

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
МАРАТА ОСПАНОВА»**

**АННОТАЦИЯ  
PhD ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

Название темы: Комбинированные методы коррекции раневого процесса при длительно незаживающих ранах у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей.

Группа образовательных программ: 8D10102 «Медицина»

ФИО докторанта: Чиналиев Азат Мырзабаевич

Сроки выполнения: 2022-2025 г.г.

Научные консультанты: профессор, д.м.н. Жакиев Базылбек Сагидоллаевич;  
асс. профессор, PhD, к.м.н. Сапарбаев Самат Сагатович;  
профессор, д.м.н. Султаналиев Токан Анарбекович;  
д.м.н. Кретов Евгений Иванович (Россия);  
PhD, профессор Луис Рене Ариас Виллароель (Мексика)

**Актобе 2026г.**

**Актуальность исследования.** Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), или заболевания периферических артерий (ЗПА), представляют собой одно из наиболее распространённых проявлений системного атеросклероза [1, 2]. Эти состояния обусловлены прогрессирующим стенозом или окклюзией артерий нижних конечностей и сопровождаются нарушением кровоснабжения тканей, что ведёт к развитию ишемии и формированию длительно незаживающих ран. Согласно данным литературы, ЗПА диагностируется примерно у 202 миллионов человек во всём мире [3], а его распространённость увеличивается с возрастом и ростом числа факторов риска: сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, курения, а также наличия отягощённого семейного анамнеза [4, 5].

В Казахстане согласно данным РГП на ПХВ «Национальный Научный Центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» МЗ РК, ежегодно более 6000 пациентов подвергаются хирургическому лечению по поводу облитерирующего атеросклероза артерий конечностей, причём более чем в 400 случаях заболевание приводит к летальному исходу. В 1/3 случаев трофические раны на фоне ХОЗАНК не поддаются длительному заживлению, у 70% пациентов наблюдаются рецидивы, что существенно снижает качество жизни и приводит к высоким медицинским и социальным издержкам [6].

В экономически развитых странах на лечение длительно незаживающих ран нижних конечностей ежегодно тратятся миллиарды долларов. Так, в США эти расходы составляют около 22,5 млрд долларов в год. Только у 50—75% пациентов хронические раны заживают в течение 6 месяцев при стандартной терапии, что подчёркивает ограниченную эффективность существующих методов [7, 8].

Длительно незаживающие раны становятся «тихой эпидемией», затрагивающей более 40 миллионов человек по всему миру, нарушая качество жизни и приводя к инвалидизации и ранней смертности. Средняя продолжительность жизни после ампутации нижней конечности составляет около 3 лет, а пятилетняя выживаемость — не более 40% [9, 10].

Исходя из принципов патогенеза длительно незаживающих ран конечностей, успех лечения невозможен без улучшения кровообращения и устранения гемодинамических нарушений в поражённой конечности, к сожалению этого недостаточно для полного и быстрого заживления ран. В комбинации методов лечения длительно незаживающих ран конечностей на фоне хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей ведущей составляющей являются хирургические операции. Традиционные открытые реконструктивные операции связаны с высоким риском осложнений, особенно у пожилых и соматически отягощённых больных. В связи с этим рентгенэндоваскулярная реваскуляризация является методом выбора, благодаря своей минимальной инвазивности, высокой безопасности и доступности [11].

Однако даже при успешной реваскуляризации добиться полного и стабильного заживления трофических ран не всегда удаётся. Это указывает на необходимость комплексного лечения с применением комбинированных методов, включающих не только восстановление кровотока, но и стимуляцию процессов тканевой регенерации [12, 13].

Одним из перспективных направлений в современной регенеративной медицине является клеточная терапия. Особый интерес представляют фибробласты — клетки соединительной ткани, активно участвующие в репаративной регенерации, синтезе межклеточного матрикса, коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты, а также в эпителизации и ангиогенезе [14, 15]. Их применение в лечении незаживающих ран может значительно ускорить заживление и улучшить качество образующейся ткани. Фибробласты обладают способностью усиливать пролиферацию и дифференцировку клеток, а также мобилизовать фагоцитарный ответ, что особенно важно на фоне хронической ишемии и метаболических нарушений при СД [16, 17].

Таким образом, несмотря на значительные достижения в области сосудистой хирургии и регенеративной медицины, проблема эффективного лечения данной категории пациентов сохраняет свою актуальность. На сегодняшний день отсутствуют унифицированные и

стандартизированные подходы, обеспечение устойчивого и полного заживления ишемических ран, что обуславливает необходимость проведения комплексных исследований, направленных на оптимизацию терапевтических стратегий и разработку эффективных методов коррекции раневого процесса. Поиски решений вышеизложенных вопросов легли в основу наших научных изысканий.

## **2. Цель исследования:**

Оценить эффективность комбинированного метода коррекции раневого процесса путём рентгенэндоваскулярной реваскуляризации и локального применения аллогенных фибробластов при длительно незаживающих ранах у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей.

## **3. Задачи исследования**

1. Разработать и обосновать комбинированный метод лечения длительно незаживающих ран при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей, включающий сочетание локального применения аллогенных фибробластов с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией артерий.
2. Изучить течение регенеративного процесса при длительно незаживающих ранах нижних конечностей на фоне локального применения аллогенных фибробластов в сочетании с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией сосудов при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.
3. Провести оценку непосредственных и отдалённых результатов применения разработанного комбинированного метода лечения длительно незаживающих ран нижних конечностей в сравнении с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией артерий без применения аллогенных фибробластов.

## **4. Материалы и методы исследования:**

**Дизайн исследования:** рандомизированное контролируемое исследование;

**Рандомизация** пациентов проведена при помощи онлайн генератора случайных чисел RandStuff (номер стационарной карты в КМИС (комплексная медицинская информационная система) - соответствует номеру пациента).

### **Объекты исследования:**

Объектом настоящего исследования явились 116 пациентов с длительно незаживающими ранами, обусловленными хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей. Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от применяемого метода лечения:

Основная группа — 58 пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей и длительно незаживающими ранами, которым была выполнена рентгенэндоваскулярная реваскуляризация в сочетании с местным применением аллогенных фибробластов.

Контрольная группа — 58 пациентов, которым также была проведена рентгенэндоваскулярная реваскуляризация, однако в послеоперационном периоде использовались традиционные методы хирургической обработки.

### **Критерии включения:**

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–85 лет включительно.
2. Пациенты с диагнозом ЗПА (код I70.2 - I70.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра [МКБ-10]), подтверждённым результатами ультразвукового дуплексного сканирования сосудов.
3. Пациенты с наличием длительно незаживающей раны (более 1 месяца) и перемежающейся хромоты с дистанцией безболевого ходьбы менее 200 метров.

### **Критерии исключения:**

1. Острый инфаркт миокарда (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК-инсульт), тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА)
2. Острые инфекционные заболевания
3. Пациенты, которым проводилось реконструктивное вмешательство на артериях нижних конечностей (хирургическое или внутрисосудистое) в последние 3 месяца до рандомизации.
4. Пациенты с наличием в анамнезе гиперчувствительности или аллергии на рентгенконтрастное вещество, аналогичные препараты или вспомогательные вещества. Отягощенный аллергоанамнез на реагенты и реактивы используемые во время лечения
5. Беременные или кормящие грудью пациентки, или женщины, планирующие забеременеть до участия в этом исследовании или в течение исследования, либо намеревающиеся стать донором яйцеклетки в течение этого же периода времени.
6. Наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)
7. Наличие в анамнезе доброкачественных или злокачественных образований.

### **Методы исследования**

#### **Инструментальные методы исследования**

Для оценки сосудистой анатомии, структуры и распространённости патологического процесса использована мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (МСКТ).

Для предварительной оценки кровотока проводилась УЗДГ с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) аппаратом Sono Scape S6Pro до и после оперативного вмешательства, через 1, 3, 6, 12 месяцев.

Оценка микроциркуляторных изменений нижних конечностей проводилось измерением транскутанного напряжения кислорода в тканях ( $T_{cp}O_2$ ) до и после оперативного вмешательства, через 1, 3, 6, 12 месяцев с использованием монитора TCM TOSCA для непрерывного чрескожного измерения  $T_{cp}O_2$  с транскутанным датчиком Sensor 92.

Интенсивность боли в нижних конечностях оценивалась с использованием «Визуальной аналоговой шкалы боли», рекомендуемая и представленная в 2017 году Международной ассоциацией по изучению боли.

Для объективной и количественной оценки размеров длительно незаживающих ран выполнялось измерение их площади. Первичное измерение проводили обычной сантиметровой линейкой, на которой ясно видны деления и цифры. Далее рану покрывали стерильным, прозрачным медицинским полиэтиленом (*плёнка*) используемый в хирургической практике для фиксации повязки при перевязке ран, контуры раны обводились по периметру с фотофиксацией (цифровой фотодокументации), с последующим анализом в специализированном мобильном приложении Lesion Meter, которое автоматически высчитывает площадь раны и выдаёт результат на экране. Объем ран рассчитывался в квадратных сантиметрах.

#### **Бактериологическое исследование**

Для изучения микробиоты длительно незаживающих ран, использовали отделяемое из ран с применением двух тампонов, после предварительной обработки раны и удаления детрита. Один тампон увлажняли стерильным физиологическим раствором, он предназначен для микроскопического исследования, другой – для посева.

#### **Морфологическое исследование**

Гистологическое исследование биоптатов из ран осуществляли по общепринятой методике, которое выполнялась в условиях патоморфологического отделения Национального научного онкологического центра. Пересмотр гистологических стеклопрепаратов с детальным научным описанием проведен на кафедре гистологии под руководством к.м.н. Көмекбай Ж.Е., НАО «ЗКМУ им. М.Оспанова». Микроскопирование гистологических препаратов проводилось с помощью светового микроскопа при увеличении  $\times 40$ ;  $\times 100$ ;  $\times 400$ . с использованием

цифрового светового микроскопа AxioLab A1 (регистрационное удостоверение РК-МТ-7№009046, страна производитель Германия, дата государственной регистрации: 17.08.2018). Биоптаты были взяты до начала лечения на 7, 14, 30 и 90 сутки после начала лечения.

Также всем пациентам при поступлении назначалась комплексная терапия, при необходимости проводились малые операции для вскрытия абсцессов и флегмон стопы, некрэктомии, экзартикуляции. Консультации узких специалистов проводились по показаниям.

### **Методика рентгенэндоваскулярной реваскуляризации**

В условиях рентген-ангиографической операционной: после обработки операционного поля под местной анестезией Sol. Novocaini 0.5% или Lidocaini 0.2% - 10мл. производится антеградная или ретроградная пункция и катетеризация необходимой общей бедренной артерии по Сельдингеру. В просвет артерии устанавливается интродьюсер 6Fr. по средствам которого, проводят диагностические катетеры в зону интереса, далее внутриаартериально вводится рентгеноконтрастное вещество и в режиме реального времени проводится серия диагностических снимков, на основании которых определяется степень и характер поражения сосудов. Далее принимается решение о проведении реканализации методом баллонной ангиопластики или стентированием пораженного сегмента. При окклюзии сосуда, первым этапом проводится реканализация с последующим восстановлением просвета сосуда.

В зону поражения доставляется баллон или стент необходимого размера (согласно нативному диаметру пораженного сосуда), выполняется последовательная баллонная дилатация с экспозицией до 5 минут или стентирование сосуда.

По завершении проводится контрольная ангиография с оценкой полученного результата.

### **Методика локального применения аллогенных фибробластов**

Заготовка, культивирование и криоконсервация аллогенных фибробластов осуществлялась в лаборатории ТОО «Национальный центр биотехнологии» г.Астана. Источником аллогенных фибробластов является перевиваемая культура клеток, полученная от крайней плоти новорождённых. В рамках исполнения высокотехнологичных медицинских услуг ННОЦ закупает готовую диплоидную культуру фибробластов с предоставлением биологического паспорта на стерильность и процент жизнеспособных клеток в предоставляемой партии.

В клинической практике применение аллогенных фибробластов у пациентов регламентировано клиническим протоколом с кодом 86.66 «Аллотрансплантация кожи», утверждённым приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 октября 2020 года № ҚР ДСМ-134/2020 и зарегистрированным в Министерстве юстиции Республики Казахстан 21 октября 2020 года за № 21471.

Транспортировка фибробластов проводится согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-207/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 27 ноября 2020 года № 21683. «Об утверждении правил и условий изъятия, заготовки, хранения, консервации, транспортировки, трансплантации органов (части органа) и (или) тканей (части ткани) от донора к реципиенту».

Подготовленные аллогенные фибробласты содержащиеся в стерильных контейнерах использованы в течение 2–4 часов после приготовления для сохранения оптимальной их жизнеспособности, которые наносятся аэрозольно на очищенную раневую поверхность с расстояния 10-15см, равномерно покрывая всю площадь дефекта, двукратно с периодичностью 2 часа. Каждый контейнер содержит 10 мл раствора NaCl 0,9% и клеточную суспензию в концентрации  $2 \times 10^6$  фибробластов/мл достаточной для покрытия раневой поверхности.

## Статистические методы:

Сбор, систематизация первичной информации и формирование базы данных осуществлялись в MS Excel 2021. Статистическая обработка и графическое оформление результатов исследования осуществлялись с помощью программы STATA 19.5 (StataCorp LLC, Техас 77845–4512, США).

Для описания полученных данных использованы методы описательной статистики. В случае нормального распределения данных, рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение и стандартную ошибку средней величины (m). Эти показатели позволяют оценить точность среднего значения. Если данные не имели нормального распределения, использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Медиана отражает «среднее» значение при выборе, а IQR отражает разброс 50% центральных значений (25-й – 75-й квартили).

Нормальность распределения количественных переменных была проверена при помощи графиков и теста Шапиро–Уилка, для сравнения между двумя независимыми группами был использован классический t-тест. Для категориальных переменных применялся X<sup>2</sup>-тест. Размер язвы на исходном уровне имел выраженную асимметрию, поэтому была использована медиана с межквартильным размахом (IQR) и непараметрический тест Манна–Уитни.

## 5. Результаты исследования

Лечение начиналось с ревизии и хирургической обработки ран, затем назначалась консервативная терапия, включая антибактериальные и сосудорасширяющие препараты. После санации воспалительного процесса проводилась рентгенэндоваскулярная коррекция ишемии.

В основной группе после обработки ран локально применялись аллогенные фибробласты, а в контрольной группе применялись традиционные методы лечения.

При проведении статистического анализа между основной и контрольной группами по большинству исходных характеристик не выявлено статистически значимых различий. Средний возраст у пациентов в основной группе составил  $SD \pm 55,7$  а в контрольной группе составил  $SD \pm 57,3$  ( $p = 0,06$ ).

Распределение больных по половой принадлежности также не имело статистически значимых различий ( $p = 0,6$ ), при этом мужчины преобладали в обеих группах, 43 в основной и 37 в контрольной, соотношение женщин 15 в основной и 21 в контрольной группе.

Средние значения ИМТ были схожи в основной  $SD \pm 27,4$  и в контрольной  $SD \pm 27,7$  ( $p = 0,45$ ). Количество курящих пациентов в основной группе - 28 пациентов, в контрольной - 24 пациента ( $p = 0,6$ ).

По сопутствующим заболеваниям: доля участников с диабетом в основной группе составила - 24 пациента и в контрольной - 36 пациентов ( $p = 0,2$ ), пациенты с артериальной гипертонией - 25 (43,1%) в основной группе - 22 (37,9%) в контрольной группе ( $p = 0,7$ ), почечной недостаточностью - 11 (19%) пациентов в основной группе - 8 (13,8%) в контрольной группе ( $p = 0,5$ ), с ишемической болезнью сердца (ИБС) в основной группе - 6 (10,3%) и 3 (5,2%) в контрольной группе ( $p = 0,3$ ), пациенты с гипертонией и диабетом в основной группе - 8 (13,8%) и 4 (6,9%) в контрольной ( $p = 0,3$ ) и пациенты с множественными заболеваниями в основной группе - 4 (6,9%) и 3 (5,2%) в контрольной группе ( $p = 0,7$ ), которые не имели статистически значимых различий между группами, несмотря на небольшое численное преобладание в основной группе. Так же доля курящих пациентов в основной группе составила - 28 (48,3%) в контрольной - 24 (41,4%),  $p = 0,6$ .

Анализ тяжести хронической ишемии нижних конечностей по классификации Рутерфорд (Rutherford), предложенной в рекомендациях Европейского общества сосудистых хирургов 2020 года, показал сопоставимое распределение пациентов между исследуемыми группами.

В структуре пациентов преобладала I степень ишемии. Наиболее многочисленную группу составили пациенты с ишемией 2-й категории: 23 (39,7%) пациента в основной группе против 29 (50%) пациентов в контрольной группе ( $p = 0,5$ ). Пациенты с 3-й категорией (боль

в покое) составили 12 (20,7%) пациентов в основной группе против 14 (24,2%) пациентов в контрольной ( $p = 0,7$ ).

II степень ишемии (4-я категория по Rutherford - небольшие язвенные дефекты) была диагностирована у 10 (17,2%) пациентов основной группы против 6 (10,3%) пациентов контрольной группы ( $p = 0,3$ ).

Наиболее тяжелая III степень ишемии (5-я категория - обширные язвенные дефекты или гангрена) выявлена у 13 (22,4%) пациентов основной группы против 9 (15,5%) пациентов контрольной группы ( $p = 0,4$ ).

Статистический анализ не выявил значимых различий в распределении пациентов по степени тяжести ишемии между группами (все значения  $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сопоставимости групп по исходной тяжести заболевания.

При распределении пациентов по степени тяжести раневого процесса (Wound- рана), полученное значение  $\chi^2=0,14$  при  $p$ -значении  $> 0,05$  свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в распределении степеней ран между группами. Это указывает на сопоставимость показателей по степени ран в обеих группах.

Детальный анализ показал следующее распределение степеней тяжести ран:

Степень I (рана до 3 см): В основной группе раны I степени наблюдались у 26 пациентов, в контрольной группе — у 24 пациентов ( $p = 0,718$ ).

Степень II (рана до 5 см): В основной группе раны II степени наблюдались у 32 пациентов, в контрольной — у 34 пациентов ( $p = 0,718$ ).

Клиническое распределение пациентов по типу нарушения микроциркуляции (Ischemia - ишемия) на основе показателей ЛПИ: в основной группе количество пациентов с умеренной степенью ишемии нижних конечностей составило 13 (22,4%) пациентов, а в контрольной группе данный показатель составил 12 (20,7%) пациентов. Большую часть в сравниваемых группах составили пациенты с критической ишемией нижних конечностей, что соответствует в основной группе 27 (46,5%) пациентам и 25 (43,1%) пациентам в контрольной группе. Выраженная ишемия конечностей выявлена в основной группе у 18 (31,03%) пациентов и 21 (36,2%) в контрольной.

Общее значение  $\chi^2 = 0,346$  при  $p > 0,05$  указывает на отсутствие статистически значимых различий в распределении пациентов по степеням ЛПИ между исследуемыми группами, которое свидетельствует о сопоставимости групп по данному показателю.

При анализе распределения пациентов по степени ишемического поражения, между основной ( $n=58$ ) и контрольной группами ( $n=58$ ) - 0 степени поражения не обнаружено, что отражает отсутствие у пациентов нормальных показателей микроциркуляции. Количество пациентов с 1-й степенью поражения ( $T_{ср}O_2$  40–59 мм рт. ст.) в основной группе составило 60,3% ( $n=35$ ), в контрольной - 55,2% ( $n=32$ ), где  $p=0,657$ , статистически значимых различий в сравниваемых группах не установлено. Со 2-й степенью поражения (30–39 мм рт. ст.) - 34,5% ( $n=20$ ) в основной группе и 36,2% ( $n=21$ ) в контрольной ( $p=0,855$ ), что свидетельствует об отсутствии межгрупповых показателей. При 3-й степени поражения ( $<30$  мм рт. ст.) более тяжелые нарушения перфузии встречались у 5,2% ( $n=3$ ) пациентов основной группы и у 8,6% ( $n=5$ ) контрольной группы ( $p=0,464$ ). Статистически значимых различий между основной и контрольной группами по распределению пациентов по степеням уровня транскутанного напряжения кислорода не выявлено ( $p > 0,05$ ). Параметры  $T_{ср}O_2$  в обеих группах были сопоставимы.

По степени инфицирования длительно незаживающих ран наиболее часто встречались пациенты с 1-й степенью инфицирования, так в основной группе количество пациентов составило 31 (53,4%) и в контрольной группе 32 (55,2%), где  $p=0,857$ . Пациенты без признаков инфекции 19 (32,6%) и 18 (31,03%) соответственно, при  $p=0,873$ . Количество пациентов с инфицированием глубоких тканей (сухожилия) в основной группе 5 (8,6%) и в контрольной 6 (10,3%),  $p=0,754$ . Пациенты с обширным инфицированием, что соответствует 3 степени по классификации WIFI в основной группе было 3 (5,2%) и в контрольной - 2 (3,45%).

Полученные результаты не выявили статистически значимых различий между группами ( $\chi^2 = 4.10$ ,  $p = 0.250$ ), что свидетельствует об однородности выборок по данному показателю.

Анализ распределения локализации атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей показал отсутствие статистически значимых различий между основной и контрольной группами. При сегментарном поражении наиболее часто встречалось поражение берцовых артерий у 12 (20,7%) пациентов в основной группе и у 10 (17,2%) - в контрольной ( $p=0,674$ ) и подколенных артерий 7 (12,06%) и 5 (8,6%) соответственно ( $p = 0,553$ ). Поражение аорто-подвздошного сегмента и общих бедренных артерий наблюдалось реже и составило у 1 (1,7%) пациента в основной группе и у 2 (3,4%) - в контрольной группе ( $p = 0,559$ ), а также у 3 (5,2%) и у 4 (6,9%),  $p = 0,708$  соответственно. Среди многоэтажных поражений преобладало сочетанное поражение подколенных и берцовых артерий у 17 (29,3%) пациентов в основной группе и у 15 (25,9%) - в контрольной ( $p = 0,687$ ). Комбинированное поражение бедренных и берцовых артерий встречалось у 11 (18,9%) пациентов основной группы против 13 (22,4%) контрольной,  $p = 0,662$ . Сочетание поражения подвздошных и бедренных артерий наблюдалось у 7 (12,06%) против 9 (15,5%) пациентов соответственно ( $p = 0,652$ ).

Проведённый сравнительный анализ исходных параметров клиничко-функциональных характеристик пациентов основной и контрольной групп показал их полную сопоставимость, что обеспечивает корректность дальнейшего сравнения эффективности лечебных методов.

Наиболее объективной оценкой любого способа лечения больных являются его результаты. Поэтому эффективность проводимого лечения больных с длительно незаживающими ранами при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей оценивалась по динамике регионарной оксигенации, болевого синдрома, заживления ран, сроков и исходов лечения.

Все пациенты хорошо перенесли оперативное вмешательство и на первые сутки в послеоперационном периоде, отметили улучшение самочувствия и купирование болей в нижних конечностях, а также значительное потепление нижней конечности. Это обусловлено успешной реканализацией и восстановлением кровотока в нижних конечностях. При дальнейшем динамическом наблюдении пациентам проводилась УЗДГ с измерением ЛПИ, в обеих группах показатели существенно улучшились: с  $\sim 0,4$  до операции до  $\sim 0,9$  после операции, сохраняясь на уровне около 1,0 в течение всего периода наблюдения. Существенных различий между группами не наблюдалось (статистически значимых различий ЛПИ между группами не наблюдалось ни в одной точке времени (все  $p > 0,05$ ). Это свидетельствует об эффективности реваскуляризации в обеих группах и о том, что дополнительная терапия фибробластами не оказала дополнительного влияния на ЛПИ.

Оценка транскутанного парциального давления кислорода выявила закономерное улучшение тканевой оксигенации после реваскуляризации в обеих группах: с исходных 40,6–40,7 мм.рт.ст. до 59,1–59,6 мм.рт.ст. в раннем послеоперационном периоде с последующим прогрессивным нарастанием до 90,5–92,2 мм.рт.ст. к 12 месяцам. Исходно в обеих группах  $T_{c}pO_2$  составлял около 40%. После операции значения увеличились до около 60% и к 12 месяцам достигли  $>90\%$ . Таким образом, терапия фибробластами также не привела к улучшению оксигенации, и наблюдаемое позднее улучшение заживления язв следует объяснять местным воздействием на ткани, а не системной перфузией.

Анализ ЛПИ и показателей  $T_{c}pO_2$  измерялся с помощью линейной модели смешанных эффектов; более высокие значения указывают на лучшую перфузию.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение аллогенных фибробластов не оказывает значимого воздействия на макрогемодинамические параметры и показатели регионарной оксигенации. Следовательно, терапевтический эффект клеточной терапии следует рассматривать в контексте локального воздействия на раневой процесс, опосредованного паракринными механизмами, стимуляцией репаративных процессов и модуляцией микроокружения раны, что требовало дальнейшего изучения непосредственных показателей заживления язвенных дефектов.

Сравнение сроков заживления хронических ран между основной группой с местным применением аллогенных фибробластов и контрольной группой со стандартной обработкой ран в зависимости от стадии заживления.

Первичное заживление. В группе аллогенных фибробластов медиана времени до начального заживления составила приблизительно 2,5 месяца (диапазон 2–4 месяца), что значительно меньше по сравнению с контрольной группой, где медиана составила около 3,5 месяца (диапазон 3–4,5 месяца). Различие статистически значимо и демонстрирует ускорение процесса заживления при использовании аллогенных фибробластов.

Полное заживление. Более выраженные различия наблюдались в сроках полного заживления язвенных дефектов. В основной группе медиана времени до полного заживления составила около 5 месяцев (диапазон 4,5–6 месяцев), тогда как в контрольной группе - приблизительно 6 месяцев (диапазон 5–6,5 месяцев).

Применение аллогенных фибробластов обеспечило сокращение сроков как начального заживления на 1 месяц, так и полного заживления на 1 месяц по сравнению со стандартной методикой.

Результаты корреляционного анализа подтверждают клиническое преимущество использования аллогенных фибробластов в ускорении процессов заживления хронических ран после эндоваскулярных вмешательств. Анализ данных демонстрирует чёткую бимодальную картину результатов лечения. Восходящая трендовая линия указывает на положительную корреляцию между продолжительностью наблюдения и степенью заживления, что может отражать кумулятивный терапевтический эффект инновационного подхода с использованием клеточных технологий.

Доверительные интервалы для каждой временной точки свидетельствуют о статистической достоверности полученных различий между группами, что подтверждает клиническую значимость применения аллогенных фибробластов в комплексном лечении хронических язвенных поражений.

Таким образом, локальное применение аллогенных фибробластов в сочетании рентгеноэндоваскулярной реваскуляризацией обеспечило сокращение сроков как первичного заживления от 3,5 месяцев до 2,5 месяцев, так и полного заживления длительно незаживающих ран на 1 месяц (от 6 до 5 месяцев) по сравнению со стандартной методикой, что подтверждаются результатами корреляционного анализа.

Сравнительный анализ динамики болевого синдрома, оценённого по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), показал различную выраженность болевых ощущений в основной и контрольной группах на различных этапах наблюдения. До оперативного вмешательства средние значения ВАШ статистически значимо не различались и составляли  $6,46 \pm 1,50$  балла в основной группе и  $6,84 \pm 1,62$  балла в контрольной ( $p = 0,196$ ), что указывает на исходную сопоставимость выраженности болевого синдрома.

Через 24 часа после операции уровень боли оставался одинаково высоким в обеих группах:  $6,39 \pm 1,49$  балла против  $6,78 \pm 1,56$  балла соответственно ( $p = 0,175$ ). Статистически значимые различия начали проявляться к моменту выписки, когда интенсивность боли в основной группе снизилась до  $5,68 \pm 1,55$  балла, тогда как в контрольной группе она сохранялась на уровне  $6,43 \pm 1,77$  балла ( $p = 0,016$ ).

Через 3 месяца после операции различия стали более выраженными: показатели ВАШ составили  $4,38 \pm 1,81$  балла в основной группе против  $5,26 \pm 1,82$  балла в контрольной группе ( $p = 0,010$ ). Аналогичная тенденция сохранялась и через 6 месяцев, где значения шкалы были  $4,27 \pm 1,91$  и  $5,36 \pm 1,99$  балла соответственно ( $p = 0,003$ ).

Через 12 месяцев после вмешательства наблюдалось дальнейшее снижение выраженности болевого синдрома в обеих группах, однако статистически значимых различий между ними уже не отмечалось:  $2,79 \pm 1,47$  балла в основной группе и  $3,09 \pm 1,65$  балла — в контрольной ( $p = 0,305$ ).

Результаты сравнительного анализа динамики болевого синдрома показывают, что выраженность болевых ощущений в области длительно незаживающих ран значительно

меньше в группе больных, где использована рентгеноэндоваскулярная реваскуляризация в сочетании с локальным применением аллогенных фибробластов начиная с момента выписки ( $5,68 \pm 1,55$  против  $6,43 \pm 1,77$  балла,  $p = 0,016$ ).

При изучении динамики изменения размера длительно незаживающей раны в ходе наблюдения выявлено, что в начале исследования размер раны в основной группе составил  $8,7 \text{ см}^2$ , в контрольной -  $6,8 \text{ см}^2$  ( $p=0,17$ ). Через месяц средний размер ран уменьшился в обеих группах без существенной разницы между группами. Начиная с трех месяцев, основная группа показала заметное уменьшение: через 3 месяца средний размер раны составил  $0,9 \text{ см}^2$  по сравнению с  $3,3 \text{ см}^2$  в контрольной группе ( $p<0,001$ ); через 6 месяцев —  $0,4$  против  $3,5 \text{ см}^2$  ( $p<0,001$ ); и через 12 месяцев — почти полное заживление у пациентов с аллогенными фибробластами ( $0,1 \text{ см}^2$ ) по сравнению с длительно незаживающими ранами в контрольной группе ( $3,5 \text{ см}^2$ ,  $p<0,001$ ). Эти описательные продольные результаты (средние значения и  $r$ -значения в каждой временной точке) дают первое впечатление об эффекте лечения, но не учитывают исходные различия или корреляции у пациентов. Анализ проведён с использованием  $t$ -критерия для независимых выборок

Также эффективность проводимого лечения оценивалась по динамике заживления ран и исходов лечения.

В процессе очищения и заживления в ране последовательно проходят все фазы – фаза воспаления, фаза пролиферации и фаза реорганизации рубца.

В ходе выполнения исследования, а также в рамках выполнения второй задачи, были проанализированы гистологические изменения после трансплантации фибробластов, которые демонстрировали характерную динамику интеграции и функциональной активности пересаженных клеток в тканях реципиента.

Заживление раны при хронических облитерирующих заболеваниях характеризуется удлинением фазы воспаления и торможением пролиферации. Для того чтобы обнаружить указанные изменения и оценить влияние применения аллогенных фибробластов нами изучены микропрепараты биоптатов ран. Биоптаты были взяты до начала лечения на 7, 14, 30 и 90 сутки после начала лечения.

В основной группе на 7 сутки отмечается: выраженная воспалительная реакция (лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с нейтрофилами), участки грануляционной ткани с активной пролиферацией фибробластов, прорастающие капилляры, начальная эпителизация, на 14 сутки: зрелая грануляционная ткань, интенсивный синтез матрикса и коллагена, снижение воспаления, выраженный неоангиогенез. На 30 сутки: активная эпителизация, формирование многослойного эпителия, доминируют процессы ремоделирования. На 90 сутки: полная эпителизация, интеграция фибробластов с формированием организованных коллагеновых пучков, редукция сосудистой сети — завершение репарации, а в контрольной группе: на 7 сутки: тканевой детрит, массивная нейтрофильная инфильтрация с признаками дистрофии. На 14 сутки: лизис детрита, сохраняется полиморфноклеточная инфильтрация, отсутствие зрелой грануляции и коллагенообразования. На 30 сутки: умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, остаточный детрит, отсутствие зрелой грануляции, замедление репарации.

На 90 сутки: хроническое воспаление, неполная эпителизация, тонкие рыхлые коллагеновые пучки без полноценного рубца, незавершённый неоангиогенез, отдельные участки остаточного тканевого детрита и дистрофически изменённых клеточных элементов указывали на затяжной характер воспалительно-деструктивных процессов и замедленную регенерацию.

Сравнительный анализ морфологических данных основной и контрольной групп показал, что локальное применение аллогенных фибробластов в сочетании с рентгеноэндоваскулярной реваскуляризацией способствует оптимизации фазового течения раневого процесса, ускоренному переходу от воспаления к пролиферации и ремоделированию, а также повышению эффективности репаративной регенерации.

Прогнозируемые на основе модели вероятности заживления раны: для первичного заживления прогнозируемая вероятность неуклонно возрастала до 93,7% в основной группе

через 12 месяцев по сравнению с 47% в контрольной группе. Для полного заживления у пациентов основной группы вероятность снова достигла 93,7%, тогда как у контрольной группы она осталась на уровне всего 33%.

Анализ Каплана–Майера иллюстрируют кумулятивные вероятности первоначального и стойкого заживления ран, рассчитанный по времени до наступления события, с учётом цензурирования.

Первичное заживление: к 12 месяцам почти у всех пациентов основной группы было достигнуто первичное заживление (~94%) по сравнению с менее чем половиной пациентов в контрольной группе (~47%).

Полное заживление: разница оказалась ещё более разительной. К 12 месяцам у 94% пациентов, которым проводилась клеточная терапия (аллогенные фибробласты), сохранялось полное заживление, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял всего 33%.

Таким образом, анализ Каплана–Майера важен, поскольку он даёт представление о заживлении раны с точки зрения выживаемости, отражая не только «происходит ли заживление», но и «когда». Он демонстрирует более раннее и надёжное заживление в основной группе.

Анализ исходов проводимого лечения проводился на основании частоты повторных оперативных вмешательств, по количеству малых ампутаций на стопе, а также числу проведенных высоких ампутаций конечностей.

При анализе исходов лечения в группе больных, где применялся комбинированный метод лечения, выявлено снижение частоты повторных оперативных вмешательств с 41,4% до 22,4% почти в 2 раза и высоких ампутаций конечности с 12,1% до 3,4% т.е. в 3,5 раза ( $p = 0,047$ ).

При анализе сроков пребывания больных в стационаре выявлено что, пациенты основной группы и контрольной группы находились в стационаре  $5,3 \pm 1,2$  койко-дней, что говорит о малотравматичности данного метода лечения не требующего длительной реабилитации. В последующем пациенты проходили амбулаторное лечение, где больные основной группы наблюдались в течение -  $58,6 \pm 3,4$  дней, а контрольной группы -  $81,2 \pm 1,8$  дней, разница в сроках лечения между основной и контрольной группами статистически значима ( $p < 0,001$ ).

Полученные непосредственные результаты свидетельствуют, что комбинированный метод лечения путём рентгенэндоваскулярной реваскуляризации с местным применением аллогенных фибробластов является эффективным способом лечения.

При оценке результатов лечения в сравниваемых группах в отдалённом периоде, выявлено, что после применения комбинированного метода лечения длительно незаживающих ран нижних конечностей хорошие результаты сохранялись у 40 (69%) больных, а в контрольной группе - только у 19 (32,7%). Удовлетворительные результаты лечения отмечались в основной группе у 14 (24,1%) пациентов и в контрольной группе - у 23 (39,7%) больных.

Неудовлетворительные результаты больше всего наблюдалось в контрольной группе после применения консервативного лечения у 16 (27,6%) пациентов и у 4 (6,9%) пациентов в основной группе ( $p < 0,001$ ).

## **6. Научная новизна исследования:**

1. Впервые разработан и апробирован в клинической практике комбинированный способ лечения длительно незаживающих ран при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей, включающий сочетание рентгенэндоваскулярной реваскуляризации и местное применение аллогенных фибробластов (Заявка на изобретение (патент) «Способ коррекции раневого процесса при длительно незаживающих ранах у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей» № 2025/0718.1 от 31.07.2025).

2. Впервые установлены особенности течения длительно незаживающих ран нижних конечностей на фоне применения комбинированного метода лечения, включающего локальную клеточную терапию аллогенными фибробластами в сочетании с

рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией, исходом которого является активация репаративной регенерации и ускорение заживления раневых дефектов.

3. Впервые проведена оценка клинической эффективности разработанного метода лечения, основанного на сочетании локального применения аллогенных фибробластов и рентгенэндоваскулярной реваскуляризации при длительно незаживающих ранах у пациентов с хроническим облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

#### **7. Теоретическая и практическая значимость исследования:**

- Теоретическая значимость проведённого исследования заключается в научном и клиническом обосновании концепции комбинированного лечения раневого процесса, основанной на сочетанном использовании рентгенэндоваскулярной реваскуляризации и аллогенных фибробластов.

- Разработан и внедрён в клиническую практику новый комбинированный метод лечения длительно незаживающих ран при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей осуществляемый путём рентгенэндоваскулярной реваскуляризации с локальным применением аллогенных фибробластов, что расширяет арсенал хирургических методов лечения.

- Разработанный комбинированный метод лечения позволяет снизить количество повторных хирургических вмешательств и высоких ампутаций конечности, тем самым улучшить результаты лечения больных с длительно незаживающими ранами нижних конечностей на фоне хронического облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

#### **8. Положения, выносимые на защиту**

1. Комбинированный метод коррекции длительно незаживающих ран у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, основанный на сочетании рентгенэндоваскулярной реваскуляризации с локальным применением аллогенных фибробластов является патогенетически обоснованным, технически выполнимым и клинически высокоэффективным способом лечения данной категории больных.

2. Локальное применение аллогенных фибробластов в сочетании с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией способствует улучшению течения раневого процесса - ускоренному переходу от воспаления к пролиферации и ремоделированию, а также повышению эффективности репаративной регенерации раневой поверхности.

3. Сочетание локального применения аллогенных фибробластов с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией при длительно незаживающих ранах позволяет ускорить первичное и полное заживления ран, снизить интенсивность болевого синдрома, уменьшить количество повторных хирургических вмешательств и высоких ампутаций конечностей, тем самым сокращает сроки лечения и количество больных с неудовлетворительными результатами.

#### **9. Выводы:**

Основываясь на результатах проведённого исследования сформированы следующие выводы.

1. Разработанный комбинированный метод лечения длительно незаживающих ран у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, основанный на сочетании рентгенэндоваскулярной реваскуляризации с локальным применением аллогенных фибробластов является обоснованным и клинически высокоэффективным способом коррекции раневого процесса при данной патологии.

2. Локальное применение аллогенных фибробластов в сочетании с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией в лечении длительно незаживающих ран нижних конечностей существенно улучшает течение местного репаративного процесса, что проявляется сокращением воспалительной фазы, активацией пролиферации и ремоделирования тканей, тем самым способствует четырёхкратному уменьшению ран через 3 месяца (средний размер раны составил 0,9 см<sup>2</sup> по сравнению с 3,3 см<sup>2</sup> в контрольной группе (p<0,001); через 6 месяцев

в 9 раза — 0,4 см<sup>2</sup> против 3,5 см<sup>2</sup> (p<0,001); и через 12 месяцев — почти полное заживление (0,1 см<sup>2</sup>) по сравнению с контрольной группы -3,5 см<sup>2</sup> (p<0,001).

3. Сочетание рентгенэндоваскулярной реваскуляризации с локальным применением аллогенных фибробластов в комплексе лечения длительно незаживающих ран при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей снижает с момента выписки выраженность болевых ощущений в области длительно незаживающих ран (5,68 ± 1,55 против 6,43 ± 1,77 балла, p = 0,016), уменьшает частоту повторных хирургических вмешательств с 41,4% до 22,4% и высоких ампутаций конечности с 12,1% до 3,4% (p=0,047), сокращает сроки лечения в 2 раза по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

4. Применение разработанного комбинированного метода лечения длительно незаживающих ран при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей позволяет в отдалённом периоде получить хорошие и удовлетворительные результаты у 69% и 24,1% больных соответственно и снизить количество больных с неудовлетворительными результатами с 27,6% до 6,9% (p<0,001).

## 10. Практические рекомендации

1. При длительно незаживающих ранах у больных с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей методом выбора может быть сочетание рентгенэндоваскулярной реваскуляризации с локальным применением аллогенных фибробластов. Использовать аллогенные фибробласты подготовленные в условиях специализированной лаборатории необходимо в течение 2–4 часов после приготовления для сохранения оптимальной их жизнеспособности.

2. Нанесение аллогенных фибробластов следует проводить методом аэрозольного распыления на очищенную раневую поверхность с расстояния 10-15см, для равномерного покрытия всей площади дефекта, двукратно с периодичностью 2 часа.

3. Динамический контроль эффективности лечения необходимо осуществлять с оценкой площади раны. После предварительной обработки раневой поверхности и обеспечения доступа ко всем ее границам, первичное измерение необходимо выполнять обычной сантиметровой линейкой, далее рану покрывают стерильным, прозрачным медицинским полиэтиленом (пленка) используемый в хирургической практике для фиксации повязки при перевязки ран с последующим обведением контуров раны по периметру с фотофиксацией (цифровой фотодокументации), с последующим анализом в специализированном мобильном приложении LesionMeter, которое автоматически высчитывает площадь раны и выдает результат на экране. Состояния грануляций и степени эпителизации оценивают на 7, 14, 30, 90 сутки. Выраженность болевого синдрома по 10 бальной визуальной аналоговой шкале отмечают до операции, через 24 часа после операции, при выписке, через 3, 6, 12 месяцев.

## 11. Формы внедрения:

По теме диссертации опубликовано 3 научные печатные работы, в издании Scopus, квартиль

2. Результаты исследования опубликованы в 2 сборниках тезисов.

1. «Femoro-popliteal endovascular interventions» Videosurgery Miniinv 2024; 19 (2): 187–197. DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2024.139548>

2. Журнал с Q2 «European Review for Medical and Pharmacological Sciences»

Наименование статьи: «Results of endovascular interventions for peripheral arterial diseases on the targeted arterial segments» 2024 Oct;28(20): стр.4451- 4460.

DOI: 10.26355/eurrev\_202410\_36868.

3. Журнал с Q2 «Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne»

Наименование статьи: «Allogeneic fibroblasts versus conventional debridement after successful endovascular interventions on the healing of chronic ulcers following peripheral arterial diseases». DOI: 10.20452/wiitm.2025.17959

4. Чиналиев А.М.,Султаналиев Т.А., Жакиев Б.С., Кретов Е.И., Сапарбаев С.С., Хасенов Д.Т. «Комбинированные методы коррекции раневого процесса при длительно незаживающих

ранах у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей». Сборник тезисов V съезда Казахстанского общества сосудистых хирургов на тему: «Избранные вопросы ангиологии и сосудистой хирургии. Взгляд в будущее» Туркестан, 23-24 Мая, страницы 51-52.

5. Чиналиев А.М., Султаналиев Т.А., Жакиев Б.С., Кретов Е.И., Сапарбаев С.С., Luis R.A. «Комбинированные методы коррекции длительно незаживающих ран нижних конечностей». Сборник тезисов IV съезда Казахстанского венозного форума с международным участием. 9-10 Августа 2024г. Алматы, страницы 49-50.

Выступления на международных конференциях в качестве спикера: США(Майами - сентябрь 2023), Боливия(Санта-Круз-де-ля Сьерра – декабрь 2023), Узбекистан (Ташкент) 2023г, ОАЭ (Дубай) 2024г., Россия (Москва, Санкт-Петербург, Петрозаводск) 2024г., Дания(Копенгаген), «V съезд Казахстанского общества сосудистых хирургов» 23 мая 2025г., г.Туркестан.

## **12. Результаты внедрения исследования в практическое здравоохранение и образовательный процесс**

1. Результаты настоящего исследования используются в комплексном лечении больных с длительно незаживающими ранами на фоне хронического облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей в сосудистом отделении ТОО «ННОЦ» г.Астана. Акт внедрения №9 – июнь 2025г.

2. Авторское свидетельство на учебное пособие: «Рентген-эндоваскулярная реканализация при сочетанном атеросклеротическом поражении подвздошных артерий» - №41995 от 12 января 2024г.

3. Подана заявка на получение патента: «Способ коррекции раневого процесса при длительно незаживающих ранах у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей» № 2025/0718.1 от 31.07.2025, которая прошла формальную экспертизу и находится на стадии экспертизы по существу.

## **13. Ссылки на источники информации**

1. Смирнов К.В., Макаров С.А. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Врач. 2021; 32 (10): 28–35. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-05>

2. Григорьева А.И. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Современное амбулаторное лечение. Московский хирургический журнал, осень 2022. Спецвыпуск. С. 43-51 <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-43-51>

3. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382(9901):1329-40.

4. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al; Peer Review Committee Members. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESSE Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jun 11;149(24):e1313-e1410. doi: 10.1161/CIR.0000000000001251. Epub 2024 May 14. Erratum in: *Circulation*. 2025 Apr 8;151(14):e918. doi: 10.1161/CIR.0000000000001329. PMID: 38743805; PMCID: PMC12782132.

5. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E. et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179. PMID: 39210722.

6. Potekaev NN, Frigo NV, Michenko AV, Lvov AN, Pantelev AA, Kitaeva NV. Chronic indolent ulcers and wounds of the skin and subcutaneous tissue. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology=Klinicheskaya dematologiya i venerologiya*. 2018;17(6):7-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma2018170617>

7. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2025 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2025 Sep;14(9):429-438. doi: 10.1177/21621918251359554. Epub 2025 Jul 14. PMID: 40660772.
8. Redmond MC, Gethin G, Finn DP. A Review of Chronic Wounds and Their Impact on Negative Affect, Cognition, and Quality of Life. *Int Wound J*. 2025 Aug;22(8):e70748. doi: 10.1111/iwj.70748. PMID: 40819659; PMCID: PMC12358188.
9. Beeson SA, Neubauer D, Calvo R, Sise M, Martin M, Kauvar DS, Reid CM. Analysis of 5-year Mortality following Lower Extremity Amputation due to Vascular Disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Jan 11;11(1):e4727. doi: 10.1097/GOX.0000000000004727. PMID: 36699221; PMCID: PMC9833438.
10. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic foot ulcers and their recurrence // *New England Journal of Medicine*. — 2017. — T. 376, № 24. — C. 2367–2375. — DOI: 10.1056/NEJMra1615439.
11. Tarricone A, Gee A, de la Mata K, Rogers L, Wiley J, Lavery LA, Krishnan P. Outcomes for Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia After Direct and Indirect Endovascular and Surgical Revascularization: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Endovasc Ther*. 2026 Feb;33(1):56-63. doi: 10.1177/15266028241248524. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38687701; PMCID: PMC12804421.
12. Siracuse JJ, Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Jaff M, Kiang SC, Ochoa Char CI, Osborne N, Singh N, Tan TW, Guzman RJ, Strong MB, Hamza TH, Doros G, Rosenfield K. Perioperative complications following open or endovascular revascularization for chronic limb-threatening ischemia in the BEST-CLI Trial. *J Vasc Surg*. 2023 Oct;78(4):1012-1020.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2023.05.040. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37318428.
13. Antonopoulos CN, Lazaris A, Venermo M, Geroulakos G. Predictors of Wound Healing Following Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2019 Nov;53(8):649-657. doi: 10.1177/1538574419868863. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31405350.
14. Rahnama M, Ghasemzadeh N, Ebrahimi Y, Golchin A. A comprehensive evaluation of dermal fibroblast therapy in clinical trials for treating skin disorders and cosmetic applications: a scoping review. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Sep 20;15(1):318. doi: 10.1186/s13287-024-03892-0. PMID: 39304949; PMCID: PMC11416016.
15. Cialdai F, Risaliti C, Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Oct 4;10:958381. doi: 10.3389/fbioe.2022.958381. PMID: 36267456; PMCID: PMC9578548.
16. Voza FA, Huerta CT, Le N, Shao H, Ribieras A, Ortiz Y, Atkinson C, Machuca T, Liu ZJ, Velazquez OC. Fibroblasts in Diabetic Foot Ulcers. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 11;25(4):2172. doi: 10.3390/ijms25042172. PMID: 38396848; PMCID: PMC10889208.
17. Liu Y, Liu Y, He W, Mu X, Wu X, Deng J, Nie X. Fibroblasts: Immunomodulatory factors in refractory diabetic wound healing. *Front Immunol*. 2022 Aug 5;13:918223. doi: 10.3389/fimmu.2022.918223. PMID: 35990622; PMCID: PMC9391070.