

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.251

Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov

І.П. Пастер,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov. Станом на 20 квітня 2020 р. на сайті www.ClinicalTrials.gov розміщена інформація про 37 клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. Середня тривалість цих клінічних досліджень становить 2 роки і 7 місяців (від 8 місяців до 6 років). Поточний статус клінічних досліджень: «невідомий» — 18 досліджень, «завершено» — 10 досліджень, «набір» — 5 досліджень, «активний, без набору» — 2 дослідження, «немає набору» і «відкликано» — по 1 дослідженню. Найбільше клінічних досліджень проводиться в Китаї (8 досліджень), Сполучених Штатах Америки (6 досліджень), Республіці Корея (4 дослідження), Іспанії та Німеччині (по 3 дослідження). 35 клінічних досліджень були інтервенційними, 2 дослідження — обсерваційними проспективними «тільки випадок» з оцінки безпеки препарату. Загальна кількість учасників клінічних досліджень склала 2438 осіб (мінімальна — 4, максимальна — 250, середня — 66). Розподіл для 22 клінічних досліджень був рандомізованим і для 3 — не рандомізованим; для 12 досліджень інформація відсутня. За типом інтервенційної моделі 23 клінічні дослідження були призначеннями в паралельних групах, 11 — призначеннями в одинарних групах і 1 — послідовним призначенням. У 25 клінічних дослідженнях маскування не застосовувалося, 5 досліджень були одиночними сліпими, 3 дослідження — подвійними сліпими, 1 дослідження — потрійним сліпим і 1 дослідження — четвертим сліпим; для 2 досліджень інформація відсутня. Основною метою 35 клінічних досліджень було лікування. Для 31 клінічного дослідження були вказані такі фази дослідження: рання фаза I (раніше фаза 0) — для 2 досліджень, фаза I — для 12 досліджень, фаза I/II (поєднання фаз I і II) — для 9 досліджень, фаза II — для 6 досліджень, фаза II/III (поєднання фаз II і III) — для

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

Огляди

1 дослідження, фаза III — для 1 дослідження; у 4 дослідженнях визначення фаз не застосовувалося, а у 2 дослідженнях інформація відсутня. Представлено огляд публікацій за результатами 7 клінічних досліджень.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, стовбурові клітини, клінічні дослідження.

Актуальність проблеми цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу є хронічним захворюванням, що вражає генетично схильних осіб, у яких інсулінсекретуючі β -клітини підшлункової залози вибірково і незворотно зруйновані в результаті автоімунної «атаки» організму [1].

При прогресуванні захворювання ЦД може призвести до виникнення тяжких системних ускладнень, у тому числі, діабетичних нейропатії, нефропатії, ретинопатії, хвороби серця та інсульту [2]. Також ЦД є причиною більш високої захворюваності та смертності.

Приблизно 100 років основний терапевтичний підхід обмежувався лікуванням симптомів ЦД замісною інсулінотерапією. Результати проведеного дослідження «Контроль цукрового діабету та його ускладнень» («Diabetes control and complications trial») показали, що жорстке регулювання рівня глюкози крові при інтенсивній інсулінотерапії призводить до значного підвищення ризику важких гіпоглікемічних реакцій, таких як напади і кома, і не виключає ймовірності розвитку вторинних деструктивних ускладнень ЦД (нефропатії, нейропатії, ретинопатії та серцево-судинної патології) [3].

Вельми перспективним методом терапії ЦД є використання стовбурових клітин в якості практично необмеженого джерела фізіологічно компетентного заміника острівців Лангерганса [4, 5].

Предметом цього огляду є інформація про клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov.

Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

Аналіз клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів

із синдромом діабетичної стопи проведено за базою даних сайту ClinicalTrials.gov [6].

ClinicalTrials.gov — це веб-ресурс, який був розроблений під егідою Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США (U.S. Department of Health and Human Services) спільно з Національним інститутом здоров'я (National Institute of Health) та Управлінням із продовольства і медикаментів (Food and Drug Administration) і представлений широкій публіці в лютому 2000 р. [7]. У цей час веб-сайт ClinicalTrials.gov підтримує Національна медична бібліотека (National Library of Medicine) Національного інституту здоров'я без залучення фінансових коштів від комерційних організацій.

ClinicalTrials.gov надає вільний доступ до інформації про клінічні дослідження щодо широкого кола захворювань і станів [7]. Інформація про дослідження з'являється на веб-сайті з моменту їх початку і постійно оновлюється спонсорами або головними дослідниками протягом усього дослідження. Після реєстрації на сайті інформація про дослідження не видаляється. У деяких випадках результати представляють після закінчення дослідження.

Згідно вимог розділу 801 Поправок до закону США про продукти харчування і медикаменти від 2007 р. основні результати клінічних досліджень повинні бути представлені, як правило, не пізніше одного року після їх завершення [8]. З вересня 2009 р. обов'язковим стало надання інформації про несприятливі події при клінічних дослідженнях.

Кількість клінічних досліджень, які щорічно реєструються на ClinicalTrials.gov, почала стрімко зростати після прийняття Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) у вересні 2005 р. вимоги реєстрації як умови публікації у відповідності з Єдиними вимогами до рукописів, які подані в біомедичні журнали («Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical

Journals») [9]. Так, у 2000 р. було зареєстровано 2119 клінічних досліджень, у 2005 р. — 24823, у 2010 р. — 100215, у 2015 р. — 205362 і у 2020 р. — 334665 досліджень.

Міжнародний комітет редакторів медичних журналів представляє об'єднання головних редакторів провідних медичних журналів світу, таких як «Annals of Internal Medicine», «British Medical Journal», «Bulletin of the World Health Organization», «Deutsches Ärzteblatt» («German Medical Journal»), «Ethiopian Journal of Health Sciences», «Journal of the American Medical Association», «Journal of Korean Medical Science», «New England Journal of Medicine», «New Zealand Medical Journal», «The Lancet», «Revista Médica de Chile» («Medical Journal of Chile»), «Ugeskrift for Laeger» («Danish Medical Journal») [10].

Міжнародний комітет редакторів медичних журналів спільно з представниками Національної медичної бібліотеки Національного інституту здоров'я і Всесвітньою асоціацією медичних редакторів (World Association of Medical Editors) затверджує Єдині вимоги до рукописів [11]. Останній перегляд документа було здійснено в грудні 2019 р. [12].

Заради справедливості варто відмітити, що Міжнародний комітет редакторів медичних журналів не є прихильником одного конкретного реєстру, однак висуває вимоги про відповідність декільком критеріям: доступність громадськості на безоплатній основі, відкритість для всіх потенційних реєстраторів клінічних досліджень, управління некомерційною організацією, наявність механізму забезпечення достовірності даних реєстрації та можливість електронного пошуку в реєстрі [12].

Станом на 31 березня 2020 р. на офіційному сайті www.ClinicalTrials.gov була розміщена інформація про 334665 досліджень, які проводяться у 211 країнах світу, з яких 165158 досліджень (49% від загальної кількості) за межами США, 112783 (34%) — у США, 17351 (5%) — спільно в США та інших країнах і для 39373 (12%) досліджень інформація про місце проведення дослідження не була надана спонсором [9].

Кількість клінічних випробувань (263402 записи або 79% від загальної кількості зареєстрованих досліджень) значно превалювала над кількістю клінічних спостережень

(69777 або 21%) і включала 146871 запис про вивчення медикаментів або біологічних ефектів, 85440 записів — поведінкових реакцій, 27671 запис — хірургічних процедур і 33940 записів — приладів і пристроїв [9]. 622 записи зареєстрованих досліджень мали розширений доступ.

Станом на 20 квітня 2020 р. пошук на офіційному сайті www.ClinicalTrials.gov за ключовими словами «Diabetic food» і «Stem cells» виявив інформацію про 37 клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.

Аналіз дат початку клінічних досліджень (дати, коли першого учасника було зараховано до дослідження) показав, що більше половини досліджень (21 із 37) були зареєстровані за останні п'ять років: у 2015-2017 рр. — по 5 досліджень, у 2018 р. — 4 дослідження і у 2019 році — 2 дослідження, по 1 дослідженню — у 1994, 1995, 1996 і 1999 рр. Ще 4 дослідження були зареєстровані у 2009 році, 3 дослідження — у 2014 р., по 2 дослідження — у 2007 і 2013 рр., по 1 дослідженню — у 2005, 2008 і 2010-2012 рр.

Середня тривалість клінічних досліджень становить 2 роки і 7 місяців (від 8 місяців до 6 років). На цей момент завершена переважна більшість досліджень (31 з 37): датою завершення 8 досліджень (дата, коли останній учасник дослідження був обстежений або зазнав втручання (тобто останнього відвідування останнього учасника)) був вказаний 2019 р., 5 досліджень — 2018 р., 4 дослідження — 2017 р., по 3 дослідження — 2010 і 2016 рр. і по 2 дослідження — 2009, 2011, 2013 і 2015 рр. У 2020 р. планується завершити 4 клінічні дослідження, а у 2021 р. — ще 2 дослідження.

Поточний статус виконання клінічних досліджень: «завершено» (дослідження завершено нормально, учасників більше не обстежують та не лікують) — 10 досліджень (27,0% від загальної кількості), «набір» (проводиться набір учасників дослідження) — 5 досліджень (13,5%), «активний, без набору» (дослідження триває, учасники проходять обстеження і/або лікування, потенційних учасників наразі не набирають) — 2 дослідження (5,4%), «немає набору» (набір учасників не розпочато) і «відкликано» (дослідження припинено до

Огляди

зарахування першого учасника) — по 1 дослідженню (по 2,7%).

Для 18 клінічних досліджень (48,7% від загальної кількості) поточний статус «невідомий», оскільки кінцева дата завершення досліджень минула, а їх статус не був перевірений протягом останніх 2 років. До цього статуси цих досліджень були такі: «немає набору» — 8 досліджень, «набір» — 7 досліджень, «активний, без набору» — 2 дослідження і «зарахування за запрошенням» (учасників набирають із популяції або групи осіб, які попередньо визначені дослідниками) — 1 дослідження.

Останні верифікації медичної документації клінічних досліджень на сайті ClinicalTrials.gov (остання дата, коли спонсор дослідження або дослідник підтвердив точність та актуальність інформації про дослідження) були виконані у 2017 р. — для 8 досліджень, у 2016 і 2018 рр. — для 5 досліджень щороку, у 2014 р. — для 4 досліджень, у 2019 р. — для 3 досліджень, у 2009, 2012, 2015 і 2020 рр. — для 2 досліджень щороку і у 2008, 2010, 2011 і 2013 рр. — для 1 дослідження щороку.

Найбільше клінічних досліджень проводиться в Китаї (8 досліджень або 21,6% від загальної кількості) і Сполучених Штатах Америки (6 досліджень або 16,2%). Також базові установи досліджень розташовані в Республіці Корея (4 дослідження або 10,8% від загальної кількості), Іспанії та Німеччині (по 3 дослідження або по 8,1%), Бразилії, Великобританії, Ізраїлі, Індії, Італії, Польщі і Франції (по 1 дослідженню або по 2,7%). Усі дослідження проводяться в одній спеціалізованій установі. Для 6 досліджень (16,2% від загальної кількості) будь-яка інформація була відсутня.

В 1 клінічному дослідженні було вказано 5 організацій-співвиконавців (організація, яка не є спонсором, але яка забезпечує підтримку дослідження шляхом фінансування, розробкою, впровадженням, аналізом даних або звітуванням), у 3 — по 4 організації, у 3 — по 3 організації, в 1 — 2 організації та у 3 — по 1 організації.

У 23 клінічних дослідженнях було вказано по 1 головному досліднику (особа, яка відповідає за науково-технічне спрямування всього дослідження), в 1 дослідженні — 2, у 2 дослідженнях — 3, у 2 дослідженнях — 4, в 1

дослідженні — 5 і в 1 дослідженні — 8. У 3 дослідженнях був вказаний Study Director (директор дослідження — особа, яка відповідальна за планування і контроль дослідження, а також за збір, обробку та достовірність інформації), а в 4 дослідженнях інформація була відсутня.

35 клінічних досліджень були інтервенційними, тобто дослідник згідно протоколу призначав суб'єктам діагностичні, терапевтичні або інші види втручання з наступним спостереженням і проведенням оцінки медико-біологічних результатів і/або наслідків для здоров'я.

Ще 2 клінічних дослідження були обсерваційними, в яких учасників визначають як належних до досліджуваних груп та оцінюють за результатами біомедичних та медичних досліджень; учасники можуть отримувати діагностичні, терапевтичні та інші види призначень, але дослідник не призначає учасникам конкретні втручання і/або лікування.

За видами втручання (процес або дія, які є фокусом клінічного дослідження) клінічні дослідження були розподілені на такі групи: «біологічне» — 21 (56,8% від загальної кількості), «процедура» — 7 (18,9%), «медикаменти» — 6 (16,2%), «пристрої» — 2 (5,4%) та «інше» — 1 (2,7%).

Загальна кількість учасників клінічних досліджень склала 2438 осіб (мінімальна — 4, максимальна — 250, середня — 66).

Розподіл для 22 клінічних досліджень (59,5% від загальної кількості) був рандомізованим (випадковий розподіл учасників за групами) і для 3 (8,1%) — не рандомізованим (розподіл учасників за групами за рішенням лікаря). Для 12 досліджень (32,4% від загальної кількості) спосіб розподілу не був вказаний.

За типом інтервенційної моделі 23 клінічні дослідження були призначеннями в паралельних групах (учасники двох або більше груп отримують різне втручання/лікування), 11 — призначеннями в одинарних групах (всі учасники отримують однакове втручання/лікування) і 1 — послідовним призначенням.

У 25 клінічних дослідженнях (67,6% від загальної кількості) маскування не застосовувалося, тобто всі учасники дослідження знали про суть призначеного втручання, 5 досліджень (13,5%) були одиночними сліпими

(про призначення втручання не знав або учасник або експерт з оцінки результатів), 3 дослідження (8,1%) — подвійними сліпими (про призначення втручання не знали учасник і дослідник), 1 дослідження (2,7%) — потрійним сліпим (про призначення втручання не знали учасник, дослідник і експерт з оцінки результатів) і 1 дослідження (2,7%) — четвертним сліпим (про призначення втручання не знали учасник, лікар, дослідник і експерт з оцінки результатів). Для 2 досліджень інформація була відсутня.

Основною метою 35 клінічних досліджень було лікування (оцінка одного або декількох втручань для лікування захворювання, синдрому або стану).

Для 31 клінічного дослідження були вказані такі фази дослідження: рання фаза I (раніше зазначена як фаза 0) (етап досліджень дуже обмеженого впливу препарату на організм без терапевтичних або діагностичних цілей) — для 2 досліджень (5,4% від загальної кількості), фаза I (етап дослідження для оцінки безпеки лікарського засобу, визначення його найчастіших і серйозних побічних явищ, метаболізму та екскреції; зазвичай у дослідженні приймає участь невелика кількість здорових добровольців) — для 12 досліджень (32,5%), фаза I/II (являє собою поєднання фаз I і II) — для 9 досліджень (24,3%), фаза II (етап дослідження для оцінки ефективності лікарського засобу і короткочасних побічних явищ у пацієнтів із певним станом або захворюванням) — для 6 досліджень (16,2%), фаза II/III (являє собою поєднання фаз II і III) — для 1 дослідження (2,7%), фаза III (етап дослідження для більш поглибленої оцінки безпеки і ефективності лікарського засобу в різних дозах і поєднаннях з іншими лікарськими препаратами в різних групах із більшою кількістю пацієнтів) — для 1 дослідження (2,7%). У 4 дослідженнях (10,8% від загальної кількості) визначення фаз не застосовувалося, а у 2 дослідженнях (5,4%) інформація була відсутня.

Два обсерваційних дослідження (NCT03183726 і NCT03183804) за моделлю (загальна схема стратегії виявлення та подальшої роботи з учасниками під час дослідження) були «тільки випадок», а за часовою перспективою — проспективними (аналіз періодичних спостережень, які були отримані переважно

після формування групи суб'єктів). В обох дослідженнях проводилася подальша оцінка безпеки препарату відповідно у фазах I і II.

Раніше було показано, що результати 25-50% клінічних досліджень не були опубліковані, а середній час на публікацію становить приблизно 2 роки [13]. Однак, із 37 клінічних досліджень, які аналізуються, наукові публікації були вказані тільки для 7 (табл.).

Наукові публікації за результатами виконання клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

Згідно протоколу дослідження NCT00872326 неоваскулогенез, індукований терапією стовбуровими клітинами, може бути корисним підходом у хворих на ЦД з обмеженим судинним гомеостазом [14]. Неваскулогенез і клінічне поліпшення порівнювали на початку дослідження і через 3 і 12 місяців після внутрішньоартеріального введення аутологічних одноядерних клітин кістково-мозкового походження ($100-400 \times 10^6$ клітин) 20 хворим із ЦД і важкою артеріальною ішемією нижче коліна. Хоча час настання клінічного ефекту відрізнявся серед пацієнтів, після 12 місяців спостереження у всіх пацієнтів мало місце помітне поліпшення згідно з класифікацією Резерфорда-Беккера, шкали діабетичних ран Техаського університету і кісточно-плечового індексу в кінцівці, яка була пролікована. Клінічний результат узгоджується з неоваскулогенезом, який оцінювався через 3 місяці візуально за допомогою цифрової субтракційної ангіографії і кількісно за допомогою програмного забезпечення «MetaMorph». На жаль, місцева клітинна терапія благотворно не вплинула на високий рівень смертності в цих пацієнтів. Автори дослідження роблять висновок, що в пацієнтів із ЦД і критичною ішемією кінцівки внутрішньоартеріальна перфузія аутологічних одноядерних клітин кісткового мозку є безпечною процедурою, яка призводить до значного збільшення судинної мережі в ішемічних областях і сприяє помітному клінічному покращенню.

У клінічному дослідженні NCT00955669 було представлено випадок 64-річного

Огляди

Таблиця. Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи
Table. Clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome

№	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
1	NCT00872326 (C/ICPD/2007, FPS C/ICPD/2007) 12.2007-05.2009 Завершено 11.2014	Phase I/II Study of Regenerative Cell Therapy in Treating Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia	University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 41007 Carlos III Health Institute Antonio de la Cuesta, MD, Critical Limb Ischemia Unit: Hospital Universitario Virgen Macarena and Hospital San Lazaro Manuel Constantino, PhD, Chief of Hematology. Hospital Universitario Virgen Macarena Rafael J Ruiz-Salmeron, PhD, Chief of Endovascular Unit: Hospital Universitario Virgen Macarena Andalusian Network for Design and Translation of Advanced Therapies	Внутрішньоартеріальна інфузія >80 мільйонів аутологічних однопіддерних клітин кісткового мозку на рівні підколінної артерії кінцівки при антеградному блокуванні артеріального потоку протягом 3 хвилин Ангіографічна оцінка ангіогенезу та васкулогенезу на кінцівці (3 місяці) Томілково-плечовий індекс (3 місяці) 20 суб'єктів	Процедура Інтервенційний тип – Одиночна група Відкрите маскування Лікування Фаза I/II
2	NCT00955669 (Ib2008101) 08.2009-08.2010 Завершено 11.2010	Comparison of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells on Diabetic Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer	The Southwest Hospital, Chongqing, Chongqing, China, 400038 – Chen bing, doctor, Endocrinology and Metabolism Department, the south west Hospital of the Third Military Medical University Third Military Medical University	Внутрішньом'язова ін'єкція 5,0x108-5,0x109 мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку і мононуклеарних клітин кісткового мозку в пошкоджені кінцівки Магнітно-резонансна ангіографія (24 тижні) – 40 суб'єктів	Біологічне Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Потрійне маскування (учасник, дослідник і експерт з оцінки результатів) Лікування Фаза I
3	NCT01065337 (HDZ-SBE-2004) 08.2005-02.2009 Завершено 05.2012	Study on Induced Wound Healing Through Application of Expanded Autologous Bone Marrow Stem Cells in Diabetic Patients With Ischemia-induced Chronic Tissue Ulcers Affecting the Lower Limbs	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein Westfalen Bad Oeynhausen, Germany, 32545 – Diethelm Tschoepe, Prof Dr, Herz- und Diabeteszentrum NRW Ruhr University of Bochum	Внутрішньоартеріальне і внутрішньом'язове введення стовбурових клітин кісткового мозку, збагачених CD90+, і мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в кінцівки Вітальний статус; велика ампутація; первинне загоєння ран; інспіталеральний рецидив (12 місяців) Велика ампутація; загоєння виразки; ускладнення, пов'язані з лікуванням; брахіально-голеностопний індекс; парасулярний тиск кисню; ангіографічний ефект; місцева перфузія (12 місяців) 30 суб'єктів	Біологічне Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Відкрите маскування Лікування Фаза II

Продовження таблиці.

№	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
4	NCT01232673 (FNO-99/ OVZ/08/006-Dot) 10.2008-12.2010 Завершено 03.2013	Autologous Bone Marrow Stem Cell Transfer in Patients With Chronic Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot	– – Vaclav Prochazka, MD, PhD, University Hospital Ostrava University Hospital Ostrava	Внутрішньоартеріальне і внутрішньом'язове введення стовбурових клітин кісткового мозку, збагачених CD90+, і мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в кінцівки Великі ампутації кінцівок (120 днів) Тканинна перфузія (120 днів); лазерна доплерівська флоуметрія; транскутантний тиск кисню; транскутантний тиск вуглекислого газу; гомілково-плечовий індекс; кісточковий тиск; палець-плечовий індекс; шкірний перфузійний тиск; аналіз крові (лейкоцитарна формула, фібриноген, СРБ тромбозити); концентрація кісткового мозку для оцінки кількості клітин-попередників CD34; опитувальник якості життя PQ-50; ангиографія (120 днів), загоєння ран. 96 суб'єктів	Процедура Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Відкрите маскування Лікування Фаза II
5	NCT02375802 (14-002855) 07.2015-12.2020 Активний 10.2019	A Pilot Study: Evaluating the Safety and Feasibility of Using Autologous Adipose-Derived Stromal Cells from Stromal Vascular Fraction (SVF) on Adult with Pressure Ulcers or Diabetic Foot Ulcers	Mayo Clinic in Florida, Jacksonville, Florida, United States, 32224 – Houssam Farres, MD, Mayo Clinic Mayo Clinic	Нанесення на рану фібринового аплікатора зі стромальними клітинами жирової тканини з розрахунку 5,0x10 ⁶ клітин на 1 см ² площі, після чого прикриття оклюзійною пов'язкою і м'якою силіконовою пов'язкою на 3-7 днів. Інфікування рани (7 днів); клінічні симптоми (лихоманка, біль, еритема, місцеве тепло, набряк, гнійні виділення та/або неприємний запах) Загоєння рани (щотижня протягом 6 тижнів). 12 суб'єктів	Біологічне / Медикаменти Інтервенційний тип – Одиночна група Відкрите маскування Лікування Фаза I
6	NCT02619877 (ALLO-ASC-DFU-201) 10.2015-10.2016 Завершено 11.2015	Phase 2 Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of ALLO-ASC-DFU in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Comparator-controlled, Single-blind, Parallel-group, Multi-center Study	Korea University Guro Hospital, Guro-gu, Seoul, Korea, Republic of, 08308 Eulji General Hospital, Nowon-Gu, Seoul, Korea, Republic of, 01830 Severance Hospital, Seodaemun-Gu, Seoul, Korea, Republic of, 03722 Asan medical center, Songpa-Gu, Seoul, Korea, Republic of, 05505 – Seung-Kyu Han, MD, PhD, Korea University Guro Hospital Ki-Won Young, MD, PhD, Eulji General Hospital Hyun-suk Suh, MD, PhD, Asan Medical Center Jin Woo Lee, MD, PhD, Severance Hospital Anterogen Co., Ltd.	Нанесення шару аллогенних мезенхімальних стовбурових клітин жирової клітковини на рану щотижня. Реепітеліалізація (протягом 8 тижнів) Реепітеліалізація (протягом 12 тижнів); побічні явища (до 12 тижнів). 59 суб'єктів	Біологічне Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Одиночне маскування (учасник) Лікування Фаза II

Огляди

Продовження таблиці.

NN	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
7	NCT03276312 (ADF01) 04.2015-03.2018 Завершено 06.2018	Local Inoculation of Autologous Micro-fragmented Adipose Tissue in the Treatment of Minor Amputations of Diabetic Foot: A Randomized Controlled Trial	University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, 41100 - Roberto Silingardi, Prof. Baggiovara Hospital, Vascular Surgery department University of Modena and Reggio Emilia	Місцева ін'єкція аутологічної мікрофрагментованої жирової тканини Загоєння (6 місяців) Побічні явища (6 місяців), рецидиви (6 місяців); біль за візуальною аналоговою шкалою для болю (6 місяців); загальний час госпіталізації (6 місяців); загальний час нерухомості (6 місяців); якість життя за анкетною SF-36 (6 місяців). 112 суб'єктів	Прилад Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Відкрите маскування Лікування Не передбачене

Пояснення до таблиці:

колонка «код і статус дослідження»: ідентифікатори в системі [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) та в інших системах, дата початку і завершення дослідження, поточний статус дослідження (попередній статус у випадку поточного статусу «Невідомий») і дата останньої верифікації медичної документації дослідження;

колонка «Назва дослідження»: офіційна назва дослідження;

колонка «Виконавці дослідження»: базова організація виконання дослідження, організації-співконавці дослідження, головний дослідник і спонсор дослідження;

колонка «Характеристика дослідження»: характеристика втручання або лікування, первинні критерії оцінки результатів дослідження, вторинні критерії оцінки результату дослідження;

колонка «Дизайн дослідження»: вид втручання, тип дослідження, тип розподілу, тип інтервенційної моделі, від маскування, мета дослідження і фаза дослідження.

Всі дані в таблиці наведені за станом на 20 квітня 2020 року.

Explanation to the table:

column «NCT number and status»: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifier and other ID numbers, start and finish date, current status (previous status «unknown») and verification date;

column «Title»: Official title;

column «Investigators»: Locations, collaborators, principal investigator and sponsor;

column «Characteristic»: Detailed description of process, primary outcome measures, secondary outcome measures and estimated enrollment;

column «Design»: Intervention type, allocation, intervention model, masking, primary purpose and phase;

All data in the table are as of April 20, 2020.

чоловіка з множинними епізодами пухирів у нижній кінцівці після травматичного падіння, якому згодом було діагностовано ЦД 2-го типу [15]. У хворого в анамнезі була погано контрольована глікемія та згодом розвинулася васкулопатія і периферична нейропатія. Незважаючи на відповідний глікемічний контроль та терапію антибіотиками, у пацієнта розвивався рецидивний бульозний діабетикорум протягом двох років. Опираючись на успіхи в лікуванні ішемічної діабетичної стопи, автори застосовували трансплантацію мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку. Після 9-місячного лікування в цього пацієнта виник ще один епізод целюліту в тій самій нижній кінцівці, який успішно лікувався антибіотиками. Протягом наступного 10-річного періоду спостереження пацієнт не повідомив про рецидиви. Це дослідження демонструє, що бульозний діабетикорум міг з'явитися ще до початку діабету, а судинна недостатність сприяє виникненню цього захворювання. Також результати свідчать, що автологічна трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку може бути ефективним заходом для рецидивуючого діабетикору; однак, це потребує подальшого дослідження.

У цьому ж клінічному дослідженні вперше порівняні результати лікування двосторонньої критичної ішемії кінцівок та виразки стопи в пацієнтів із ЦД трансплантацією автологічних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку і трансплантацією моноклеарних клітин кісткового мозку [16]. Сорок один пацієнт отримував 18-денне стандартне лікування, після чого їм вводили внутрішньом'язово мезенхімальні клітини, моноклеарні клітини або звичайний фізіологічний розчин. Аналіз за моделлю Кокса показав значні відмінності в співвідношенні небезпеки ампутації при лікуванні мезенхімальними клітинами (співвідношення небезпеки 0,21; 95% довірчий інтервал 0,05, 0,95, $p=0,043$), інфікування стопи (співвідношення небезпеки 5,30; 95% довірчий інтервал 1,89, 14,92, $p=0,002$) і вік ≥ 64 років (співвідношення небезпеки 3,01; 95% довірчий інтервал 1,11, 8,15, $p=0,030$), але значущих відмінностей для моноклеарних клітин через 9 місяців після трансплантації немає. Швидкість загоєння виразки та рецидивів

при трансплантації мезенхімальних клітин, на відміну від трансплантації моноклеарних клітин, значно відрізнялася від контрольної протягом 3-6 місяців. Це дослідження дозволяє припустити, що лікування автологічними мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку, порівняно із застосуванням моноклеарних клітин, призводить до більш тривалого часу збереження кінцівок та покращення кровотоку, і, порівняно із звичайною терапією, може сприяти покращенню кровотоку в кінцівках та загоєнню виразок, а також зменшити частоту рецидивів виразки та ампутацій в межах 9 місяців.

Метою дослідження NCT01065337 була оцінка безпеки і ефективності трансплантації кістково-мозкових клітинних продуктів із точки зору поліпшення мікроциркуляції і зниження показника ампутації у 24 пацієнтів із діабетичною стопою і критичною ішемією кінцівок [17]. Для лікування діабетичних виразок індукуванням ревазуляризації 24 пацієнта були рандомізовані для отримання моноклеарних клітин кісткового мозку (перша група) або клітин кісткового мозку, збагачених клітинами CD90+ («клітинами репарації тканин», друга група). У цілому 22 пацієнта були залучені до лікування; у одного пацієнта з другої групи і двох із першої групи у ході спостереження не відзначено загоєння ран. За час спостереження по одному пацієнту з кожної групи лікування померли до завершення дослідження: один після досягнення загоєння ран (перша група), інший — не досягнувши загоєння ран (друга група). Таким чином, показано загоєння ран у 18 пацієнтів після 45 тижнів. Загальна кількість застосованих клітин було в 3,8 рази нижче в другій групі, але пацієнти цієї групи отримували значно більші кількості клітин CD90+. За даними ангіографії поліпшення мікроваскуляризації відзначено в деяких пацієнтів; транскутанний тиск кисню значно покращився порівняно з вихідними показниками в обох групах лікування. Автори роблять висновок, що трансплантація обох видів клітин є безпечним і здійсненим методом, який дозволяє поліпшити мікроциркуляцію і призводить до повного загоєння ран.

Відповідно до публікації авторів дослідження NCT01232673 їх метою було місцеве застосування концентрату автологічних

Огляди

стовбурових клітин кісткового мозку для запобігання ампутації кінцівки в пацієнтів із ЦД, які страждають оклюзією периферичних артерій [18]. Для цього 96 пацієнтів із критичною ішемією кінцівок і виразкою стопи були рандомізовані на 2 групи. Пацієнти в першій групі (n=42, 36 чоловіків, 6 жінок, $66,2 \pm 10,6$ років) пройшли місцеве лікування концентратом аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку, у той час, як пацієнти в другій групі (n=54, 42 чоловіки, 12 жінок, $64,1 \pm 8,6$ року) отримували стандартну медичну допомогу. Протягом 120 днів спостереження частота великої ампутації кінцівок у першій та другій групах складала 21% і 44% відповідно ($p < 0,05$). Тільки в збережених кінцівках першої групи тиск пальців ніг і пальце-плечовий індекс збільшилися (з $22,66 \pm 5,32$ до $25,63 \pm 4,75$ і з $0,14 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03$ мм рт.ст. відповідно). Кількість клітин CD34+ у концентраті кісткового мозку знизилася з віком ($p = 0,024$), хоча не було кореляції між віком і одужанням. Було зроблено несподіване відкриття відносної лімфопенії в початкових концентратах кісткового мозку в пацієнтів, у яких не вдалася терапія концентратом аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку (21% ампутацій кінцівки, $p < 0,040$). Автори прийшли до висновку, що така терапія призводить до збереження кінцівки в пацієнтів, які страждають критичною ішемією кінцівок і виразкою стопи, у 79% випадків. В інших 21% випадків лімфопенія і тромбоцитопенія були ідентифіковані як потенційні причинні чинники, змушуючи думати, що принаймні часткова корекція з додаванням тромбоцитів може давати позитивний ефект.

Клінічне дослідження NCT02375802 було першим в оцінці доцільності та безпеки внутрішньом'язових ін'єкцій аутологічних клітин строми жирової тканини пацієнтам із ЦД, які не можуть реваскуляризувати кінцівки з критичною ішемією [19]. Сім пацієнтів були послідовно зараховані на підставі таких критеріїв: біль у спокої нижньої кінцівки або виразка; кісточковий систолічний тиск кисню < 70 мм рт.ст. або систолічний тиск кисню першого ступеня < 30 мм рт.ст.; виключена можливість реваскуляризації. Клітини строми абдомінальної жирової тканини вирощували протягом 2 тижнів, після чого їх тестували.

Було отримано понад 200 мільйонів клітин із майже повною однорідністю та відсутністю аномалій каріотипу. Експресія маркерів недиференційованих клітин Oct4 і Nanog була дуже низькою, тоді як експресія теломерази не виявлена. Клітини строми жирової тканини (10^8) вводили внутрішньом'язово в ішемічну ногу пацієнтів без ускладнень. Транскуптанний тиск кисню, як правило, зростав у більшості пацієнтів. Еволюція виразки та загоєння ран показали покращення.

Ще однією метою цього ж клінічного дослідження було виявити кращі клітини для лікування критичної ішемії кінцівок та виразки стопи у хворих на ЦД [20]. Для цього 41 хворому ЦД 2-го типу з двосторонньою критичною ішемією кінцівок та виразкою стопи внутрішньом'язово вводили мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (перша група), моноклеарні клітини кісткового мозку (друга група) або фізіологічний розчин. Показано, що на 6 тижні після ін'єкції швидкість загоєння виразки в першій групі була значно вищою, ніж у другій ($p = 0,022$), і досягала 100% на 4 тижні раніше, ніж друга група. Після 24 тижнів спостереження в першій групі було більш значне поліпшення перфузії кінцівок щодо тривалості безболісної ходьби ($p = 0,040$), гомілково-плечового індексу ($p = 0,017$), транскуптанного тиску кисню ($p = 0,001$) та результатів магнітно-резонансної ангіографії ($p = 0,018$). Не було суттєвої різниці між групами щодо полегшення болю та ампутації та не було серйозних побічних явищ, пов'язаних з ін'єкціями обох типів клітин.

Метою клінічного дослідження NCT02619877 було вивчення потенціалу плівки з аллогенних стовбурових клітин жирової клітковини для лікування діабетичної виразки стопи [21]. П'ятдесят дев'ять пацієнтів із цією патологією були рандомізовані до групи лікування з використанням плівки зі стовбуровими клітинами (n=30) або до контрольної групи, де використовували поліуретанову плівку (n=29). У результаті щотижневого нанесення плівок повне закриття рани було досягнуто: на 8 тижні — у 73% випадків у групі лікування та в 47% випадків у контрольній групі, на 12 тижні — у 82% випадків у групі лікування та в 53% випадків у контрольній групі. За методом Каплан-Мейєра середній час до повного

закриття рани в групі лікування та в контрольній групі становив відповідно 28,5 та 63,0 днів. Не було відмічено серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням стовбуровими клітинами.

У клінічному дослідженні NCT03276312 оцінювали безпечність та ефективність ін'єкції автологічної мікрофрагментованої жирової тканини в культю після малої ампутації нижньої кінцівки в пацієнтів із ЦД [22]. 114 пацієнтів, які перенесли малу ампутацію нижньої кінцівки, були рандомізовані на дві групи: стандартне лікування та ін'єкцію автологічної мікрофрагментованої жирової тканини, підготовленої за допомогою методики з мінімальною маніпуляцією (Lipogems®) у закритій системі. Клінічні результати показали, що через 6 місяців загоїлися 80% ніг, оброблених мікрофрагментами жирової тканини, у той час, як у контрольній групі цей показник становив тільки 46% ($p=0,0064$). Жодних рецидивів або побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, не було зафіксовано. У групі лікування було покращено тропізм шкіри, а шкала болю не відрізнялася між двома групами. Зроблено висновок, що місцева ін'єкція автологічної мікрофрагментованої жирової тканини є безпечним та дійсним терапевтичним варіантом, здатним покращити швидкість загоєння ран після малих ампутацій нижніх кінцівок у пацієнтів із діабетичними виразками ніг.

Висновки

1. Станом на 20 квітня 2020 р. на сайті www.ClinicalTrials.gov розміщена інформація про 37 клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.
2. Середня тривалість цих клінічних досліджень становить 2 роки і 7 місяців (від 8 місяців до 6 років).
3. Поточний статус досліджень: «невідомий» — 18 досліджень, «завершено» — 10 досліджень, «набір» — 5 досліджень, «активний, без набору» — 2 дослідження, «немає набору» і «відкликано» — по 1 дослідженню.
4. Найбільше клінічних досліджень проводиться в Китаї (8 досліджень), Сполучених Штатах Америки (6 досліджень), Республіці Корея (4 дослідження), Іспанії та Німеччині (по 3 дослідження).
5. 35 клінічних досліджень були інтервенційними, 2 дослідження — обсерваційними проспективними «тільки випадок» з оцінки безпеки препарату.
6. Загальна кількість учасників клінічних досліджень склала 2438 осіб (мінімальна — 4, максимальна — 250, середня — 66).
7. Розподіл для 22 клінічних досліджень був рандомізованим і для 3 — не рандомізованим; для 12 досліджень інформація відсутня.
8. За типом інтервенційної моделі 23 клінічні дослідження були призначеннями в паралельних групах, 11 — призначеннями в одинарних групах і 1 — послідовним призначенням.
9. У 25 клінічних дослідженнях маскування не застосовувалося, 5 досліджень були одинарними сліпими, 3 дослідження — подвійними сліпими, 1 дослідження — потрійним сліпим, 1 дослідження — четвертним сліпим; для 2 досліджень інформація відсутня.
10. Основною метою 35 клінічних досліджень було лікування.
11. Для 31 клінічного дослідження були вказані такі фази дослідження: рання фаза I (раніше фаза 0) — для 2 досліджень, фаза I — для 12 досліджень, фаза I/II (поєднання фаз I і II) — для 9 досліджень, фаза II — для 6 досліджень, фаза II/III (поєднання фаз II і III) — для 1 дослідження, фаза III — для 1 дослідження; у 4 дослідженнях визначення фаз не застосовувалося, а в 2 дослідженнях інформація відсутня.

Подяка

Автор висловлює подяку керівнику відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», канд. мед. наук Г.М. Тереховій за допомогу при підготовці рукопису.

Список використаної літератури

1. Тронько НД, Соколова ЛК, Ковзун ЕИ, Пастер ІП. Інсулінотерапія: вчора, сьогодні, завтра. Київ: Медкнига, 2014. 192 с. (Tronko ND, Sokolova LK, Kovzun EI, Pasteur IP. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. Kiev: Medbook, 2014. 192 p.).
2. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):137-88.

Огляди

3. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Jun 10;328(23):1676-85.
4. Пастер ИП., Тронько НД. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. II. Применение стволовых клеток для лечения основного заболевания и его осложнений. *Эндокринология.* 2013;18(2):65-77 (Pasteur IP, Tronko ND. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. II. Use of stem cells for the therapy of main disease and its complications. *Endokrynologia.* 2013;18(2):65-77).
5. Boháčová P, Holáň V. Mesenchymal stem cells and type 1 diabetes treatment. *Vnitr Lek Fall.* 2018;64(7-8):725-8.
6. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov>.
7. ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
8. ClinicalTrials.gov: About the results database / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>.
9. ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
10. About the ICMJE / <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-membership>.
11. ICMJE Recommendations / <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations>.
12. ICMJE: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2019. 19 p. / <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
13. Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Krumholz HM. Time to publication among completed clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13; 173(9):825-8.
14. Ruiz-Salmeron R, de la Cuesta-Diaz A, Constantino-Bermejo M, Piñez-Camacho I, Marcos-Sánchez F, Hmadcha A, Soria B. 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(10):1629-39.
15. Chen Y, Ma Y, Li N, Wang H, Chen B, Liang Z, Ren R, Lu D, Boey J, Armstrong DG, Deng W. Efficacy and long-term longitudinal follow-up of bone marrow mesenchymal cell transplantation therapy in a diabetic patient with recurrent lower limb bullosis diabetorum. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Apr 10;9(1):99.
16. Lu D, Jiang Y, Deng W, Zhang Y, Liang Z, Wu Q, Jiang X, Zhang L, Gao F, Cao Y, Chen B, Xue Y. Long-term outcomes of BMMSC compared with BMMNC for treatment of critical limb ischemia and foot ulcer in patients with diabetes. *Cell Transplant.* 2019 May;28(5):645-52.
17. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, Gastens MH, Quast T, Negrean M, Stirban OA, Nandreaan SG, Götting C, Minartz P, Kleesiek K, Tschöpe D. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012 Apr;66(4):384-93.
18. Procházková V, Gumulec J, Jalůvka F, Šalounová D, Jonszta T, Czerný D, Krajča J, Urbanec R, Klement P, Martinek J, Klement GL. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell Transplant.* 2010;19(11):1413-24.
19. Bura A, Planat-Benard V, Bourin P, Silvestre JS, Gross F, Grolleau JL, Saint-Lebesse B, Peyrafitte JA, Fleury S, Gadelorge M, Taurand M, Dupuis-Coronas S, Leobon B, Casteilla L. Phase I trial: the use of autologous cultured adipose-derived stroma/stem cells to treat patients with non-revascularizable critical limb ischemia. *Cytotherapy.* 2014 Feb;16(2):245-57.
20. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, Xu J, Wu Q, Zhang Z, Xie B, Chen S. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):26-36.
21. Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, Kim MH. Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers. *Diabetes.* 2019 Apr;68(4):837-46.
22. Lonardi R, Leone N, Gennai S, Trevisi Borsari G, Covic T, Silingardi R. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF). *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jul 29;10(1):223.

(Надійшла до редакції 25.04.2020 р.)

Клинические исследования по использованию стволовых клеток в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы согласно базы данных сайта ClinicalTrials.gov

И.П. Пастер, Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по использованию стволовых клеток в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы согласно базе данных сайта ClinicalTrials.gov. По состоянию на 20 апреля 2020 г. на сайте www.ClinicalTrials.gov размещена информация о 37 клинических исследованиях по использованию стволовых клеток в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Средняя продолжительность этих исследований составляет 2 года и 7 месяцев (от 8 месяцев до 6 лет). Текущий статус клинических исследований: «неизвестный» — 18 исследований, «завершено» — 10 исследований, «набор» — 5 исследований, «активный, без набора» — 2 исследования, «нет набора» и «отозвано» — по 1 исследованию. Больше клинических исследований проводится в Китае (8 исследований), Соединенных Штатах Америки (6 исследований), Республике Корея (4 исследования), Испании и Германии (по 3 исследования). 35 клинических исследований были интервенционными, 2 исследования — наблюдательными проспективными «только случай» по оценке безопасности препарата. Общее количество участников клинических исследований составило 2438 человек (минимальное — 4, максимальное — 250, среднее — 66). Распределение для 22 клинических исследований было рандомизированное и для 3 — не рандомизированное; для 12 исследований информация отсутствует. По типу интервенционной модели 23 клинических исследования были назначениями в параллельных группах, 11 — назначениями в одинарных группах и 1 — последовательным назначением. В 25 клинических исследованиях маскировка не применялась, 5 исследований были одиночными слепыми, 3 исследования — двойными слепыми, 1 исследование — тройным слепым, 1 исследование — четвертым слепым; для 2 исследований информация отсутствует. Основной целью 35 клинических исследований было лечение. Для 31 клинического исследования были указаны следующие фазы исследования: ранняя фаза I (ранее фаза 0) — для 2 исследований, фаза I — для 12 исследований, фаза I/II (сочетание фаз I и II) — для 9 исследований, фаза II — для 6 исследований, фаза II/III (сочетание фаз II и III) — для 1 исследования, фаза III — для 1 исследования; в 4 исследованиях определение фаз не применялось, а в 2 исследованиях информация отсутствует. Представлен обзор публикаций по результатам 7 клинических исследований.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, стволовые клетки, клинические исследования.

Clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome according to the database of the ClinicalTrials.gov website

I.P. Pasteur, M.D. Tron'ko

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Information on clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome is provided according to the ClinicalTrials.gov database. As of April 20, 2020, www.ClinicalTrials.gov posted information on 37 clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome. The average duration of these clinical trials is 2 years and 7 months (8 months to 6 years). Current status of trials: «unknown» — 18 trials, «completed» — 10 trials, «recruiting» — 5 trials, «active, no recruiting» — 2 trials, «not yet recruiting» and «withdrawn» — 1 trial each. Most clinical trials are conducted in China (8 trials), United States of America (6 trials), Republic of Korea (4 trials), Spain and Germany (3 trials each). 35 clinical trials were interventional, 2 trials were observational prospective case-only trials on the safety of the drug. The total number of clinical trials participants was 2438 (minimum — 4, maximum — 250, average — 66). The distribution for 22 clinical trials was randomized and 3 was not randomized; no information available for 12 trials. By type of intervention model, 23 clinical trials were parallel assignment, 11 were single group assignment and 1 were sequential assignment. In 25 clinical trials, masking was not applied, 5 trials were single blind masking, 3 trials were double blind masking, 1 trial

was triple blind masking 1 study was quadruple blind masking; no information available for 2 trials. The primary purpose of 35 clinical trials was treatment. The following study phases were indicated for 31 clinical trials: early phase I (previously phase 0) for 2 trials, phase I for 12 studies, phase I/II (combination of phases I and II) for 9 trials, phase II for 6 trials, phase II/III (combination of phases II and III) for 1 trial, phase III for 1 trial; in 4 trials phase determination was not applied and in 2 trials no information was available. A review of publications based on 7 clinical trials is presented.

Keywords: diabetic foot syndrome, stem cells, clinical trials.

Для цитування: Пастер ІП, Тронько МД. Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov. Ендокринологія. 2020;25(3):251-263. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.251.

Відомості про авторів: Ігор Петрович Пастер, канд. мед. наук, старш. наук. співр., ORCID: 0000-0002-8199-833X; Микола Дмитрович Тронько, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: І.П. Пастер — пошук і аналіз даних, підготовка статті, М.Д. Тронько — аналіз проблеми і розробка концепції статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національною академією медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.



XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

26-27 березня 2020 року

м.Київ

«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12

22 травня 2020 року

м.Чернівці

Готель «Буковина»
вул.Головна, 141

16 вересня 2020 року

м.Дніпро

КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

15 жовтня 2020 року

м.Одеса

ОК «Одеса»
Гагарінське Плато, 5

22 жовтня 2020 року

м.Запоріжжя

«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21

20 листопада 2020 року

м.Харків

«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2020 року!

У зв'язку з пандемією COVID-19, ми відкриваємо попередню реєстрацію на конференції. Щоб не пропустити оновлення інформації та отримати дані про дату та форму проведення конференцій, що відбудуться восени, заповніть будь-ласка форму за посиланням: <http://mediamed.com.ua/zayavka-osin2020>

ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА ОСІНЬ 2020 РОКУ

<p>ПЕДІАТРІЯ ІНФЕКЦІЯ</p> <p>Вересень м. Київ</p>	<p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Крамарьов Сергій Олександрович Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор</p>
<p>НЕВРОЛОГІЯ</p> <p>02 жовтня м. Київ</p>	<p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Соколова Лариса Іванівна Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор</p>
<p>ІНФЕКЦІЯ</p> <p>28 жовтня м. Київ</p>	<p style="text-align: right;">On-line</p> <p>Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ» До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор</p>
<p>ПСИХІАТРІЯ</p> <p>5-7 листопада м. Київ</p>	<p style="text-align: right;">Аудиторія + On-line</p> <p>II Науковий конгрес з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини Куратори: Чабан Олег Созонтович Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Хаустова Олена Олександрівна Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор</p>

МЕДІАМЕД

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачі на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Попередня реєстрація – mediamed.com.ua

Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників.

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

 [@mediamedconferences](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2021

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool