

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Роговой Н.А.¹, Алексеев С.А.¹, Хрыщанович В.Я.¹, Маркова А.В.¹,
Ибрагимова Ж.А.¹, Абдул А.К.¹, Романова И. А.², Кривенко С. И.²*

Белорусский государственный медицинский университет¹
Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии²
Республика Беларусь, г. Минск

Актуальность. Абсолютное большинство из 17,5 млн. случаев ежегодной летальности в мире приходится на атеросклероз. Его клиническими проявлениями являются разнообразные формы ишемической болезни, нарушения мозгового кровообращения, синдром хронической абдоминальной ишемии, поражения почечных и периферических артерий нижних конечностей. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) – группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующим сужением или окклюзией артерий нижних конечностей и возникающей на этом фоне хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей (ХАН). Частота ХОЗАНК варьирует от 2,2% в общей популяции населения до 17% у 55-70-летних больных [1, 2, 3, 4]. Непосредственным результатом прогрессирования ХАН и наиболее тяжелой ее формой является хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК) в современной интерпретации или критическая ишемия нижних конечностей (КИНК). Термин, введенный R.R.F. Bell в 1982г. для обозначения состояния практически полного прекращения притока артериальной крови к тканям нижних конечностей [5, 6].

Мужчины заболевают ХОЗАНК в среднем в 1,5 раза чаще, чем женщины. во всем мире ХОЗАНК поражены 12-14% популяции, причем заболеваемость возрастает до 20% после 75 лет, которая в 22% случаев приводит к ампутации. Пациенты, в течение 1 года после постановки диагноза КИНК, в 40-50% подвергаются ампутации нижней конечности, а в 20-25% – летальный исход. Около 30% пациентов имеют ограничения для выполнения прямой реваскуляризации конечности, прежде всего по причине поражения дистального русла. У 53,2% пациентов с атеросклерозом наблюдается поражение 2-х и более артерий голени. Ежегодные затраты на лечение пациентов с КИНК составляют более 20 млрд \$ и увеличиваются с каждым годом [1, 5].

В связи с этим одним из перспективных направлений стимуляции неоангиогенеза является введение в ишемизированные ткани ангиогенов. Мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из жировой ткани (МСК ЖТ), считаются перспективным типом клеток для терапии различных заболеваний ишемического генеза благодаря способности стимулировать рост кровеносных сосудов, в частности, за счет секреции ангиогенных факторов роста [7]. Приоритетное место среди проангиогенных веществ, несомненно, принадлежит

фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), которому обычно отводится ключевая роль в ангиогенезе [8, 9].

Цель. Оценка клинической эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани (ЖТ) у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК).

Методы исследования. Материалом исследования послужили МСК, выделенные из жировой ткани доноров с констатированной смертью мозга. Источником МСК была выбрана ЖТ, поскольку в результате полученных данных установлено, что адипогенные МСК обладают более выраженным уровнем продукции ангиогенных факторов по сравнению с аналогичным показателем для МСК из альтернативных источников (костный мозг, плацентарно-пуповинный комплекс). Для подготовки БМКП МСК использовались образцы МСК ЖТ с наиболее высоким уровнем продукции ангиогенных факторов VEGF-A и ангиопоэтин 1 (Ang-1) (продукция обоих факторов в которых превышала медианный уровень). В городском сосудистом центре при УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска отобрано 28 пациентов в период мая 2024 г. по апрель 2025 г. Количество пациентов мужского пола составило 23 пациента (82,14%), женщин – 5 (17,86%). Медиана возраста составила 67 [61; 71] лет, у мужчин – 64,5 [60,25; 70,25], у женщин – 76 [73,5; 76,5]. Поражение артерий левой нижней конечности обнаружено у 13 (46,43%), правой нижней конечности – 15 (53,57%) пациентов. ХАН 3-ей степени наблюдалось у 23 (82,14%) пациентов, 4-ой – у 5 (17,86%). При проведении анализа учитывались демографические данные пациентов (пол, возраст), предыдущие хирургические вмешательства по поводу лечения КИНК, результаты лабораторных исследований (общеклинические, концентрация факторов ишемии – оксида азота(NO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), E-selectin, фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF1-A)), длительность безболевого ходьбы, осложнения, исход заболевания. Качество жизни пациентов до и после терапевтического ангиогенеза оценивалось по опроснику «SF-36 Health Status Survey». Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Microsoft Excel и программного пакета STATISTICA 10.0 StatSoft, Inc.

Результаты и их обсуждение. Для оценки проангиогенного потенциала в супернатантах культур МСК ЖТ проводили определение концентрации VEGF-A и Ang-1. Концентрация растворимого VEGF-A в супернатантах образцов МСК составила 1400,0 pg/ml (600,0; 2948,83 pg/ml, n=13). Концентрация Ang-1 варьировала от 0 до 209,5 pg/ml и составила 25,71 pg/ml (n=13). Согласно разработанному алгоритму клеточной терапии КИНК, для каждого пациента было подготовлено по 2 БМКП на основе аллогенных МСК ЖТ, каждый клеточностью $20,0 \times 10^6$, для двукратного локального введения с интервалом в 3 недели.

Среднее количество NO в крови пациентов до введения МСК ЖТ составило 58,49 [48,61; 74,83] μ моль/л. Средняя концентрация ОА в исследуемой группе соответствует значениям нормы (50-200 μ моль/л). VEGF-A

составил 6,65 [5,23; 9,48] пг/мл). Отмечено снижение количества VEGF-A в 15 раз от нормального значения показателя (<100 пг/мл). E-selectin составил 539,55 [489,98; 638,13] пг/мл. FGF-2 составил 829,60 [695,37; 917,30] пг/мл). HIF1-A составил 0,26 [0,15; 0,40] нг/мл. Отмечается повышение уровня E-selectin (выше нормы в 18 раз, FGF-2 в 8,3 раза, HIF1-A – в 4,6 раз).

Проанализированы предварительные клинические результаты у пациентов после двухкратного введения. Через месяц после второго введения определяется купирование явлений КИНК, увеличение дистанции безболевой ходьбы от 100 до 400 м. Длительность безболевой ходьбы(ДБХ) до трансплантации составила составила 32,5 [0; 65,75] секунд, после – 70 [39,0; 140,50]. Физический компонент здоровья по опроснику «SF-36» до введения МСК составил 29,28 [24,70; 33,39] балла, после – 31,58 [26,47; 36,19]. Психологический компонент здоровья до трансплантации составил 41,17 [37,72; 51,18] балла, после – 45,45 [37,52; 58,09].

Выводы. Применение БМКП на основе МСК ЖТ способствует улучшению кровоснабжения и репарации ишемизированных тканей, что обуславливает замедление прогрессирования заболевания, облегчение симптомов и улучшение качества жизни. Клеточная терапия является перспективным и безопасным направлением стимуляции неоангиогенеза.

Список литературы

1. Заболевания артерий нижних конечностей : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2016.
2. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association / A. T. Hirsch, M. A. Allison, A. S. Gomes [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1449-1472.
3. Marrett, E. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey / E. Marrett, M. DiBonaventura, Q. Zhang // *Health Qual Life Outcomes*. – 2013. – Vol. 11. – Art. 175. – doi: 10.1186/1477-7525-11-175.
4. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention / D. P. Howard, A. Banerjee, J. F. Fairhead [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 1805-1815.
5. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии / В. А. Янушко, Д. В. Турлюк, П. А. Ладыгин, Д. В. Исачкин // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 115-128.
6. Jamieson, C. The definition of critical ischaemia of a limb / C. Jamieson // *Br. J. Surg*. – 1982. – Vol. 69. – P. S1.
7. Влияние возраста на ангиогенные свойства мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани / А. Ю. Ефименко, Е. Е. Старостина, Н. И. Калинина, Е. В. Парфенова // *Гены и Клетки*. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 48-57. – doi: 10.23868/gc121551.
8. Ferrara, N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy / N. Ferrara // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 2-10.

9. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин, С. А. Шеин, А. А. Корчагина, О. И. Гурина // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2012. – Т. 67, № 2. – С. 23-34. – doi: 10.15690/vramn.v67i2.119.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ
И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ
МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ**

*Сборник материалов
республиканской научно-практической конференции*

30 мая 2025 года

Гродно
ГрГМУ
2025