

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 617-089
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-120-128>

Поступила в редакцию 24.06.2021
Received 24.06.2021

А. А. Камендровская¹, С. Д. Федянин¹, А. А. Коваленко¹, Ю. И. Ратомский²

¹*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь*

²*Витебская городская центральная клиническая больница, Витебск, Республика Беларусь*

ВЛИЯНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ АСПИРАТОВ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИЕЙ

Аннотация. Одним из самых опасных осложнений сахарного диабета является поражение сосудов нижних конечностей. При развитии критической ишемии прогноз неблагоприятный.

Цель работы – оценить влияние аутологичных аспириатов красного костного мозга на микроциркуляцию в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с диабетической ангиопатией.

В исследование было включено 36 пациентов, страдающих диабетической ангиопатией нижних конечностей: в основную группу вошли 20 человек, которым в комплексе лечебных мероприятий была выполнена реваскуляризирующая аутомиелотрансплантация, в группу сравнения – 16 пациентов, получавших стандартное комплексное консервативное лечение.

Всем лицам производили пульсоксиметрию на первом пальце стопы перед началом лечения и в контрольные сроки. Кроме того, оценивали дистанцию безболевого ходьбы и определяли стадию хронической артериальной недостаточности.

В основной группе нижние конечности сохранились у 18 пациентов, в группе сравнения – у 10 ($p_{\text{Cox-Mantel}} = 0,015$).

Через 3–6 мес. после лечения в основной группе отмечалось увеличение дистанции безболевого ходьбы у 15 из 18 человек. В группе сравнения улучшения не отмечалось. Хронические раны зажили у 4 из 7 пациентов.

Медиана показателя SpO₂ в основной группе составляла 96 [92; 97] %, в группе сравнения – 90 [88; 92] % ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,0035$).

Включение реваскуляризирующей аутомиелотрансплантации в комплексное лечение пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей способствует сохранению нижней конечности, а также купированию признаков критической ишемии и заживлению хронических ран.

Ключевые слова: диабетическая ангиопатия нижних конечностей, пульсоксиметрия, хроническая артериальная недостаточность, ампутация, хронические раны

Для цитирования: Влияние аутологичных аспириатов красного костного мозга на микроциркуляцию в нижних конечностях у пациентов с диабетической ангиопатией / А. А. Камендровская [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 120–128. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-120-128>

Alina A. Kamiandrouskaya¹, Siarhey D. Fedzyanin¹, Andrey A. Kovalenko¹, Yury I. Ratomski²

¹*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*

²*Vitebsk City Central Clinic Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus*

EFFECT OF AUTOLOGICAL RED BONE MARROW ASPIRATES ON THE MICROCIRCULATION IN THE LOWER EXTREMITIES OF PATIENTS WITH DIABETIC ANGIOPATHY

Abstract. The lesion of the lower extremities vessels is one of the most dangerous complications of diabetes mellitus. The prognosis is bad in case of the development of critical ischemia.

The aim of the study is to assess the effect of autological red bone marrow aspirates on the microcirculation in the soft tissues of the lower extremities of patients with diabetic angiopathy.

The study included 36 patients with diabetic angiopathy of the lower limbs. The main group of 20 people consisted of the patients, whose treatment was added by revascularizing automyelotransplantation. The comparison group (16 people) included the patients who received standard complex conservative treatment.

All patients underwent pulse oximetry on the 1st toe before the treatment start and within the control times. The painless walking distance was also assessed and the chronic arterial insufficiency stage was determined.

In the main group, 18 patients retained their lower limbs, in the comparison group – 10 patients ($p_{\text{Cox-Mantel}} = 0.015$).

There was an increase in the painless walking distance in 15 out of 18 patients in 3–6 months after treatment in the main group. There was no improvement in the comparison group. Chronic wounds healed in 4 out of 7 patients.

The median SpO₂ in the main group was 96 [92; 97] %, in the comparison group – 90 [88; 92] % ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.0035$).

The inclusion of revascularizing automyelotransplantation in the complex treatment of patients with diabetic angiopathy of the lower extremities contributes to the lower extremity preservation, as well as the relief of critical ischemia signs and the healing of chronic wounds.

Keywords: diabetic angiopathy of the lower limbs, pulse oximetry, chronic arterial insufficiency, amputation, chronic wounds

For citation: Kamiandrouskaya A. A., Fedzyanin S. D., Kovalenko A. A., Ratomski Yu. I. Effect of autological red bone marrow aspirates on the microcirculation in the lower extremities of patients with diabetic angiopathy. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National, 5 Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 120–128 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-120-128>

Введение. Одним из самых опасных осложнений сахарного диабета (СД) является поражение сосудов нижних конечностей. При СД поражаются как крупные сосуды (макроангиопатия), так и мелкие (микроангиопатия). Из магистральных поражаются, как правило, сосуды, расположенные ниже щели коленного сустава [1]. При диабетической ангиопатии изменения гемодинамики происходят в первую очередь вследствие стеноза и окклюзии просвета магистральных артерий, что приводит к снижению перфузионного давления, запуская каскад локальных нарушений микроциркуляции [2]. В то же время синдром диабетической стопы определяется как инфекция, язва и/или деструкция тканей стопы, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в сосудах нижних конечностей [3, 4]. Таким образом, при поражении артерий нижних конечностей при СД наблюдается взаимное отягощающее влияние микроциркуляции и состояния магистральных артерий.

Чаще всего пациенты, страдающие диабетической ангиопатией нижних конечностей, обращаются за медицинской помощью, когда ситуация уже запущена, т. е. имеют место трофические нарушения и боль в покое, что, по классификации Фонтейна–Покровского, соответствует хронической артериальной недостаточности (ХАН) 3–4-й стадии. У этих пациентов развивается критическая ишемия нижних конечностей – декомпенсация ХАН, характеризующаяся такими клиническими признаками, как боль в покое, не купируемая наркотическими анальгетиками, и/или наличие язвенно-некротического процесса в области стопы [2, 5, 6].

Термин «критическая ишемия нижних конечностей», принятый в 1982 г. рабочей группой сосудистых хирургов, первоначально означал боль в покое при лодыжечном давлении менее 40 мм рт. ст. или некроз тканей при лодыжечном давлении менее 60 мм рт. ст. у пациентов без СД. Пациенты, страдающие СД, не попадали под это определение в связи с влиянием на развитие процесса нейропатии и восприимчивости этих пациентов к инфекции [7]. Термин длительное время считался неудачным и регулярно обсуждался в связи с тем, что не включал в себя обширную группу пациентов с риском ампутации нижней конечности. В Международных сосудистых клинических рекомендациях 2019 г. был предложен термин «критическая ишемия, угрожающая потерей конечности», который включает гораздо более разнородные категории пациентов, находящихся в группе риска ампутации конечности. Таким образом, критическая ишемия, угрожающая потерей конечности, определяется как поражение периферических артерий в сочетании с ишемической болью в покое или трофическими нарушениями, а также с некрозами любого участка стопы, существующими более 4 недель [7].

При развитии критической ишемии прогноз неблагоприятный. Неустраненная критическая ишемия нижних конечностей у 22 % пациентов приводит к летальному исходу либо к ампутации в течение 12 мес. [8]. Реваскуляризация конечности проводится только у 50 % лиц, остальные получают консервативное лечение, эффективность которого крайне низкая. Сохранение конечности в течение 6 мес. возможно не более чем у 40 % пациентов. Примерно такому же количеству выполняется высокая ампутация [2, 5, 6].

Диагностические мероприятия при критической ишемии, угрожающей потерей конечности, направлены на объективное подтверждение диагноза, определение локализации поражения сосудов и степени выраженности ишемии, оценку возможностей реваскуляризации и индивидуального риска для эндоваскулярного или открытого вмешательства [2, 5–7].

В первую очередь при ведении пациентов с критической ишемией, угрожающей потерей конечности, необходимо определить состояние магистрального кровотока и уровень поражения

сосудов. Диагностические мероприятия должны включать в себя максимально неинвазивные и доступные методы обследования, начиная с физикального осмотра и тщательного сбора анамнеза [7]. Основным клиническим признаком нарушения магистрального кровотока рекомендуется считать наличие и внешний вид трофических нарушений нижних конечностей, увеличение размеров раневого дефекта, несмотря на проводимое консервативное лечение [3, 4].

Классические критерии критической ишемии не всегда могут быть применены к пациентам с диабетической ангиопатией нижних конечностей, так как выраженность болевого синдрома у лиц, страдающих СД, зачастую трудно оценить вследствие нейропатии. Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) также не всегда достоверно отражает наличие критической ишемии, так как зачастую его значения превышают 1,3 вследствие выраженного медиокальциноза Мексберга [3–6].

В случае критической ишемии нижней конечности, развившейся при диабетической ангиопатии, рекомендуется основываться на клинических признаках, таких как боль в конечности, а также наличие трофических нарушений. Для верификации диагноза рекомендуется использование показателя насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови ($TcPO_2$, SpO_2), а также лазерной доплеровской флоуметрии. Оба этих метода можно применять и для определения динамики репаративных процессов в стопе при оценке эффективности лечебных мероприятий [3, 4].

Прогрессирование диабетической ангиопатии ведет к развитию гангрены и последующей ампутации конечности. Несмотря на консервативное лечение, болезнь неуклонно прогрессирует. Поздняя стадия заболевания с трофическими нарушениями, поражение дистального сегмента, сопутствующая патология являются причинами отказа от реконструктивных операций у 50–75 % пациентов [9]. Именно методы непрямой реваскуляризации в данной ситуации могут использоваться с целью профилактики прогрессирования процесса, ведущего к высоким ампутациям нижних конечностей и инвалидности. Недостаточная эффективность существующих методов непрямой реваскуляризации (реваскуляризирующая остеотрепанация, поясничная симпатэктомия и др.) обуславливает поиск новых методов экзогенной стимуляции ангиогенеза [9, 10].

В последние годы в литературе все чаще встречаются данные о возможности использования прогениторных стволовых клеток периферической крови, костного мозга, жировой и эмбриональной ткани при стимуляции неоангиогенеза. Еще в конце XX в. использовались предшественники эндотелиальных клеток, выделенных из периферической крови. Так, был установлен положительный эффект лечения при подкожном введении аутологичных стволовых клеток периферической крови у пациентов с облитерирующими заболеваниями с терминальной стадией ишемии нижних конечностей [9].

Первыми аутологичную трансплантацию мононуклеарных клеток красного костного мозга осуществили Tateishi и Yuuama в 2002 г. В результате через 24 недели отмечалось увеличение ЛПИ, показателей транскутанного напряжения кислорода и длительности безболевого ходьбы [11].

В мировой литературе имеются данные об использовании клеточных технологий при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в офтальмологической практике – при реваскуляризации сетчатки, а также при операциях на головном мозге при болезни Моямой [12–14]. Кроме того, все чаще встречаются публикации об использовании мультипотентных клеток для непрямой реваскуляризации нижних конечностей [15–18]. Исследования с участием пациентов с критической ишемией конечностей показали, что применение трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в сочетании с эндотелиальными прогениторными клетками приводит к увеличению длительности безболевого ходьбы и повышению ЛПИ. При этом выполненная перфузионная сцинтиграфия подтвердила увеличение перфузии в конечности, подвергшейся лечению, в сравнении со второй нижней конечностью [19].

По данным мета-анализа [20], использование клеточных технологий в лечении критической ишемии нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе и облитерирующем тромбангиите привело к повышению транскутанного напряжения кислорода, увеличению дистанции безболевого ходьбы, уменьшению болей, заживлению язв за период наблюдения в течение 6 мес.

Также отмечено увеличение числа сохраненных конечностей при использовании клеточной терапии в сравнении с их числом в группе пациентов, получавших только стандартное консервативное лечение. Доказана безопасность и эффективность клеточной терапии [21].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение влияния трансплантации клеток красного костного мозга на оксигенацию тканей ишемизированных конечностей.

Цель исследования – оценить влияние аутологичных аспиратов красного костного мозга на микроциркуляцию в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с диабетической ангиопатией.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 36 пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей, развившейся на фоне СД второго типа, находившихся на обследовании и лечении в Государственном учреждении здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» в 2018–2020 гг. У всех пациентов имелась ХАН 3–4-й стадии, поэтому выполнение реконструктивно-восстановительных вмешательств на артериях не представлялось возможным. В исследование не были включены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (онкологические заболевания, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, выраженная легочно-сердечная недостаточность).

Методом простой рандомизации все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 20 пациентов, которым в комплексе лечебных мероприятий была выполнена реваскуляризирующая аутомиелотрансплантация (РАМТ), в группу сравнения – 16 пациентов, получавших стандартное комплексное консервативное лечение.

В основной группе было 11 мужчин и 9 женщин, в группе сравнения – 10 мужчин и 6 женщин. Медиана возраста в основной группе – 70 [65; 72,5] лет, в группе сравнения – 67 [61; 69] лет. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у всех пациентов обеих групп, ИБС – у 10 пациентов основной группы и у 9 пациентов группы сравнения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 1 пациента основной группы и у 3 пациентов группы сравнения. Группы пациентов статистически значимо не различались по полу, возрасту и сопутствующей патологии (значения p приведены в табл. 1).

У 7 пациентов основной группы и у 8 группы сравнения выявлены трофические нарушения нижних конечностей, не заживающие более 2 недель, что также является признаком критической ишемии [7]. Размер ран составлял до 5 см². Группы были сопоставимы по данному признаку. Характеристика пациентов до начала лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала лечения

Table 1. Patient characteristics before treatment

Признак	Основная группа ($n = 20$)	Группа сравнения ($n = 16$)	p
М/Ж	11/9	10/6	$p_{\text{Fisher}} = 0,7$
Возраст, лет	70 [65; 72,5]	67 [61; 69]	$p_{\text{Mann-Whitney}} = 1,0$
Сопутствующая патология	АГ – 20, ИБС – 10, ХОБЛ – 1	АГ – 16, ИБС – 9, ХОБЛ – 3	Для АГ и ИБС $p_{\text{Fisher}} = 1,0$; для ХОБЛ $p_{\text{Fisher}} = 0,6$
Трофические нарушения	7	8	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$

Консервативное лечение диабетической ангиопатии у пациентов обеих групп было одинаковым и осуществлялось по общепринятым схемам (спазмолитики, пентоксифиллин, реополилюкин, сахароснижающие препараты под контролем уровня глюкозы в крови, дезагреганты, анальгетики). Лечение хронических ран проводилось с использованием антисептиков (йодискин, диоксидин, септомирин, мукосанин, 3 %-ный раствор перекиси водорода) и мазей на жировой (метилурациловая, гентамициновая, синтомициновая эмульсия) и водорастворимой («Меколь», «Повидон-йод») основе с учетом фазы раневого процесса.

Методика РАМТ, использовавшаяся у пациентов основной группы, заключалась в следующем. В асептических условиях под местной анестезией с помощью иглы И. А. Кассирского выполняли



Рис. 1. Получение красного костного мозга с помощью стеральной пункции

Fig. 1. Obtaining the red bone marrow with the sternal puncture



Рис. 2. Введение красного костного мозга в мышцы конечности

Fig. 2. Injecting the red bone marrow into the limb muscles

стеральную пункцию и получали красный костный мозг в объеме от 20 до 140 мл (медиана 55 [45; 70] мл) (рис. 1).

После местной инфильтрационной анестезии через точки, расположенные на бедре и голени, в мышцы равными порциями вводили аспират красного костного мозга – от 1,5 до 10,5 мл (в зависимости от количества полученного костного мозга) (рис. 2).

Семи пациентам РАМТ выполняли дважды.

Всем лицам перед началом лечения и через 3–6 мес. после выписки из стационара производили пульсоксиметрию на первом пальце стопы. Для этого использовали пульсоксиметр «Оксимед» (модель JPD-500A, Китай). Ишемию конечности расценивали как критическую при значениях SpO_2 94 % и ниже [22].

Также у всех пациентов оценивали дистанцию безболевого ходьбы и определяли стадию ХАН до начала лечения и в контрольные сроки. Для этого использовали классификацию Покровского–Фонтейна.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде абсолютных величин и процентов с расчетом для них 95 %-ного ДИ, Me, LQ, UQ, минимальных (min) и максимальных (max) значений. Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Сравнение по количественным признакам между двумя независимыми группами производили с применением *U*-критерия Манна–Уитни. При сравнении качественных данных в двух независимых группах использовали двусторонний точный критерий Фишера. Сохранение конечности оценивали с помощью анализа выживаемости, для чего использовали критерий Кокса–Ментела. При $p \leq 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. За период наблюдения в основной группе после выписки из стационара умер 1 пациент, еще 1 пациенту была ампутирована конечность на уровне бедра. В группе сравнения умерло 2 пациента, 4 пациентам была выполнена ампутация нижней конечности на уровне бедра. В основной группе нижние конечности сохранились у 18 пациентов, в группе сравнения – у 10 ($p_{\text{Cox-Mantel}} = 0,015$).

До начала лечения в основной группе было 13 пациентов с ХАН 3-й стадии и 7 человек с ХАН 4-й стадии, в группе сравнения – 4 пациента с ХАН 3-й стадии и 12 человек с ХАН 4-й стадии. Статистических различий между группами не выявлено ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,09$).

Анализ данных пациентов, которым выполнена ампутация нижней конечности, показал, что до начала лечения у них была 4-я стадия ХАН и имелись трофические нарушения.

Через 3–6 мес. после лечения в основной группе отмечалось увеличение дистанции безболезненной ходьбы у 15 из 18 человек. При этом у 9 пациентов была определена ХАН 2б стадии, у 3 пациентов – ХАН 1-й стадии. Все лица передвигались самостоятельно.

В группе сравнения не отмечалось увеличения длительности дистанции безболезненной ходьбы. У всех пациентов сохранилась стадия ХАН, которая была определена до лечения. Различия в группах были статистически значимы ($p_{\text{Fisher}} = 0,0001$).

В основной группе до начала лечения значения SpO_2 составляли от 31 до 97 %, при медиане 93 [91; 96] %, в группе сравнения – от 30 до 95 % при медиане 90 [51; 93] %. Значения SpO_2 в группах статистически значимо не различались ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 1,0$).

В основной группе значения SpO_2 94 % и ниже были выявлены у 14 пациентов до начала лечения, в группе сравнения – у 15 человек. Значения критического SpO_2 в группах статистически значимо не различались ($p_{\text{Fisher}} = 0,1$).

При этом обнаружено, что в основной группе у умершего пациента до начала лечения значение SpO_2 составляло 31 %. У пациента, которому выполнена ампутация нижней конечности, SpO_2 составляло 76 %.

В группе сравнения у трех умерших значения SpO_2 до начала лечения составляли 31, 42 и 90 %, а у пациентов, которым выполнена ампутация нижней конечности, значения SpO_2 составляли 30, 31, 92 и 94 %. В то же время в одном случае в группе сравнения сатурация после консервативного лечения выросла от 31 до 86 %.

Таким образом, можно предположить, что при экстремально низких значениях SpO_2 шансы на спасение конечности минимальны.

После лечения изменения значений SpO_2 варьировались в пределах от –4 до 30 % (медиана = 1,5 [1; 4]) в основной группе и от –30 до 55 % (медиана = –2 [–3; –1]) в группе сравнения. Изменения SpO_2 в группах имели статистически значимые отличия ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,016$). При этом в основной группе у 14 человек отмечалось увеличение показателя SpO_2 , у 4 – снижение. В группе сравнения увеличение показателя SpO_2 наблюдалось у 1 пациента, без изменений – у 1 человека, у 7 лиц – снижение SpO_2 после лечения ($p_{\text{Fisher}} = 0,001$).

Через 3–6 мес. после выписки из стационара медиана показателя SpO_2 в основной группе составляла 96 [92; 97] %, при этом повышение SpO_2 было статистически значимым ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,02$). В группе сравнения в контрольные сроки медиана SpO_2 составляла 90 [88; 92] % ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,02$). Различия в группах сравнения по показателям SpO_2 были статистически значимыми ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,0035$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Изменение показателей кислородного насыщения крови (SpO_2) у пациентов до и после лечения, %

Table 2. Changes in the blood oxygen saturation indicators (SpO_2) in patients before and after treatment, %

Основная группа		Группа сравнения		$p_{\text{Mann-Whitney}}$
До лечения	Через 3–6 мес. после лечения	До лечения	Через 3–6 мес. после лечения	
93 [91; 96]	96 [92; 97]	90 [51; 93]	90 [88; 92]	0,0035

Среди пациентов основной группы хронические раны зажили у 4 из 7, у 2 – остались без изменений, у 1 – прогрессировали, что привело к ампутации конечности. Среди лиц группы сравнения у 4 из 8 пациентов трофические нарушения остались без изменений, у 4 – прогрессировали и привели к ампутации конечности ($p_{\text{Fisher}} = 0,02$).

Результаты лечения представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Результаты лечения пациентов

Table 3. Patient treatment results

Показатель	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 16)	p
К-во пациентов с сохраненными конечностями	18	10	$p_{\text{Cox-Mantel}} = 0,015$
Умерло	1	2	
Ампутировано конечностей	1	4	
Стадия ХАН	Уменьшилась – 15, без изменений – 3	Уменьшилась – 0, без изменений – 10	$p_{\text{Fisher}} = 0,0001$
Трофические нарушения	Зажили – 4, без изменений – 2, прогрессировали – 1	Зажили – 0, без изменений – 4, прогрессировали – 4	$p_{\text{Fisher}} = 0,02$

Заключение. Таким образом, включение РАМТ в комплексное лечение пациентов с диабетической ангиопатией нижних конечностей способствует сохранению нижней конечности, а также купированию признаков критической ишемии. Это подтверждается увеличением значения насыщения кислородом артериального гемоглобина конечности, увеличением дистанции безболевого ходьбы, а также заживлением хронических ран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Towards reaching the target: clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers / S. N. Dash [et al.] // *Rejuven. Res.* – 2014. – Vol. 17, N 1. – P. 40–53. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.146>
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. – Дата доступа : 30.05.2020.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / Г. Р. Галстян [и др.] // *Раны и раневые инфекции. Журн. им. проф. Б. М. Костюченко.* – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 63–83.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_sindr_diab_stop_2015.pdf. – Дата доступа : 30.05.2020.
5. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (ESVS) / V. Aboyans [et al.] // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 55. – P. 305–368.
6. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (ESVS) – Web Addenda / V. Aboyans [et al.] // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2017. – P. 1–22.
7. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia / M. S. Conte [et al.] // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 58, N 1S. – P. S1–S109e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
8. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high Wifi amputation scores / R. Ward [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 38. – P. 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.005>
9. Использование клеточных технологий при лечении хронической ишемии нижних конечностей / Р. В. Салютин [и др.] // *Укр. мед. часопис.* – 2013. – № 4. – С. 27–29.
10. Применение аутологичных аспиратов, а также мультипотентных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в сосудистой хирургии / Н. Ф. Дрюк [и др.] // *Клін. хірургія.* – 2012. – № 12. – С. 24–29.
11. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial / E. Tateishi-Yuyama [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, N 9331. – P. 428–435. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09670-8)
12. Adipose stromal vascular fraction improves cardiac function in chronic myocardial infarction through differentiation and paracrine activity / M. Mazo [et al.] // *Cell Transplant.* – 2012. – Vol. 21, N 5. – P. 1023–1037. <https://doi.org/10.3727/096368911x623862>
13. Outgrowth endothelial cells: characterization and their potential for reversing ischemic retinopathy / R. J. Medina [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, N 11. – P. 5906–5913. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4951>
14. Treatment of Moyamoya disease by multipoint skull drilling for indirect revascularization combined with mobilization of autologous bone marrow stem cells / R. Wu [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, N 3. – P. 7519–7528. <https://doi.org/10.4238/2015.july.3.27>
15. Клеточные технологии в лечении терминальной стадии хронической ишемии нижних конечностей / А. Б. Смолянинов [и др.] // *Клет. трансплантол. и ткан. инженерия.* – 2007. – Т. 2, № 3. – С. 40–46.
16. Каргин, В. Д. Терапевтический ангиогенез в лечении хронической ишемии конечностей / В. Д. Каргин // *Стоматология.* – 2013. – Т. 14. – С. 135–147.

17. Орехов, П. Ю. Биологические аспекты и клиническое применение стволовых клеток при критической ишемии нижних конечностей / П. Ю. Орехов, А. В. Троицкий, А. В. Чупин // *Ангиология и сосуд. хирургия*. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 19–30.
18. Коцлова, А. А. Состояние регионарного кровообращения и микроциркуляции у пациентов с синдромом диабетической стопы при лечении методами клеточной и генной терапии / А. А. Коцлова, Т. Д. Власов, В. В. Давыденко // *Науч.-исслед. публикации*. – 2015. – № 11. – С. 55–59.
19. Lasala, G. P. Therapeutic angiogenesis in patients with severe limb ischemia by transplantation of a combination of stem cell product / G. P. Lasala, J. A. Silva, J. J. Minguell // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 144, N 2. – P. 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.053>
20. Fadini, G. P. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature / G. P. Fadini, C. Agostini, A. Avorago // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209, N 1. – P. 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.033>
21. Щербачева, Т. Н. Инновационные клеточные технологии с позиций доказательной медицины / Т. Н. Щербачева, А. И. Еремина, М. А. Второва // *Фармация и фармакология*. – 2015. – Т. 3. – С. 69–71.
22. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.childrenshospice.ru/wp-content/uploads/2016/05/WHO-Pulse-Oximetry-Training-Manual-Final-Russian.pdf>. – Дата доступа : 20.10.2018.

References

1. Dash S. N., Dash N. R., Guru B., Mphapatra P. C. Towards Reaching the Target: Clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers. *Rejuvenation Research*, 2014, vol. 17, no. 1, pp. 40–53. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.146>
2. *National guidelines for the management of patients with lower limb artery disease*. Available at : http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019 (accessed 30.05.2020) (in Russian).
3. Galstyan G. R., Tokmakova A. Yu., Egorova D. N., Mitish V. A., Paskhalova Yu. S., Antsiferov M. B. [et al.]. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni professora B. M. Kostyuchenka* [Wounds and wound infections. Journal named after professor B. M. Kostyuchenok], 2015, vol. 2, no. 3, pp. 63–83 (in Russian).
4. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome*. Available at : https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_sindr_diab_stop_2015.pdf. (accessed 30.05.2020) (in Russian).
5. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L. E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. [et al.]. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2018, vol. 55, pp. 305–368.
6. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L. E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. [et al.]. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (ESVS) – Web Addenda. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2017, pp. 1–22.
7. Conte M. S., Bradbury A. W., Kolh Ph. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2019, vol. 58, no. 1S, pp. S1–S109e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
8. Ward R., Dunn J., Clavijo L., Shavelle D., Rowe V., Woo K. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high Wifi amputation scores. *Annals of Vascular Surgery*, 2017, vol. 38, pp. 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.005>
9. Salyutin R. V., Buslovich O. V., Sirman V. M., Boris R. M., Komarova L. S., Palyanitsya S. S. The use of cell technologies in the treatment of chronic lower limb ischemia. *Ukrains'kii medichnii chasopis* [Ukrainian medical journal], 2013, no. 4, pp. 27–29 (in Russian).
10. Dryuk N. F., Kirimov V. I., Barna I. E., Dmitrenko I. P., Shkuropat V. N. The use of autologous aspirates, as well as multipotent stromal cells of bone marrow and adipose tissue in vascular surgery. *Klinichna khirurgiya* [Clinical surgery], 2012, no. 12, pp. 24–29 (in Russian).
11. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T., Ikeda U., Shintani S., Masaki H. [et al.]. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, vol. 360, no. 9331, pp. 428–435. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09670-8)
12. Mazo M., Cemborain A., Gavira J. J., Abizanda G., Arana M., Casado M. [et al.]. Adipose stromal vascular fraction improves cardiac function in chronic myocardial infarction through differentiation and paracrine activity. *Cell Transplantation*, 2012, vol. 21, no. 5, pp. 1023–1037. <https://doi.org/10.3727/096368911x623862>
13. Medina R. J., O'Neill Ch. L., Humphreys M. W., Gardiner T. A., Stitt A. W. Outgrowth endothelial cells: characterization and their potential for reversing ischemic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2010, vol. 51, no. 11, pp. 5906–5913. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4951>
14. Wu R., Su N., Zhang Z., Jia F. Treatment of moyamoya disease by multipoint skull drilling for indirect revascularization combined with mobilization of autologous bone marrow stem cells. *Genetics and Molecular Research*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 7519–7528. <https://doi.org/10.4238/2015.july.3.27>
15. Smolyaninov A. B., Pykhtin E. V., Bulgin D. V., Tomonaga M. Cellular technologies in the treatment of the terminal stage of chronic lower limb ischemia. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* [Cell transplantation and tissue engineering], 2007, vol. 2, no. 3, pp. 40–46 (in Russian).

16. Kargin V. D. Therapeutic angiogenesis in the treatment of chronic limb ischemia. *Stomatologiya* [Dentistry], 2013, vol. 14, pp. 135–147 (in Russian).
17. Orekhov P. Yu., Troitskii A. V., Chupin A. V. Biological aspects and clinical use of stem cells in critical lower limb ischemia. *Angiologiya i sosednaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery], 2018, vol. 24, no. 2, pp. 19–30 (in Russian).
18. Kotslova A. A., Vlaso T. D., Davydenko V. V. The state of regional blood circulation and microcirculation in patients with diabetic foot syndrome treated with cell and gene therapy. *Nauchno-issledovatel'skie publikatsii* [Research publications], 2015, no. 11, pp. 55–59 (in Russian).
19. Lasala G. P., Silva J. A., Minguell J. J. Therapeutic angiogenesis in patients with severe limb ischemia by transplantation of a combination of stem cell product. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, vol. 144, no. 2, pp. 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.053>
20. Fadini G. P., Agostini C., Avorago A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis*, 2010, vol. 209, no. 1, pp. 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.033>
21. Shcherbakova T. N., Eremina A. I., Vtorova M. A. Innovative cell technologies from the standpoint of evidence-based medicine. *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology], 2015, vol. 3, pp. 69–71 (in Russian).
22. *WHO manual on pulse oximetry*. Available at: <http://www.childrenshospice.ru/wp-content/uploads/2016/05/WHO-Pulse-Oximetry-Training-Manual-Final-Russian.pdf>. (accessed 20.10.2018) (in Russian).

Информация об авторах

Камендровская Алина Анатольевна – ассистент. Витебский государственный медицинский университет (ул. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: kamendroshka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2089-7201>

Федянин Сергей Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (ул. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: fedyanin-1977@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9175-2109>

Коваленко Андрей Александрович – канд. мед. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (ул. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: andrej.kovalenko.1966@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8435-1291>

Ратомский Юрий Иванович – заведующий отделением. Витебская городская центральная клиническая больница (ул. Максима Горького, 90-а, 210023, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: elena.ratomskaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1175-3193>

Information about the authors

Alina A. Kamiandrouskaya – Assistant. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Str., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: kamendroshka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2089-7201>

Siarhey D. Fedzyanin – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Str., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: fedyanin-1977@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9175-2109>

Andrey A. Kovalenko – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Str., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: andrej.kovalenko.1966@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8435-1291>

Yury I. Ratomski – Head of the Department. Vitebsk City Central Clinical Hospital (90-a, Maksim Gorky Str., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: elena.ratomskaya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1175-3193>