтів з КІНК [17].

Фактор росту гепатоцитів (HGF) вивчений в умовах моделі ішемії задньої кінцівки кроля. Відзначено, що HGF стимулював проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин через рецептор $c\text{-Met}$. Встановлено значне поліпшення формування колатералей та регіонарного кровотоку, а також зменшення вираженості атрофії м'язів [18]. Ці результати були більш очевидні при одночасному застосуванні VEGF, що свідчило про поєднаний ефект двох факторів росту. У дослідженнях пацієнтам з приводу КІНК вводили HGF у плазміді для поліпшення перфузії кінцівки (HGF—STAT), вимірювали $TcPO_2$ як показник покращення тканинної перфузії. Пацієнтам внутрішньом'язово вводили HGF у високій, середній і низькій дозах. При введенні HGF у високій дозі показники $TcPO_2$ були більші, ніж в інших групах, проте, інших відмінностей, зокрема, величини КПП, зменшення інтенсивності болю, частоти загоєння виразок не було [19].

Виявлення підвищення рівня VEGF в ішемізованих ділянках пухлин мультиформної гліобластоми було обґрунтованим гіпотези про гіпоксію як потужний тригер синтезу VEGF. Фактор, індукований гіпоксією—1 (HIF—1), належить до групи транскрипційних регуляторних білків — гіпоксія—індукованих факторів [20]. HIF—1 є найбільш поширеним і найбільш вивченим з цієї групи. Встановлено, що HIF—1 індукує численні гени, включаючи експресію VEGF та інших ангіопоетинів [10, 20]. Дослідники вивчають доцільність орієнтації на експресію активних HIF—1 трансгенів в ішемізованій тканині як способу терапевтичного ангіогенезу [10].

Нові фактори росту. Незважаючи на відкриття різних факторів росту, механізм ангіогенезу в скелетних м'язах нез'ясований. У дослідженні проліфератор—активованого рецептора гамма—коактиватор—1 (PGC—1) виявлено, що його присутність потрібна для повної гіпоксичної індукції VEGF в клітинах скелетних м'язів. Встановлено, що трансгенна експресія PGC—1 альфа—4 у скелетних м'язах мишей індукує ангіогенез *in vivo* [21]. Цікаво, що PGC—1 повторює механізми ангіогенезу, подібні таким під час фізичних вправ. Індуковані кровоносні судини були більш організовані, функціонально повноцінні у порівнянні з неврегульованою структурою кровоносних судин, стимульованих VEGF [22]. Це було вивчено у мишей, хворих на цукровий діабет, і є перспективним відкриттям в галузі генної терапії. Крім того, встановлено, що норадреналін здатний регулювати ендотеліальні клітини—попередниці (ЕКП) в ішемізованій задній кінцівці мишей через різні рецептори, включаючи альфа— адренорецептори та бета—2—адренорецептори [23].

Хемокини — це підгрупа цитокінів, що є потужними регуляторами руху лейкоцитів запальних і гомеостатичних

процесів. Сьогодні відомі понад 50 хемокинів та 20 рецепторів хемокинів, що були клоновані [24]. Хемокини, як правило, зв'язуються з кількома рецепторами, в той час як рецептори зв'язуються з кількома хемокинами одночасно. Стромально—клітинний фактор—1 (SDF—1) — це хемокин, також відомий як CXCL12. Він відіграє багатогранну роль у фізіології людини, включаючи ембріональний розвиток і гомеостаз органів. SDF—1 є унікальним хемокином, оскільки він зв'язується виключно з рецептором CXCR4. SDF—1 має подвійний ефект у васкулогенезі, по—перше, маючи набір CXCR4 ЕКП, по—друге, справляючи прямиї ангіогенний вплив на ендотеліальні клітини. При ішемії тромбозетин та інші хемокини також зумовлюють вивільнення SDF—1 з тромбоцитів і, таким чином, полегшують ревазуляризацію ішемізованих тканин кінцівок шляхом мобілізації гемангіоцитів [25 — 27]. У дослідженнях на тваринах *in vivo* та *in vitro* доведено, що SDF—1 покращує кровоток і перфузію шляхом мобілізації ЕКП у пацієнтів при КІНК. Під час ішемії рівень SDF—1 підвищений, оскільки гіпоксія або умови апоптозу є потужними стимуляторами індукції експресії хемокинів. Збільшене виділення SDF—1 в ішемізованих м'язах діє як хемоатрактант і сигнал для CXCR4 рецепторів ЕКП. Далі ЕКП активізують процес неоваскуляризації в ішемізованих тканинах [28 — 30]. При вивченні впливу SDF—1 на васкулогенез в ішемізованому м'язі задніх кінцівок мишей відзначено збільшення кількості ЕКП за даними мікроскопічного дослідження після введення SDF—1 у м'язи. Клінічні випробування SDF—1 у пацієнтів при КІНК тривають, краще розуміння механізмів впливу хемокинів, особливо SDF—1, має вирішальне значення при дослідженнях факторів росту та терапевтичного ангіогенезу.

Клітинна терапія КІНК Ще два десятиліття тому вважали, що утворення нових кровоносних судин обмежується процесом ангіогенезу — утворенням нових кровоносних судин з судинної мережі, що існувала раніше. Васкулогенез, з іншого боку, це процес формування кровоносної судини на місці з ЕКП і судинних клітин—попередниць [31]. Наприкінці 1990—х років ЕКП або ангіобласти ізолювали з крові людини. Результати досліджень дозволяють припустити, що ці ЕКП можуть відігравати певну роль у формуванні колатеральних судин в ішемізованих тканинах [32, 33]. Отримання з кісткового мозку клітин—попередниць, що диференціюються в ендотеліальні клітини, проклало шлях для клітинної терапії в терапевтичному ангіогенезі.

У відповідь на ішемію отримані з кісткового мозку ЕКП справляють паракринний ефект на існуючі ендотеліальні клітини шляхом стимуляції секреції ангіогенних факторів росту [34].

Відзначено збільшення кількості циркулюючих ЕКП, мобілізованих до ішемічного міокарда в організмі людини [35, 36]. ЕКП були виявлені також у капілярах та інтерстицію артерій і ініціювали васкулогенез. З того часу почалися дослідження з використання стовбурових клітин як можливого варіанту неоваскуляризації ішемізованих тканин, в тому числі у хворих при КІНК.

Дослідження TACT (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation) було першим, в якому оцінено ефективність аутологічних мононуклеарних клітин кісткового мозку (КМ—МНК). У дослідженні визначали смертність і тривалість періоду без ампутації НК. Протягом 3 років без ампутації НК жили 60% пацієнтів, показники виживання становили 80% [34, 37]. Через 2 роки відзначено суттєве поліпшення за шкалою болю у НК, розмірами виразок і дистанцією ходьби до появи болю. Проте, КПП і $TcPO_2$ у хворих значуще не відрізнялись [37]. Дослідники дійшли висновку, що розвиток кровоносних судин під впливом клітинної те-

рапії з використанням КМ—МНК сприяв довгостроковому поліпшенню у пацієнтів за КІНК і збільшенню періоду без ампутації НК.

Проведене подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо—контрольоване дослідження (START) з вивчення стимуляції ангиогенезу шляхом підшкірного введення гранулоцитарно—макрофагального колоніестимулюючого фактору (ГМ—КСФ) у 40 пацієнтів при захворюваннях периферійних артерій з метою повторити дослідження впливу ГМ—КСФ на коронарний кровообіг. ГМ—КСФ використовували для мобілізації КМ—МНК з периферійної крові в тканини—мішені. На жаль, пілотне дослідження показало, що ГМ—КСФ, ймовірно, неефективний у пацієнтів за помірної та тяжкої переміжної кульгавості за всіма аспектами, включаючи КПП і дистанцію ходьби до появи болю [38].

У дослідженні PROVASA пацієнтам з приводу КІНК внутрішньоартеріально вводили КМ—МНК (ІІ фаза подвійного сліпого, рандомізованого дослідження). Клітинна терапія сприяла поліпшенню загоєння виразок, площа виразки зменшувалася з 3,2 до 1,89 см² ($p = 0,0140$) у порівнянні з такою при використанні плацебо — з 2,92 до 2,8 см² ($p = 0,5$) і зменшенню інтенсивності болю — відповідно з ($5,2 \pm 1,8$) до ($2,2 \pm 1,3$) бала ($p = 0,009$), та з ($4,5 \pm 2,4$) до ($3,9 \pm 2,6$) бала ($p = 0,3$) протягом 3 міс [39]. На жаль, у дослідженні не досягнуто клінічної кінцевої точки, виявлене незначне збільшення КПП в групі лікування.

Суперечливі результати ефективності КМ—МНК у пацієнтів при КІНК відзначені у дослідженні JUVENTAS — великому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо—контрольованому дослідженні, проведеному з метою визначення ефективності повторного внутрішньоартеріального введення аутологічних КМ—МНК в загальну стегнову артерію. Критерієм ефективності вважали запобігання ампутації або збереження НК. Пацієнти з КІНК рандомізовані по групах, їм вводили КМ—МНК або плацебо. У дослідженні не виявлені істотні відмінності в групах щодо основного результату. Ампутація НК в групі КМ—МНК здійснена у 19%, в групі плацебо — у 13% пацієнтів. Показники безпеки (смертність від усіх причин, виникнення злоякісних новоутворень, госпіталізація внаслідок інфекції) — достовірно не різнилися в групах. Якість життя, біль у спокою, КПП і TePO_2 в групі КМ—МНК були кращі, ніж в групі плацебо, проте, різниця недостовірна [40, 41].

ЛІТЕРАТУРА

1. Баженов МС. Особенности консервативной терапии и ее роль в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей у геронтологических больных [диссертация]. Москва, 2008. 113 с.
2. Пашков ДВ. Экспериментальное обоснование нового способа фармакологической и хирургической коррекции хронической ишемии конечностей [диссертация]. Курск, 2007. 138 с.
3. Демидова ОА. Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза [диссертация]. Москва, 2006. 119 с.
4. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TASC Group. Trans Atlantic Inter—Society Consensus. J Vasc Surg. 2000;31:1—296.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, on behalf of the TASC II Working Group. Inter—Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33:1—70.
6. Davies MG. Critical limb ischemia: introduction. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2012;8:2.
7. Albers M, Fratezi AC, De Luccia N. Assessment of quality of life of patients with severe ischemia as a result of infrainguinal arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 1992;16:54—9.
8. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. Seminars Oncol. 2002;29:10—4.
9. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin—binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1989;161:851—8.
10. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia—initiated angiogenesis. Nature. 1992;359:843—5.
11. Vale PR, Isner JM, Rosenfield K. Therapeutic angiogenesis in critical limb and myocardial ischemia. J Interv Cardiol. 2001;14:511—28.
12. Makinen K, Manninen H, Hedman M, et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo—controlled, double—blinded phase II study. Mol Ther. 2002;6:127—33.
13. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. Lancet. 1996;348:370—4.
14. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. J Clin Invest. 1994;93:662—70.
15. Kusumanto YH, van Weel V, Mulder NH, et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double—blind randomized trial. Hum Gene Ther. 2006;17:683—91.

Клітинна терапія КІНК у хворих на цукровий діабет. Поєднання цукрового діабету (ЦД) і КІНК спостерігають досить часто. Показники смертності від КІНК та ЦД мають негативну тенденцію. У дослідженні [42] вивчено безпеку й ефективність трансплантації КМ—МНК у 20 хворих на ЦД з ураженням периферійних артерій. Хворим внутрішньоартеріально вводили аутологічні КМ—МНК ($100—400 \times 10^6$ клітин). Клінічно спостерігали поліпшення стану пацієнтів, проте, не виявлений позитивний вплив на смертність. Доведено значне збільшення кількості судин в ішемізованих ділянках за даними цифрової субтракційної ангиографії.

Внутрішньом'язове або внутрішньоартеріальне введення стовбурових клітин. Ідеальний шлях доставки стовбурових клітин у хворих при КІНК невідомий. При вивченні ефективності застосування стовбурових клітин використовували різні шляхи їх введення. Більшість дослідників використовували внутрішньоартеріальне або внутрішньом'язове введення, іноді — поєднання обох методів. Основним принципом внутрішньом'язової ін'єкції в ішемізований м'яз є формування депо клітин з паракриною активністю в цільовій ділянці. При оцінці безпеки й ефективності цих методів введення КМ—МНК пацієнтам при КІНК встановлено, що обидва методи безпечні. Використання КМ—МНК за обох шляхів введення забезпечувало стійке і значне поліпшення: збільшення дистанції ходьби до появи болю, КПП, зменшення інтенсивності ішемічного болю [16, 43].

Таким чином, проведення молекулярних досліджень з біології та краще розуміння механізму ангиогенезу зумовили розвиток терапевтичного ангиогенезу як життєздатної та перспективної стратегії лікування хворих з приводу КІНК. Використання моделей на тваринах для вивчення впливу факторів росту і терапії на основі клітин забезпечило можливість проведення клінічних випробувань. Ангіогенні потенціали факторів росту, зокрема, VEGF, HGF, FGF, HIF—1, хемокінів були оцінені в клінічних випробуваннях, хоча і з суперечливими результатами. Суперечливі і непереконливі результати клінічних випробувань мають стати стимулом для подальшого проведення великих рандомізованих клінічних досліджень з використанням різних факторів росту або клітинної терапії. Сьогодні терапевтичний арсенал лікування пацієнтів з приводу КІНК, яким не показана пряма оперативна ревазуляризація, обмежений.

16. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation—free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther*. 2008;16:972—8.
17. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo—controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011;377:1929—37.
18. Van Belle E, Witzenbichler B, Chen D, et al. Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation*. 1998;97:381—90.
19. Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al. Results of a double—blind, placebo—controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2008;118:58—65.
20. Vincent KA, Feron O, Kelly RA. Harnessing the response to tissue hypoxia: HIF—1 alpha and therapeutic angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12:362—7.
21. Thom R, Rowe GC, Jang C, Safdar A, Arany Z. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis in muscle by truncated peroxisome proliferator—activated receptor gamma coactivator (PGC)—1 α . *J Biol Chem*. 2014;289:8810—17.
22. Rowe GC, Raghuram S, Jang C, et al. PGC—1 α induces SPP1 to activate macrophages and orchestrate functional angiogenesis in skeletal muscle. *Circ Res*. 2014;115:504—17.
23. Jiang Q, Ding S, Wu J, Liu X, Wu Z. Norepinephrine stimulates mobilization of endothelial progenitor cells after limb ischemia. *PLoS One*. 2014;9:e101774.
24. Horuk R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor. Rev*. 2001;12:313—35.
25. Xu Y, Meng H, Li C, et al. Umbilical cord—derived mesenchymal stem cells isolated by a novel explantation technique can differentiate into functional endothelial cells and promote revascularization. *Stem Cells Dev*. 2010;19:1511—22.
26. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2010;103:696—709.
27. Park B, Hoffman A, Yang Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase affects both early and late collateral arterial adaptation and blood flow recovery after induction of hind limb ischemia in mice. *J Vasc Surg*. 2010;51:165—73.
28. Ho TK, Tsui J, Xu S, et al. Angiogenic effects of stromal cell—derived factor—1 (SDF—1/CXCL12) variants in vitro and the in vivo expressions of CXCL12 variants and CXCR4 in human critical leg ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51:689—99.
29. Ho TK, Shiwen X, Abraham D, Tsui J, Baker D. Stromal—cell—derived factor—1 (SDF—1)/CXCL12 as potential target of therapeutic angiogenesis in critical leg ischaemia. *Cardiol Res Pract*. 2012;(2012):<http://dx.doi.org/10.1155/212/143209>.
30. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell—derived factor—1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation*. 2003;107:1322—28.
31. Luttun A, Carmeliet P. De novo vasculogenesis in the heart. *Cardiovasc Res*. 2003;58:378—89.
32. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964—7.
33. Asahara T, Kalka C, Isner JM. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. *Gene Ther*. 2000;7:451—7.
34. Tateishi—Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone—marrow cells: a pilot study and randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:427—35.
35. Sprengers RW, Lips DJ, Moll FL, Verhaar MC. Progenitor cell therapy in patients with critical limb ischemia without surgical options. *Ann Surg*. 2008;247:411—20.
36. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103:2776—9.
37. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al. Long—term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J*. 2008;156:1010—8.
38. Van Royen N, Schirmer SH, Atasever B, et al. START Trial: a pilot study on stimulation of arteriogenesis using subcutaneous application of granulocyte—macrophage—colony—stimulating factor as a new treatment for peripheral vascular disease. *Circulation*. 2005;112:1040—6.
39. Walter DH, Krankenberg H, Balzer JO, et al. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized—start, placebo—controlled pilot trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):26—37.
40. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens REG, Slaper—Cortenbach ICM, Van der Graaf Y, Algra A, et al. Effect of repetitive intra—arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no—option limb ischemia: the randomized, double blind, placebo controlled JUVENTAS Trial. *Circulation*. 2015;131:851—60.
41. Sprengers RW, Moll FL, Teraa M, Verhaar MC. Study Group. Rationale and design of the JUVENTAS trial for repeated intra—arterial infusion of autologous bone marrow—derived mononuclear cells in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51:1564—8.
42. Ruiz—Salmeron R, de la Cuesta—Diaz A, Constantino—Bermejo M, et al. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra—arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2011;20:1629—39.
43. Van Tongeren RB, Hamming JF, Fibbe WE, et al. Intramuscular or combined intramuscular/intra—arterial administration of bone marrow mononuclear cells: a Clinical trial in patients with advanced limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49:51—8.

