

УДК: 617.58+616.13-005.4-089.12-089.843

Салютін Р. В.^{1,2}, Домбровський Д. Б.¹, Комаров М. П.², Соколов М. Ф.², Паляниця С. С.², Шаблій В. А.³¹ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна²Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ, Україна³ТОВ «Інститут клітинної терапії», Київ, Україна

e-mail: r.salutin@mail.ru

ЗАСТОСУВАННЯ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ПЕРИФЕРИЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО СУДИННОГО РУСЛА НИЖНІХ КІНЦІВОК

РЕЗЮМЕ

Виявлено позитивні клінічні ефекти локальної трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки людини в групі хворих (n = 21, середній вік – 57,4 ± 5,8 років) з хронічною ішемією нижніх кінцівок ІІБ–ІV ступенів з відсутністю можливості виконання реконструктивно-відновного оперативного втручання. Комплексне обстеження через 1, 3, 6 та 12 місяців включало дуплексне сканування артерій кінцівок, рентгеноконтрастну артеріографію, лазерну доплерівську флоуметрію, а також визначення дистанції, швидкості безболісової ходьби та оцінку якості життя за опитувальниками.

Встановлено, що застосування клітинного трансплантата «Кріоконсервовані прогеніторні клітини фетальної печінки» в лікуванні хворих на хронічну ішемію кінцівок сприяє стійкому зростанню індексу якості життя, відстані безболісової ходьби, покращенню загального самопочуття, переводу хворих до групи пацієнтів з нижчим ступенем ішемії, більш швидкій соціальній реабілітації пацієнтів та зменшує ризик інвалідизуючих операцій (p < 0,05). Також відмічено покращення мікроциркуляції в ішемізованій кінцівці за рахунок активації ендотелій-незалежних механізмів вазодилатації, зниження міотонусу і нейротонусу прекапілярів, поліпшення ендотелій-залежного впливу на мікрогемодинаміку та, як наслідок, збільшення резервного капілярного кровотоку (p < 0,05).

Аналіз результатів дослідження засвідчив перспективність та ефективність застосування трансплантації клітин фетальної печінки у пацієнтів, яким неможливо виконати оперативну реконструкцію судинного русла.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна ішемія нижніх кінцівок, прогеніторні клітини фетальної печінки, трансплантація клітин.

Проблема лікування хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок, яка зумовлена оклюзійними або облітеруючими захворюваннями, залишається складною та до кінця не вирішеною проблемою сучасної ангіології [1,2].

Основним завданням при лікуванні хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок є відновлення васкуляризації ішемізованих тканин, що може бути досягнуто шунтуванням або ангіопластиком [3,4]. Однак, незважаючи на досягнення сучасної ангіохірургії, рівень незадовільних наслідків реконструктивних операцій продовжує залишатися високим [5]. Незадовільні результати реконструктивних втручань на уражених артеріальних судинах в більшості випадків зумовлені наявністю дифузного ураження периферичних судин, коли дистально від пахової зв'язки мають місце стенози і оклюзії артерій гомілки

та стопи, що не дозволяє адекватно вирішити питання про «пряму» ревазуляризацію [6]. На сьогоднішній день для лікування розповсюджених ушкоджень дистальних відділів судинного русла все більше використовуються методи стимуляції ангіогенезу [7].

Одним з напрямків сучасних досліджень є використання клітинних технологій та методів генної інженерії з метою активації ангіогенезу на рівні колатеральної артеріальної сітки, зокрема за допомогою трансплантації мультипотентних стромальних аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку або жирової тканини [8, 9].

Однак широке клінічне використання клітин кісткового мозку та жирової тканини обмежено певними технологічними проблемами та низьким потенціалом трансдиференціювання дорослих (adult) мезенхімальних клітин. Цей факт і зумовлює науково-практичний

інтерес до клінічного використання прогеніторних клітин фетальної печінки людини, які мають високий потенціал трансдиференціювання в ангіобласти та ендотеліоцити, у порівнянні з аутологічними клітинами кісткового мозку або жирової тканини [10].

Мета дослідження – визначити доцільність та ефективність застосування трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки людини в лікуванні пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок, яка зумовлена «нереконструктабельним» ураженням периферичного артеріального русла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН», відповідно до положень наказу МОЗ України від 10.10.2007 року №630 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань тканинних та клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» за інформованою згодою пацієнтів.

Основну клінічну групу (n = 21) склали пацієнти (середній вік – 57,4 ± 5,8 років), які страждали на хронічну ішемію нижніх кінцівок ІІБ–ІV ступенів з відсутністю анатомо-функціональних можливостей щодо виконання хворим реконструктивно-відновного втручання, або ж з високим ризиком виникнення раннього післяопераційного тромбозу та наступної ампутації кінцівки. За нозологічними формами хворі були розподілені наступним чином: облітеруючий ендартеріїт – 4 пацієнти, облітеруючий атеросклероз – 17. 17% хворих мали трофічні розлади у вигляді локальних некрозів або дефектів м'яких тканин стопи та пальців.

Частина хворих (45,4%) раніше були оперовані: з метою зменшення проявів ішемічного ураження їм застосовано методи прямої та непрямой ревазуляризації (табл. 1). Окрім того, всі хворі раніше отримували консервативне лікування (препарати простагландину Е та «Іломедін»), що дало короткочасний позитивний ефект.

Пацієнтам основної групи виконували введення клітинного трансплантата «Кріоконсервовані прогеніторні клітини фетальної печінки». Трансплантацію виконували в амбулаторних умовах під місцевою анестезією, шляхом однократного локального введення клітинного трансплантату: підфасціальну, в ішемізовані м'язи гомілки та/або стегна, вздовж облітерованих судин. Основними зонами трансплантації були: гомілка (3 точки введення по медіальній та 2 точки введення по латеральній поверхні), стопа (в міжпальцеві проміжки та з медіальної поверхні стопи – під підошовний апоневроз), а при необхідності клітинний трансплантат вводили в м'язи стегна, через 2 точки доступу по медіальній поверхні (рис.1). В середньому трансплантували 56,8 ± 6,2•10⁶ ядровмісних клітин на пацієнта.

Клітинний трансплантат виробництва Інституту клітинної терапії (м. Київ) являв собою суспензію прогеніторних клітин в поживному середовищі, які були виділені з печінки ембріонів людини 6–12 тижнів гестації та зберігались в рідкому азоті при температурі -196 °С. Для отримання клітинного трансплантату використовувались абортвані ембріони, отримані під час проведення операції добровільного переривання вагітності за інформованою згодою жінок. Обов'язковою умовою для отримання біологічного матеріалу була відсутність у жінок аутоімунних та системних захворювань, гепатитів вірусної етіології, прогресуючої дегенеративної неврологічної патології, бактеріальної інфекції, септицемії, сифілісу (в анамнезі або пролікованого), жовтяниці нез'ясованої етіології. Наявність в анамнезі у вагітних онкологічних захворювань, застосування променевої чи хіміотерапії, прийому гормональних препаратів, токсичних речовин, наркоманії також були протипоказом для отримання біологічного матеріалу. Виключались також жінки з внутрішньоутробною патологією розвитку плоду та група ризику ВІЛ. Окрім того, донори біологічного матеріалу обов'язково обстежувались на наявність збудників TORCH інфекцій, сифілісу, ВІЛ-інфекції, гепатитів В та С, мікоплазми.

Перед використанням кріоампули з трансплантатом розморожували на водяній бані при температурі 38–40 °С. Після розмороження 1,5 мл клітинного трансплантата набирали в шприц та розводили до 10 мл фізіологічним розчином NaCl.

Показами до клітинної трансплантації були: відсутність показів до прямої ревазуляризації, а саме: оклюзія дистального (термінального) артеріального сегменту та/або наявність мультифокального ураження артеріального судинного русла, яке поєднується з «нереконструктабельним» ураженням периферичного сегменту; хронічна ішемія кінцівок ІІБ–ІІІ ступеня; хронічна ішемія кінцівок ІV ступеня без гострих гнійно-запальних процесів та мікотичної інфекції стопи; відсутність онкопатології в анамнезі та негативний тест на онкомаркери.

Протипоказами до клітинної трансплантації були: наявність показів до «прямої» ревазуляризації, наявність мікотичного ураження стоп, наявність гострого гнійно-запального процесу стопи, наявність цитомегаловірусної інфекції, перевищення вмісту онкомаркерів та позитивний онкоанамнез.

Контрольна група, що складалась з 19 пацієнтів, була рівноцінна до основної групи за віком та ступенем ішемії кінцівки. Хворі контрольної групи отримували консервативну терапію з використанням препаратів групи простагландину Е у дозуванні відповідно до існуючих рекомендацій та настанов [11].

Всім пацієнтам при госпіталізації проводили комплексне діагностичне обстеження, що включало в себе дуплексне сканування артерій кінцівок, рентген-контрастну артеріографію, лазерну доплерівську флоуметрію, яка дозволяє проводити неінвазивний контроль стану мікроциркуляції в реальному часі.

☑ Таблиця 1. Види оперативних втручань, що були застосовані у хворих до виконання клітинної трансплантації

ХАРАКТЕР ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ	НОЗОЛОГІЧНІ ФОРМИ	
	ОБЛІТЕРУЮЧИЙ ЕНДАРТЕРІЙТ	ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ
Стегново-підколінне протезування	–	1
Профундопластика	–	1
Клубово-стегново-підколінне протезування	–	1
Поперекова симпатектомія	2	1
Аутомієлотрансплантація	–	2
Рентгенендоваскулярна дилатація артерій	1	1

☑ Рис. 1. Зони введення клітинного трансплантату.



В подальшому стан пацієнтів оцінювали через 1, 3, 6 та 12 місяців після курсу консервативного лікування та трансплантації клітин на основі результатів проведених поетапних досліджень. Кожне поетапне дослідження складалося з визначення стану мікроциркуляторного русла за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії, дуплексного сканування, рентгеноконтрастної артеріографії судин периферичного артеріального русла та визначення сегментарного тиску в судинах ураженої кінцівки.

Крім того, пацієнтів анкетували: заповнювали індивідуальні картки, за якими оцінювали якість життя, дистанцію та швидкість ходьби за опитувальниками *W. O. Spitzer, Walking Impairment Questionnaire* (рекомендовані до використання TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) on Management of Peripheral Arterial Disease (PAD) [12].

Статистичне обчислення результатів досліджень проводилось з використанням пакету *Microsoft® Office Excel* (build 11.5612.5703) та програми для статистичного обчислення *Statgraphics Plus 5.1 Enterprise edition* (©Statistical Graphics corp. 2001).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На перших етапах лікування, а саме в перші 1,5-2 місяці після лікування, суттєвої достовірної різниці між показниками у пацієнтів контрольної та основної групи не фіксували.

В обох клінічних групах відмічено поступове загоєння трофічних виразок та некротичних дефектів (спонтанне – у 43% пацієнтів, у інших – на фоні застосування медикаментозних засобів місцевої дії (антисептики тощо) та некректомії). У 88,2% пацієнтів спостерігали зменшення ступеню ішемії за Покровським-Фонтейном. Результати опитувальника TASC свідчили про підвищення якості життя, збільшення дистанції та темпу безбольової ходи.

Однак в подальшому, починаючи з 3-го та, особливо, на 6-12 місяці після лікування, різниця об'єктивних та суб'єктивних показників в обох групах різко та вірогідно відрізнялись на користь пацієнтів, що отримували клітинну трансплантацію.

Результати анкетування у пацієнтів основної групи на 3-й моніторинговий місяць в 2,5 разу ($p \leq 0,01$) перевищували результати, що фіксували у пацієнтів контрольної групи. Водночас результати дуплексного сканування, показники сегментарного тиску фактично не відрізнялись від первинних даних до лікування в обох групах. Однак моніторинг стану мікроциркуляторного русла у пацієнтів основної групи корелював з результатами опитування. Отримані дані лазерної доплерівської флоуметрії свідчили про достовірне ($p < 0,05$) зменшення показника мікроциркуляції на фоновому запису з передпліччя лівої руки. При цьому значення резерву капілярного кровотоку достовірно збільшувалось. Якщо на початку дослідження воно складало в середньому $103,0 \pm 45,0\%$, то через місяць цей показник був $229,0 \pm 39,0\%$ ($p < 0,05$).

Відмічена тенденція до збільшення значень показника мікроциркуляції за рахунок розширення існуючих капілярів і, можливо, залучення в кровотік нефункціонуючих капілярів, а також за рахунок активації процесів утворення нового капілярного русла. Також вважаємо, що має місце вплив трансплантованих клітин на ендотелій-незалежний механізм вазодилатації, здебільшого за рахунок зниження міотонусу і нейротонусу прекапілярів. Водночас стан мікроциркуляторного русла пацієнтів контрольної групи достовірно не відрізнявся від показника, який визначено на початку лікування.

В подальшому, а саме на 6-й місяць після початку дослідження, у пацієнтів основної групи фіксували подальше покращення загального статусу, про що свідчили показники анкетування, які збільшились в 1,7 разу в порівнянні з аналогічними показниками 3-го моніторингового місяця ($p < 0,05$) та проявлялось у збільшенні дистанції та темпу безбольової ходьби в 3,8 рази в порівнянні з контрольними значеннями, та в стабілізації ступеня ішемії за Покровським-Фонтейном (табл. 2).

Аналіз результатів дослідження свідчив, що 4 пацієнти з IV ступенем перейшли до III ступеня, а у 4 пацієнтів характер клінічних проявів через 3 міс. після трансплантації відповідав IIA ступені ішемії.

Водночас у двох хворих з IV ступенем ішемії з гнійно-запальним процесом на стопі (гангрена пальців з переходом на тильну поверхню стопи) позитивної клінічної динаміки не спостерігали. Навпаки, введення клітинного трансплантату призводило до стимуляції гнійно-запального процесу, прискорення некротичного процесу та активації латентної мікотичної інфекції, що в кінцевому підсумку змусило виконати ампутацію кінцівки (на рівні гомілки та стегна).

Окрім того, одному хворому з периферичною формою ураження ампутація кінцівки була виконана через 4 міс. після клітинної трансплантації. На фоні повного благополуччя та переходу ступеню ішемії з III та IIA зафіксували гострий артеріальний тромбоз підколінної артерії з переходом до Гунтерового каналу. Оперативне втручання визнане неефективним, а призначена консервативна терапія мала короткотривалий ефект. У зв'язку з погіршенням самопочуття, появою вираженого больового синдрому та некротичного процесу уражена кінцівка була ампутувана.

Аналіз показників сегментарного тиску протягом усього терміну спостереження свідчив про незмінність гомілково-плечового індексу, який фактично залишався на дотрансплантаційному рівні. Тобто в нашому випадку даний метод не дає об'єктивної картини і не дозволяє простежити зміни регіональної гемодинаміки.

Дуплексне сканування вказувало на розвиток колатеральної мережі в ділянках трансплантації, що складалась з судин середнього калібру. Відмічена стійка тенденція до подальшої нормалізації стану мікроциркуляторного русла за рахунок покращення веноулярного відтоку, поліпшення ендотелій-залежної вазодилатації через активацію активних і пасивних механізмів регуляції процесів капілярного кровотоку, а також збільшення резервів капілярного кровотоку ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками 3-го місяця дослідження. Тобто поступово формувалась стійкий позитивний рівень капілярного кровотоку.

Водночас стан пацієнтів контрольної групи погіршувався і фактично наближувався до початкового рівня. Зменшувались дистанція та швидкість безбольової ходи, з'являвся біль у спокої тощо. За клінічними даними ступінь ішемії за Покровським-Фонтейном зростав. Регрес клінічної картини корелював з результатами інструментального дослідження. Зменшувались показники сегментарного тиску, а результати лазерної доплерівської флоуметрії свідчили про значне погіршення стану мікроциркуляторного русла. Тобто хворі контрольної групи вже на 6-му місяці після отримання консервативної терапії повертались до початкового рівня та потребували повторного курсу консервативної терапії і фактично вибували з дослідження.

На 12-й місяць після клітинної трансплантації відмічали закріплення клінічного статусу, так звану фазу «плато», що проявлялось в стабільності показників опитувальника щодо дистанції та швидкості безбольової ходьби. Окрім того, стабілізувався стан мікроциркуляторного русла, що проявлялось в зростанні показника резерву капі-



Таблиця 2. Динаміка ступеня ішемії кінцівки в посттрансплантаційному періоді.

СТУПІНЬ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ (ЗА ПОКРОВСЬКИМ-ФОНТЕЙНОМ)	КІЛЬКІСТЬ ХВОРИХ ДО КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ	КІЛЬКІСТЬ ХВОРИХ НА 6-Й МІС. ПІСЛЯ КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ
I	–	–
IIA	–	4
IIB	7	9
III	8	6
IV	7	–
Всього	22	19

лярного кровотоку ($326,2 \pm 19,2\%$ ($p < 0,01$) в порівнянні з початковим значенням), міотонусу та нейротонусу капілярів.

Показник мікроциркуляції першого пальця стопи не відрізнявся від контрольного значення. Збільшення цього показника пов'язували з розширенням існуючої капілярної мережі та можливим формуванням новоутвореної капілярної мережі, залученням до процесу мікроциркуляції нефункціонуючих «сплячих» капілярів та впливом трансплантованих клітин на ендотелій-незалежний механізм вазодилатації, здебільшого за рахунок зниження нейротонусу прекапілярів.

При повторній артеріографії спостерігали збільшення колатеральної судинної мережі у вигляді розгалужених судин великого та

середнього калібру, які локалізувались вздовж облітерованих магістральних артерій та формували анастомози з їх фрагментами, в яких мало місце залишкове кровонаповнення.

Отже, результати проведеного клінічного дослідження свідчать, що трансплантація прогеніторних клітин фетальної печінки (клітинного трансплантата «Кріоконсервовані прогеніторні клітини фетальної печінки») хворим з хронічною ішемією кінцівок є ефективним методом непрямой ревазуляризації. Про клінічну ефективність клітинної трансплантації свідчать покращення клінічного стану пацієнтів, активація процесів мікроциркуляції в ішемізованій кінцівці.

ВИСНОВКИ

ЗАСТОСУВАННЯ КЛІТИННОГО ТРАНСПЛАНТАТА «КРІОКОНСЕРВОВАНИ ПРОГЕНІТОРНІ КЛІТИНИ ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ» В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ КІНЦІВОК СПРИЯЄ СТІЙКОМУ ЗРОСТАННЮ ІНДЕКСУ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, ВІДСТАНІ БЕЗБОЛЬОВОЇ ХОДЬБИ, ПОКРАЩЕННЮ ЗАГАЛЬНОГО САМОПОЧУТТЯ, ПЕРЕВОДУ ХВОРИХ ДО ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ З НИЖЧИМ СТУПЕНЕМ ІШЕМІЇ, БІЛЬШ ШВИДКІЙ СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ТА ЗМЕНШУЄ РИЗИК ІНВАЛІДИЗУЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ПОКРАЩУЄ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНІ ПРОЦЕСИ В ІШЕМІЗОВАНИЙ КІНЦІВЦІ ЗА РАХУНОК АКТИВАЦІЇ ЕНДОТЕЛІЙ-НЕЗАЛЕЖНИХ МЕХАНІЗМІВ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ, ЗНИЖЕННЯ МІОТОНУСУ І НЕЙРОТОНУСУ ПРЕКАПІЛЯРІВ, ПОЛІПШЕННЯ ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОГО ВПЛИВУ НА МІКРОГЕМОДИНАМІКУ ТА, ЯК НАСЛІДОК, ЗБІЛЬШЕННЯ РЕЗЕРВНОГО КАПІЛЯРНОГО КРОВОТОКУ.

КЛІТИННА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ Є ЕФЕКТИВНИМ І ДОСТУПНИМ МЕТОДОМ НЕПРЯМОЇ РЕВАКУЛЯРИЗАЦІЇ, ЩО ПОКАЗАНИЙ ДО ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЮ КІНЦІВОК, ЯКИМ НЕМОЖЛИВО ВИКОНАТИ РЕКОНСТРУКЦІЮ СУДИННОГО РУСЛА, У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА З ВИРАЖЕНОЮ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.

ПОЗИТИВНИЙ КЛІНІЧНИЙ ЕФЕКТ КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ МИ ПОВ'ЯЗУЄМО З АКТИВАЦІЄЮ ВВЕДЕНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ПРОЦЕСІВ АНГІОГЕНЕЗУ, ЗАВДЯКИ ЧОМУ ФОРМУЄТЬСЯ НЕОКАПІЛЯРНА СУДИННА МЕРЕЖА, ЧЕРЕЗ ЯКУ І ВІДБУВАЄТЬСЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ В ІШЕМІЗОВАНУ ДІЛЯНКУ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Revascularization by Angioplasty of Type D Femoropopliteal and Long Infrapopliteal Lesion in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia: Are TASC II Recommendations Suitable? A Population-Based Cohort Study [Text] / E. Faglia, G. Clerici, F. Airoldi, et al. // International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2012. – Vol. 11. – P. 277 – 285.
2. Воронов Д. А. Стимуляция ангиогенеза в улучшении результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: экспериментальное обоснование и эффективность клинического применения [Текст] / Д. А. Воронов, А. В. Гавриленко, Н. П. Бочков // Болезни аорты и ее ветвей. – 2009. – № 3. – С. 45 – 48.
3. Клеточные технологии в лечении терминальной стадии хронической ишемии нижних конечностей [Текст] / А. Б. Смолянинов, Е. В. Пыхтин, Д. В. Булгин и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Том II, №3. – С. 40 – 46.
4. Adverse events during treatment of critical limb ischemia with autologous peripheral blood mononuclear cell implant [Text] / T.B. Jonsson, T. Larzon, B. Arfvidsson, et al. // Int Angiol. – 2012 – Vol. 31, № 1 – С. 77 – 84.
5. Поляченко Ю. В. Стан ендотеліоцитів судин у хворих із хронічною ішемією кінцівок після трансплантації мультипотентних стромальних клітин жирової тканини [Текст] / Ю. В. Поляченко, М. Ф. Дрюк, Д. Б. Домбровський // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 3. – С. 150 – 154.
6. Воронов Д. А. Стимуляция ангиогенеза в улучшении результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: экспериментальное обоснование и эффективность клинического применения [Текст] / Д. А. Воронов, А. В. Гавриленко, Н. П. Бочков // Болезни аорты и ее ветвей. – 2009. – № 3. – С. 45–48.
7. Ауто трансплантація стромальних стволових кліток в лікуванні облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок [Текст] / В. К. Гринь, А. А. Шутин, А. Г. Попандопуло та др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2010. – Том 11, № 4. – С. 512 – 513.
8. The role of amputation as an outcome measure in cellular therapy for critical limb ischemia: implications for clinical trial design [Text] / E. Benoit, T.F. O'Donnell, M. Iafrati, E. Asher, D.F. Bandyk // Journal of Translational Medicine. – 2011. – Vol. 9. – P. 165-174.
9. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA) [Text] / D.H. Walter, H. Krankenberg, J.O. Balzer, et al. // Circ Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 4, № 1 – P. 26 – 37.
10. Кухарчук А. Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман. – Черновцы: Золоті литаври, 2004. – 505 с.
11. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) [Text] / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, et al. // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2007. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 1-75.
12. Dormandy J. A. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) [Text] / J. A. Dormandy, R. B. Rutherford // J Vasc Surg. – 2000. – Vol. 31(1 Pt 2). – P. S1-S296.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 25.02.2014 р. Прийнята до друку 07.04.2014 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.