

Использование методов регенеративной медицины в комплексном лечении хронических язвенно-некротических осложнений при ишемии конечности

В. И. Киримов, Н. Ф. Дрюк, И. Е. Барна, А. А. Пустынцев

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Application of the regenerative medicine methods in complex treatment of chronic ulcerative-necrotic complications in the extremity ischemia

V. I. Kirimov, N. F. Dryuk, I. E. Barna, A. A. Pustyntsev

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kiev

Реферат

Цель. Повышение эффективности лечения язвенно-некротических осложнений при ишемии нижних конечностей путем применения аутологичных клеточно-тканевых трансплантаций и факторов роста.

Материалы и методы. Проведен анализ обследования и лечения 54 пациентов (2007 – 2016 гг.) с хроническими язвенно-некротическими осложнениями при ишемии нижних конечностей с нереконструктабельными поражениями артерий нижних конечностей.

Результаты. В сроки до 3 мес. клиническое улучшение достигнуто у 68% пациентов, значительное уменьшение интенсивности боли – у 85%, устранение болевого синдрома – у 15% пациентов. Дистанция ходьбы до появления боли увеличилась в среднем до 200 м. Опорную функцию нижних конечностей удалось сохранить в сроки до 3 мес. в основной группе – у 97%, в группе сравнения – у 70%; до 12 мес. – соответственно у 82,5 и 60%; до 36 мес. – у 75 и 40% пациентов.

Выводы. Методы регенеративной медицины доступны для внедрения в клиническую практику и являются эффективной альтернативой у больных с язвенно-некротическими осложнениями при ишемии нижних конечностей.

Ключевые слова: ишемия; нереконструктабельные поражения; клеточно-тканевые трансплантации; факторы роста; ангиогенез.

Abstract

Objective. Rising of the treatment efficacy in the lower extremities ischemia, using autologous cellular-tissue transplantations and the factors of growth.

Materials and methods. Analysis of examination and treatment of 54 patients (2007 – 2016 yrs), suffering chronic ulcerative-necrotic complications in the lower extremities ischemia with nonreconstructable affections of the lower extremities arteries, was conducted.

Results. In terms up to 3 mo clinical improvement was achieved in 68% of the patients, significant reduction of the pain severity – in 85%, the pain syndrome elimination – in 15% of patients. The walking distance up to the pain occurrence have increased up to 200 m at average. Supporting function of the lower extremities was preserved in terms up to 3 mo in the main group – in 97%, in the comparison group – in 70%; up to 12 mo – accordingly in 82.5 and 60%; up to 36 mo – in 75 and 40% patients.

Conclusion. The methods of regenerative medicine are accessible for introduction into clinical practice and constitutes an effective alternative in patients, suffering ulcerative-necrotic complications in the lower extremities ischemia.

Keywords: ischemia; nonreconstructable affections; cellular-tissue transplantations; factors of rising; angiogenesis.

Лечение длительно незаживающих язвенно-некротических дефектов тканей, ограниченных гангрено стопы, локальных некрозов, трофических язв и ран у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей (НК) и хронической ишемией представляет одну из сложнейших и серьезных проблем современной медицины, равно как и восстановления целостности утраченного кожного покрова НК на фоне поражения микроциркуляторного сосудистого русла, возникшее вследствие различных системных заболеваний (сахарный диабет, системная красная волчанка, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром и др.) [1].

Объем, глубина, локализация очагов повреждения тканей конечности на фоне ишемии, а также патогенетические факторы основного заболевания, часто в сочетании с другой сопутствующей патологией значительно снижают собственный биологический потенциал восстановления и заживления дефектов тканей. Большинство практикующих хирургов, как правило, предлагают таким больным стандартные хирургические методы: некрэктомию с последующим лечением раневого дефекта. С целью стимуляции процессов регенерации выполняют ротаторную остеотрепанацию большеберцовой кости по Зусмановичу, для улучшения коллатерального кровообращения и микроциркуляции в конечности

– поясничную симпатэктомию. Однако эффективность данных методов ограничена и не часто приносит ожидаемый удовлетворительный результат. Консервативная терапия, как альтернатива хирургического лечения, безусловно, может применяться как самостоятельный метод, а также в качестве пред- и послеоперационного лечения. Необходимо, однако, учитывать, что многие препараты оказывают непродолжительное действие, а воздействие современных препаратов простагландина, простаглицлина при тяжелой стадии ишемии нередко способствует обострению заболевания и увеличению локальных очагов деструкции ишемизированных тканей. Поэтому многие исследователи придерживаются мнения, что не следует противопоставлять хирургическое и консервативное лечение [2].

Реконструктивно-восстановительная операция на сосудах часто является оптимальным способом реваскуляризации ишемизированных тканей при заболевании периферических артерий НК. Однако у больных с генерализованным тромбооблитерирующим поражением нескольких артериальных бассейнов, многоуровневым, ультрадистальным или грубым поражением дистального русла конечности такая операция или вовсе невыполнима, или представляет достаточно высокий послеоперационный риск тромбоза реконструированного артериального сегмента [3]. Даже после удачно выполненной реконструктивно-восстановительной операции на периферических сосудах полностью заживить язвенно-некротический дефект тканей в области сегмента стопы – пальцы не представляется возможным, что связано с анатомически крайне дистальной локализацией дефекта тканей и специфическим кровоснабжением данного сегмента.

Отсутствие адекватного микроциркуляторного русла является одной из причин ранних послеоперационных тромбозов шунтов и протезов и колеблется в пределах от 2,6 до 29,5%, что соответственно увеличивает сроки лечения, а в ряде случаев может привести к летальности [4]. Поэтому постоянный поиск новых эффективных методов реваскуляризации и регуляции репаративной регенерации объясняется не плохими результатами сосудистых реконструкций, а ростом числа «нереконструктабельных» пациентов [5].

При развитии язвенно-некротических осложнений на фоне ишемии тканей конечности, отсутствии воспринимającego сосудистого русла, что является противопоказанием к реконструктивной операции, единственной хирургической помощью остается ампутация конечности или способы непрямої реваскуляризації, которые хоть и расширили возможности сосудистой хирургии, но результаты их применения далеко не всегда удовлетворительные. Одним из альтернативных путей является применение методов, направленных на стимуляцию процессов неангиогенеза, наиболее перспективным на сегодняшний момент – использование аутологичных прогениторных клеток [6, 7].

Отдел микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии Института располагает многолетним опытом хирургического лечения больных с хрониче-

скими язвенно-некротическими осложнениями при ишемии конечности с применением основных, признанных сегодня методов, в том числе разработанных и усовершенствованных нами.

Новым перспективным направлением в лечении таких больных является использование методов клеточно-тканевых трансплантаций (КТТ) и факторов роста (ФР), направленных на заживление раневых дефектов, увеличение компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла за счет достижения увеличения плотности и общей площади капиллярной сети, что возможно путем стимуляции неангиогенеза и оптимизации репаративно-регенеративных процессов в ишемизированных тканях конечности.

Наиболее часто мы применяем методы регенеративной клеточной терапии, включающие локальное введение в ишемизированные ткани-мышцы конечности аутологичных аспириатов костного мозга, жировой ткани, факторов роста (ФР), а также выделенных и подготовленных из них аутологичных фракций, содержащих различные ФР, цитокины, сигнальные молекулы, клетки-предшественники и плюрипотентные стволовые клетки. Данные клеточные элементы, содержащиеся в выделенной лейкофракции мононуклеарных клеток костного мозга, преимущественно лимфоидные, а также гемопоэтического фенотипа в силу своих морфогенетических способностей могут принимать участие в процессах восстановительной регенерации поврежденных органов и тканей. Содержащиеся в липотрансплантате клетки мезенхимального фенотипа, обладая мультипотентным потенциалом (свойствами), при локальном введении их в участки дефектов тканей и в ишемизированные ткани конечности способны замещению (восстановлению) дефектов поврежденных тканей и стимуляции процессов неангиогенеза [8].

Цель исследования – повышение эффективности лечения язвенно-некротических осложнений при ишемии НК путем применения аутологичных клеточно-тканевых трансплантаций и факторов роста.

Материалы и методы исследования

В клинике с 2005 г. в комплексном лечении больных с хроническими язвенно-некротическими осложнениями при ишемии конечности и нереконструктабельном поражении периферических сосудов применены методы КТТ и ФР более чем у 150 больных, которые включали использование аутогенного клеточного материала без его предварительного культивирования, а именно: аутологичный аспириат костного мозга (АКМ), выделенная из него лейкофракция мононуклеарных клеток (МК), аспириат жировой ткани и выделенная стромально-васкулярная фракция в виде микрографта, а также ФР: обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) и фибриновый гель (ФГ), выделенные из периферической крови больного, содержащие различные факторы роста и цитокины, также дермальные «эквиваленты», биокомпозиционные материалы, использованные в качестве временного покрытия раневых дефектов. Проведен анализ обследования и лечения 54 пациентов (2007 – 2016 гг.) с

хроническими язвенно–некротическими осложнениями при ишемии НК. У всех выявлено нереконструктивное поражение артерий НК. Мужчин было 52, женщин – 2, возраст больных – от 45 до 71 года, в среднем – 56,6 года. Длительность основного заболевания колебалась от 1,5 до 15 лет, в среднем ($6,2 \pm 2,4$) года. У всех больных диагностированы тромбооблитерирующие поражения сосудов НК, в том числе дистального сегмента голень – стопа (у 43 – обеих НК, у 11 – одной НК). У 32 больных отмечено гнойно–деструктивное поражение тканей стопы, у 26 из них на одной стопе, у 6 – на обеих; у 15 – ишемический некроз пальцев стопы, у 20 – хронические длительно не заживающие немые язвы сегмента стопа–пальцы. Более чем у 50% пациентов возникновение осложнений спровоцировано травматическим повреждением, в том числе различными хирургическими вмешательствами, выполненными ранее по месту жительства; последствиями ношения неадекватно подобранной обуви. На момент госпитализации культи после ампутации НК на уровне переднего отдела стопы отмечена у 9 больных, голени – у 3, бедра – у 2. Окклюзия бедренно–подколенно–берцового сегмента обнаружена на 70 НК, подколенно–берцового – на 27. У 9 пациентов по данным рентгеноангиографии выявлен гемодинамически значимый стеноз подвздошного сегмента (у 5), бедренного сегмента (у 3), подколенной артерии (у 1), у 1 – окклюзия подвздошного сегмента с одной стороны. У всех пациентов диагностированы сопутствующие заболевания, усугублявшие тяжесть их состояния: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия – у 34, постинфарктное состояние – у 7, хроническая гастропатия – у 15, поражение вен НК – у 3, сахарный диабет – у 26 пациентов (из них у 14 – инсулинозависимая форма в стадии компенсации). У 10 больных ранее были выполнены реконструктивно–восстановительные шунтирующие операции: из них у 6 выполнены реконструкции бедренно–подколенного, у 4 бедренно–тибиального сегмента НК (на момент госпитализации диагностирован тромбоз шунта), у 4 – рентгеноэндовазкулярная дилатация и стентирование участка локального стеноза проксимального артериального сегмента НК (результат удовлетворительный), у 4 – операции на венечных артериях. У 32 пациентов ранее были выполнены операции непрямої реваскуляризації НК: поясничная симпатэктомия – у 3; ротационная остеотрепанация большеберцовой кости – у 5; аутоотрансплантация АКМ в мышцы голени и стопы – у 24, из них у 4 – дважды и трижды.

В соответствии с дизайном исследования больные распределены на две группы: у 34 больных (основная группа) применяли этапное комплексное лечение, включающее КТТ и ФР, а именно: выделенную аутологичную фракцию МК костного мозга (КМ) и ОТП в сочетании с аутоотрансплантацией АКМ в ишемизированные мышцы голени (по показаниям – в бедро и/или стопу). Для закрытия санированных язвенно–некротических очагов использовали выделенный ФГ, обогащенный тромбоцитами в виде сгустков, и искусственное покрытие. У 20 пациентов (группа сравнения) применены хирургические методы (некрэктомия, закрытие дефек-

тов искусственным покрытием или аутодермопластика) в сочетании только с аутоотрансплантацией АКМ в ткани НК без использования других методов КТТ и ФР.

У больных основной группы в соответствии с классификацией 2–го Европейского консенсуса по хронической критической ишемии НК (1991), диагностирована хроническая (критическая) ишемия тканей НК IV стадии в 20 НК, II–III стадии – в 48 НК; в группе сравнения – соответственно в 17 и 12 НК. Все пациенты обследованы в соответствии с диагностическим алгоритмом, который включал: тщательный анализ данных анамнеза заболевания, общие клинические, лабораторно–инструментальные исследования, доплеронометрическое измерение лодыжечно–плечевого индекса (ЛПИ) и регионарного систолического давления голени (РСДГ). Исследования проводили до и через 3 мес. после оперативного вмешательства, рентгеноконтрастную ангиографию НК выполняли с обязательным исследованием дистального артериального русла НК. У всех больных выявлены различные признаки трофического ишемического поражения стопы (локальные трофические язвы, некроз разной локализации и распространенности), периодическая боль в состоянии покоя – у 60%, дистанция ходьбы до появления боли в среднем (80 ± 10) м. ЛПИ и РСДГ у пациентов обеих групп составили в среднем соответственно $0,34 \pm 0,05$ и (25 ± 5) мм рт. ст.

Эксфузию АКМ у пациентов осуществляли по разработанной технологии из крыла подвздошной кости (пат. Украины 12471, 12464) в объеме от 100 до 450 мл. Забор аутологичной жировой ткани выполняли методом вакуумной шприцевой липосакции в области передней брюшной стенки. Липоаспират жировой ткани механически обрабатывали по разработанной в клинике методике до состояния однородного субстрата в виде микрографта. Вводили данные аспираты с помощью специальных канюль в ишемизированные ткани конечности.

Содержание клеток–предшественников (стволовых гемопоэтических клеток) в АКМ оценивали после операции с использованием метода проточной цитофлуориметрии по количеству маркера фенотипа CD34+ путем прямой иммунофлуоресцентной окраски. Концентрация клеток фенотипа CD34+ в АКМ у пациентов обеих групп составила в среднем $(0,9 \pm 0,5) \times 10^6$ в 1 мл. Пациентам основной группы из общего эксфузированного объема АКМ дополнительно отбирали 80 – 100 мл для последующего интраоперационного выделения фракции МК КМ в условиях операционного блока методом седиментации (метод Bouum, 1968) в модификации клиники с использованием минимального технического и лабораторного обеспечения. Концентрация клеток фенотипа CD34+ выделенной фракции МК КМ у пациентов основной группы составила в среднем $(2,2 \pm 0,5) \times 10^6$ в 1 мл. Общий объем фракции (10 ± 2) мл. Жизнеспособность клеток оценивали в камере Горяева с использованием трипанового синего или эозина Y. Живые клетки подсчитывали с помощью микроскопа. Содержание живых клеток в АКМ и фракции МК КМ составило в среднем 98 – 99% у пациентов обеих групп.

Одновременно забирали кровь больного в объеме 80 – 100 мл с последующим выделением ОТП путем градиентного центрифугирования получали от 6 до (10 ± 2) мл общего объема ОТП, концентрация тромбоцитов (1 200 000 ± 100 000) в 1 мл.

Выделенную фракцию МК КМ и ОТП вводили путем множественных инъекций (0,2 – 0,3 мл на 1 инъекцию) в ткани нижней трети голени, пальцев стопы, а также по периметру и в дно трофических дефектов или ран. Обогащенный тромбоцитами ФГ применялся в виде аппликации фибриновых сгустков на раневую поверхность, в частности и костей после остеонекрэктомии.

У пациентов основной группы наша концепция комплексного хирургического лечения включала два направления:

1) улучшение кровоснабжения (стимуляция ангиогенеза) в ишемизированных тканях НК путем применения методов клеточно–тканевой трансплантации как монометода или в сочетании с реконструктивно–восстановительными, рентгеноэндоваскулярными, этапными кожными пластиками;

2) лечение трофических язвенно–некротических дефектов тканей (оптимизация местных регенеративно–репаративных процессов) путем локального применения аутологических клеточных субстратов (выделенная из АКМ фракция МК, выделенная мезенхимально–стромальная фракция клеток из аспирата собственной жировой ткани) и факторов роста (аутоплазма и фибриновый гель, обогащенные тромбоцитами) в сочетании с хирургическими вмешательствами (в частности аллоаутодермопластика).

Алгоритм лечения характеризовался этапностью применения хирургических методов, а именно: I этап включал аутотрансплантацию аспирата костного мозга в ишемизированные ткани конечности (голень и стопа) в сочетании с множественным локальным инъекционным введением в ткани перифокально и дно дефекта лейкофракции МК АКМ и/или микрографта липоаспирата жировой ткани, а также инъекций ОТП. Одновременно выполняли санаию (дебридмент) язвенно–некротического дефекта или некрэктомии (в некоторых случаях остеонекрэктомии) с аппликацией на дно раневого дефекта ФГ, обогащенного тромбоцитами в виде сгустков, и закрытием дефекта искусственным тканевым покрытием. II этап (через 7 – 10 сут.), а при необходимости последующие этапы включали повторное инъекционное введение в ткани перифокально ОТП и закрытие раневого дефекта с помощью кожной пластики. У некоторых больных по показаниям выполняли малую ампутацию НК на уровне стопы.

Хирургическое лечение пациентов группы сравнения включало I этапом – аутотрансплантацию АКМ в ишемизированные мышцы голени и стопы, затем некрэктомии, аллоаутодермопластику, малую ампутацию НК на уровне стопы или, в связи с обострением заболевания и увеличением очагов деструкции тканей, высокую ампутацию НК.

У некоторых пациентов при поражении артерий проксимального сегмента НК одномоментно или этап-

но с применением основных хирургических методов выполняли эндоваскулярное вмешательство или реконструктивно–восстановительные операции, направленные на улучшение проксимального артериального кровотока НК.

Осложнений после общего обезболивания, трепанации подвздошной кости, эксфузии аспирата костного мозга, забора аспирата жировой ткани, периферической крови и последующего введения данных аспиратов и выделенных субстратов не отмечено ни у одного из пациентов.

Данные КТТ и ФР, применяемые в наших исследованиях, направлены на стимуляцию ангиогенеза в ишемизированных тканях и восстановление микроциркуляции. Однако этот многоступенчатый процесс требует определенного времени, поэтому в комплексном лечении пациентов обеих групп применяли препараты ангиотропного воздействия, а именно препараты группы сулодексид. Известно, что одним из важнейших биологических свойств данного препарата является предупреждение повреждения и восстановление уже поврежденного эндотелия сосудов (слоя гликокаликса). Учитывая, что в основе лечения и патогенеза заболеваний периферических артерий, в том числе и при различных системных заболеваниях лежат именно эти процессы, то длительное применение этого препарата потенцирует и пролонгирует терапевтическое действие используемых нами методов КТТ [14].

Результаты

Результаты комплексного хирургического лечения оценивали на основе анализа субъективных клинических изменений, а также данных функциональных и инструментальных исследований. Результаты оценивали в сроки 1 – 3, 12 и 32 – 36 мес.

Основной критерий удовлетворительного результата – сохранение опорной функции конечности и полное заживление ран; неудовлетворительного – ампутация НК. В ранний послеоперационный период у пациентов основной группы 85 раз повторно вводили ОТП в ткани стопы и пальцев НК, в том числе в качестве монометода – у 25 больных; с одномоментной кожной пластикой дефекта тканей – у 50; с ампутацией пальца(ев) стопы – у 4; переднего отдела стопы – у 1 больного. Кроме того, у 3 (10,2%) больных дополнительно после выполнения основного хирургического выполнено рентгеноэндоваскулярное вмешательство: дилатация участка гемодинамически значимого локального стеноза поверхностной бедренной артерии – у 1, дилатация и стентирование участка стеноза подвздошного сегмента – у 2. У одного пациента осуществлено подвздошно–бедренное протезирование. Осложнений, связанных с применением анализируемых хирургических технологий, в ранний послеоперационный период не было. В сроки от 1 до 3 мес. клиническое улучшение в основной группе достигнуто у 20 (68%) пациентов, из них значительное уменьшение интенсивности боли – у 17 (85%), устранение болевого синдрома – у 3 (15%). У 3 (15%) больных отмечено спонтанное заживление небольших трофических

поверхностных язв пальцев стопы. Дистанция ходьбы до появления боли у пациентов основной группы увеличилась в среднем до 200 м. Гемодинамические показатели в динамике от 1 до 3 мес. после применения анализируемых хирургических технологий увеличились на 30% и составили в среднем: ЛПИ – $0,40 \pm 0,04$, РСТГ – (35 ± 5) мм рт. ст. Опорную функцию НК в сроки до 3 мес. удалось сохранить у 97% пациентов основной группы.

Пациентам группы сравнения в целях реваскуляризации ишемизированных тканей НК выполнено аутотрансплантацию АКМ в мышцы голени и стопы только в качестве монометода. В ранний послеоперационный период этапная ампутация пальца(ев) стопы выполнена у 10 пациентов, некрэктомиа тканей стопы – у 5, кожная пластика дефектов покровных тканей стопы – у 5 реципиентов. У 3 больных группы сравнения после операции возникли осложнения: неврит икроножного нерва – 1 больной, умеренный компартмент синдром голени – 2 больных. В сроки от 1 до 3 мес. клиническое улучшение отмечено у 5 (25%) пациентов, из них у 2 (40%) – значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, у 1 (20%) – его полное исчезновение. Дистанция ходьбы до появления боли увеличилась в среднем до 90 м. Гемодинамические показатели у больных группы сравнения в динамике наблюдения незначительно увеличились и составили в среднем: ЛПИ – $0,33 \pm 0,03$, РСДГ не изменился – (25 ± 5) мм рт. ст. Опорная функция НК в сроки до 3 мес. сохранена у 70% пациентов.

В сроки до 12 мес. наблюдения путем телефонного анкетирования и консультирования пациентов в клинике в связи с обострением заболевания и появлением очагов воспаления и некроза в области стопы ампутация НК выполнена в основной группе у 6 (17,6%) больных, в группе сравнения – у 8 (40%). Устранение критической ишемии тканей НК, заживление трофических дефектов и ран в эти сроки отмечено у 82,4% пациентов основной группы и у 60% – группы сравнения.

В сроки 32 – 36 мес. более чем у 45% пациентов обеих групп проведено повторное хирургическое лечение, включавшее применение анализируемых клеточных технологий для продления достигнутого положительного эффекта. В основной группе опорная функция НК в эти сроки сохранена у 75% пациентов, в группе сравнения – у 40%. Пациенты основной группы отмечали сохранение достигнутого удовлетворительного результата в сроки до 36 мес. наблюдения. По данным контрольной рентгеноангиографии артериального русла НК у 9 пациентов основной группы в сроки 10 – 12 мес. после этапного хирургического лечения установлено наличие четко выраженной артериальной сети неоколлатералей в участках введения аспиринов, обогащение сосудистого рисунка дистальных сегментов НК, что обеспечивало достаточный кровоток для полного заживления ран и культи пальцев стопы.

Обсуждение

Результаты лечения больных по поводу язвенно-некротических дефектов при хронической ишемии тканей НК свидетельствовали об эффективности сочетан-

ного применения лейкофракции МК, выделенных из собственного КМ, собственно АКМ и выделенной из периферической крови аутологичной ОТП. МК, входящие в состав выделенной лейкофракции, являются, по сути, прогениторными клетками–предшественниками. Введение таких субстратов в ишемизированные ткани способствует запуску одного из механизмов репарации поврежденной ткани – неоангиогенеза [9], вследствие дифференцировки или слияния вводимых предшественников проангиогенных клеток и паракриной стимуляции собственного ангиогенеза [10, 11].

ОТП содержит тромбоцитарные факторы роста (PRGF), представляющие биологически активные молекулы полипептидного происхождения. Такая плазма безопасна, биосовместима, нет риска заражения, так как ее выделяют из собственной крови больного. Применение концентрированной суспензии тромбоцитов основано на высвобождении из них в результате дегрануляции основных регуляторов репаративных процессов, источников факторов роста, которые привлекают в область повреждения прогениторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность.

Доказана эффективность обогащенной тромбоцитами плазмы для ускорения заживления мягких тканей и эпителизации, стимуляции неоангиогенеза в ишемизированных тканях конечности, а также при пересадке свободного соединительнотканного трансплантата, манипуляциях со слизисто–надкостничным лоскутом и наращивании мягких тканей, что обеспечивает широкий спектр местных и системных лечебных эффектов, улучшающих результаты и сроки лечения [12, 13].

Выводы

1. Методы регенеративной медицины, включающие применение аутологичных аспиринов костного мозга, жировой ткани, факторов роста, а также выделенных из них и подготовленных аутологичных фракций, доступны для внедрения в клиническую практику и являются альтернативой, неизбежной у большинства больных с «критической» стадией ишемии, ампутации НК, что позволило сохранить опорную функцию конечности в сроки до 3 мес. в основной группе – у 97%, в группе сравнения – у 70%; в сроки до 12 мес. – у 82,5 и 60%; в сроки 32 – 36 мес. – соответственно у 75 и 40%.

2. Представленные тактика, алгоритм и методы лечения безопасны, доступны, не требуют дорогостоящего обеспечения. Использование методов перспективно также в сочетании с рентгеноэндоваскулярными методами и реконструктивными операциями на сосудах, а также в лечении ран и язвенно–раневых дефектов другого генеза.

3. Применение данных методов клеточно–тканевой трансплантации и аутологичных факторов роста у больных с язвенно–некротическими осложнениями при ишемии конечности обеспечивает активацию процессов ангиогенеза, репарации и регенерации тканей, что способствует заживлению ран, улучшению клинического течения заболевания и повышает качество жизни.

References

1. Chur NN, Grishin IN, Chur SN. Sovremennyy vzgljad na lechenie troficheskikh jazv nizhnih konechnostej venoznogo geneza. *Novosti hirurgii*. 2008;16(2):139–48. [In Russian].
2. Gavrilenko AV. Kriticheskaja ishemija nizhnih konechnostej: puti spasenija konechnosti. In: XII vsrossijskiy s'ezd serdechno–sodistoy khirurgov. Moskva; 2006. 340. [In Russian].
3. Savelev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. Patogenez i konservativnoe lechenie tiazhelyh stadiy obliterirujushhego ateroskleroza arteriy nizhnih konechnostey. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo (MIA); 2010. 214 p. [In Russian].
4. Gavrilenko AV. Blizhajshie i otdalennye rezultaty ispolzovanija genno–inzhenernyh konstrukcij s proangiogennymi genami v lechenii bolnyh s hronicheskoy ishemiej nizhnih konechnostej. In: XI Ezhegodnaya sessiya achnogo centra serdechno–sodistoy khirurgii im. A. N. Bakuleva s Vserossijskoj konferenciej molodyh uchenyh. NCSSH im. A. N. Bakuleva. – Moskva; 2007, 284 p. [In Russian]
5. Biruykov SA, Alferov JuV, Shvalb PG, Kazakov VV. Ballonnaja angioplastika pri porazhenii distalnogo arterialnogo rusla nizhnih konechnostej. *Angiologija i sodustaya khirurgiya*. 2002;3: pril. [In Russian].
6. Canizo MC, Lozano F, Gonzalez–Porras JR. Peripheral endothelial progenitor cells (CD133+) for therapeutic vasculogenesis in a patient with critical limb ischemia. One year follow up. *Cytotherapy*. 2007;9(1):99–102. doi: 10.1186/s12967–015–0697–4
7. Kim DI, Kim Mi–Jung, Joh Jin–Hyun. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stemcelltransplantationfor Buerger's disease. *Stem Cells*. 2006;24:1194–200. doi: 10.1634/stemcells.2005–0349
8. Dirk H. Walter, Hans Krankenberg, Jörn O. Balzer, Christoph Kalka, Iris Baumgartner, MichaelSchlüter et al. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized–start, placebo–controlled pilot trial (PROVASA) *CircCardiovascInterv*. 2011 Feb 1;4(1):26–37. doi: 10.1161/circinterventions.110.95348.
9. Tateishi–Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone–marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002 Aug 10;360(9331):427–35. doi:10.1016/S0140–6736(02)09670–8.
10. Tirziu D, Simons M. Angiogenesis in the human heart: Gene and cell therapy. *Angiogenesis*. 2005;(8):241–51. doi:10.1007/s10456–005–9011–z.
11. Haider HK. Bone marrow cells for cardiac regeneration and repair: current status and issues. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2006;4:557–68. doi: 10.1586/14779072.4.4.557
12. Delgado JJ., Sanchez E, Baro M, Reyes R, Evora C, Delgado A. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2012 Aug;23(8):1903–12. doi: 10.1007/s10856–012–4661–z.
13. Lacci KM, Dardik A. Platelet–rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010;83(1):1–9. PMC2844688.