



## ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск?

Республика Беларусь

Обзор содержит современные данные о проблемах и перспективах применения методов непрямой реваскуляризации нижней конечности при ее критической ишемии. Использованы международные научно-медицинские базы данных PubMed и Cochrane library. Исследование показало, что критическая ишемия нижних конечностей остается актуальной задачей ангиохирургии, несмотря на широкое внедрение ангиопластики и открытых сосудистых реконструкций. Поскольку сохраняется весомый контингент пациентов, у которых они невыполнимы, представляет интерес дальнейшее совершенствование методик непрямой реваскуляризации. Тяжесть ишемического процесса определяется не только механическим ограничением кровотока по сосуду, но и ангиогенетическим потенциалом окружающих его мягких тканей, в первую очередь мышечной. Поэтому при технической невосстановимости магистрального кровотока остается возможность сохранить конечность за счет создания новых сосудистых сетей в мышечной ткани. Оптимальным вариантом решения этой задачи является операция реваскуляризирующей остеотрепанации костей нижней конечности. Неудовлетворенность ее результативностью была обусловлена медленным развитием ангиогенного эффекта, что при критической ишемии чревато потерей конечности до достижения максимума ангиогенеза. В последние годы в практику стали активно внедряться методы клеточной терапии, которые легко комбинируются с реваскуляризирующей остеотрепанацией и могут существенно ускорить ангиогенез, индуцированный хирургической травмой кости. В этой связи есть основания полагать, что терапевтический потенциал методик непрямой реваскуляризации и в первую очередь реваскуляризирующей остеотрепанации может быть существенно усилен их сочетанием с методиками клеточной терапии, в том числе с применением аспиринов костного мозга.

*Ключевые слова:* ангиогенез, артериогенез, клеточная терапия, критическая ишемия нижних конечностей, заболевания периферических артерий, реваскуляризация

This review was undertaken by a literature search of the International scientific database PubMed and Cochrane library. The review highlights the issues and perspectives of indirect revascularization in the patients with lower limbs critical ischemia. The study revealed that lower limbs critical ischemia remains the actual problem of angioplasty, despite of the widespread introduction of angioplasty and open vascular reconstruction. However, angioplasty and bypass surgery revascularization cannot be performed in some category of patients, so that the further improvement of indirect revascularization techniques has been of great interest to researchers. The severity of the ischemic process is determined not only by the mechanical blood flow restriction but also by the angiogenic potential of the surrounding soft tissues, foremost muscular one. Therefore, in the case of technical irreparability of the main blood flow it remains possible to preserve the limb by creating new vascular networks in the muscular tissue. Revascularizing osteotripanation of the lower limb bones is considered to be the optimal variant to achieve this result. The discontent of clinical outcomes occurred due to the slow development of the angiogenic effect, which in critical ischemia is fraught with loss of a limb until the maximal angiogenesis is reached. In recent years, cell therapy has become a very promising and advanced scientific research topic. So that its methods have been actively introduced into practice; they are easily combined with revascularizing osteotripanation and are able significantly accelerate angiogenesis induced by surgical bone injury. In this regard, there is reason to believe that curative effect increases when revascularising osteotripanation is combined with cell therapy, including the use of bone marrow aspirates.

*Keywords:* angiogenesis, arteriogenesis, cell therapy, critical limb ischemia, peripheral arteries diseases, revascularization

Novosti Khirurgii. 2021 Aug-Sep; Vol 29 (4): 490-503  
Potential and Perspectives of Indirect Revascularization in Treatment of Lower Limbs Critical Ischemia  
S.N. Yaroshkin, S.A. Sushkou, L.A. Fralou

The articles published under CC BY NC-ND license



### Введение

Понятие «критическая ишемия нижних конечностей» (КИНК) было введено в меди-

цинскую практику в 1982 году для обозначения синдрома, характеризующегося болью в конечности в состоянии покоя в сочетании с понижением артериального давления на уровне

лодыжек менее 40 мм рт.ст. или при наличии на стопе очагов некроза при лодыжечном давлении менее 60 мм рт. ст. Поначалу авторы настаивали, чтобы термин относился только к пациентам с хронической артериальной недостаточностью без диабета, поскольку при диабетической стопе присутствуют дополнительные патогенетические факторы (диабетическая нейропатия, нарушения метаболизма и иммунитета), существенно влияющие как на развитие заболевания, так и на результат лечения [1]. Тем не менее, применение термина расширилось и на пациентов с диабетической стопой, что привело к сложностям в оценке эффективности реваскуляризации при КИНК за счет патогенетической неоднородности обследуемых групп [2]. В настоящее время согласно Консенсусу TASC II, под КИНК понимают наличие стойких ишемических болей в покое при лодыжечном давлении менее 50 мм рт.ст., а также наличие участков некроза на стопе при лодыжечном давлении менее 70 мм рт.ст. или при транскутанном парциальном давлении кислорода менее 30 мм рт.ст. [3].

КИНК характеризуется повышенным риском высоких ампутаций конечности и сердечно-сосудистых катастроф, обуславливающих высокую смертность, которая составляет 20% в течение полугода после появления признаков критической ишемии и 50% в течение 5 лет [4]. Кроме того, КИНК связана с высоким риском развития трофических язв, гангренозных поражений стопы, что в сочетании с нагноительными процессами обуславливает 10-40% высоких ампутаций нижней конечности в течение полугода после развития указанных состояний, особенно при отсутствии лечения или его недостаточной эффективности [5].

Основными задачами лечения данной категории пациентов являются: уменьшение смертности, предотвращение высоких ампутаций нижних конечностей, восстановление кровотока по стенозированным артериям и улучшение микроциркуляции, заживление трофических язв, хирургическая обработка участков некроза, лечение гнойных осложнений. Ключевое значение придается реваскуляризации конечности в первую очередь за счет применения методик эндоваскулярной хирургии, а также ангиореконструкций открытого типа [4]. Как известно, эндоваскулярная ангиопластика получила широкое распространение с середины 1990-х годов, однако исследователи отметили уменьшение числа высоких ампутаций за счет использования метода только 20 лет спустя, когда существенно вырос процент вмешательств на сосудах голени [6]. До сих пор дебатруется

вопрос, какой из двух указанных методов является наиболее предпочтительным у пациентов с КИНК. До настоящего времени имеется только одно широкомасштабное доказательное клиническое исследование этого вопроса *Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg (BASIL)*, завершённое в 2005 году [7]. Оказалось, что в послеоперационном периоде показатели сохранения опороспособности стопы, смертности и качества жизни были одинаковыми и у пациентов после ангиопластики, и у перенесших ангиореконструкции открытого типа. Следует отметить, что ангиопластики у пациентов, включенных в исследование, выполнялись преимущественно в одном сосудистом сегменте, и количество операций при дистальных поражениях артерий было относительно небольшим. Среди пациентов, проживших после операции более двух лет, смертность и вероятность высокой ампутации были достоверно меньшими в группе шунтирующих операций по сравнению с ангиопластикой.

При этом следует отметить, что у определенной части пациентов с КИНК имеются протяженные, многоуровневые поражения артериального русла в виде стенозов различной степени и окклюзий, особенно дистального характера, участков кальцификации сосудистой стенки, расстройства гемокоагуляции, а также выраженная сопутствующая патология, наличие которой необходимо учитывать при принятии решения о хирургическом вмешательстве. Как показали N. Fernandez et al. [8], факторами, способствующими неудаче эндоваскулярной ангиопластики артерий голени, являются: наличие сопутствующей почечной патологии, наличие очагов некроза на стопе, требующее хирургической обработки, необходимость вмешательства на малоберцовой артерии. При этом у половины пациентов возникает потребность в повторной ангиопластике в течение года. В различных медицинских учреждениях критерии для выполнения операций прямой реваскуляризации могут значительно различаться. В результате существует контингент пациентов с КИНК, у которых невозможно выполнение реваскуляризации прямыми методами, его объем может достигать до 20% от числа пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей [9]. M. Conte [10] отметил, что энтузиазм, связанный с надеждами на «сверхэффективность» ангиопластики в лечении КИНК, был в основном обусловлен интересом ангиохирургов к использованию новых высоких технологий. Ему на смену пришла здравая оценка преимуществ и недостатков метода, который, к сожалению, у пациентов с

КИНК, особенно при дистальном поражении сосудистого русла, не всегда может продемонстрировать свои потенциальные достоинства. В этой связи не теряет актуальности стремление авторов совершенствовать и методики не прямой реваскуляризации, способные обеспечивать достаточный уровень кровотока и тканевого метаболизма для длительного поддержания состояния компенсации пораженной конечности. Одним из наиболее часто используемых методов не прямой реваскуляризации является реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ) длинных трубчатых костей конечности, которая широко используется как самостоятельно, так и в комплексе с другими способами лечения КИНК.

**Цель.** Оценка перспектив повышения эффективности операций не прямой реваскуляризации при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей.

#### **Физиология и патология ангиогенеза в нижних конечностях**

Несмотря на значительный объем экспериментальных исследований, выполненных в последние десятилетия в данной области, полученные положительные и многообещающие результаты практически не воспроизводятся в клинических условиях. Преимущественно это объясняют низким качеством моделей, на которых исследуется патогенез критической ишемии. Основная трудность в получении необходимой реалистичности модели состоит в наличии у человека прямохождения, которое практически невозможно воспроизвести в эксперименте, поскольку именно оно является главным фактором, определяющим как гидродинамику кровотока в нижней конечности, так и реакцию различных отделов сосудистого русла на ее изменения. С другой стороны, как утверждают М.А. Ziegler et al. из университета штата Индиана (США), могут иметь значение господствующие до сих пор ошибочные теоретические представления о механизмах адаптации сосудистого русла к нарушениям кровотока [11].

Согласно общепринятым представлениям, степень стенозирования питающей артерии должна соответствовать выраженности клинических проявлений ишемии, характера ее прогрессирования, риска развития КИНК и потери конечности [12]. Однако существуют исследования, которые устанавливают либо слабую корреляцию между указанными параметрами, либо демонстрируют вообще ее отсутствие [13, 14]. Это позволяет предполагать, что тяжесть

состояния пациента с ишемическим поражением артерий нижней конечности определяется не только и, может быть, не столько механической обструкцией сосуда, сколько целым комплексом факторов, таких как выраженность эндотелиальной дисфункции, метаболические расстройства сосудистой мускулатуры, состояние иммунитета, расстройства ангиогенеза и развитие воспалительной реакции [15]. Соответственно, влияние на каждый из этих факторов может быть использовано для повышения эффективности лечения пациентов с КИНК. Наибольший интерес в этом плане представляет ангиогенез и активация коллатерального кровообращения.

Основная функция сосудистого русла – обеспечение соответствия между перфузией ткани и потребностями ее метаболизма. Это достигается за счет реакций на метаболиты, действия миогенных и поток-зависимых рефлексов сосудистой системы, а также ее структурного ремоделинга, касающегося числа и размера новых сосудов, образующихся в ходе биологического ангиогенеза. Клинические наблюдения показали, что сосудистая система человека имеет все необходимые ресурсы для выполнения своей основной задачи даже в случае выключения больших питающих артерий путем их хирургической перевязки. Это было установлено основоположниками европейской хирургии (Джон Хантер, Пьер-Жозеф Дезо) еще во второй половине 18-го столетия после выполнения проксимальных перевязок бедренной артерии по поводу аневризм *a. poplitea* [16]. В большинстве случаев у пациентов, переносивших подобные вмешательства, не было отмечено ни трофических язв, ни участков некрозов, которые обычно имеют место при гораздо менее выраженных атеросклеротических нарушениях кровотока в нижних конечностях.

В 1910 году один из отцов современной сосудистой хирургии Рудольф Матас в обращении к членам American Surgical Association впервые поставил вопрос о необходимости изучения и практического использования коллатерального кровотока при лечении хронических заболеваний артерий, сопровождающихся их стенозированием [17]. Потенциал роста коллатералей стенозированных артерий нижних конечностей индивидуален, поскольку определяется генетически и может быть достаточно высоким. В определенной мере он зависит от уровня поражения артерии и длины окклюзии: чем больше длина окклюзии, тем меньше возможности компенсации через активизацию коллатералей. И практический опыт, и литературные данные убеждают в том, что существуют пациенты с

обширными многоуровневыми поражениями артерий и полным отсутствием пульса на сосудах нижней конечности, жалобы которых ограничиваются только перемежающейся хромотой и в дальнейшем не прогрессируют [11]. Известный американский кардиохирург М.Е. DeBakey сообщал о своих наблюдениях пациентов с практически полными атеросклеротическими стенозами терминальных отделов аорты и подвздошных артерий, у которых единственным симптомом была перемежающаяся хромота без тенденции к прогрессированию [18].

Вопрос, как именно образуются артериальные коллатерали, до сих пор остается дискуссионным: либо они образуются *de novo*, либо они предсуществуют в готовом виде и открываются в ответ на повышение давления, когда артерия окклюдирована [19]. Немногочисленные клинические исследования подтверждают тезис о том, что при острой окклюзии больших артерий (таких как, например, бедренная) включаются в кровоток до того не участвующие в циркуляции мелкие артерии. Так, J. Sheperd показал при помощи плетизмографии, что сразу после выполненной острой феморальной окклюзии кровотока в тканях голени падает до 15% от исходного, но затем через несколько минут существенно возрастает [20]. Раскрытие предсуществующих коллатералей после острых артериальных окклюзий подтверждено и методом ангиографии [11].

При медленном (хроническом) развитии артериального стеноза динамика включения в кровоток предсуществующих коллатералей выглядит иначе. Клинические исследования этой темы в доступной литературе отсутствуют. Экспериментальные исследования показывают, что при хронической ишемизации конечности эффект раскрытия предсуществующих коллатералей отсутствует [21]. Даже терапевтическое назначение VEGF, как установлено авторами, которое удваивает плотность капилляров, не оказывает влияния на образование коллатеральной сосудистой сети. Хотя исходная плотность капилляров является важным показателем, характеризующим чувствительность тканей конечности к развивающейся ишемии, и, чем она меньше, тем быстрее прогрессирует клиническая картина артериальной недостаточности [22].

В целом гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляции, обусловленные ослаблением физиологического ангиогенеза, являются неотъемлемой составной частью синдрома КИНК. Было бы логично ожидать, что усиление ангиогенеза, достигаемое терапевтическими средствами, могло бы стать средством повы-

шения эффективности лечения артериальной недостаточности нижних конечностей. Однако попытки применить проангиогенную терапию у данной категории пациентов на основе цитокинов и факторов роста показали отсутствие достоверного лечебного эффекта как в плане увеличения дистанции безболевого ходьбы, так и улучшения заживляемости ран [23]. Полученные экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что добиться клинически значимого улучшения ангиогенеза у пациентов с КИНК применением средств, активирующих его отдельные звенья, по-видимому, маловероятно.

В первую очередь от длительной ишемии конечности страдает мышечная ткань, а нарушение метаболизма мышц и их микроструктурные изменения ведут к усилению повреждающего эффекта ишемизации. Доказано, что основную роль в развитии мышечных нарушений играют митохондриальная дисфункция, ведущая к нарушению утилизации кислорода, и нарушение биогенеза митохондрий. Нарушения утилизация кислорода через падение активности оксида азота ведут к дисфункции эндотелия, а нарушения митохондриального биогенеза – к угнетению сосудистого роста [24]. Подтверждена прямая корреляция между степенью поражения миофибрилл и риском выхода на КИНК, поэтому мышцы конечности с их развитой сосудистой сетью являются местом приложения терапевтических средств, направленных на компенсацию развивающейся ишемии. Мышца как орган обладает способностью к быстрой деградации, что часто наблюдается при обездвиживании у пациентов после травм. Поэтому миопатия, развивающаяся параллельно с нарушением кровотока, является мощным фактором повышения чувствительности тканей к ишемическому повреждению.

Возможность получения эффекта стимуляции кровотока в конечности через воздействие на мышцы доказана использованием дозированной мышечной нагрузки на тред-миле для лечения пациентов с перемежающейся хромотой [25]. Механическая активация мышц голени проявляется клинически значимым уменьшением болей в конечности, увеличением дистанции безболевого ходьбы, а также увеличением показателей качества жизни. Вопрос о том, является ли ослабление клинической симптоматики результатом усиления кровотока в конечности остается открытым. Исследования, проведенные *in vivo*, подтверждают связь между усилением мышечной активности и улучшением кровотока как за счет сосудистого роста, так и за счет активации предсуществу-

ющих коллатералей [26]. Однако результаты клинических исследований не всегда демонстрируют усиление кровотока при уменьшении симптоматики артериальной недостаточности, хотя имеются работы, где эта связь достоверно подтверждена [27]. При этом следует отметить, что часто вывод об отсутствии связи между мышечной активностью и усилением кровотока делается на основе анализа таких показателей, как лодыжечно-плечевой индекс, который не характеризует динамику коллатерального кровотока и ангиогенез на уровне микроциркуляторного русла.

Другим доказательством того, что мышечная ткань конечности представляет собой терапевтически полезную мишень для воздействия на кровоток, являются работы по использованию ишемической тренировки нижней конечности путем интермиттирующей пневмокомпрессии. Авторы показали, что метод обеспечивает возможность перевода пациента с 4 на 3 стадию артериальной недостаточности по Фонтейну. В порядке подготовки к планируемым реваскуляризационным процедурам пациенты с КИНК получали 90-дневный курс пневмокомпрессии конечности, что привело к отсутствию необходимости в реваскуляризации, при этом имевшиеся трофические язвы самостоятельно зажили, отпала необходимость в обезболивающих препаратах по поводу болей в покое [28].

Как правило, ангиохирурги заинтересованы в максимально возможном восстановлении кровотока по сосуду, что, несомненно, имеет принципиальное значение при лечении пациентов с КИНК. Однако в тех случаях, когда это технически недостижимо, а также в тех ситуациях, когда предшествующая прямая реваскуляризация оказалась неэффективной, существует возможность сохранить конечность на какое-то время за счет создания новых сосудистых сетей в мышечной ткани.

#### **Возможности усиления ангиогенеза в мягких тканях конечности путем воздействия на кость**

Терапевтический ангиогенез, основанный на использовании различных физиологических факторов, стимулирующих рост сосудов, показал свою недостаточную эффективность. Медикаментозная терапия, в том числе и с применением высокотехнологичных и дорогостоящих лекарственных средств, не обеспечивает насыщения сосудистой сетью мягких тканей конечности, испытывающей дефицит артериального кровоснабжения.

В клинической практике на территории постсоветского пространства наиболее частой операцией непрямой реваскуляризации нижних конечностей является поясничная симпатэктомия, которая обладает клинически значимым эффектом преимущественно на ранних стадиях хронической артериальной недостаточности (не выше второй по классификации Фонтейна-Покровского) [29]. В условиях развития КИНК мнения об эффективности поясничной симпатэктомии существенно различаются. Одни авторы указывают на неудовлетворительные результаты вмешательства [30], другие отмечают, что эффективность операции может достигать 50% [31]. Авторы Кокрейновского обзора 2016 года, пытавшиеся установить эффективность поясничной симпатэктомии у пациентов с КИНК, сделали вывод, что решение указанной задачи не представляется возможным из-за того, что все представленные в специальной литературе исследования этой темы не соответствуют современным требованиям доказательности [32].

Вместе с тем существует перспективная возможность решения проблемы ишемии нижней конечности при невозможности выполнения прямой реваскуляризации через активацию репаративных процессов в костной ткани или индукцию механического напряжения в трубчатых костях. Большой массив актуальной информации по этому вопросу получен за последние тридцать лет сотрудниками Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия им. академика Г.А. Илизарова».

При экспериментальном удлинении конечности с помощью автоматизированного дистракционного аппарата установлено значимое усиление кровотока не только в кости, но и в окружающих ее мягких тканях. Так, на 5-й день после операции отмечается падение кровотока в икроножной мышце на 18% от исходного уровня, затем, до конца периода дистракции, кровоток составляет 72% дооперационного уровня. Зато через месяц после окончания дистракции кровотоков в икроножной мышце превышал дооперационное значение на 42% [33].

Исследования подобного типа проводились и в клинических условиях. В.А. Щуров с соавт. наблюдали за динамикой кровотока при удлинении костей колени по методике Г.А. Илизарова [34]. Было установлено, что по мере увеличения длины голени скорость кровотока растет не только в костном регенерате, но и в окружающих его мягких тканях. В то же время оказалось, что излишне быстрое удлинение кости может вызвать ишемические расстройства в оперируемой конечности, поскольку кровоток

в мягких тканях не обеспечивает растущих метаболических потребностей конечности. Т.е. диапазон изменений кровотока мягких тканей, получаемый путем хирургического воздействия на кость, ограничен индивидуальными резервами организма.

Ю.А. Корабельников с соавт. сообщили об использовании повторных туннелизаций метафизов и диафизов длинных трубчатых костей нижних конечностей при помощи спицы диаметром 1,8-2,0 мм [35]. Производилось 6-8 туннелей в мягких тканях и костях на уровне поражения основных питающих артерий и выше, а через 10-12 дней процедура повторялась. По результатам исследований после повторных туннелизаций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом наблюдалось улучшение кровообращения и тканевого обмена в нижней конечности. Отмечалось увеличение лодыжечно-плечевого индекса и чрескожного напряжения кислорода, что сопровождалось увеличением дистанции безболевого ходьбы на 84%.

Ю.М. Ишенин идею туннелирования распространил не только на мягкие ткани конечности, но и на отдельные внутренние органы, полагая, что механическое создание канала в любой ткани ведет к активации ангиогенеза в ней [36].

Наиболее эффективное воздействие на кровоток в мягких тканях нижней конечности оказывает РОТ длинных трубчатых костей, разработанная Ф.Н. Зусмановичем в 1980-х годах [37]. Оперативное вмешательство предполагает нанесение нескольких остеоперфораций диафизов и метафизов бедренной и большеберцовой кости диаметром 5-6 мм. Б.С. Суковатых с соавт. [9], подводя итог более чем тридцатилетнего использования РОТ в клинической практике, отмечают, что основная причина, из-за которой операция не получила широкого распространения в мире, состоит в отсроченности терапевтического эффекта на несколько месяцев. Подобная ситуация у пациентов с критической ишемией, особенно при ее быстром прогрессировании, не всегда приемлема. В отличие от терапии ангиогенными факторами, которые воздействуют преимущественно на одно или несколько звеньев ангиогенеза, РОТ обеспечивает интегральное воздействие на процесс генерации новых сосудов не только в костной, но и в мягких тканях, в первую очередь в мышцах, защищая их от неизбежной дегенерации, обусловленной ишемией.

Как показали исследования, проведенные на кафедре госпитальной хирургии Витебского государственного медицинского университета,

эффективность РОТ, оцениваемая по количеству высоких ампутаций в соответствующих группах пациентов за три года послеоперационного наблюдения, может быть сравнима с эффективностью методов прямой реваскуляризации [38]. Это возможно при жестком отборе пациентов на РОТ, при котором учитывается уровень лактата и величина парциального давления кислорода в венозной крови, полученной из пораженной ишемическим процессом конечности.

После выполнения РОТ в участках мышц, прилежащих к месту наложения перфорационного отверстия в кости, регистрируется перестройка и уплотнение капиллярной сети. В более отдаленных участках перфузия увеличивается за счет понижения гидродинамического сопротивления кровеносных сосудов, обусловленного их дилатацией. РОТ легко комбинируется с туннелированием мягких тканей голени, позволяя как увеличивать плотность капиллярного русла, так и обеспечить пространственную ориентировку капилляров для наиболее эффективной тканевой перфузии и интенсификации лимфооттока. Кроме того, относительно несложная методика выполнения РОТ позволяет периодически повторять операцию у одного и того же пациента, увеличивая длительность периода компенсации кровообращения в тканях конечности [39].

Положительное влияние остеоперфораций длинных трубчатых костей конечности, создающих очаги длительного остеогенеза, на ее васкуляризацию подтверждено применением эмиссионной фотонной компьютерной томографии и скинтиграфии. Так, мышечный кровоток в стопе здорового человека регистрировался на уровне  $5,2 \pm 0,6$  мл/мин, в то же время при выполнении нагрузки кровоток превышал исходный в 6 раз. При 2-3 стадии ишемии конечности кровоток падал до 62% по отношению к указанному показателю здоровых лиц, а его постнагрузочное увеличение составляло 4,5 раза. При этом через 3 месяца после РОТ кровоток в мышцах стопы в покое у пациентов со 2-3 степенью ишемии увеличился в 6 раз по сравнению с дооперационным уровнем, а при 3-4 степени ишемии — в 5 раз. Через 6 месяцев после операции полученный результат не изменился, однако через год после вмешательства появились тенденции уменьшения кровотока в оперированной конечности. Через 2 года после операции и при 2-3 стадиях, и при 3-4 стадиях ишемии результат не отличался от дооперационного уровня [40]. Авторы полагали, что положительный результат стимулирования периферического кровообращения, наблюдающийся

после РОТ, обусловлен не только улучшением микроциркуляции и ростом коллатералей, но и индукцией существенных биохимических сдвигов, имевших место как в кости, так и в мягких тканях конечности.

РОТ может легко комбинироваться с другими методами реваскуляризации конечности, как прямой, так и не прямой. Русин В.И. и соавторы (2017) сообщили о результатах комбинации РОТ большеберцовой кости с дистальным шунтированием артерий ниже коленного сустава, а также комбинации РОТ с профундопластикой [41]. По результатам пятилетнего послеоперационного наблюдения установлено, что сочетание шунтирования берцовых артерий с РОТ большеберцовой кости обеспечивает большую эффективность реваскуляризации и сохраняет большее количество конечностей.

Таким образом, из числа существующих методов не прямой реваскуляризации в условиях КИНК наиболее перспективным вариантом является РОТ длинных трубчатых костей конечности. Достоинствами метода являются относительная простота и доступность выполнения процедуры, наличие длительного, стойкого эффекта стимуляции коллатерального кровотока и тканевой перфузии, возможность неоднократного повторного применения для получения длительного эффекта, легкая сочетаемость с другими методиками реваскуляризации. Наибольший интерес в этом плане представляет ее сочетание с методами клеточной терапии КИНК.

#### **Клеточные технологии в лечении критической ишемии нижних конечностей**

Т. Asahara с соавт. впервые продемонстрировали, что гематопоэтические стволовые клетки костного мозга способны у взрослых людей превращаться в эндотелий и участвовать в ангиогенезе [42]. Не менее значимыми для ангиогенеза являются и мезенхимальные стволовые клетки, которые секретируют большое количество факторов с ангиогенными, иммуномодуляторными и противовоспалительными свойствами [43]. Помимо того, что они при определенных обстоятельствах тоже могут превращаться в эндотелий, у них существуют еще как минимум два доказанных механизма участия в ангиогенезе: паракринная стимуляция местных предшественников эндотелиоцитов и превращение в перициты, обеспечивающие формирование сосудистого ложа для будущих капилляров [44]. Учитывая относительно несложную методику получения, стволовые клетки костного мозга являются наиболее изучен-

ным инструментом для индукции ангиогенеза не только в эксперименте, но и в клинических условиях.

В XXI веке аутоотрансплантация клеток костного мозга стала все чаще применяться для коррекции ишемических расстройств в различных органах и в первую очередь для лечения пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, а также при КИНК [45].

Е. Tateishi-Yuyama et al. одни из первых изучили возможности использования аспирата стволовых клеток костного мозга для лечения пациентов с КИНК, не являющихся кандидатами на операции прямой реваскуляризации [46]. Аспират перед введением не подвергался специальной обработке. Авторы установили небольшое, но достоверное увеличение лодыжечно-плечевого индекса (+0,1), но при этом обнаружили существенное увеличение транскутанного парциального давления кислорода в тканях нижней конечности (+12 мм рт.ст.) по сравнению с нелечеными пациентами и повышение указанного показателя на 16,6 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем. В основной группе у 16 пациентов из 20 полностью исчезли боли в покое, притом что в контрольной группе этот эффект наблюдался только у 3 пациентов из 20. Исчезновение болей было обусловлено активным ростом артериальных коллатералей, что подтверждено результатами магнитно-резонансной ангиографии. Исследователи полагают, что имплантация стволовых клеток практически не влияет на состояние крупных артерий, обильный рост мелких коллатералей в дистальном направлении по отношению к имеющимся стенозам или окклюзиям обеспечивает достаточный уровень оксигенации тканей без существенного увеличения давления в питающих артериях.

Д. Lu et al. проанализировали результаты лечения трех групп пациентов с КИНК. Первую группу лечили фракцией гемопоэтических клеток костного мозга, вторую — мезенхимальными стволовыми клетками, третья группа получала плацебо [47]. Обе фракции клеток костного мозга продемонстрировали хороший клинический эффект, при этом лучшие результаты были получены у пациентов, получавших мезенхимальные стволовые клетки. У всех пациентов сохранены конечности, отмечалось 100% заживление трофических язв. Преимущества использования мезенхимальных стволовых клеток авторы объясняют большей способностью этой фракции усиливать продукцию ангиогенных факторов. По результатам проведенных исследований можно предполагать, что случаи, когда использование аспириатов костного мозга для

лечения пациентов с КИНК показывает недостаточную эффективность, могут быть объяснены низким содержанием в аспирате фракции мезенхимальных стволовых клеток.

До настоящего времени существует только одно многоцентровое исследование (RESTORE-CLI), в котором оценена эффективность лечения КИНК клеточными продуктами, полученными из аспиринов костного мозга, проведенное в 18 клинических центрах в различных регионах США [48]. Несмотря на то, что его результаты оказались неубедительными, хотя и отмечалось некоторое улучшение состояния конечности, использование клеток костного мозга продолжает оставаться актуальным направлением в лечении КИНК. Метаанализ 2015 года, построенный на основе десяти больших рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, не установил каких-либо преимуществ клеточной терапии по сравнению с контролем [49]. Учитывались наиболее актуальные показатели: частота высоких ампутаций, смертность, продолжительность жизни с сохраненной конечностью и заживление трофических язв. В ходе анализа результатов пришли к выводу, что выявить факторы, влияющие на эффективность метода, не представляется возможным из-за гетерогенности включенных исследований и низкого качества их дизайна.

Данные, полученные в результате клинического применения клеточной терапии, часто демонстрируют отсутствие значимой связи между результатами лечения и степенью увеличения кровотока в конечности. Уменьшение патологических проявлений не всегда сочетается с улучшением проходимости артерий. Даже такие чувствительные методы регистрации кровотока, как магнитно-резонансная ангиография не диагностируют изменений артериального притока после имплантации стволовых клеток. Подобные результаты приводят к выводу, что эффект метода реализуется в первую очередь на уровне микроциркуляции [50].

Б.С. Суковатых и соавторы сравнили эффективность лечения КИНК при помощи РОТ, поясничной симпатэктомии и предложенной ими оригинальной методики с использованием аспиринов костного мозга [9]. Авторская методика состояла из нескольких этапов. На первом этапе под ультразвуковым контролем зоны дефицита коллатерального кровообращения по ходу бедренной и подколенной артерии. Затем после выполнения спинальной анестезии выполнялась внутрикостная пункция медиального мыщелка бедра при помощи специальной иглы. Аспирировалось две порции костного мозга

по 20 мл каждая. После чего в заранее определенные зоны, где отмечалась недостаточная функция коллатералей в области средней и нижней трети бедра, внутримышечно в 10 точек, расположенных по наружной и внутренней поверхности бедра, вводили по 2 мл аспиринов костного мозга. Согласно полученным результатам оказалось, что эффективность ауотрансплантации клеток костного мозга превышала эффективность РОТ на 33,3%, эффективность поясничной симпатэктомии — на 51,5% через год после проведенного лечения.

Несмотря на значительное количество исследований эффективности использования стволовых клеток костного мозга при лечении КИНК, до сих пор нет широкомасштабных многоцентровых клинических испытаний метода с соблюдением необходимых принципов доказательности. Это затрудняет адекватную оценку метода и требует дальнейшего изучения, в то же время сама идея представляется перспективной при лечении пациентов, которым не показана прямая реваскуляризация. По мнению экспертов, три главных вопроса требуют своего решения для обеспечения дальнейшего развития метода [51]. Во-первых, подавляющее большинство исследований не отмечает клинически значимых побочных эффектов клеточной терапии, поскольку для их выявления, описания и анализа нужны очень длительные сроки наблюдения за пациентами, в первую очередь, с точки зрения туморогенеза. Во-вторых, весьма важным является вопрос, надо ли ограничивать применение стволовых клеток только случаями КИНК. Можно ли использовать методику на более ранних стадиях артериальной недостаточности с еще более высокой эффективностью и производить тем самым предупреждение КИНК? В-третьих, каковы возможности предимплантационной обработки стволовых клеток для усиления их ангиогенных свойств. В этом плане представляет интерес возможность индивидуализировать терапию для отдельных групп пациентов, имеющих схожие цитокиновые профили, а в перспективе перейти к персонализированной медицине.

### Заключение

Несмотря на то, что методики прямой реваскуляризации остаются золотым стандартом лечения пациентов с КИНК и являются областью интенсивного технологического развития, существует значительный контингент пациентов с артериальной недостаточностью нижних конечностей, у которых они не могут быть выполнены по причине распространен-

ности окклюзионно-стенотических поражений, несостоятельности путей оттока или наличия тяжелой сопутствующей патологии. РОТ длинных трубчатых костей нижней конечности, будучи относительно несложной и доступной операцией, продолжает использоваться и как самостоятельный способ непрямой реваскуляризации, и в сочетании с поясничной симпатэктомией. Не оказывая существенного влияния на показатели магистрального кровотока, РОТ обеспечивает активизацию роста коллатералей в мягких тканях конечности на всех уровнях костной травмы. С другой стороны, нанесение множественных остеоперфораций стимулирует ангиогенез и существенно усиливает перфузию мягких тканей. Развитие технологий клеточной терапии и ее широкое использование в клинической практике дало новый инструмент для повышения эффективности РОТ. Обе указанные методики обладают сходным механизмом действия, ориентированным в первую очередь на улучшение работы микроциркуляторного русла. Это подтверждается в обоих случаях тем, что улучшение состояния конечности, наблюдаемое после курса проведенного лечения, слабо коррелирует с изменениями магистрального кровотока. По-видимому, существует группа пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, в том числе и КИНК, у которых имеющийся функциональный резерв микроциркуляции дает возможность обеспечивать достаточный уровень тканевой перфузии при имеющемся магистральном кровотоке. В настоящее время терапевтический потенциал методик непрямой реваскуляризации, усиленных сочетанным применением стволовых клеток костного мозга, полностью не раскрыт. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, которые позволят определить группу пациентов с КИНК, не являющихся кандидатами на прямую реваскуляризацию, у которых подобное сочетание будет наиболее эффективным.

#### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Витебского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения авторы не получали.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bell P, Charlesworth D, DePalma R, Eastcott H, Eklöf B, Jamieson C, et al. The definition of critical ischemia of a limb Working Party of the International Vascular Symposium. *Br J Surg*. 1982 Dec;69(Is Suppl 6):S2. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800691303>
2. Mills Sr J, Conte M, Armstrong D, Pomposelli F, Schanzer A, Sidawy A, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):220-34. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.003
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45(Suppl S):S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
4. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Apr 26;14:63-74. doi: 10.2147/VHRM.S125065. eCollection 2018.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1642-51.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
6. Dosluoglu HH, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Long-term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular-first approach by vascular surgeons. *J Vasc Surg*. 2012 Aug;56(2):361-71. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.054
7. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1925-34. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5
8. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, Chaer RA. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):834-42. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.070
9. Суковатых БС, Орлова АЮ, Суковатых МБ, Болломатов НВ. Гемодинамическая и клиническая эффективность трансплантации клеток аутологичного костного мозга при лечении критической ишемии нижних конечностей. *Вестн Нац Мед-Хирург Центра им НИ Пирогова*. 2019;14(4):27-31. doi: 10.25881/ВРNMSC.2020.39.53.005
10. Conte MS. Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013 Feb;57(2 Suppl):8S-13S. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.114
11. Ziegler MA, Distasi MR, Bills RG, Miller SJ, Alloosh M, Murphy MP, Akingba AG, Sturek M, Dalsing MC, Unthank JL. Marvels, mysteries, and misconceptions of vascular compensation to peripheral artery occlusion. *Microcirculation*. 2010 Jan;17(1):3-20. doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00008.x
12. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function

- and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med.* 2002 Jun 18;136(12):873-83. doi: 10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00008
13. Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH, Hagspiel KD, Wang H, Berr SS, Harthun NL, Weltman A, Dimaria JM, West AM, Kramer CM. Multifactorial determinants of functional capacity in peripheral arterial disease: uncoupling of calf muscle perfusion and metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 11;54(7):628-35. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.080
14. Szuba A, Oka RK, Harada R, Cooke JP. Limb hemodynamics are not predictive of functional capacity in patients with PAD. *Vasc Med.* 2006 Nov;11(3):155-63. doi: 10.1177/1358863x06074828
15. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circ J.* 2017 Feb 24;81(3):281-89. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1286
16. Galland RB. Popliteal aneurysms: from John Hunter to the 21st century. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007 Jul;89(5):466-71. doi: 10.1308/003588407X183472
17. Matas R. Testing the Efficiency of the collateral circulation as a preliminary to the occlusion of the great surgical arteries. *Ann Surg.* 1911 Jan;53(1):1-43. doi: 10.1097/00000658-191101000-00001
18. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg.* 1985 Feb; 201(2):115-131. doi: 10.1097/00000658-198502000-00001
19. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? *Circulation.* 2005 Mar 29;111(12):1556-66. doi: 10.1161/01.CIR.0000159345.00591.8F
20. Shepherd JT. The blood flow through the calf of the leg during acute occlusion of the femoral artery and vein. *Circulation.* 1952 Aug;6(2):281-85. doi: 10.1161/01.cir.6.2.281
21. Hershey JC, Baskin EP, Corcoran HA, Bett A, Dougherty NM, Gilberto DB, Mao X, Thomas KA, Cook JJ. Vascular endothelial growth factor stimulates angiogenesis without improving collateral blood flow following hindlimb ischemia in rabbits. *Heart Vessels.* 2003 Jul;18(3):142-49. doi: 10.1007/s00380-003-0694-z
22. Robbins JL, Jones WS, Duscha BD, Allen JD, Kraus WE, Regensteiner JG, Hiatt WR, Annex BH. Relationship between leg muscle capillary density and peak hyperemic blood flow with endurance capacity in peripheral artery disease. *J Appl Physiol (1985).* 2011 Jul;111(1):81-86. doi: 10.1152/jappphysiol.00141.2011
23. Cooke JP, Losordo DW. Modulating the vascular response to limb ischemia: angiogenic and cell therapies. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1561-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303565
24. Weiss DJ, Casale GP, Koutakis P, Nella AA, Swanson SA, Zhu Z, Miserlis D, Johanning JM, Pipinos II. Oxidative damage and myofiber degeneration in the gastrocnemius of patients with peripheral arterial disease. *J Transl Med.* 2013 Sep 25;11:230. doi: 10.1186/1479-5876-11-230
25. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher L, Fowkes F, Hamburg N, Kinley S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin J, Patel R, Regensteiner J, Schanzer A, Shishehbor M, Stewart K, Treat-Jacobson D, Walsh M. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017 Mar 21;135(12):e726-e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471
26. Yang HT, Ren J, Laughlin MH, Terjung RL. Prior exercise training produces NO-dependent increases in collateral blood flow after acute arterial occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Jan;282(1):H301-10. doi: 10.1152/ajpheart.00160.2001
27. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, Goldberg AP. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jun;49(6):755-62. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49152.x
28. Zaki M, Elsharif M, Tawfik W, El Sharkawy M, Hynes N, Sultan S. The Role of Sequential Pneumatic Compression in Limb Salvage in Non-reconstructable Critical Limb Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Apr;51(4):565-71. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.12.025
29. Sen I, Agarwal S, Tharyan P, Forster R. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 16;4(4):CD009366. doi: 10.1002/14651858.CD009366.pub2
30. Zechlinski JJ, Hieb RA. Lumbar Sympathetic Neurolysis: How to and When to Use? *Tech Vasc Interv Radiol.* 2016 Jun;19(2):163-68. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.008
31. Кохан ЕП, Пинчук ОВ. Размышления о поясничной симпатэктоми. Годы и практика. К 90-летию применения метода в России *Ангиология и Сосудистая Хирургия* [Электронный ресурс]. 2017 [дата обращения: 2020 Дек 20];23(2):186-90. <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2017/2/24.htm>
32. Karanth VKL, Karanth TK, Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec;2016(12):CD011519. Published online 2016 Dec 13. doi: 10.1002/14651858.CD011519.pub2
33. Шевцов ВИ, Гордиевских НИ, Ерофеев СА. Состояние кровообращения конечности в условиях автоматической дистракции. *Гений Ортопедии* [Электронный ресурс]. 2000 [дата обращения: 2020 Дек 20];(1):11-15. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/1797/1774>
34. Щуров ВА, Попков АВ, Аранович АМ. Полярографический контроль состояния регионарного кровообращения при оперативном удлинении голени. *Гений Ортопедии.* 2015;(4):76-79. doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-76-79
35. Корабельников ЮА, Щурова ЕН, Речкин МЮ. Исследование динамики чрескожного напряжения кислорода и углекислого газа при применении повторных туннелизаций у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей *Гений Ортопедии* [Электронный ресурс]. 2011 [дата обращения: 2020 Дек 20];(3):112-16. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/558/536>
36. Ишенин ЮМ. Доктрина механического туннелирования. *Вестн Соверм Клин Медицины* [Электронный ресурс]. 2010 [дата обращения: 2020 Дек 20];3(2):51-54. [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2010/Issue\\_2/VSKM\\_2010\\_N\\_2\\_p51-54.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2010/Issue_2/VSKM_2010_N_2_p51-54.pdf)
37. Зусманович ФН. Новый метод активизации коллатерального кровообращения – реваскуляри-

- зирующая остеотрепанация. *Вестн. хирургии им ИИ Грекова*. 1991;146(5-6):114-15.
38. Ерошкин СН, Сачек МГ. Возможности использования показателей кислотно-щелочного состояния венозной крови нижней конечности для прогнозирования эффективности реваскуляризирующей остеотрепанации у пациентов с синдромом диабетической стопы *Вестн Эксперим и Клини Хирургии* [Электронный ресурс]. 2013 [дата обращения: 2020 Дек 20];VI(3):292-98. <https://vestnik-surgery.com/index.php/journal/article/view/93/65:292-98>
39. Ларионов АА, Шурова ЕН, Речкин МЮ. Возможности метода повторных остеоперфораций для улучшения кровообращения в конечностях при хронической ишемии. *Гений Ортопедии* [Электронный ресурс]. 2000 [дата обращения: 2020 Дек 20];(4):32-35. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/1727/>
40. Свешников АА, Ларионов АА, Бунов ВС, Смотров ЛА, Ларионова ТА, Речкин МЮ. Состояние кровообращения в нижних конечностях при стимуляции кровоснабжения у больных облитерирующим энтеритом и атеросклерозом *Гений Ортопедии* [Электронный ресурс]. 2000 [дата обращения: 2020 Дек 20];(2):68-73. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/1783>
41. Русин ВИ, Корсак ВВ, Болдичар ПА, Русин ВВ, Пекарь МИ, Горленко ФВ, Машура ВВ, Лангазо ОВ. Отдаленные результаты хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей после одномоментной прямой и непрямой реваскуляризации. *Новости Хирургии*. 2017;25(2):131-39. doi: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.2.131>
42. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):964-67. doi: 10.1126/science.275.5302.964
43. Urbán VS, Kiss J, Kovács J, Gycza E, Vas V, Monostori E, Uher F. Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. *Stem Cells*. 2008 Jan;26(1):244-53. doi: 10.1634/stemcells.2007-0267
44. Oswald J, Boxberger S, Jørgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhüder M, Werner C. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells*. 2004;22(3):377-84. doi: 10.1634/stemcells.22-3-377
45. Булгин ДВ, Андреева ОВ. Терапевтический ангиогенез с использованием факторов роста и клеток костного мозга: биологические основы и перспективы клинического применения. *Вестн Трансплантологии и Искусств Органов*. 2015;17(3):89-111. doi: 10.158-25/1995-1191-2015-3-89-111
46. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Aug 10;360(9331):427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09670-8
47. 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. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.010
48. Powell RJ, Marston WA, Berceli SA, Guzman R, Henry TD, Longcore AT, Stern TP, Watling S, Bartel RL. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther*. 2012 Jun;20(6):1280-6. doi: 10.1038/mt.2012.52
49. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Dec;50(6):775-83. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.08.018
50. Орехов ПЮ, Коноплянников МА, Баклаушев ВП, Кальсин ВА, Аверьянов АВ, Коноплянников АГ, Хабазов РИ, Троицкий АВ. Стволовые клетки костного мозга в лечении критической ишемии нижних конечностей: биологические аспекты и клиническое применение. *Гены и Клетки*. 2018;XIII(1):20-34. doi: 10.23868/201805002
51. Biscetti F, Bonadia N, Nardella E, Cecchini A, Landolfi R, Flex A. The role of the stem cells therapy in the peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2019 May;20(9):2233. doi: 10.3390/ijms20092233

## REFERENCES

- Bell P, Charlesworth D, DePalma R, Eastcott H, Eklöf B, Jamieson C, et al. The definition of critical ischemia of a limb Working Party of the International Vascular Symposium. *Br J Surg*. 1982 Dec;69(Is Suppl 6):S2. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800691303>
- Mills Sr J, Conte M, Armstrong D, Pomposelli F, Schanzer A, Sidawy A, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):220-34. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.003
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45(Suppl S):S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
- Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Apr 26;14:63-74. doi: 10.2147/VHRM.S125065. eCollection 2018.
- Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1642-51.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
- Dosluoglu HH, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Long-term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular-first approach by vascular surgeons. *J Vasc Surg*. 2012 Aug;56(2):361-71. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.054
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1925-34. doi: 10.1016/

S0140-6736(05)67704-5

8. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, Chaer RA. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010 Oct;52(4):834-42. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.070
9. Sukovatyh BS, Orlova AYu, Sukovatyh MB, Bolomatov NV. Hemodynamic and clinical effectiveness of the bone marrow cell transplantation in treatment of critical ischemia of the lower extremities. *Vestn Nats Med-Khirurg Tsentra im NI Pirogova.* 2019;14(4):27-31. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.39.53.005 (In Russ.)
10. Conte MS. Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013 Feb;57(2 Suppl):8S-13S. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.114
11. Ziegler MA, Distasi MR, Bills RG, Miller SJ, Alloosh M, Murphy MP, Akingba AG, Sturek M, Dalsing MC, Unthank JL. Marvels, mysteries, and misconceptions of vascular compensation to peripheral artery occlusion. *Microcirculation.* 2010 Jan;17(1):3-20. doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00008.x
12. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med.* 2002 Jun 18;136(12):873-83. doi: 10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00008
13. Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH, Hagspiel KD, Wang H, Berr SS, Harthun NL, Weltman A, Dimaria JM, West AM, Kramer CM. Multifactorial determinants of functional capacity in peripheral arterial disease: uncoupling of calf muscle perfusion and metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 11;54(7):628-35. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.080
14. Szuba A, Oka RK, Harada R, Cooke JP. Limb hemodynamics are not predictive of functional capacity in patients with PAD. *Vasc Med.* 2006 Nov;11(3):155-63. doi: 10.1177/1358863x06074828
15. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circ J.* 2017 Feb 24;81(3):281-89. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1286
16. Galland RB. Popliteal aneurysms: from John Hunter to the 21st century. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007 Jul;89(5):466-71. doi: 10.1308/003588407X183472
17. Matas R. Testing the Efficiency of the collateral circulation as a preliminary to the occlusion of the great surgical arteries. *Ann Surg.* 1911 Jan;53(1):1-43. doi: 10.1097/00000658-191101000-00001
18. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg.* 1985 Feb; 201(2):115-131. doi: 10.1097/00000658-198502000-00001
19. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? *Circulation.* 2005 Mar 29;111(12):1556-66. doi: 10.1161/01.CIR.0000159345.00591.8F
20. Shepherd JT. The blood flow through the calf of the leg during acute occlusion of the femoral artery and vein. *Circulation.* 1952 Aug;6(2):281-85. doi: 10.1161/01.cir.6.2.281
21. Hershey JC, Baskin EP, Corcoran HA, Bett A, Dougherty NM, Gilberto DB, Mao X, Thomas KA, Cook JJ. Vascular endothelial growth factor stimulates angiogenesis without improving collateral blood flow following hindlimb ischemia in rabbits. *Heart Vessels.* 2003 Jul;18(3):142-49. doi: 10.1007/s00380-003-0694-z
22. Robbins JL, Jones WS, Duscha BD, Allen JD, Kraus WE, Regensteiner JG, Hiatt WR, Annex BH. Relationship between leg muscle capillary density and peak hyperemic blood flow with endurance capacity in peripheral artery disease. *J Appl Physiol (1985).* 2011 Jul;111(1):81-86. doi: 10.1152/jappphysiol.00141.2011
23. Cooke JP, Losordo DW. Modulating the vascular response to limb ischemia: angiogenic and cell therapies. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1561-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303565
24. Weiss DJ, Casale GP, Koutakis P, Nella AA, Swanson SA, Zhu Z, Miserlis D, Johanning JM, Pipinos II. Oxidative damage and myofiber degeneration in the gastrocnemius of patients with peripheral arterial disease. *J Transl Med.* 2013 Sep 25;11:230. doi: 10.1186/1479-5876-11-230
25. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher L, Fowkes F, Hamburg N, Kinley S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin J, Patel R, Regensteiner J, Schanzer A, Shishehbor M, Stewart K, Treat-Jacobson D, Walsh M. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017 Mar 21;135(12):e726-e779. doi: 10.1161/CIR.0000000000000471
26. Yang HT, Ren J, Laughlin MH, Terjung RL. Prior exercise training produces NO-dependent increases in collateral blood flow after acute arterial occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Jan;282(1):H301-10. doi: 10.1152/ajpheart.00160.2001
27. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, Goldberg AP. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jun;49(6):755-62. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49152.x
28. Zaki M, Elsherif M, Tawfik W, El Sharkawy M, Hynes N, Sultan S. The Role of Sequential Pneumatic Compression in Limb Salvage in Non-reconstructable Critical Limb Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Apr;51(4):565-71. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.12.025
29. Sen I, Agarwal S, Tharyan P, Forster R. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 16;4(4):CD009366. doi: 10.1002/14651858.CD009366.pub2
30. Zechlinski JJ, Hieb RA. Lumbar Sympathetic Neurolysis: How to and When to Use? *Tech Vasc Interv Radiol.* 2016 Jun;19(2):163-68. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.008
31. Kokhan EP, Pinchuk OV. Razmyshleniia o poiasnichnoi simpatektomii. Gody i praktika. K 90-letiiu primeneniia metoda v Rossii *Angiologiya i Sosudistaia Khirurgiia* [Elektronnyi resurs]. 2017 [data obrashcheniia: 2020 Dek20];23(2):186-90. <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2017/2/24.htm> (In Russ.)
32. Karanth VKL, Karanth TK, Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec;2016(12):CD011519. Published online 2016 Dec 13. doi: 10.1002/14651858.CD011519.pub2
33. Shevtsov VI, Gordiyevskikh NI, Yerofeyev SA.

- Limb circulation status in the conditions of automatic distraction. *Genii Ortopedii* [Elektronnyi resurs]. 2000 [data obrashcheniia: 2020 Dek 20];(1):11-15. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/1797/1774> (In Russ.)
34. Shchurov VA, Popkov AV, Aranovich AM. Polarographic monitoring of regional circulation state during surgical leg lengthening. *Genij Ortopedii*. 2015;(4):76-79. doi 10.18019/1028-4427-2015-4-76-79 (In Russ.)
35. Korebel'nikov Yu A, Shchurova EN, Rechkin MYu. The study of the dynamics of oxygen and carbon dioxide transcutaneous tension for re-tunnelization procedures in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs. *Genii Ortopedii* [Elektronnyi resurs]. 2011 [data obrashcheniia: 2020 Dek 20];(3):112-16. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/558/536> (In Russ.)
36. Ishenin IuM. Doctrine of mechanical tunneling. *Klin Meditsiny* [Elektronnyi resurs]. 2010 [data obrashcheniia: 2020 Dek 20];3(2):51-54. [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2010/Issue\\_2/VSKM\\_2010\\_N\\_2\\_p51-54.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2010/Issue_2/VSKM_2010_N_2_p51-54.pdf) (In Russ.)
37. Zusmanovich FN. Novyi metod aktivizatsii kollateral'nogo krovoobrashcheniia – revaskulariziruiushchaia osteotrepansiiia. *Vestn. khirurgii im II Grekova*. 1991;146(5-6):114-15. (In Russ.)
38. Eroshkin SN, Sachek MG. The possibilities of the application of venous blood acid-base balance indices of the lower extremity to predict the effectiveness of revascularizing osteotrepansii in patients with diabetic foot syndrome *Vestn Eksperim i Klin Khirurgii* [Elektronnyi resurs]. 2013 [data obrashcheniia: 2020 Dek 20];VI(3):292-98. <https://vestnik-surgery.com/index.php/journal/article/view/93/65:292-98> (In Russ.)
39. Larionov AA, Shchurova EN, Rechkin MY. Potentials of the technique of repeated osteoperforations for limb circulation improvement in case of chronic ischemia. *Genii Ortopedii* [Elektronnyi resurs]. 2020 Dek 20];(4):32-35. <http://ilizarovjournal.com/index.php/go/article/view/1727/> (In Russ.)
40. Sveshnikov AA, Larionov AA, Bunov VS, Smotrova LA, Larionova TA, Rechkin MY. Circulation status in lower limbs during blood supply stimulation in patients with obliterating endarteritis and atherosclerosis. *Genii Ortopedii* [Elektronnyi resurs]. 2020 Dek 20];(2):68-73. <http://ilizarov-journal.com/index.php/go/article/view/1783> (In Russ.)
41. Rusin VI, Korsak VV, Boldizhar PA, Rusin VV, Pekar MI, Gorlenko FV, Mashura VV, Langazo OV. Long-term surgical treatment results of critical lower limb ischemia following simultaneous direct and indirect revascularization. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(2):131-39. doi: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.2.131> (In Russ.)
42. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schattman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):964-67. doi: 10.1126/science.275.5302.964
43. Urbán VS, Kiss J, Kovács J, Gycza E, Vas V, Monostori E, Uher F. Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. *Stem Cells*. 2008 Jan;26(1):244-53. doi: 10.1634/stemcells.2007-0267
44. Oswald J, Boxberger S, Jørgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhüser M, Werner C. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells*. 2004;22(3):377-84. doi: 10.1634/stemcells.22-3-377
45. Bulgina DV, Andreeva OV. Therapeutic angiogenesis by growth factor and bone marrow mononuclear cells administration:biological foundation and clinical prospects. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(3):89-111. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-3-89-111>
46. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Aug 10;360(9331):427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09670-8
47. 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. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.010
48. Powell RJ, Marston WA, Berceli SA, Guzman R, Henry TD, Longcore AT, Stern TP, Watling S, Bartel RL. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther*. 2012 Jun;20(6):1280-6. doi: 10.1038/mt.2012.52
49. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Dec;50(6):775-83. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.08.018
50. Orekhov PYu, Konoplyannikov MA, Baklaushev VP, Kalsin VA, Averyanov AV, Konopliannikov AG, Habazov RI, Troitskiy AV. Bone marrow stem cells for the critical limb ischemia treatment: biological aspects and clinical application. *Geny i Kletki*. 2018;XIII(1):20-34. doi: 10.23868/201805002 (In Russ.)
51. Biscetti F, Bonadia N, Nardella E, Cecchini A, Landolfi R, Flex A. The role of the stem cells therapy in the peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2019 May;20(9):2233. doi: 10.3390/ijms20092233

#### Адрес для корреспонденции

210027, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27,  
Витебский государственный медицинский  
университет, кафедра общей хирургии,  
e-mail: sergionik@gmail.com,  
Ерошкин Сергей Николаевич

#### Address for correspondence

210027, Republic of Belarus,  
Vitebsk, Frunze Avenue, 27,  
Vitebsk State Medical University,  
the Department of General Surgery,  
e-mail: sergionik@gmail.com,  
Yaroshkin Siarhei N.

**Сведения об авторах**

Ерошкин Сергей Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-2764-1812>

Сушков Сергей Альбертович, к.м.н., доцент, проректор по научно-исследовательской работе, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-7524-6182>

Фролов Леонид Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-3357-4409>

**Информация о статье**

*Поступила 19 августа 2020 г.*

*Принята в печать 14 июня 2021 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2021 г.*

**Information about the authors**

Yaroshkin Siarhei N., PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-2764-1812>

Sushkou Siarhei A., PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Research Work, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-7524-6182>

Fralou Leanid A., PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-3357-4409>

**Article history**

*Arrived: 19 August 2020*

*Accepted for publication: 14 June 2021*

*Available online: 1 September 2021*