

# Віддалені результати комплексної терапії у хворих із нереконструктабельною хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок



Н. Ю. Літвінова<sup>1</sup>, Д. Є. Дубенко<sup>1</sup>, О. І. Кефелі-Яновська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Київський міжнародний університет

**Мета роботи** — поліпшити результати хірургічного лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок шляхом розробки методик аутологічної трансплантації мультипотентних стовбурових мезенхімальних стромальних клітин, введення факторів росту ендотеліоцитів і лікувально-діагностичних заходів, що дасть змогу зберегти нижню кінцівку чи знизити рівень її ампутації, зменшити вияви ішемії та частоту інвалідизації таких пацієнтів, поліпшити якість їх життя.

**Матеріали і методи.** В дослідження було залучено 110 пацієнтів з клінічною картиною болю у стані спокою, ішемічного набряку і трофічних змін (ІІА, ІІБ і ІV стадія ішемії нижньої кінцівки згідно з класифікацією Європейської асоціації ангіологів і судинних хірургів), спричинених нереконструктабельними оклюзуювальними та облітерувальними захворюваннями артеріальних судин нижніх кінцівок. Пацієнтів розподілили на три групи за методом лікування: в 1-й групі (n = 48) виконано ревазуляризувальну остеотрєпанацию як операцію непрямой ревазуляризації, у 2-й групі (n = 21) вводили препарат фактора росту ендотеліоцитів для стимуляції власного ангиогенезу, у 3-й групі (n = 41) проведено забір підшкірно-жирової клітковини, культивування і пересадку аутологічних мезенхімальних клітин за розробленою методикою. Контрольну групу пацієнтів (n = 50) відбирали ретроспективно за історіями хвороби відповідно до критеріїв залучення та результати лікування яких можна було простежити у 3-річний період спостереження.

**Результати та обговорення.** Збереженість нижньої кінцівки у 3-й групі статистично значущо була більшою, ніж у 1-й і 2-й групі та залишалася на рівні 82% через три роки спостереження. Найменша кількість великих ампутацій була у 3-й групі (2,3% — нижче колінного суглоба та 7,3% — вище, тоді як у контрольній групі — 18 та 24% відповідно).

**Висновки.** Рівень високих ампутацій безпосередньо впливає на тривалість життя хворих. Лише лікування у 3-й групі знижувало ризик великої ампутації порівняно із контрольною групою (відношення шансів 6,698 (95% довірчий інтервал 2,069–21,680)). Лише лікування у 3-й групі знижувало ризик ампутації порівняно із іншими видами лікування (відношення шансів 0,358 (95% довірчий інтервал 1,111–1,158)).

**Ключові слова:** хронічна ішемія нижніх кінцівок, ампутації, аутологічна трансплантація мультипотентних стовбурових мезенхімальних стромальних клітин, ревазуляризація.

Поширеність хвороб системи кровообігу в Україні постійно зростає. За даними фахівців охорони здоров'я, цей вид захворюваності збільшився у 2,7 разу у 2013 р. порівняно із 1996 р. При збереженні такої тенденції прогнозують, що до 2020 р.

цей вид захворюваності в Україні зростає ще на 40,1%. [1]. Симптоми хронічної ішемії нижніх кінцівок виявляють у 3% населення, у третини з них через 5–7 років після появи перших ознак захворювання розвивається критична ішемія [3, 5].

Незважаючи на успіхи хірургічного, ендоскулярного та комбінованого лікування атеросклеротичного ураження різних басейнів в останні десятиліття, а також на постійний розвиток та вдосконалення фармакологічних препаратів, які запобігають розвитку атеросклеротичних процесів, проблема захворювань периферичних артерій (ЗПА) є актуальною через високу летальність і частоту великих ампутацій, які інвалідизують

Стаття надійшла до редакції 25 травня 2019 р.

Літвінова Наталя Юріївна, к. мед. н.,  
директор Інституту медицини  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60  
E-mail: [hosp surg2@gmail.com](mailto:hosp surg2@gmail.com)

© Н. Ю. Літвінова, Д. Є. Дубенко, О. І. Кефелі-Яновська, 2019

і різко знижують якість життя пацієнтів з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок (ХКІНК). Остання є найтяжчою стадією хронічної ішемії нижніх кінцівок унаслідок ЗПА. Зазвичай такий стан спричиняє атеросклеротичне ураження артерій. ЗПА є одним із виявів системного атеросклерозу судин. Поширеність ЗПА становить 3–10% у загальній популяції та 15–20% у суб'єктів віком понад 70 років. ЗПА вражає 27 млн осіб в Європі та США [4]. Щорічна кількість нових випадків КІНК становить від 500 до 1000 на 1 млн населення з вищим показником серед пацієнтів із цукровим діабетом [5]. Частота захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК) має виражену вікову залежність: не характерна до 50 років і різко зростає з віком. Понад 95% випадків ХКІНК є наслідком атеросклеротичного стенозу або оклюзії. Інші потенційні джерела хронічного артеріального оклюзійного захворювання артерій — емболізації, аневризми підколінної артерії з хронічним тромбозом, синдром стиснення підколінної артерії, облітеруючий тромбангіїт (хвороба Бюргера), фіброзно-м'язова дисплазія, коарктації аорти, артеріїт Такаюсу, ендоефіброз зовнішньої клубової артерії та радіаційне ураження [2].

**Мета роботи** — поліпшити результати хірургічного лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок шляхом розробки методик застосування аутологічної трансплантації мультипотентних стовбурових мезенхімальних стромальних клітин, введення факторів росту ендотеліоцитів та лікувально-діагностичних заходів, які дають змогу зберегти нижню кінцівку чи знизити рівень її ампутації, зменшити вияви ішемії та частоту інвалідизації таких пацієнтів і поліпшити якість їх життя.

## Матеріали і методи

У дослідження було залучено 110 пацієнтів з клінічною картиною болю у стані спокою, ішемічного набряку і трофічних змін (ІІА, ІІБ та ІV стадія ішемії нижньої кінцівки згідно з класифікацією Європейської асоціації ангіологів і судинних хірургів), спричинених нереконструктабельними оклюзуювальними та облітерувальними захворюваннями артеріальних судин нижніх кінцівок.

Пацієнтів розділили на три групи за методом лікування:

- група РОТ (n = 48) — виконано реваскуляризувальну остеотрєпанацию як операцію непрямой реваскуляризації;
- група ФРЕ (n = 21) — вводили препарат фактора росту ендотеліоцитів для стимуляції власного ангіогенезу;
- група АМК (n = 41) — проведено забір підшкірно-жирової клітковини, культивування і пересадку аутологічних мезенхімальних клітин за запропонованою методикою.

Для порівняння ефективності лікування сформовано контрольну групу пацієнтів (n = 50), яких відбирали ретроспективно за історіями хвороби відповідно до критеріїв залучення та результати лікування яких можна було простежити у 3-річний період спостереження. Контрольна група була порівнянна з дослідними за співвідношенням статей, віком, супутніми патологіями та основним захворюванням.

Оцінювали такі результати лікування: летальність, серцево-судинні ускладнення, динаміку виразкових процесів, збереженість нижньої кінцівки, клінічну динаміку захворювання, а також сумарні результати лікування та якість життя за опитувальником SF-36 Health Status Survey.

## Результати та обговорення

За час спостереження померло 20 (18%) хворих, у контрольній групі — 12 (24%) (табл. 1). Летальність у групах спостереження відрізнялася статистично значущо.

При аналізі летальності у групах за ступенем ХІНК з'ясувалося (табл. 2), що хворі з 5-м ступенем за Рутерфордом мали вищу летальність у всіх групах (59,4%) порівняно із особами з 4-м ступенем (40,6%).

Проаналізовано криві виживання, побудовані методом Каплана — Мейєра (рис. 1).

Т а б л и ц я 1

### Летальність за період спостереження

Група	Вижили	Померли
РОТ (n = 48)	37 (77,1%)	11 (22,9%)
ФРЕ (n = 21)	16 (76,2%)	5 (23,8%)
АМК (n = 41)	37 (90,2%)	4 (9,8%)
Контрольна (n = 50)	38 (76,0%)	12 (24,0%)
Разом	128 (80,0%)	32 (20,0%)

Т а б л и ц я 2

### Летальність залежно від початкової стадії захворювання

Група	Стадія ХКІНК	Вижили	Померли
РОТ (n = 48)	4	12 (80,0%)	3 (20,0%)
	5	25 (75,8%)	8 (24,2%)
ФРЕ (n = 21)	4	16 (76,2%)	5 (23,8%)
	5	0	0
АМК (n = 41)	4	11 (84,6%)	2 (15,4%)
	5	26 (92,9%)	2 (7,1%)
Контрольна (n = 50)	4	12 (75,0%)	4 (25,0%)
	5	26 (76,5%)	8 (23,5%)

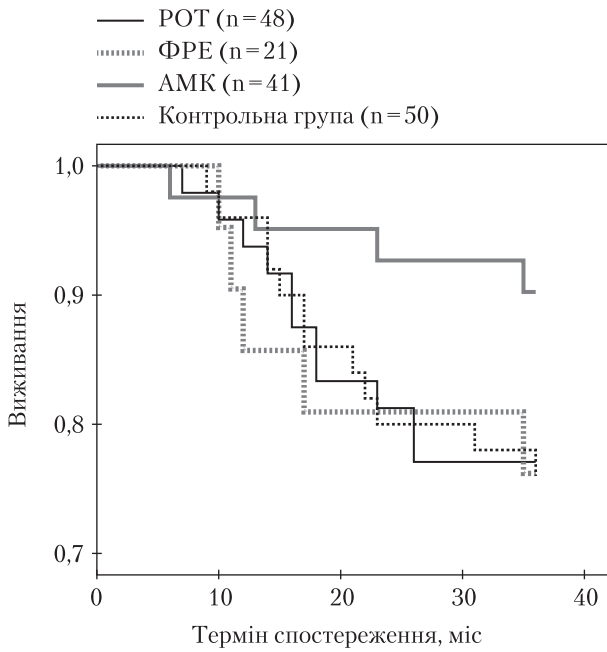


Рис. 1. Криві виживання пацієнтів

Найбільш клінічно значущими, на нашу думку, були серцево-судинні небажані явища – гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда) та ішемічний інсульт головного мозку (рис. 2).

З урахуванням пропущених даних для пацієнтів, які перед візитом у період спостереження померли або у яких проведено ампутацію (велику чи малу на анатомічній ділянці, де були виразково-некротичні зміни), середня сумарна площа виразок відрізнялася в групах (табл. 3).

Для розрахунку зміни площі виразково-некротичних змін застосовували формулу, оскільки абсолютні середні значення площі виразок у групах є малоінформативними:

$$ІЗ = S_1 / S_0 \cdot 100 \%,$$

де ІЗ – індекс зміни площі виразки, %;  $S_1$  – площа виразки у певний період спостереження;  $S_0$  – початкова площа виразки до лікування.

Дані статистичного аналізу свідчили про наявність статистично значущої різниці у сумарних середніх розмірах виразок на етапах спостереження.

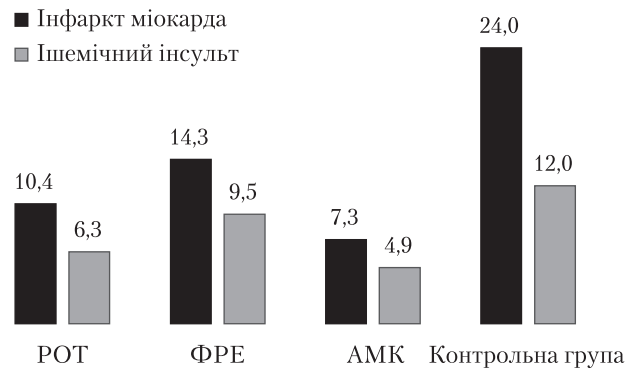


Рис. 2. Частота основних серцево-судинних ускладнень у групах дослідження, %

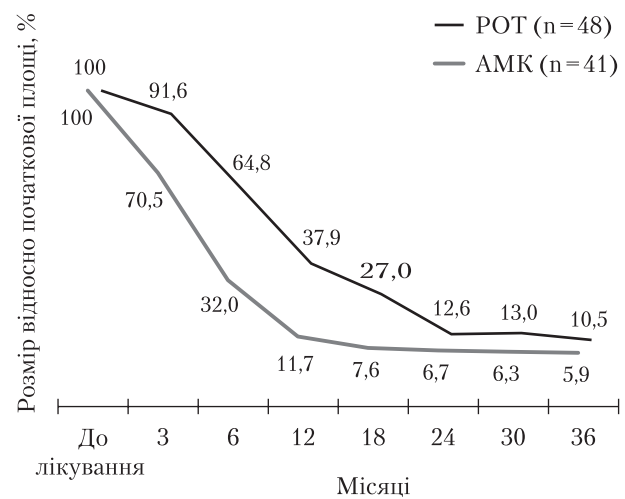


Рис. 3. Динаміка середньої сумарної площі виразок

На рис. 3 наведено дані лише про пацієнтів, котрим за період спостереження не виконували ампутації. Повне загоєння виразок відбувалося в різні строки у групах РОТ і АМК (табл. 4).

Повне загоєння виразок у строки до 6 міс відзначено лише у хворих групи АМК (28,6%). Найбільше загоєних виразок у хворих групи РОТ спостерігали через 30 міс (64,7%), що було менше, ніж у групі АМК у цей строк (73,73%).

Т а б л и ц я 3

Динаміка сумарної площі виразок за період спостереження, см<sup>2</sup> (M ± σ)

Група	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс	Через 18 міс	Через 24 міс	Через 30 міс	Через 36 міс
РОТ (n = 48)	5,89 ± 2,36 (n = 33)	5,36 ± 2,19 (n = 32)	4,03 ± 2,31 (n = 33)	2,14 ± 1,21 (n = 23)	1,91 ± 2,03 (n = 19)	0,98 ± 1,54 (n = 18)	0,73 ± 1,08 (n = 17)	0,5 ± 0,92 (n = 19)
АМК (n = 41)	5,41 ± 2,05 (n = 28)	3,97 ± 1,58 (n = 28)	2,26 ± 1,84 (n = 28)	1,36 ± 1,88 (n = 27)	0,55 ± 0,88 (n = 24)	0,95 ± 2,54 (n = 24)	0,64 ± 1,42 (n = 23)	0,34 ± 0,66 (n = 23)
Загальна вибірка	5,67 ± 2,22 (n = 61)	4,71 ± 2,04 (n = 60)	3,22 ± 2,27 (n = 61)	1,72 ± 1,64 (n = 50)	1,15 ± 1,63 (n = 43)	0,96 ± 2,14 (n = 42)	0,68 ± 1,27 (n = 40)	0,42 ± 0,78 (n = 42)

Т а б л и ц я 4

## Загоєння виразок

Етап спостереження, міс	РОТ (n = 48)		АМК (n = 41)	
	Неповне загоєння	Повне загоєння	Неповне загоєння	Повне загоєння
3	17 (100%)	0	22 (95,7%)	1 (4,3%)
6	33 (100%)	0	20 (71,4%)	8 (28,6%)
12	22 (95,7%)	1 (4,3%)	14 (51,9%)	13 (48,1%)
18	14 (73,7%)	5 (26,3%)	8 (33,3%)	16 (66,7%)
24	7 (38,9%)	11 (61,1%)	8 (33,3%)	16 (66,7%)
30	6 (35,3%)	11 (64,7%)	6 (27,3%)	16 (72,7%)
36	34 (70,8%)	14 (29,2%)	24 (58,5%)	17 (41,5%)

При аналізі погіршення стану виразок у групах РОТ і ФРЕ відзначено такі тенденції: кількість пацієнтів, у яких відбулося погіршення стану виразок за рахунок збільшення їх розміру, поглиблення, приєднання гнійної інфекції, була статистично значущо більшою у групі РОТ, а ускладнення розвивались раніше.

При статистичному аналізі за t-критерієм та критеріями рівності дисперсії Лавіня встановлено статистично значущі зміни у рівні болю у групі АМК на всіх етапах спостереження. Не виявлено статистично значущої різниці за інтенсивністю болю між групами РОТ і ФРЕ (табл. 5).

## Збереженість нижньої кінцівки

При побудові кривої збереженості нижньої кінцівки за Капланом – Мейером урахували як великі ампутації, так і малі (рис. 4).

Збереженість нижньої кінцівки у групі АМК статистично значущо була більшою, ніж у групах РОТ і АМК, – 0,82%. Збереженість нижньої кінцівки залежно від початкової стадії ХІНК наведено на рис. 5, 6.

Розподіл малих та великих ампутацій у групах залежно від початкової стадії ХІНК наведено у табл. 6, 7.

Серед малих ампутацій найбільша частка припадала на рівень – пальці (75%), друге місце посідали ампутації на рівні суглоба Лісфранка (25%), тоді як у контрольній групі на рівні пальців стопи виконано тільки 14,3% малих ампутацій, а на рівні гомілково-ступеневого суглоба – 71,4% (рис. 7). У групі РОТ найчастіше виконували ампутації на рівні суглоба Лісфранка (55,6%) та пальців (33,3%). У групі ФРЕ дані щодо рівня малих ампутацій наближались до таких у групі АМК, однак на рис. 7 не враховано ступінь ХКІНК, який був тяжчим у групі АМК.

Найменша кількість ампутацій була у групі АМК (2,3% – нижче колінного суглоба та 7,3% – вище), тоді як у контрольній групі – 18 та 24% відповідно.

Т а б л и ц я 5  
Інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою, мм (M ± σ)

Етап спостереження, міс	РОТ (n = 48)	ФРЕ (n = 21)	АМК (n = 41)
До лікування	78 ± 9	79 ± 8	82 ± 8
3	66 ± 9	64 ± 9	44 ± 10
6	52 ± 13	53 ± 10	27 ± 8
12	42 ± 13	40 ± 11	20 ± 7
24	31 ± 13	33 ± 11	16 ± 6
36	20 ± 19	24 ± 17	9 ± 9

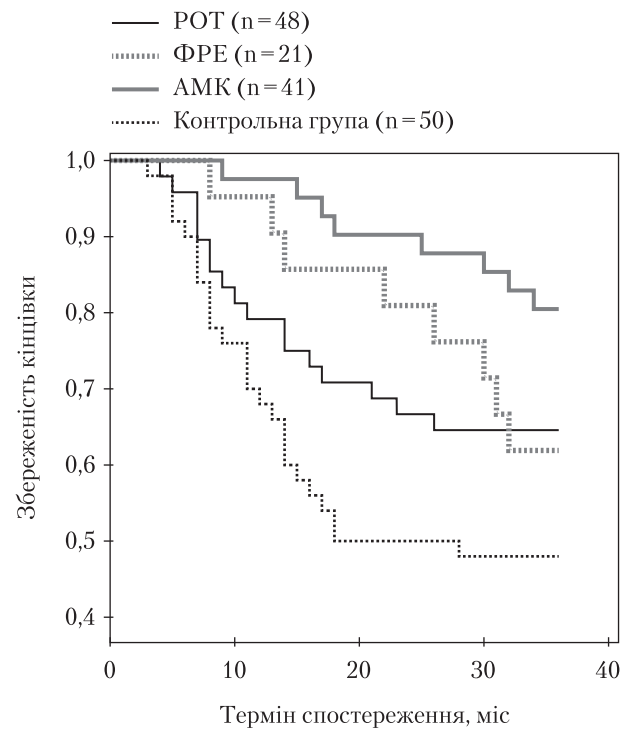
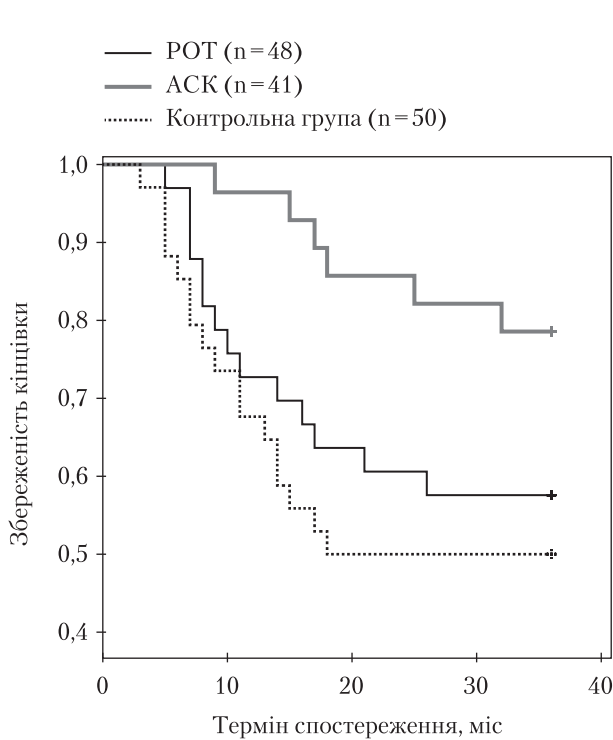
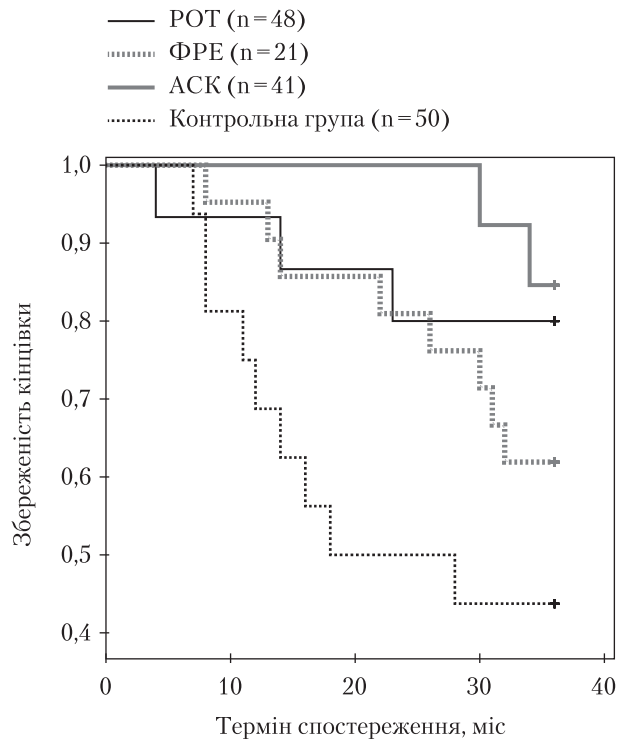


Рис. 4. Крива збереженості нижньої кінцівки за Капланом – Мейером



**Рис. 5.** Крива збереженості нижньої кінцівки за Капланом – Мейером у хворих із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок 5-ї стадії до лікування



**Рис. 6.** Крива збереженості нижньої кінцівки за Капланом – Мейером у хворих із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок 4-ї стадії до лікування

Т а б л и ц я 6

**Розподіл малих ампутацій у групах залежно від початкової стадії хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок**

Стадія ХІНК	Група	Ні	Рівень ампутації			Разом
			Пальці	Лісфранк	Шопар	
4	РОТ	13 (86,7%)	0	1 (6,7%)	1 (6,7%)	15
	ФРЕ	18 (85,7%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0	21
	АМК	11 (84,6%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0	13
	Контрольна	12 (75,0%)	0	1 (6,3%)	3 (18,8%)	16
	Разом	54 (83,1%)	3 (4,6%)	4 (6,2%)	4 (6,2%)	65
5	РОТ	26 (78,8%)	3 (9,1%)	4 (12,1%)	0	33
	АМК	26 (92,9%)	2 (7,1%)	0	0	28
	Контрольна	31 (91,2%)	1 (2,9%)	0	2 (5,9%)	34
	Разом	83 (87,4%)	6 (6,3%)	4 (4,2%)	2 (2,1%)	95
Всього	РОТ	39 (81,3%)	3 (6,3%)	5 (10,4%)	1 (2,1%)	48
	ФРЕ	18 (85,7%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0	21
	АМК	37 (90,2%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)	0	41
	Контрольна	43 (86,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	5 (10,0%)	50
	Разом	137 (85,6%)	9 (5,6%)	8 (5,0%)	6 (3,8%)	160

Т а б л и ц я 7

Розподіл великих ампутацій за видами залежно від початкової стадії хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок

Стадія ХІНК	Група	Ні	Рівень ампутації		Разом
			До коліна	Стегно	
4	РОТ	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0	15
	ФРЕ	15 (71,4%)	3 (14,3%)	2 (14,3%)	21
	АМК	13 (100,0%)	0	0	13
	Контрольна	10 (62,5%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	16
	Разом	52 (80,0%)	8 (12,3%)	5 (7,7%)	65
5	РОТ	24 (72,7%)	7 (21,2%)	2 (6,1%)	33
	АМК	24 (85,7%)	1 (3,6%)	3 (10,7%)	28
	Контрольна	19 (55,9%)	5 (14,7%)	10 (29,4%)	34
	Разом	67 (70,5%)	13 (13,7%)	15 (15,8%)	95
Всього	РОТ	38 (79,2%)	8 (16,7%)	2 (4,2%)	48
	ФРЕ	15 (71,4%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	21
	АМК	37 (90,2%)	1 (2,4%)	3 (7,3%)	41
	Контрольна	29 (58,0%)	9 (18,0%)	12 (24,0%)	50
	Разом	119 (74,4%)	21 (13,1%)	20 (12,5%)	160

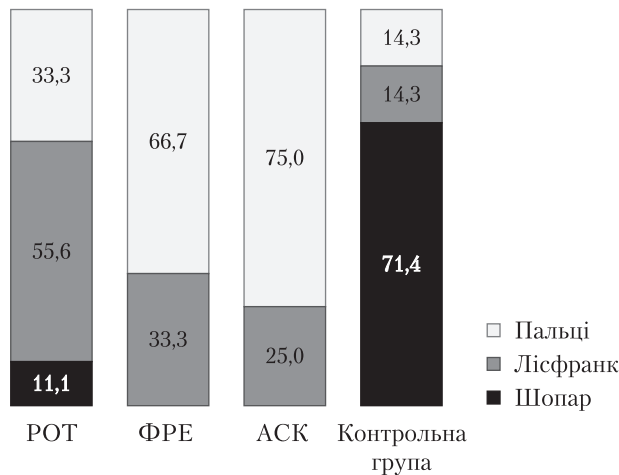


Рис. 7. Розподіл малих ампутацій за рівнем у групах спостереження

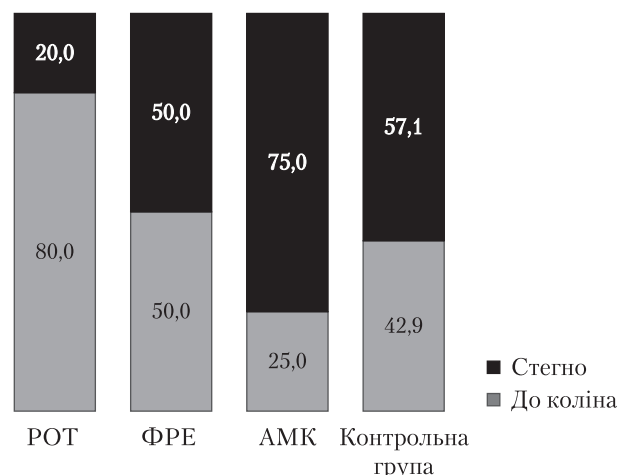


Рис. 8. Розподіл великих ампутацій за рівнем у групах спостереження

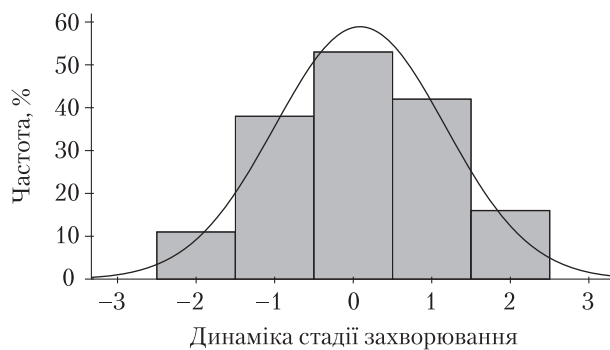


Рис. 9. Клінічна динаміка захворювання в загальній вибірці

Неочікувано високим рівнем ампутацій виявився у групі ФРЕ – 14,3%, що перевищувало показники групи РОТ на 16,7 та 4,2% відповідно.

**Клінічна динаміка захворювання**

У цілому клінічна динаміка, яку оцінювали за зміною стадії ХКІНК, відповідала нормальному розподілу (рис. 9).

Дані аналізу клінічної динаміки в групах наведено в табл. 8.

Зміни кістково-плечового індексу (КПІ) за групами лікування до та після лікування представлено в табл. 9 та на рис. 10.



Т а б л и ц я 8

## Клінічна динаміка захворювання в групах спостереження

Клінічна динаміка	РОТ (n = 48)	ФРЕ (n = 21)	АМК (n = 41)	Контрольна група (n = 50)	Разом
Погіршення на 2 стадії	1 (2,1 %)	5 (23,8 %)	0	5 (10,0 %)	11 (6,9 %)
Погіршення на 1 стадію	7 (14,6 %)	2 (9,5 %)	8 (19,5 %)	21 (42,0 %)	38 (23,8 %)
Без змін	15 (31,3 %)	7 (33,3 %)	12 (29,3 %)	19 (38,0 %)	53 (33,1 %)
Поліпшення на 1 стадію	17 (35,4 %)	7 (33,3 %)	13 (31,7 %)	5 (10,0 %)	42 (26,3 %)
Поліпшення на 2 стадії	8 (16,7 %)	0	8 (19,5 %)	0	16 (10,0 %)

Т а б л и ц я 9

## Кісточково-плечовий індекс до та після лікування у групах

Група пацієнтів	До лікування	Після лікування
РОТ (n = 48)	0,253 ± 0,140 (n = 48)	0,539 ± 0,132 (n = 31)
ФРЕ (n = 21)	0,286 ± 0,120 (n = 21)	0,497 ± 0,127 (n = 13)
АМК (n = 41)	0,262 ± 0,139 (n = 41)	0,574 ± 0,163 (n = 33)
Усього	0,263 ± 0,135 (n = 110)	0,547 ± 0,146 (n = 77)

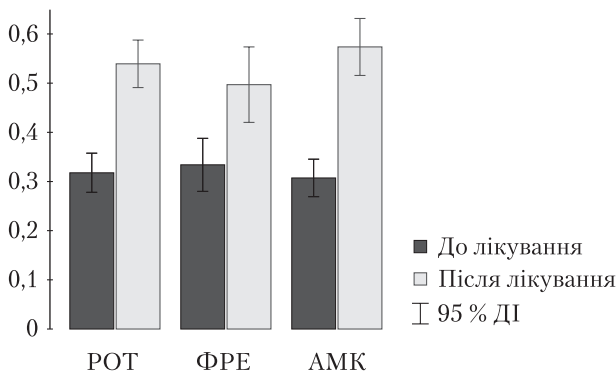


Рис. 10. Значення кісточково-плечового індексу до та після лікування по групах пацієнтів

## Оцінка сумарного результату лікування

Критерії оцінки сумарного результату лікування:

- хороший — не смерть, без ампутації, клінічна динаміка більше 0, позитивна динаміка КПП, позитивна динаміка показників ЛДФ-грами, виразки зменшилися або загоєні;
- задовільний — не смерть, без великої ампутації, позитивна клінічна динаміка, позитивний КПП, позитивна динаміка показників ЛДФ-грами, виразки зменшилися;
- без динаміки — не смерть, клінічної динаміки немає, немає змін показників КПП та ЛДФ-грами;
- незадовільний — великі ампутації чи смерть.

Дані щодо загальних результатів лікування у групах наведено в табл. 10.

Найбільша частка хороших результатів була у групі АМК (51,2%), а поганих — у контрольній (50,0%). При оцінці сумарних результатів у контрольній групі можна було оцінити лише частку поганих результатів, оскільки наші критерії хороших і задовільних результатів охоплюють показники ЛДФ-грами, яку не проводили у контрольній групі.

Отже, серед груп лікування найбільші показники хороших і задовільних результатів отримано у групі АМК (51,2 та 26,8%), а найбільшу частку поганих результатів — у групі ФРЕ (37,6%). Найменше у групах лікування було результатів «без динаміки» (до 10%), але їх було багато у контрольній групі — 42% (йдеться лише про клінічну динаміку, тому при невеликій різниці у поганих результатах лікування між групою ФРЕ і контрольною групою є значна різниця за хорошими і задовільними результатами (відповідно 23,3% проти 0% і 23,3% проти 8,0%).

Основним завданням нашої роботи було з'ясувати, чи впливає запропоноване лікування на ризик ампутації нижньої кінцівки. Для цього ми розраховували відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) як для всіх видів ампутацій, так і для оцінки ризику лише високих ампутацій.

Статистично значуще збільшення шансів збереження кінцівки було лише у групі АМК порівняно із контрольною та іншими групами лікування (ВШ 0,224 (95% ДІ 0,086–0,579),  $\chi^2 = 0,0001$  для контрольної групи та ВШ 2,344 (95% ДІ 1,939–5,853) для інших груп лікування).

Лише лікування у групах АМК знижувало ризик великої ампутації порівняно із контрольною групою (ВШ 6,698 (95% ДІ 2,069–21,680)). Лікування у групі АМК знижувало ризик ампутації порівняно з іншими видами лікування (ВШ 0,358 (95% ДІ 1,111–1,158)).

## Оцінка якості життя

Для оцінки якості життя були відібрані хворі, котрі мали збережені кінцівки до кінця періоду спостереження. Різниця між групами спостереження

Т а б л и ц я 1 0

## Результати лікування

Результат	РОТ (n = 48)	ФРЕ (n = 21)	АМК (n = 41)	Контрольна група (n = 50)	Разом
Поганий	17 (35,4 %)	10 (47,6 %)	6 (14,6 %)	25 (50,0 %)	58 (36,3 %)
Без динаміки	3 (6,3 %)	1 (4,8 %)	3 (7,3 %)	21 (42,0 %)	28 (17,5 %)
Задовільний	6 (12,5 %)	5 (23,8 %)	11 (26,8 %)	4 (8,0 %)	26 (16,3 %)
Хороший	22 (45,8 %)	5 (23,8 %)	21 (51,2 %)	0	48 (30,0 %)

не була статистично значущою, але в цілому показники якості життя до лікування та після періоду спостереження статистично значущо відрізнялися.

## Висновки

Критична ішемія нижніх кінцівок є найтяжчою формою захворювання периферичних артерій і асоціюється з надзвичайно високим ризиком ампутації ураженої кінцівки та смерті. Клінічними виявами ішемії є біль у нижній кінцівці у стані спокою та виразково-некротичні зміни через прогресуючу оклюзію артерій унаслідок атеросклерозу.

Рівень високих ампутацій безпосередньо впливає на тривалість життя у таких хворих.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, написання тексту – Н.Л.; редактування – Д.Д.; О.К.-Я.*

За нашими даними, збереженість нижньої кінцівки у 3-й групі статистично значущо була вищою, ніж у 1-й і 2-й групі та залишалася на рівні 82 % через три роки спостереження. Найменша кількість великих ампутацій була у 3-й групі (2,3 % – нижче колінного суглоба та 7,3 % – вище), тоді як у контрольній групі – 18 та 24 % відповідно.

У нашому дослідженні лише лікування у 1-й та 3-й групах знижувало ризик великої ампутації порівняно із контрольною групою (відповідно ВШ 2,752 (95 % ДІ 1,125–6,733) та ВШ 6,698 (95 % ДІ 2,069–21,680)) і лише лікування у 3-й групі знижувало ризик ампутації порівняно з іншими видами лікування (ВШ 0,358 (95 % ДІ 1,111–1,158)).

## Література

1. Теренда Н. О. Прогностична оцінка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – Т. 62, № 4. – Р. 6–10.
2. Blecha M. J. Critical limb ischemia // The Surgical Clinics of North America. – 2013. – Vol. 93, N 4. – P. 789–812.
3. Diehm N., Silvestro A., Baumgartner I. et al. Chronic critical limb ischemia: European experiences // J. Cardiovasc. Surg. – 2009. – N 50. – P. 647–653.
4. Gresele P., Migliacci R. The peripheral arterial disease subgroup in the charisma trial: does it tell us anything new? // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 131–132.
5. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.-L. et al. 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 // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, N 22. – P. 2851–2906.

## Отдаленные результаты комплексной терапии у больных с нереконструктабельной хронической ишемией нижних конечностей

Н. Ю. Литвинова<sup>1</sup>, Д. Е. Дубенко<sup>1</sup>, Е. И. Кефели-Яновская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Киевский международный университет

**Цель работы** – улучшить результаты хирургического лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей путем разработки методик аутологичной трансплантации мультипотентных стволовых мезенхимальных стромальных клеток, введения факторов роста эндотелиоцитов и лечебно-диагностических мероприятий, позволяющих сохранить нижнюю конечность или снизить уровень ее ампутации, уменьшить проявления ишемии и частоту инвалидизации таких пациентов, улучшить качество их жизни.



**Матеріали і методи.** В дослідження було включено 110 пацієнтів з клінічної картиною болей в покое, ішемічного отека і трофічних змін (ІІА, ІІБ і ІV стадія ішемії нижніх кінцівок згідно класифікації Європейської асоціації ангіологів і судинних хірургів), виклианих нереконструктабельними оклюзивними і облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок. Пацієнтів розподілили на три групи по методу лічення: в 1-й групі (n = 48) була виконана ревазуляризуєча остеотрепанация як операція непрямой ревазуляризації во 2-й групі (n = 21) вводили препарат фактора росту ендотеліоцитів з целью стимуляції собственого ангіогенеза, в 3-й групі (n = 41) проведено забор підкожно-жирової клітчаткі, культивування і пересадка аутологічних мезенхімальних кліток по розробанній методикі. Контрольну групу пацієнтів (n = 50) отбирали ретроспективно по історіям болєзни в соответствии з критеріями привлєчення і результати лічення котрих можна було прослідити в 3-лєтній період наблєдєнія.

**Результати і обсудження.** Сохранность нижней конечности в 3-й группе статистически значимо была больше, чем в 1-й и 2-й группе и оставалась на уровне 82% через три года наблюдения. Наименьшее количество крупных ампутаций было в 3-й группе (2,3% — ниже коленного сустава и 7,3% — выше, тогда как в контрольной группе — 18 и 24% соответственно).

**Выводы.** Уровень высоких ампутаций непосредственно влияет на продолжительность жизни больных. Лечение только в 3-й группе снижало риск большой ампутации по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 6,698 (95% доверительный интервал 2,069—21,680)). Лечение только в 3-й группе снижало риск ампутации по сравнению с другими видами лечения (отношение шансов 0,358 (95% доверительный интервал 1,111—1,158)).

**Ключевые слова:** хроническая ишемия нижних конечностей, ампутации, аутологичная трансплантация мультипотентных стволовых мезенхимальных стромальных клеток, ревазуляризация.

## Long-term results of complex therapy in patients with nonreconstructible chronic lower limb ischemia

N. Yu. Litvinova<sup>1</sup>, D. E. Dubenko<sup>1</sup>, O. I. Kefeli-Yanovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Kyiv International University

**The aim** — to improve the results of surgical treatment of patients with chronic critical lower limb ischemia by developing methods of autologous transplantation of multipotent stem mesenchymal stromal cells, administration of endothelial cells growth factors and therapeutic and diagnostic measures to preserve the lower limb or reduce the level of its amputation, reduce ischemia and the frequency of disability of such patients, improve their quality of life.

**Materials and methods.** The study included 110 patients with a clinical picture of pain at rest, ischemic edema, and trophic changes (IIA, IIB, and IV stage of lower limb ischemia according to the classification of the European Association of Angiologists and Vascular Surgeons) caused by nonreconstructible occlusive and obliterating diseases of lower limb arteries. The patients were divided into three groups according to the method of treatment: in the 1st group (n = 48), revascularization osteotripanation was performed as an operation of indirect revascularization, in the 2nd group (n = 21) a drug of endothelial cells growth factor was administered to stimulate their own angiogenesis, in the 3rd group (n = 41) subcutaneous fat was collected, autologous mesenchymal cells were cultivated and transplanted according to the developed technique. The control group of patients (n = 50) was selected retrospectively according to the case histories in accordance with the criteria of involvement and the results of treatment which could be followed up in a 3-year observation period.

**Results and discussion.** The safety of the lower limb in the 3rd group was statistically more significant than in the 1st and 2nd groups and remained at the level of 82% after three years of observation. The smallest number of large amputations was in the 3rd group (2.3% — above knee-joint and 7.3% — below, knee-joint whereas in the control group the number was 18% and 24%, respectively).

**Conclusions.** The level of high amputations directly affects the life expectancy of patients. Only treatment in the 3rd group reduced the risk of large amputation compared with the control group (odds ratio 2.752 (95% confidence interval — 1.12—6.733)). Only treatment in the 3rd group reduced the risk of amputation compared with other types of treatment (odds ratio 0.358 (95% confidence interval 1.111—1.158)).

**Key words:** chronic lower limb ischemia, amputations, autologous transplantation of multipotent stem mesenchymal stromal cells, revascularization.