

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ. Н. В. СКЛИФΟΣОВСКОГО»
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

На правах рукописи

КОЗЛОВСКИЙ БОРИС ВАСИЛЬЕВИЧ

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ В СТАДИИ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
С ПОРАЖЕНИЕМ ДИСТАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА

3.1.15 – Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор И. П. Михайлов
Научный консультант:
Доктор медицинских наук
Н. В. Боровкова

Москва, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. КРИТИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Понятие критической ишемии нижних конечностей.....	13
1.2 Этиология и патогенез.....	16
1.3 Современные проблемы диагностики заболеваний артериального русла нижних конечностей.....	18
1.4 Лечение больных с критической ишемией нижних конечностей.....	19
1.4.1 Способы реваскуляризации конечностей при критической ишемии.....	20
1.4.2 Роль комплексной консервативной терапии в лечении критической ишемии нижних конечностей.....	26
1.4.3 Современные представления о клеточной терапии при ишемии нижних конечностей.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 Клиническая характеристика больных.....	37
2.2 Методы обследования.....	42
2.3 Методы хирургического лечения.....	48
2.4 Консервативная терапия.....	50
2.5 Клеточная терапия.....	52
2.5.1 Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток.....	52
2.5.2 Применение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.....	53
2.6 Статистическая обработка результатов.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	56
3.1 Результаты хирургического лечения.....	56
3.2 Результаты консервативной терапии.....	77

3.3 Результаты клеточной терапии.....	82
3.3.1 Результаты сочетания консервативной терапии и применения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.....	82
3.3.2 Разработка метода лечения хронической ишемии нижних конечностей с применением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.....	83
3.3.3 Результаты сочетания консервативной терапии и применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.....	89
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СТАДИИ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Атеросклероз является одним из наиболее распространённых заболеваний современности [1, 2, 142]. Заболевания артерий нижних конечностей составляют 20% всех видов атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы, что составляет 3% всего населения земного шара [65, 70].

При естественном течении процесса у 35-65% таких больных развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) [51]. Частота встречаемости КИНК увеличивается с возрастом. Так, КИНК встречается у 0,9% лиц до 50 лет, у 5-7% лиц старше 60 лет, и, наконец, к 80 годам данный показатель возрастает до 23,2% [51, 156, 199]. В связи с увеличением продолжительности жизни, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы ожидается рост частоты данной патологии на 5-7% [51, 156, 173, 202]. В России число больных с облитерирующими заболеваниями артерий составляет 5% среди лиц пожилого возраста. Симптомы критической ишемии развиваются у 5-10% из них [65, 74].

У 47-62% пациентов с КИНК развиваются различные язвенно-некротические поражения дистальных отделов нижних конечностей. Распространённость данной стадии заболевания (IV по классификации Fontaine-Покровского) возрастает среди пациентов земного шара [121]. Помимо значительного снижения качества жизни больных, ограничения трудоспособности и инвалидности, КИНК характеризуется высокой смертностью ввиду вовлечения в атеросклеротический процесс различных артериальных бассейнов и большого числа сопутствующих заболеваний [11, 24, 73, 101, 143, 156]. По данным F. G. Fowkes и соавт. (2013) последствия атеросклеротических поражений периферических артерий по показателю смертности занимают третье место среди всех смертей при атеросклерозе, уступая только ишемической болезни сердца и инсульту [121].

До 90% всех нетравматических ампутаций выполняются по поводу прогрессирующей критической ишемии нижних конечностей. В мире нетравматическая ампутация нижней конечности происходит каждые 30 секунд, что составляет более 2500 в день [177]. Частота больших ампутаций варьирует от 120 до 500 на 1 миллион жителей в год [170, 213]. Ампутации на уровне бедра приводят к глубокой инвалидности. Несмотря на развитие современных инженерных технологий, только 30% больных встают на протез после высокой ампутации. После ампутации на уровне голени на протез встают уже 69,4% пациентов [69, 162].

У 40% пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений, которым не была выполнена реваскуляризация, развивается ишемическая гангрена в первые 6 месяцев заболевания. В течение первого года данный показатель возрастает до 70-90% [156]. По данным D. P. Howard и соавт. (2015), смертность без операции в течение первого полугодия у пациентов с КИНК может достигать 20% [178]. Однако даже после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра показатель смертности остаётся на высоком уровне: в течение первых 6 месяцев выживаемость составляет 48—62%, в последующие два года умирают ещё до 70% пациентов [15, 19, 93]. Н. Reinecke и соавт. (2015) отмечают, что летальность у пациентов с последней стадией КИНК, перенесших ампутацию, составляет 63,5% в течение первых 4 лет [175]. М. Ponticello и соавт. (2016) сообщают, что летальность после перенесенной первичной ампутации в течение первого года составляет 40%, в течение 5 лет – уже 80% [177].

В своём популяционном исследовании Л. С. Барбараш и соавт. (2010) сообщают о том, что основная часть летальных исходов при КИНК приходится именно на те случаи, когда выполнялась ампутация конечности. Высокие ампутации в отдалённом периоде являются предиктором смерти больных, притом уже через 2 года этот показатель достигает 50% [19].

Таким образом, критическая ишемия нижних конечностей – тяжёлое, коморбидное заболевание, приводящее к инвалидизации больных и имеющее неблагоприятный прогноз. Очевидно, что сохранение конечности, либо опорной

функции конечности при сниженном уровне ампутации необходимо не только для возвращения работоспособности больного и адекватного уровня жизнедеятельности, но и для выживаемости.

Консервативная терапия проводится 75-90% больным с ишемией нижних конечностей [65, 78]. Однако при отсутствии реваскуляризации нижних конечностей пациентам с трофическими нарушениями эффект от консервативного лечения временный, либо вовсе отсутствует. Так, А. Н. Косенков и соавт. (2014) сообщают, что пациентам, которым проводилась только консервативная терапия, после экономных ампутаций, потребовалась повторная некрэктомия, раны вяло гранулировались, сохранялись или рецидивировали боли покоя в конечностях [32]. Прогрессирование заболевания на фоне консервативной терапии отмечено у 76,5% пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в течение 4 лет [47, 78].

Выполнение реваскуляризации позволяет сохранить конечность у 80-94% пациентов на сроке наблюдения 1 год [51, 127]. А. В. Максимов и соавт. (2016) сообщают, что явления критической ишемии при реваскуляризации могут быть купированы у 87,8%, трофические дефекты сохранялись лишь у 4,2% пациентов [47]. Так, Т. Kreuzburg и соавт. (2020) указывает на отчётливую отрицательную корреляцию между количеством сосудистых реконструкций и частотой ампутаций [115].

Несмотря на развитие сосудистой хирургии в последние десятилетия, внедрение новых эндоваскулярных технологий (ангиопластику, эндоваскулярную атерэктомию и стентирование), общее количество реконструктивных операций на артериях нижних конечностей в Российской Федерации остаётся относительно небольшим. Так, в 2012 году число реконструкций при КИНК составило 13457 вмешательств [55]. В 2018 году выполнено 13473 реконструктивных операций по поводу КИНК [54]. Число рентгенэндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей в 2012 году составило 3745 операций [4]. В 2018 году данный показатель составил 3900 вмешательств [53]. Очевидно, что при росте количества больных КИНК, роста числа оперативных вмешательств не наблюдается.

Лечение больных с язвенно-некротическими осложнениями является непростой задачей: учитывая общее состояние больного, выраженность нарушения кровообращения в конечности, требуется улучшение кровообращения в нижних конечностях в возможно короткие сроки [88, 127].

В практику внедрены современные разработки. Так, с целью непрямого реваскуляризации у неоперабельных больных активно применяется терапевтический ангиогенез, частной разновидностью которого является клеточная терапия. Однако, дополнение стандартной консервативной терапии клеточной терапией, особенно посредством введения аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами (АОТ) или лизата аутотромбоцитов, в настоящее время не распространено в лечении пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений. Отсутствуют сообщения, посвящённые применению при КИНК данного, широко распространённого на сегодняшний день, источника факторов роста. Отсутствуют разработки специализированных методик введения препаратов ростовых проангиогенных факторов с учётом зон гипоперфузии тканей.

Среди методов оценки артериального русла широко распространены КТ-ангиография и рентгеноконтрастная ангиография, но они не дают представления о состоянии микроциркуляции нижних конечностей и не отражают её динамику на фоне лечения. Ещё в 1987 году В. С. Савельев и соавт. показали эффективность применения радиоизотопной диагностики для оценки периферического кровообращения нижних конечностей [67]. Применение трёхфазной сцинтиграфии с остеотропным радиофармпрепаратом, дополненной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещённой с рентгеновской компьютерной ангиографией (ОФКТ/КТ-АГ) на гибридном аппарате – позволяет решить вышеперечисленные задачи [182]. Однако, данная методика не нашла широкого применения в диагностике заболеваний артерий нижних конечностей.

Таким образом, в лечении пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений существует ряд нерешённых вопросов: достаточно малое количество прямых реваскуляризаций у пациентов с поражением дистального артериального русла; радиоизотопная диагностика, как метод визуализации периферического

кровообращения нижних конечностей, диагностики очагов некроза на ранней стадии их формирования и оценки эффективности лечения, не имеет широкого распространения; сравнительно мало разработок в области клеточной терапии для усовершенствования лечения пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей с поражением дистального артериального русла в стадии трофических нарушений.

Задачи исследования

1. Провести объективную оценку результатов хирургического лечения пациентов с КИНК с поражением дистального артериального русла в стадии трофических нарушений.
2. Оценить роль ОФЭКТ/КТ-АГ для оценки состояния тканевого кровотока нижних конечностей и эффективности лечения больных с критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла.
3. Провести анализ эффективности комплексного консервативного лечения больных с КИНК с в стадии трофических нарушений, которым невозможно выполнить реваскуляризацию.
4. Изучить эффективность применения клеточной терапии у больных с КИНК в стадии трофических нарушений, разработать и внедрить в практику методику применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.
5. Провести сравнительную оценку эффективности различных методов лечения больных с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла.

Научная новизна

Впервые для визуализации артериального русла нижних конечностей, оценки состояния периферического кровообращения и выбора тактики лечения применён гибридный метод диагностики – ОФЭКТ/КТ-АГ.

Впервые оценена динамика микроциркуляции на фоне лечения у больных с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла с помощью метода ОФЭКТ/КТ-АГ, применена разметка зон ишемии с помощью трёхфазной сцинтиграфии для эффективного введения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.

Впервые изучена эффективность применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов у пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений.

Практическая значимость

Разработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий с применением ОФЭКТ/КТ-АГ для оценки состояния артериального русла и микроциркуляции у больных с КИНК в стадии трофических нарушений и с целью выбора тактики лечения, в том числе, для введения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.

Обоснована необходимость хирургического лечения пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла на основании результатов исследования периферического кровообращения.

Внедрена в практику методика ОФЭКТ/КТ-АГ для обследования больных.

Обосновано применение в комплексе консервативных методов лечения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов, с целью непрямой реваскуляризации нижних конечностей. Данный метод внедрён в практику.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гибридное исследование (ОФЭКТ/КТ-АГ), является объективным методом диагностики и оценки эффективности лечения пациентов с КИНК в

стадии трофических нарушений, отображающим состояние магистрального кровотока, периферического кровообращения и микроциркуляции.

2. Реваскуляризация нижних конечностей у пациентов с трофическими нарушениями является наиболее эффективным методом лечения пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений.

3. Комплексная консервативная терапия при дополнении её введением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов показывает эффективность у пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений, которым невозможно выполнить реваскуляризацию.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством клинических наблюдений, дизайном исследования и проведением адекватной статистической обработкой цифровых данных с использованием компьютерных программ Excel 2013 и Statistica 12.0.

Основные положения и материалы диссертации были доложены на:

- научно-практической конференции «Актуальные вопросы сосудистой хирургии», (Москва, 2019 г.);
- научно-практической конференции «Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи», (Рязань, 2019 г.);
- научно-практической конференции «Неотложная хирургия сосудов», (Москва, 2019 г.);
- 3-й научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», (Москва, 2020 г.);
- 4-й научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», (Москва, 2020 г.);

- XXXVI международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии», (Казань, 2020 г.);
- XXVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, (Москва, 2021 г.);
- XXXVII международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии», (Кисловодск, 2022 г.).

Апробация работы состоялась 08.07.2022 г. на совместной конференции сотрудников отдела сердечно-сосудистой хирургии и отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ г. Москвы» и 15.11.2022 г. на конференции сотрудников отделения реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, отделения сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского».

Внедрение результатов исследования

Результаты работы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику и применяются в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ г. Москвы.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно курировал больных с критической ишемией нижних конечностей, самостоятельно оперировал часть больных и принимал участие в большинстве операций, самостоятельно всем пациентам осуществлял введение бесплазменного лизата тромбоцитов и гемопоэтических стволовых клеток, осуществлял наблюдение этих пациентов на длительном сроке, выполнял сбор и статистический анализ данных, обобщение клинического материала, полученного при лечении больных, вошедших в исследование.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 25 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций. В ходе исследования получен 1 патент.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 224 источника (из них 83 работы отечественных авторов и 141 публикация зарубежных авторов). Текст диссертации изложен на 142 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц и 39 рисунков.

ГЛАВА 1

КРИТИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Термин «хроническая критическая ишемия нижних конечностей» был введен в 1982 году рабочей группой хирургов и первоначально обозначал ишемические боли покоя с давлением на уровне лодыжки (ЛД) менее 40 мм рт.ст. или некрозом ткани при давлении на лодыжке менее 60 мм рт.ст., без сахарного диабета [104]. Принципиальным в данном случае было выделение пациентов с такими симптомами, как боли покоя, трофические язвы или некрозы тканей [65]. Однако, исключение пациентов с сахарным диабетом ввиду ряда симптомов, затрудняющих диагностику (нейропатии, аномальные показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) из данного определения вызывало споры специалистов, что привело в последующие годы к ряду изменений в трактовке термина [157].

1.1 Понятие и классификации критической ишемии нижних конечностей

В трансатлантическом консенсусе второго пересмотра (TASCII) дано следующее определение критической ишемии: боль в покое, требующая обезболивания в течение двух недель и более, трофическая язва или гангрена пальцев и стопы, возникшие вследствие хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [156]. Данное определение объединило пациентов с III и IV стадиями артериальной недостаточности по Fontaine-Покровскому и принципиально разграничило с острой ишемией конечностей [37, 39, 51].

В настоящее время в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний нижних конечностей (2019) хроническую ишемию

разделяют на бессимптомную, перемежающуюся хромоту и, собственно, критическую ишемию нижних конечностей (КИНК) [43]. Таким образом, для обозначения вышеописанного состояния применяется именно термин КИНК.

В зарубежной литературе вместо термина КИНК для выделения группы пациентов с ишемией в стадии трофических осложнений широко применяется термин «хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности» (ХИУПК). Данный термин охватывает более широкие и разнородные группы больных хронической ишемией, при которой возникает высокий риск ампутации. Сейчас, согласно Международным сосудистым рекомендациям по лечению хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, (2019) данный термин определяется как клинический синдром, характеризуемый наличием поражения периферических артерий в сочетании с болью в покое, гангреной или язвой нижней конечности, не заживающей в течение более 2-х недель [143].

За время исследования хронической ишемии нижних конечностей были разработаны и модифицированы различные классификации как артериальной недостаточности нижних конечностей, так и синдрома диабетической стопы. Подробный анализ различных классификаций заболеваний периферических артерий представили в своём обзоре R. L. Hardman и соавт. (2014) [171]. Авторы рассматривают достоинства и области применения каждой классификации и их ограничения. Так широко распространённые классификации R. Fontaine [140] и R. В. Rutherford [188] стратифицируют пациентов только по клиническим проявлениям и ряду объективных данных, однако не включают такой признак, как воспаление тканей. В России наиболее широкое распространение получила классификация Fontaine в модификации А. В. Покровского, в основе которой так же, как и в классификации Fontaine, лежит дистанция безболевого ходьбы; согласно данной классификации, стадии III и IV представляют критическую ишемию [50].

Трофические нарушения при КИНК представляют довольно разнородную группу: от локального некроза или поверхностной язвы стопы до гангрены, поэтому выбор оптимальной тактики лечения для каждого пациента может оказаться решающим. Кроме того, необходимо прогнозирование таких

клинических исходов, как ампутации конечности, выживаемость через год и более после ампутации, выживаемость без ампутации в зависимости от характера трофических осложнений [143]. В 2014 г. Североамериканским обществом сосудистых хирургов разработана классификация WIfI (W – wound, I – ischemia, fI – foot Infection). Согласно данной классификации, каждый из компонентов (W – wound – язва, I – ischemia – ишемия, fI – foot Infection – инфекция стопы) имеет по 4 категории, таким образом, они могут создавать 64 комбинации. Все эти комбинации были сгруппированы в 4 стадии консенсусом Delphi на основании двух задач: прогнозирование ампутации в течение 1 года и польза от реваскуляризации [218]. Комбинация каждого из признаков позволяет отнести каждое конкретное проявление КИНК в стадии трофических осложнений к одной из четырёх стадий.

Результаты реваскуляризации у пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла в течение первого года продемонстрированы в ряде рандомизированных клинических исследований [96, 179, 221]. Возможность прогнозирования естественного течения заболевания с применением классификации WIfI показали в своих исследованиях van Haelst S. T. W. van Haelst и соавт. (2018) и Ю. В. Червяков и соавт. (2019) [5, 183]. В данных исследованиях оценка применения WIfI производилась по следующим конечным точкам: ампутация в течение первого года, выживаемость через 1 год после ампутации и без ампутации. Указанные исследования показали, что классификация WIfI может быть применена с целью прогнозирования данных исходов.

N. S. Van Reijen и соавт. (2019) в своём метаанализе, обобщающем данные 12 исследований с включением 2669 пациентов сосудистых центров США, Европы и Японии, показали значительную разницу для пациентов с трофическими нарушениями в стадиях 1 и 4 по WIfI по таким показателям, как сохранение конечности и выживаемость без ампутации [214].

Помимо возможности распределения пациентов по риску неблагоприятных событий, классификация WIfI, по мнению ряда авторов, также позволяет определиться в выборе между открытой операцией и шунтированием [217, 218]. В.

Ramanan и соавт. (2017) и N. Kobayashi и соавт. (2018) в своих исследованиях пришли к выводам, что процент заживления язв выше, а процент первичных ампутаций ниже у тех пациентов с 4-й стадией по WifI, которым было выполнено шунтирование [115, 129].

В то же время Y. Nata и соавт. (2019) отмечают, что для прогнозирования заживления язв необходимо учитывать ряд системных факторов: соматический статус, уровень альбумина, диализ: при наличии данных факторов отмечено худшее заживление язв у пациентов, особенно в стадии 4 по WifI [95].

В настоящее время классификация WifI проходит оценку в многоцентровых исследованиях BEST-CLI, BASIL-2, BASIL-3 [103, 112, 128]. Результаты этих исследований позволят внести возможные коррективы в классификацию и способствовать более широкому внедрению её в хирургическую практику.

1.2 Этиология и патогенез

Среди заболеваний, приводящих к развитию некротических нарушений нижних конечностей, первое место занимает облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей [92]. Согласно общепринятому определению, облитерирующий атеросклероз (ОА) – это полиэтиологическое заболевание, способствующее формированию и росту атеросклеротических бляшек в различных артериальных бассейнах, вследствие чего развивается ишемия заинтересованного органа [50]. К основным факторам риска облитерирующего атеросклероза, усугубляющим его течение, относят генетическую предрасположенность, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, ожирение, курение, гормональные нарушения (в первую очередь, сахарный диабет) [66].

Для описания ишемического процесса с патофизиологической точки зрения выделен так называемый синдром ишемии дистальных отделов конечности, для которого характерно развитие трофических нарушений с последующим исходом в ишемическую гангрену [35, 40, 66].

Ухудшение кровоснабжения органа приводит к расстройству микроциркуляции [38]. Недостаточная перфузия тканей нижних конечностей вызывает снижение напряжения в них кислорода, что приводит к перестройке микроциркуляторного звена, в первую очередь данный патофизиологический процесс возникает в дистальных отделах конечностей [80, 203].

Система микроциркуляции является местом реализации транспортной функции сердечно-сосудистой системы [52, 197]. При КИНК обнаружены выраженные морфофункциональные перестройки системы микроциркуляции, наиболее значимые из них: деформация и сужение капилляров, неровность стенки артериол, резкое расширение посткапилляров и венул, их численное преобладание над артериолами, внутрисосудистая агрегация и стаз вследствие неспособности прохождения форменных элементов крови через изменённые капилляры, спазм микрососудов в сочетании с их редукцией [41, 75, 83]. При дальнейшем течении заболевания происходит уменьшение количества функционирующих капилляров ткани и суммарной площади их просвета вплоть до полного закрытия просвета артериол и капилляров, что приводит к активации компенсаторных механизмов, которые в основном представлены активацией анаэробного гликолиза [21, 107]. Таким образом, капиллярный кровоток перестаёт определяться, происходит развитие выраженной гипоксии тканей, что обуславливает болевой синдром и развитие трофических расстройств, развивается критическая ишемия нижней конечности [12]. Важно отметить, что у данной категории больных в случае усугубления процесса развивается гистотоксическая гипоксия, вследствие хронического эндотоксикоза, нарушается способность тканей поглощать доставленный кислород [163]. У больных с КИНК развиваются выраженные гипоксия и гиперкапния, формируется декомпенсированный метаболический ацидоз [12, 66, 107].

Характерной особенностью при КИНК является изменение реологических свойств крови: изменение в обмене липидов, системные изменения мембранных структур клеток крови и склонность к тромбообразованию, что в большей степени усугубляет течение ишемии [80, 203].

Таким образом, современные представления о патофизиологических и морфофункциональных изменениях нарушений кровообращения в конечностях создают хорошую основу для разработки мер, позволяющих купировать ишемию.

1.3 Современные проблемы диагностики поражения артериального русла нижних конечностей

Основными инструментальными методами диагностики поражения магистральных артерий нижних конечностей являются ультразвуковая доплерография (УЗДГ), рентгеноконтрастная ангиография и КТ-ангиография (КТ-АГ) [33, 162]. Ультразвуковой метод является эффективным скрининговым методом исследования, но, является аппаратно- и операторзависимым методом. Информативность УЗДГ снижается при кальцинозе артерий, ожирении пациентов и выраженной извитости артерий [43, 49].

Рентгеноконтрастная ангиография и КТ-ангиография применяются с водорастворимыми йодсодержащими контрастными веществами. С помощью современной аппаратуры можно получить снимки высокого качества. КТ-ангиография даёт возможность выполнения трёхмерной реконструкции с цветовым кодированием, даёт реалистичное изображение зон интереса с подробной анатомией сосудов [61]. Однако данные методы диагностики также имеют ограничения: в частности, они могут оказаться небезопасными при наличии у пациентов аллергии на йодсодержащие контрастные вещества или почечной дисфункции, обладают сниженной чувствительностью в отношении берцовых артерий и артерий стопы и несут большую лучевую нагрузку [43, 49, 66].

Вышеописанные методы позволяют визуализировать магистральные артерии, их состояние, характер и протяжённость их поражений и коллатеральные сосуды, но не позволяют объективно оценить состояние микроциркуляторного русла ишемизированной конечности и выявить инфильтративные изменения, а также очаги мышечного некроза на ранней стадии его формирования [182].

Высокую эффективность в отношении визуализации микроциркуляции продемонстрировал метод радионуклидной диагностики – трехфазная сцинтиграфия конечностей с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -пирфотехом [60, 139, 182]. В. С. Савельев и соавт. (1987) одними из первых сообщили о возможности оценки динамики микроциркуляции при лечении ишемии нижних конечностей с помощью сцинтиграфии [67]. Более современный и информативный метод – это трёхфазная сцинтиграфия, дополненная однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ), совмещённой с рентгеновской компьютерной ангиографией (КТ-АГ) нижних конечностей (ОФЭКТ/КТ-АГ): данная методика позволяет одновременно визуализировать артериальное русло, состояние микроциркуляции, выявить инфилтративные изменения в мышцах при выраженной ишемии и очаги асептического некроза на ранней стадии его формирования, что особенно ценно с учётом экономии времени на диагностические мероприятия у данной группы пациентов [62, 182]. J. L. Alvelo и соавт. (2018) продемонстрировали высокую эффективность применения данного метода при критической ишемии нижних конечностей. По мнению авторов, ОФЭКТ/КТ-АГ должна полностью заменить такие субъективные и аппаратзависимые методики, как определение лодыжечно-плечевого индекса, лодыжечного давления, и может являться эффективным методом оценки проводимого лечения [185].

1.4 Лечение больных с критической ишемией нижних конечностей

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019), для сохранения конечности рекомендуется проводить реваскуляризацию во всех случаях, когда это возможно [43].

1.4.1 Способы реваскуляризации конечностей при критической ишемии

Хирургическое лечение рассматривается как главный способ восстановления кровоснабжения поражённой конечности; очевидные преимущества реваскуляризации заключаются в восстановлении магистрального кровотока по так называемым целевым артериям [143]. С помощью хирургического лечения можно добиться положительных результатов в 85-92% наблюдений [43, 105, 122, 141, 143].

Особенностью поражения артериального русла нижних конечностей при критической ишемии является многоуровневое поражение с вовлечением дистального русла [33, 43, 141]. Реже КИНК может развиваться и при окклюзии только поверхностной бедренной артерии, только артерий голени или же при сочетанном поражении поверхностной и глубокой артерий бедра [43]. Многоуровневость поражения артериального русла и, особенно, неудовлетворительное состояние путей оттока обуславливают в 2-3 раза меньшее по времени функционирование артериальной реконструкции [27].

Различие в уровнях и протяжённости поражения артерий нижних конечностей объясняет вариабельность оперативных вмешательств [141]. Кроме того, наблюдается рост частоты эндоваскулярных вмешательств при КИНК в качестве стратегии выбора [193]. Согласно регистру CRITISCH, объединяющему данные 27 сосудистых центров Германии, с включением 1200 пациентов с КИНК, распределение по видам лечения следующее: эндоваскулярные вмешательства – 53,5%, шунтирования – 23,7%, эндартерэктомия с пластикой бедренной артерии – 10,5%, консервативная терапия – 9,8%, первичная высокая ампутация – 2,5% [168]. Единственным многоцентровым РКИ, в котором сравниваются шунтирование и эндоваскулярные интервенции при КИНК в стадии трофических нарушений на фоне поражения инфраингвинальных артерий остаётся BASIL [111]. Анализируя данные при последующем наблюдении, не выявлено существенной разницы между обеими группами пациентов по показателям выживаемости без ампутации и выживаемости в целом [109, 111]. С другой стороны, у пациентов, проживших 2

года и более после операции, показатели общей выживаемости и выживаемости без ампутации были выше у тех пациентов, кто перенёс шунтирование [110]. А. М. Abu Dabrh и соавт. (2016) провели систематический обзор, в котором обобщены результаты 9 удовлетворяющих критериям исследований. Авторы указывают на низкое качество доказательств из-за неоднородности и неточности данных, но отмечают схожие результаты по смертности и первичной ампутации, но лучшие показатели проходимости для шунтирующих операций [108]. Однако, эти данные широко оспариваются в настоящее время, учитывая разработанные новые технологии эндоваскулярных интервенций [43].

Тем не менее, для каждого индивидуального случая ангиохирургами, совместно с эндоваскулярными хирургами, должны обсуждаться оба варианта реваскуляризации [43]. В некоторых случаях (обычно при многоуровневом поражении) используются оба метода – гибридные или этапные операции [16, 134]. Так, А. В. Гавриленко и соавт. (2017) отмечают, что сочетание открытых реконструкций с эндоваскулярными вмешательствами улучшает результаты лечения критической ишемии нижних конечностей [37].

Пациенты с КИНК представляют собой группу с достаточно низкой предполагаемой продолжительностью жизни и высоким периоперационным риском [9]. По данным G. G. Westin и соавт. (2014) в течение 1 года после реваскуляризации у 18-23% пациентов регистрируются осложнения в каротидном или брахиоцефальном бассейнах, а также летальные исходы [100]. В работе Б. Г. Алеяна и соавт. (2022) показано, что выполнение эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях при их гемодинамически значимых поражениях у больных с КИНК значительно снижает риск развития острого коронарного синдрома [45]. Европейским обществом сосудистых и эндоваскулярных хирургов (ESVES) с целью объективного обоснования реваскуляризации разработана концепция интегрированного пошагового подхода - Patient risk estimation, limb staging, anatomic pattern of disease (PLAN). Данная концепция включает три компонента: оценка риска для пациента, оценка степени поражения конечности, анатомическую модель заболевания – такой подход призван помочь в принятии решений и

обоснования реваскуляризации, а также в проведении исследований в области научно обоснованной реваскуляризации [38, 190].

Поражение артерий аорто-подвздошного сегмента. При данной локализации атеросклеротического поражения широко применяются эндоваскулярные вмешательства с использованием непокрытых стентов или баллонов с лекарственным покрытием [51, 181]. Данные вмешательства многими авторами считаются «золотым стандартом» при таком типе поражения артерий, их технический успех достаточно высок [181]. При протяжённом поражении артерий или неудачах эндоваскулярных вмешательств выбором хирургической тактики являются реконструктивные операции в объёме аорто-бедренного или подвздошно-бедренного протезирования или шунтирования, либо аорто-бедренного бифуркационного протезирования (АББП) [33, 51, 127]. Стоит отметить, что риск инфицирования синтетического протеза в подвздошно-бедренной или аорто-бедренной позиции составляет до 3% [64, 189, 192] и значительно возрастает при наличии трофических нарушений [25]. С целью избежания применения синтетических протезов, а также снижения инвазивности операции применяется протяжённая петлевая эндартерэктомия (ППЭ): отсутствие забрюшинного доступа или лапаротомии, снижение болевого синдрома, применение спинальной анестезии и, тем самым, снижение операционного и анестезиологического риска делает петлевую эндартерэктомию более предпочтительной для пациентов с КИНК [56, 191]. Однако данная методика имеет ряд ограничений и специфических осложнений. Так выраженный медиакальциноз подвздошных артерий, распространённость процесса с вовлечением терминального отдела аорты делает невозможным отслоение облитерирующего цилиндра, что отмечается в 5-10% наблюдений [105, 211]. В любом случае, выбор между эндоваскулярным вмешательством, протезированием или ППЭ решается индивидуально, а при многоуровневом поражении с вовлечением аорто-подвздошного сегмента также принимается решение о поэтапной или многоуровневой реконструкции, а также о возможности выполнения гибридной операции [57, 134]. Основной задачей хирургических вмешательств на аорто-

подвздошном сегменте остаётся обеспечение адекватного притока крови к ГБА. Поэтому зачастую такие операции при неудовлетворительном состоянии путей оттока заканчиваются эндартерэктомией из общей бедренной артерии с восстановлением тока крови в ГБА [134, 191]. Восстановление кровотока даже только через глубокую артерию бедра вызывает определённый положительный эффект [13, 58].

Поражение артерий инфраингвинального сегмента. Реваскуляризация при инфраингвинальном поражении может быть достигнута несколькими путями, однако принятие решения в отношении планирования операции непростое [43, 143]. Обычно у пациентов с КИНК наблюдается протяжённое либо тотальное поражение поверхностной бедренной артерии (ПБА), поражение подколенной артерии (ПА) и артерий голени. При таком объёме поражения, сомнительных путях оттока, жизнеспособность конечности зависит от ГБА, поэтому оптимальной тактикой оперативного лечения зачастую является эндартерэктомия из ОБА и профундопластика [13, 200]. Согласно литературным данным, из всех типов поражения ГБА в 76% наблюдений поражается устье ГБА или её проксимальный сегмент до ветвей первого порядка, на долю дистального и тотального поражения ГБА приходится по 12% наблюдений. Преобладание проксимального типа поражения позволяет в большинстве случаев беспрепятственно выполнять эндартерэктомию из ГБА с её пластикой [14]. В качестве пластического материала может применяться проксимальный участок резецированной облитерированной ПБА или аутовена; при поражении ГБА до ветвей второго порядка возможно выполнение общебедренно-глубокобедренного протезирования [47, 191]. Сообщения об отчётливой корреляции между успешностью профундопластики и положительных клинических результатах за счёт разработки коллатералей от ветвей ГБА к берцовым артериям делает эту методику привлекательной в лечении больных с КИНК [14, 58].

Для выполнения шунтирующих операций важна правильная оценка русла оттока, кондуита и операционного риска пациентов [51, 85, 86, 118, 143]. Как правило, проксимальный анастомоз накладывается между кондуитом и ОБА или

ПБА, так же существуют варианты наложения анастомозов с ГБА или дистальной третью ПБА [43]. Дистальные анастомозы накладываются с сегментами, расположенными ниже уровня поражения. При проходимости подколенной артерии и хотя бы одной из берцовых артерий анастомоз целесообразно накладывать с подколенной артерией [43, 46, 51, 143, 224]. Ряд авторов видят преимущество выполнения дистального бедренно-тибиального шунтирования, так как в данном случае тибиальные артерии при их проходимости имеют прямое продолжение до стопы, что является целевым путём у больных с язвенно-некротическими осложнениями [126].

Приоритетным пластическим материалом для инфраингвинальных шунтирований является большая подкожная аутовена [46, 91, 126, 156, 224]. При невозможности применения аутоvenes широко используются синтетические протезы, среди которых наибольшее распространение получили протезы из ПТФЭ и Дакрона [33, 46]. Протезы из ПТФЭ с гепариновым покрытием имеют преимущество по сравнению другими материалами и могут применяться при шунтированиях ниже щели коленного сустава [87, 123]. Однако, в целом, эффективность применения синтетических кондуитов ниже, чем при использовании аутоvenes [123]. Данный факт диктует возможность использования синтетических протезов только в случае отсутствия подходящего аутовенозного кондуита и невозможности или неудачи выполнения эндоваскулярного вмешательства [109, 119].

Значительный прогресс в области эндоваскулярных вмешательств позволяет рассматривать данные методики, как операции выбора при коротких окклюзиях подколенных артерий и при поражении ветвей подколенной артерии [145, 192]. В настоящее время, благодаря созданию низкопрофильных катетеров, улучшенных проводников и применению ретроградных доступов, возможна реваскуляризация даже при анатомически сложных поражениях артерий голени [46, 54, 145]. С другой стороны, недостаточное количество сравнительных исследований применения того или иного метода эндоваскулярной реваскуляризации при конкретных типах поражений не позволяет включить выбор какого-либо из этих

методов (БАП, ангиопластика баллонами с лекарственным покрытием, атерэктомия и др.) при КИНК в стадии трофических нарушений в сосудистые рекомендации [91, 114, 132, 138, 143].

Оптимальным методом для восстановления проходимости подколенной артерии и артерий голени остаётся БАП [219]. Применение баллонов с лекарственным покрытием является более предпочтительным у пациентов с перемежающейся хромотой, но применение аналогичных баллонов с лекарственным покрытием при поражении артерий ниже колена у пациентов с трофическими осложнениями не показало преимуществ по сравнению с обычной БАП [132, 141, 165, 166].

Атерэктомия (ротационная или лазерная) менее эффективна чем БАП, а также более затратна [101]. S. Zia и соавт. (2020) в своём исследовании сравнивали эффективность применения БАП и атерэктомии в комбинации с ангиопластикой при поражении артерий голени. В их выводах отмечается, что при аналогичных показателях проходимости артерий в раннем послеоперационном периоде для обоих методов, применение атерэктомии связано с большими случаями повторных вмешательств [124].

В исследовании X. Liu и соавт. (2017) отмечена определённая польза от применения стентов с лекарственным покрытием при коротких поражениях берцовых артерий [160]. В то же время, данные по применению покрытых стентов при протяжённых поражениях у пациентов с КИНК отсутствуют [143]. При том, отмечается лучший клинический эффект при установке покрытых стентов в артерии малого диаметра (менее 3,5 мм), что объясняет более длительную их проходимость в коронарных артериях, чем в периферических сосудах [51, 126].

В целом, первичная проходимость после эндоваскулярных методов при поражении периферических артерий довольно высока и достигает 90-95% [23, 155, 161]. Однако, прогрессирование заболевания при критической ишемии приводит к реокклюзии в течение первых двух лет [143, 161].

Стоит отметить, что все виды реваскуляризации при КИНК, ввиду особенностей состояния артериального русла и нарушений в тканях у такой группы

больных в первую очередь рассматриваются как способы улучшения перфузии тканей, что, в свою очередь, даже при обширных или необратимых трофических поражениях в ишемизированных конечностях может способствовать лучшему заживлению трофических язв, либо снижению уровня предстоящей ампутации [43].

1.4.2 Роль комплексной консервативной терапии в лечении критической ишемии нижних конечностей

Задачами консервативной терапии у больных с КИНК в стадии трофических нарушений являются улучшение микроциркуляции в поражённых тканях, коррекция факторов риска, а также симптоматическая терапия [43, 75].

Консервативная терапия проводится всем пациентам с КИНК, а при невозможности реваскуляризации рассматривается как основное лечение [31, 34, 43, 65, 94, 143].

Для пациентов с КИНК консервативное лечение включает следующие подходы: инфузионная терапия вазоактивными препаратами, приём таблетированных форм вазоактивных препаратов, коррекция факторов риска, немедикаментозные методы, включающие физиотерапевтические процедуры, гипербарическую оксигенотерапию, диету [43, 51, 66, 127, 133].

Инфузионная терапия. Среди вазоактивных препаратов с доказанной эффективностью в России зарегистрировано два препарата: алпростадил и илопрост [51]. Данные препараты относятся к группе простаноидов. Препарат алпростадил является препаратом простагландина E1. Илопрост – синтетический аналог простаглицина. Механизм их действия включает подавление активации тромбоцитов и лейкоцитов, расслабление гладкомышечных волокон, сосудорасширяющее действие, подавление адгезии и агрегации тромбоцитов, вазопротекцию [94, 138, 184, 196]. А. Creutzig и соавт. (2004), А. J. Ruffolo и соавт. (2010), V. Vietto и соавт. (2018) в исследованиях с использованием препаратов простагландина E1 и плацебо показали положительные результаты по сравнению

с плацебо. Так, заживление трофических язв отмечено у 48,7% пациентов, получающих простаноиды (против 25,2% пациентов из группы плацебо), снижение рисков большой и малой ампутации и смертности. Данные исследования рассматривали также различные варианты введения препаратов [125, 184, 198]. В работах Ю. В. Червякова и соавт. (2019; 2020) отмечено уменьшение частоты ампутации и увеличение выживаемости без ампутации при применении препаратов простагландина E1 в стандартных дозировках по сравнению с контрольной группой у пациентов с умеренными трофическими нарушениями (130, или стадия 3 по WIfI) на сроке наблюдения 6 месяцев. Однако, авторы отмечают, что при более длительном сроке наблюдения отличий не получено [3, 48]. В настоящее время препараты вводят внутривенно либо внутриаартериально (с использованием инфузомата), стандартными дозировками являются 40-60 мкг, средний курс лечения составляет 10-14 дней [125, 126, 143].

Медикаментозная терапия таблетированными формами. Широко применяемый препарат цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы 3 – го типа, повышающим концентрацию цАМФ, эффект его применения связан с уменьшением симптомов перемежающейся хромоты [116]. Однако хорошо данный препарат изучен на пациентах с перемежающейся хромотой (ПХ) без трофических нарушений [31, 51]. Включение пациентов с КИНК проводилось лишь в нескольких исследованиях, в частности Y. Miyashita и соавт. (2011) и Y. Soga и соавт. (2011). Их результаты свидетельствуют о более высоких показателях сохранения конечности у пациентов, которые принимали цилостазол [117, 153]. Следует отметить, что действие цилостазола сохраняется только при постоянном его приёме [116].

Препарат пентоксифиллин, также являющийся ингибитором фосфодиэстеразы 3-го типа, по использованию в России занимает первое место [34, 46, 51]. По данным S. C. Hood и соавт. (1996) и A. H. Momsen и соавт. (2009), его применение у пациентов с перемежающейся хромотой способно увеличить дистанцию безболевого ходьбы в среднем на величину до 59 м [131, 148]. Однако, в отношении пациентов с трофическими нарушениями значимой эффективности

данный препарат не показал [51, 159]. Кроме того, прямое сравнение эффективности пентоксифиллина с цилостазолом показало более эффективное увеличение ДБХ при применении последнего [43].

Препарат сулодексид, относящийся к группе гепариноидов – гликозаминогликан – показал свою эффективность у пациентов с сахарным диабетом: применение сулодексида приводит к восстановлению функции эндотелия, нормализации реологических свойств крови и улучшению микроциркуляции и является относительно безопасным при длительном применении. Для сулодексида крайне редки осложнения [42, 55].

Профилактика артериального тромбоза. Другой важной задачей в лечении КИНК является профилактика артериального тромбоза, который в значительной степени потенцирует прогрессирование ишемии, в связи с чем широко применяются дезагреганты (в первую очередь ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклид, курантил) [43, 161].

Известно, что при КИНК в стадии трофических нарушений имеется распространённое поражение артериальной системы, высокий риск осложнений со стороны сердца, а также отмечается высокая летальность вследствие развития острого коронарного синдрома или ОНМК [147]. Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг 1 раз в сутки находит широкое распространение и отражение в национальных и международных рекомендациях [43, 143]. Влияние на уменьшение неблагоприятных случаев со стороны сердечно-сосудистой системы и периферических осложнений оценивалось в исследовании COMPASS. По данным этого исследования у пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалось на 28% меньше неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы и на 46% меньше осложнений со стороны периферических артерий, а риск развития инсульта у пациентов данной группы снизился на 42% в сравнении с группой пациентов, получавших только монотерапию ацетилсалициловой кислот [187, 194, 195].

Нефармакологические методы лечения. Среди нефармакологических методов, применяемых при КИНК, можно выделить гипербарическую оксигенотерапию (ГБО). Её основными эффектами, способствующими улучшению микроциркуляции в поражённых тканях, являются: повышение способности плазмы транспортировать кислород, снижение отёка тканей, усиленная мобилизация стволовых клеток [149]. Активация свободных радикалов, а также улучшение кислород-зависимой транспортировки антибиотиков посредством ГБО делает данную процедуру эффективной при инфекционных процессах [211].

Использованию ГБО при КИНК посвящено множество исследований. Широко эффект ГБО у больных с трофическими нарушениями вследствие артериальной непроходимости изучили в своих работах А. Abidia и соавт. (2003), М. Londahl и соавт. (2010), К. Т. Santema и соавт. (2018) [150, 152, 215]. Особо стоит отметить Кокрейновский обзор 2015 г., анализировавший 12 исследований [151]. В данных работах имеются различия в критериях определения критической ишемии и эффективности лечения (изменения ЛПИ, пальце-плечевого индекса, транскутанного напряжения кислорода), однако, в целом, отмечено ускорение заживления язв, что делает возможным рекомендовать данный метод в качестве дополнительной процедуры в лечении пациентов с трофическими язвами. Применение ГБО у пациентов после неэффективной реваскуляризации нижних конечностей нашло отражение и в руководстве TASCII [156].

При хронической ишемии нижних конечностей возможно применение различных физиотерапевтических методов. Данные методики оказывают сосудорасширяющий, обезболивающий, противоотечный и гипокоагулирующий эффекты, что делает возможным их применение в том числе и при КИНК [20, 68, 81].

Коррекция факторов риска

Коррекция гликемии. Наличие сахарного диабета увеличивает риск неблагоприятных исходов при КИНК. Установлено, что у пациентов с коррегированным уровнем гликированного гемоглобина более низкие шансы ампутации [43, 208]. S. Singh и соавт. (2014) в своём исследовании показали

улучшение проходимости артерий нижних конечностей и снижение частоты ампутации у пациентов, перенесших вмешательства на подколенном сегменте и контролирующей гликемию [98]. Таким образом, пациентам с КИНК и СД необходим комплекс мер, включающий контроль и коррекцию гликемии, диету, уход за стопами и трофическими язвами, наблюдение медицинскими специалистами разных областей (сосудистый хирург, эндокринолог, диетолог, подиатр) [43].

Отказ от курения. Табакокурение является одним из ведущих факторов развития и прогрессирования атеросклероза [66, 212]. Ряд существующих на сегодня исследований демонстрируют повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений, в том числе, ОИМ и ОНМК, тромбозы и стенозы в области сосудистых реконструкций у тех пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, которые продолжали курить [99, 145, 180, 206, 207, 222]. Неблагоприятное воздействие курения сохраняется ещё в течение 5-7 лет после полного отказа [66].

Антигипертензивная терапия. В соответствии с современными рекомендациями по лечению гипертонической болезни антигипертензивная терапия способна снизить частоту неблагоприятных последствий, связанных с КИНК [18]. В частности, продемонстрирована отчётливая обратная связь между систолическим артериальным давлением и частотой ампутаций и смертности [202]. Ранее широко обсуждался вопрос о возможности ухудшения кровообращения в конечностях на фоне снижения артериального давления [43, 84] Однако в ряде исследований продемонстрировано, что применение антигипертензивных средств безопасно в отношении усугубления симптомов критической ишемии и функционального статуса у пациентов [133, 172]. Таким образом, поддержание артериального давления на целевом уровне, что для пациентов с КИНК и артериальной гипертензией составляет не более 140/90 мм рт. ст., позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеросклеротическим поражением нижних конечностей [43, 84, 89].

Снижение уровня липидов. Снижение смертности и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на фоне приёма статинов показано в крупных международных исследованиях [186, 210]. Так, рандомизированное исследование, включающее 20536 пациентов, показало, что приём симвастатина ежедневно снижает на 22% частоту первого неблагоприятного события со стороны сердечно-сосудистой системы и на одну шестую осложнения со стороны периферических артерий у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей [186]. В регистре REACH (the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry) отмечается снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 17% у пациентов, регулярно принимающих статины [209]. Установлено, что для пациентов с КИНК оптимальный уровень ХС-ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л или необходимо снижение его на 50% при исходных значениях до 3,5 ммоль/л [43, 135].

Другими факторами риска прогрессирования атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей и требующими коррекции являются: нерациональное питание, низкая физическая активность, избыточная масса тела, нарушения иммунного статуса, повышение уровня фибриногена и гематокрита, нарушение реологических свойств крови, а также наследственная предрасположенность [43, 65].

Местное лечение. К методам местного лечения трофических нарушений относят некрэктомию, вакуумную терапию, применение различных перевязочных материалов, использование ортопедической обуви для разгрузки конечности, а также контроль инфекции в ране при наличии соответствующих показаний [37, 63, 122, 204.].

Проспективное исследование в рамках программы ухода за трофическими язвами с включением 169 пациентов с КИНК, которым была противопоказана реваскуляризация, показало высокий процент сохранения конечности (77%),

заживления трофических нарушений (52%) при доле малых ампутаций 28% на сроке наблюдения 1 год [167].

К настоящему моменту не получено доказательств для рутинного использования антибиотиков [223]. При наличии отделяемого из язвы и подозрении на инфекционный процесс целесообразно взять отделяемое на посев и определение чувствительности к антибиотикам [127].

Использование различных перевязочных материалов находит широкое применение для разных стадий раневого процесса. В этом случае осуществляется профилактика инфицирования ран и защита окружающей кожи [129].

Таким образом, терапия КИНК, особенно, в стадии трофических нарушений у пациентов с поражением дистального артериального русла требует всестороннего вмешательства: как медикаментозного, так и немедикаментозного лечения.

1.4.3 Современные представления о клеточной терапии при ишемии нижних конечностей

С тех пор, как терапевтический ангиогенез был введён в клиническую практику, данный метод лечения набирает всё большую популярность [118]. Применение клеточной или генной терапии для стимуляции ангиогенеза рассматривается как альтернативный способ улучшения микроциркуляции у больных, которым невозможно выполнить реваскуляризацию. Улучшение кровообращения в этом случае происходит за счёт развития коллатералей и является перспективным в лечении ишемии нижних конечностей [7, 82]. Данная методика способствует заживлению трофических язв и снижает риск ранней ампутации у пациентов с язвенно-некротическими осложнениями [143].

Определённую эффективность в отношении нереконструктабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей показало применение стволовых клеток [7, 106, 143, 154].

Известно, что механизм действия стволовых клеток заключается в их способности к миграции, пролиферации и тканеспецифической дифференцировке. В этом случае направленность действия стволовых клеток определяется их фенотипической принадлежностью к определённому виду ткани и молекулярно-клеточными характеристиками микроокружения [8, 143]. Получен ряд данных, свидетельствующих об ангиогенезе и неоваскулогенезе в ответ на ишемию посредством стволовых клеток и синтезируемых ими ростовых факторов. К таким данным, в частности, относятся активация в эндотелии микрососудов ключевого фактора гипоксии и усиление синтеза проангиогенных факторов, например, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при тканевой гипоксии [97].

Основным инструментом достижения их эффекта является паракринное действие на микроокружение и синтез ряда трофических/ростовых факторов, в частности сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и ряд других [7, 106, 154]. Также установлено, что в организме происходит образование сосудов *de novo* при непосредственном участии CD34-позитивных гемопоэтических эндотелиальных клеток, которые мигрируют в ишемизированные ткани из системного кровотока [30, 113]. Эти сведения легли в основу разработки стратегий клеточной терапии при КИНК [28, 72].

В большинстве исследований, изучающих эффект терапевтического ангиогенеза, прибегают к внутримышечной инъекции соответствующего препарата. Данный способ введения препаратов является наиболее удобным и обоснованным, так как тканевая ишемия служит толчком к ангиогенезу посредством активизации синтеза эндогенных проангиогенных факторов [7, 33, 44, 79, 82, 143].

Хотя костный мозг остаётся наиболее используемым источником стволовых клеток, в настоящее время получен ряд данных, свидетельствующих о широких перспективах для практического применения мезенхимальных (полученных из стромальной ткани) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [130, 154, 169].

Получение ГСК возможно не только непосредственно из костного мозга, но и из периферической крови, что является менее травматичным методом. Стандартная методика получения ГСК включает в себя несколько этапов: мобилизация ГСК из костного мозга в периферическую кровь, процедура эксплантации мобилизованных ГСК путём аппаратного лейкоцитафереза, наконец, концентрирование полученных ГСК в физиологическом растворе и их введение больным [59]. Аутологичные CD34-позитивные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), являясь продуктом собственного организма, безопасны для введения [169].

Имеющиеся к настоящему времени доклинические исследования на животных и исследования с участием больных КИНК показали удовлетворительные результаты. В частности, плацебо-контролируемом исследовании эффекта от лечения CD34-позитивными клетками показано снижение частоты больших ампутаций по сравнению с контрольной группой в 2 раза [89]. Аналогичные результаты продемонстрировали D. W. Losordo и соавт. (2012) в своём рандомизированном контролируемом исследовании [90]. Исследование RESTORE-CLI на 72 неоперабельных пациентах с КИНК с применением аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), полученных из аспирата костного мозга, показало 40%-ю встречаемость одного неблагоприятного события (смерть, ампутация) по сравнению с контрольной группой (67%) [114].

Метаанализ на основе 10 плацебо-контролируемых исследований с 12-месячным сроком наблюдения продемонстрировал улучшение кровообращения в группе лечения по таким критериям, как ЛПИ, транскутанное напряжение кислорода ($TcPO_2$), оценка по шкале боли [106].

С целью обеспечения ангиогенеза без применения клеточной трансплантации, были созданы препараты на основе генетических конструкций, способных обеспечить синтез упомянутых факторов роста при локальной их доставке в ишемизированные ткани конечности. В качестве средств доставки применяют аденовирусы или плазмиды [28, 158]. Единственный к настоящему

времени Кокрановский обзор, посвящённый генной терапии, включает 14 исследований (около 1400 участников). Авторы этого обзора пришли к заключению, что влияние факторов роста на количество ампутаций для больных с КИНК остаётся неясным [144.]. Также в данном обзоре не продемонстрировано снижения смертности при использовании этих факторов роста.

Большое число исследований посвящено возможности применения плазмиды pCMV-VEGF165, которая показала эффективность в отношении пациентов с перемежающейся хромотой (ПХ) [28, 74]. К настоящему моменту данный препарат является единственным зарегистрированным в России генным препаратом для лечения хронической ишемии нижних конечностей. В ряде исследований сообщается об определённой эффективности плазмиды pCMV-VEGF165 у пациентов с КИНК. В частности, продемонстрировано хорошее заживление язв и снижение числа ампутаций у таких больных [6, 27]. Но стоит отметить, что выборка пациентов в данных исследованиях небольшая. В другом исследовании с контрольной группой эффективность плазмиды pCMV-VEGF165 продемонстрирована только для пациентов с трофическими нарушениями 130 по WifI [77].

Поэтому введение именно в зону ишемии стволовых клеток или аутологичных ростовых факторов является наиболее обоснованным [59, 137].

Тем не менее, применение описанной выше этапной методики получения ГСК является весьма дорогостоящей. Поэтому актуален вопрос поиска новых методов получения аутологичных ростовых факторов [164].

Таким перспективным методом в лечении критической ишемии нижних конечностей является применение ростовых факторов, источниками которых служат аутотромбоциты. Препараты, содержащие в большом количестве данные факторы роста – это аутоплазма, обогащённая тромбоцитами (АОТ) или лизат аутотромбоцитов. В тромбоцитах в большом количестве содержатся факторы роста, стимулирующие ангиогенез: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), эндотелиальный фактор роста (EGF) [72, 164]. Получение аутотромбоцитарных проангиогенных факторов роста

является и экономически более выгодной методикой, чем выделение стволовых клеток [164].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано значительное улучшение кровообращения при применении тромбоцитарных препаратов. Так, согласно сообщениям, у пациентов с хронической ишемией после введения АОТ объёмный кровоток увеличивается 1,4 раза, а уровень микроциркуляции в 1,2 раза [71]. Увеличение дистанции безболевого ходьбы отмечено в 84,2% случаев у пациентов с ХИНК 2Б ст. по Fontaine-Покровскому и 60% пациентов с КИНК после терапии АОТ [22].

Кроме того, применение АОТ местно даёт хорошие результаты [164, 176]. Наиболее высоких результатов удалось добиться у пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярное лечение с местным лечением трофических дефектов АОТ, что делает этот метод перспективным в борьбе с проявлениями КИНК [176].

Однако, сообщений о применении АОТ либо лизата аутотромбоцитов у больных с трофическими нарушениями к настоящему времени критически мало, что делает этот метод клеточной терапии перспективным для дальнейших исследований в этой области и разработки методик применения его при КИНК.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективно-проспективном одноцентровом исследовании изучены результаты лечения 236 больных КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла, которые проходили лечение в отделении сосудистой хирургии в 2018-2021 гг.

2.1 Клиническая характеристика больных

Мужчин в исследовании было 182 (77,1%), женщин 54 (22,9%). Возраст пациентов варьировал от 45 до 90 лет. Средний возраст составил 68 [63;75] лет.

Критерии включения в исследование: наличие трофических нарушений (IV степень ишемии по Fontaine-Покровскому), поражение дистального артериального русла, отсутствие реконструктивных сосудистых операций на заинтересованной конечности в анамнезе.

Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 месяца, онкология с неблагоприятным прогнозом дожития, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, реконструктивные сосудистые операции в анамнезе на заинтересованной конечности, сахарный диабет (из-за особенностей поражения артериального русла – атеросклероз Менкенберга), облитерирующий тромбангиит, инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца при отсутствии реваскуляризации миокарда (из-за противопоказаний к применению препаратов простагландина E1), ХОБЛ в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводилась комплексная консервативная терапия, о которой подробнее будет рассказано в разделе 2.4. Вопрос о возможности выполнения прямой реваскуляризации решался на основании данных ОФЭКТ/КТ-АГ и ААГ совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами.

В зависимости от метода лечения пациенты распределены на 3 группы.

Группа I – пациенты, которым выполнена прямая реваскуляризация (открытым хирургическим или эндоваскулярным способом) и проведён стандартный курс консервативной терапии (n=103). Другим 133 пациентам выполнить прямую реваскуляризацию не представлялось возможным. Пациентам группы II лечение ограничено стандартной консервативной терапией (n=73). В группу III включены пациенты, которым курс консервативной терапии был дополнен клеточной терапией (n=63), а именно: введение гемопоэтических стволовых клеток – IIIa подгруппа (n=10) и введение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов – IIIб подгруппа (n=53).

Спектр методов лечения, применяемый к пациентам, включённым в исследование, представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Спектр методов лечения пациентов, распределённых по группам исследования

	I группа (n=103)	II группа (n=70)	IIIa подгруппа (n=10)	IIIб подгруппа (n=53)
Препараты простагландина E1	+	+	+	+
Физиотерапия, гипербарическая оксигенотерапия	+	+	+	+
Коррекция факторов риска (антигипертензивная, кардиотропная терапия по показаниям)	+	+	+	+
Реваскуляризация (открытые хирургические операции или эндоваскулярные вмешательства)	+	-	-	-

Продолжение таблицы 1

Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток	-	-	+	-
Бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов	-	-	-	+

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах исследования

	I группа (n=103)	II группа (n=70)	III группа (n=63)	p*
Пол: мужчины, n= 182 (77,1%) женщины, n=54 (22,9%)	81(78,6%) 22 (21,4%)	53(75,7%) 17(24,3%)	48(76,2%) 15(23,8%)	0,563
Возраст, 68 [63;75], лет	68 [63;73]	67,5[62;73]	70[65;75]	0,701**
ИБС, n=181(76,7%)	80 (77,7%)	53 (75,7%)	48 (76,2%)	0,981
Гипертоническая болезнь, n=189(80,1%)	85 (82,5%)	56 (80,0%)	48 (76,2%)	0,736
ОНМК в анамнезе, n=56(23,7%)	23 (22,3%)	19 (27,1%)	14 (22,2%)	0,744
Ампутация контралатеральной конечности в анамнезе, n=18(7,6%)	4 (3,9%)	8 (11,4%)	6 (9,5%)	0,075
Хроническая болезнь почек, n=37(15,7%)	20 (19,4%)	9 (12,9%)	8 (12,7%)	0,423

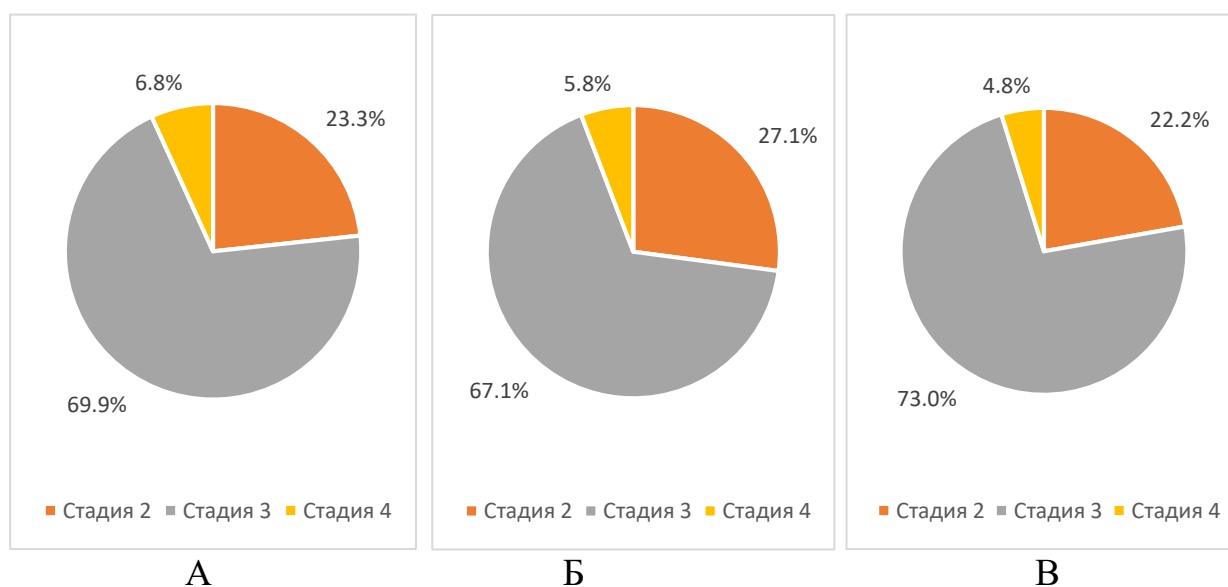
Продолжение таблицы 2

Ожирение, n=122(51,7%)	55 (53,4%)	35 (50,0%)	32 (50,8%)	0,9
ХСН, компенсация, n=77(32,6%)	33 (32,0%)	23 (32,9%)	21 (33,3%)	0,765
Курение, n=171(72,5%)	77 (74,8%)	47 (67,1%)	47 (74,6%)	0,471

* – для оценки качественных параметров применялся хи-квадрат

** – критерий Краскела-Уоллиса

Стратификация пациентов по классификации WfI представлена на рисунке 1.



А – Стадии WfI для пациентов группы I (n=103)

Б – Стадии WfI для пациентов группы II (n = 70)

В – Стадии WfI для пациентов группы III (n = 63)

Рисунок 1 – Распределение пациентов в группах по стадиям WfI
(стадия 2 – 120; стадия 3 – 130 и 131; стадия 4 – 230 и 231)

Таким образом, пациентов с обширными глубокими язвами или гангренами (W3), с наличием гнойного воспаления или системного воспалительного ответа (fI 2 и 3) в исследовании не было.

У всех пациентов было поражено дистальное артериальное русло. На рисунке 2 продемонстрировано распределение пациентов по уровню проксимального поражения артериального русла по группам.

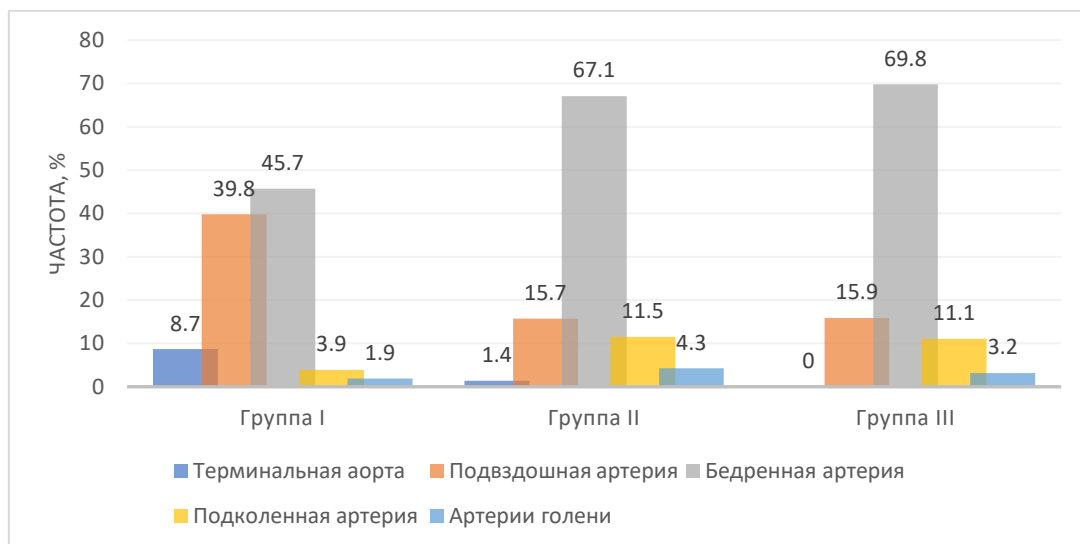


Рисунок 2 – Распределение пациентов в группах по проксимальному уровню окклюзии

Пациентам всех групп после проведенного стационарного лечения были даны назначения на амбулаторный этап: назначена комбинированная терапия (ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг 1 раз в сутки) в соответствии с Национальными рекомендациями [43], статины, препараты, корригирующие артериальную гипертензию и кардиальную патологию (подбор данных препаратов для каждого пациента осуществлялся кардиологом). Контроль за выполнением назначений и за состоянием пациентов осуществлялся дистанционно посредством телефонной связи 1 раз в месяц с пациентами или их родственниками. Пациенты, не соблюдающие рекомендации, из исследования исключены. Повторные госпитализации или амбулаторные визиты с целью оценки локального статуса и проведения контрольных обследований осуществлялись через 6 месяцев.

Такой срок наблюдения выбран ввиду высокой вероятности неблагоприятных событий у пациентов с КИНК в течение 6 первых месяцев и более и низкой проходимостью зон реконструкций на бóльших сроках [93, 156, 178]. Таким пациентам необходимо проводить повторные курсы консервативной терапии, многим приходится выполнять манипуляции уже по поддержанию первично-ассистированной или вторичной проходимости реконструкций.

Объективным критерием эффективности лечения служили данные гибридного исследования ОФЭКТ/КТ-АГ (оценка динамики микроциркуляции).

Конечные точки исследования: частота ампутаций, летальность, улучшение через 6 месяцев после лечения.

За «улучшение» на сроке наблюдения 6 месяцев принимали комплекс следующих результатов: заживление трофических нарушений более чем на 50% + достижение равномерного распределения РФП + отсутствие прироста коэффициента относительного накопления РФП в костную фазу относительно тканевой (для случаев выявленных очагов гиперфиксации РФП) + повышение значения ЛПИ.

Так же для пациентов, перенесших реваскуляризацию, признаки улучшения можно было наблюдать уже в раннем послеоперационном периоде. Здесь за «улучшение» непосредственно после оперативного лечения принимали комплекс следующих результатов: снижение или полный регресс боли покоя, частичное или полное заживление трофических нарушений (только для минимальных поверхностных нарушений), сохранение ЛПИ на исходном уровне или повышение его значения.

2.2 Методы обследования

При первичном поступлении в стационар все пациенты проходили следующие обследования:

- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр;

- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимия крови, коагулограмма, определение групп крови и резус-фактора с фенотипированием, анализы на инфекции);
- консультация кардиолога;
- при необходимости: эхокардиография и ЭГДС.

С целью визуализации артериального русла конечностей выполнялись следующие инструментальные исследования.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Данный метод занимает ведущее место в первичной скрининг-диагностике поражения артерий нижних конечностей. Сочетает в себе режим визуализации и эффект Допплера. С помощью УЗДС на экране можно одновременно наблюдать изображение в В-режиме и доплеровскую кривую. Преимуществами УЗДС являются способность одновременно визуализировать сосуд и оценивать параметры кровотока в нём, возможность регистрировать кровоток по всему просвету заданного участка сосуда [36].

Дополнение метода цветным доплеровским картированием сделало возможным визуализацию кровотока с учётом скорости, направления и характера потока посредством кодирования информации при помощи цвета. Благодаря данному методу одновременно регистрируются стенозы артерий и направление тока крови.

Ультразвуковое ангиосканирование выполнялось всем больным в нашем исследовании как первичный скрининговый метод. Обследовались подвздошные артерии, артерии нижних конечностей, а также брахиоцефальные артерии. По результатам УЗДС брахиоцефальных артерий 16 (7,1%) пациентам выполнена каротидная эндартерэктомия. Из них 11 (4,9%) пациентов отнесены к группе I, 3 (4,3%) пациентов – к группе II и 2 (3,8%) пациентов – к группе III ($p=0,563$).

УЗДС артерий нижних конечностей выполнялось при первичном поступлении и через 6, месяцев после лечения. Оценивали локализацию окклюзии

артерий, характер изменения артериальной стенки, определялись линейная скорость кровотока (ЛСК), объёмный кровоток (ОК) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), который рассчитывался по формуле: систолическое АД на берцовых артериях/систолическое АД на плечевой артерии.

Использовали ультразвуковую систему Philips EPIQ 5 фирмы Philips Medical Systems (Голландия) с мультисекторным линейным датчиком: L12-3 МГц, и конвексным датчиком - C5-1 МГц. А также Acuson X300 с мультисекторным линейным датчиком 10-5 МГц и конвексным датчиком 7-3 МГц.

Рентгеноконтрастная ангиография. Современная ангиография позволяет получить снимки высокого качества. С помощью ангиографии можно оценить артерии любого уровня (аорту, подвздошные, подколенные, артерии голени, артерии стопы).

Рентгеноконтрастная ангиография проводилась на аппарате Siemens Axion Artis biplan. Данное исследование выполнено 44 пациентам. В первую очередь тем, кому по данным первичной ультразвуковой диагностики изначально предполагалось рентгенэндоваскулярное лечение. Данным пациентам выполнена аортоартериография (ААГ), охватывающая все уровни артериального русла – от брюшной аорты до плантарных артерий.

Гибридное исследование (ОФЭКТ/КТ-АГ). Всем пациентам было выполнено гибридное исследование: трёхфазная сцинтиграфия с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -пирфотехом, дополненная однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ), совмещённой с рентгеновской компьютерной ангиографией (КТ-АГ) нижних конечностей на гибридном аппарате Discovery 670 NM/CT, имеющем томографический режим и режим «Все тело».

В данном случае компьютерная томография с контрастным усилением позволяла проводить топическую диагностику поражения артерий нижних конечностей и оценку состояния путей оттока.

Преимуществом данного метода перед ангиографией является его неинвазивность, так как контрастное вещество вводится в кубитальную вену.

Кроме того, благодаря высокой производительности современных томографов снижается время исследования, притом исследование охватывает аорту, артерии нижних конечностей, артерии стопы. Возможность выполнения трёхмерной реконструкции с цветовым кодированием даёт реалистичное изображение зон интереса с подробной анатомией сосудов [61]. Важно отметить, что качество и достоверность изображений не уступают таковым при рентгеноконтрастной ангиографии.

Трёхфазная сцинтиграфия нижних конечностей позволила помимо визуализации магистрального артериального русла оценить состояние периферического русла, выявить инфильтративные изменения в мышцах при выраженной ишемии и очаги асептического некроза на ранней стадии его формирования [62].

Методика основана на способности остеотропного радиофармпрепарата (РФП) Tc^{99} -пирфотеха (Диамед, Россия) включаться в здоровую костную ткань за счет связывания с кристаллами гидроксиапатита и незрелого коллагена, а в мягких тканях аккумулироваться в костной фазе только при ишемии и некрозе вследствие повышения проницаемости капилляров, повреждения клеточных мембран и активного транспорта ионов кальция в клетку. Это свойство остеотропных РФП позволяет объективно оценить состояние микроциркуляторного русла ишемизированной конечности и выявить очаг мышечного некроза на ранней стадии его формирования. При некрозе мышц с сохранным кровотоком в зоне повреждения отмечают гиперфиксацию РФП с аккумуляцией в костной фазе. Зона отсутствия кровоснабжения тканей визуализируется как дефект накопления РФП [26, 76].

Радионуклидное исследование проводилось в 3 этапа после внутривенного болюсного введения 500 МБк ^{99m}Tc -пирфотеха. Лучевая нагрузка на пациента составила 2,85 мЗв.

Первая фаза – фаза магистрального кровотока (first pass) – динамическая запись непосредственно после болюсного введения 500 МБк ^{99m}Tc -пирфотеха в режиме 60 кадров по 1 сек/кадр. Варианты зон интереса (в зависимости от уровня

предполагаемой окклюзии) для обеих нижних конечностей: 1) «терминальный отдел аорты – подвздошные артерии – бедренные артерии»; 2) «подвздошные артерии – бедренные артерии - подколенные артерии», 3) «подколенные артерии – артерии голени»; 4) «артерии голени и стопы».

Вторая фаза – тканевая фаза (фаза кровенаполнения) – запись в статическом режиме 300 сек/кадр через 10 мин после введения РФП области интереса: «бедро», «голень», «стопа».

Третья фаза – костная – запись в статическом режиме 300 сек/кадр (или в режиме «все тело») через 3 ч после введения РФП области интереса должны полностью повторять вторую фазу (тканевую).

Оценку микроциркуляции по данным ОФЭКТ/КТ-АГ проводили по следующим признакам:

1. Визуальные признаки: участки отсутствия накопления РФП в зоне ишемии, очаги повышенной фиксации РФП.

2. Количественные критерии: прирост коэффициента относительного накопления (КОН) РФП в костную фазу относительно тканевой (рассчитывался для участков гиперфиксации РФП), что свидетельствовало за развитие очагов обратимого некроза.

Таким образом, ОФЭКТ/КТ-АГ позволяла определить возможности реваскуляризации и объёма предполагаемой операции, динамику микроциркуляции.

Всем пациентам ОФЭКТ/КТ-АГ проводили на 1-2 день госпитализации для оценки состояния артериального русла, проведения топической диагностики поражения артерий нижних конечностей и оценки исходного состояние микроциркуляции.

Важной задачей, которую позволяла решить ОФЭКТ/КТ-АГ была определение оптимальной тактики хирургического лечения. Данный метод диагностики имел важное значение при отсутствии дистального русла, так как визуальное сохранение развитой микроциркуляции, особенно, в костную фазу, свидетельствует о хорошем коллатеральном резерве, несмотря на отсутствие

контрастирования периферических артерий на КТ-АГ и при критически малых значениях ЛПИ. Следовательно, такие данные давали хороший прогноз при восстановлении кровотока в ГБА, либо при эндоваскулярных вмешательствах на артериях инфраингвинальной зоны.

Для пациентов I группы при успешной реваскуляризации улучшение микроциркуляции можно было наблюдать уже в раннем послеоперационном периоде. Оценка данных трёхфазной сцинтиграфии через 6 месяцев, как при проходимости, так и при тромбозе зоны реконструкции демонстрировала изменения микроциркуляции. В случае, если при тромбозе зоны реконструкции, подтверждённом с помощью КТ-АГ, не было отмечено неблагоприятных исходов, сцинтиграфия позволяла объективно судить о динамике микроциркуляции.

Для пациентов II и III групп, учитывая отсутствие прямой реваскуляризации, трёхфазная сцинтиграфия в отдалённом периоде (учитывая сроки неоваскулогенеза) имела первоочередное значение для оценки эффективности лечения. Объективно киническое улучшение для этой группы можно было отметить только в отдалённые сроки.

В статистическую обработку включены данные повторного обследования, выполненные через 6 месяцев после лечения. В ходе исследования 65 пациентов не были госпитализированы повторно. Из них пациенты с неблагоприятными исходами ($n=25$) – летальные исходы или ампутации. Другая часть пациентов – это пациенты с выраженным положительным эффектом (полное заживление трофических дефектов, увеличение дистанции безболевого ходьбы) и у которых, по данным первичной сцинтиграфии отсутствовали признаки инфильтративно-некротических изменений, требующих повторного расчёта КОН для тканевой и костной фаз ($n=40$). Контроль последней выборки пациентов осуществлялся на амбулаторной карте.

2.3 Методы хирургического лечения

Нами было прооперировано 103 пациента. Им выполнено 65 (63,1%) открытых операций, 38 (36,9%) эндоваскулярных вмешательств.

Решение об оперативном лечении принималось совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами. Во всех наблюдениях оценивалась возможность эндоваскулярной реканализации артерий голени.

В таблице 3 представлена информация по всем выполненным операциям в исследовании.

Таблица 3 - Виды оперативных вмешательств, выполненных пациентам группы I

Операция	Число наблюдений	
	абс.	%
Аорто-бедренное бифуркационное протезирование	10	9,7
Подвздошно-бедренное протезирование	10	9,7
Петлевая эндартерэктомия из подвздошных артерий с пластикой ОБА	17	16,5
Профундопластика	9	8,7
Эндартерэктомия из бедренных артерий	4	3,9
Бедренно-подколенное протезирование	10	9,7
Экстраанатомические шунтирования	5	4,9
Стентирование подвздошных артерий	7	6,8
Эндоваскулярная реваскуляризация инфраингвинальных артерий (ТЛБАП бедренных артерий со стентированием, реканализация подколенных артерий и реканализация артерий голени)	31	30,1
Всего	103	100

Аорто-бедренное бифуркационное протезирование (n=10) выполнялось при окклюзии терминального отдела аорты или при билатеральном поражении подвздошных артерий. Операция выполнялась под эндотрахеальной анестезией. В качестве кондуита применялись протезы Intergard или Vascutec. Доступ к аорте осуществлялся посредством передней срединной лапаротомии, проксимальный анастомоз с аортой накладывали по типу конец-в-конец. Поскольку у всех пациентов имелось также инфраингвинальное поражение, восстановление кровотока осуществлялось в глубокую артерию бедра. В послеоперационном периоде пациенты получали антикоагулянтную и антибактериальную терапию.

С целью восстановления магистрального кровотока при односторонних поражениях подвздошных артерий выполнены следующие оперативные вмешательства: стентирование подвздошных артерий (n=7), полузакрытая петлевая эндартерэктомия (n=17) и подвздошно-бедренное протезирование (n=10). Восстановление кровотока во всех этих случаях осуществлялся в ГБА.

Ввиду сопутствующей патологии, старческого возраста, 5 пациентам выполнены экстраанатомические шунтирования: перекрёстное бедренно-бедренное шунтирование с пуском кровотока в ГБА (n=4) и подключично-глубокобедренное шунтирование (n=1).

В послеоперационном периоде назначали гепарин в дозе 30000 Ед в сутки, проводили антибиотикопрофилактику.

Наибольшее разнообразие методов реваскуляризации нижних конечностей выполнено при инфраингвинальных поражениях. Тактика хирургического лечения также обсуждалась совместно со специалистами по рентгенэндоваскулярной хирургии. Следует отметить, что спектр эндоваскулярных вмешательств за последние годы существенно расширился, что обуславливает большую долю данных операций.

Выполнено 31 рентгенэндоваскулярное вмешательство на артериях инфраингвинальной зоны. Во всех случаях выполнялась реканализация и ТЛБАП бедренной артерии, при окклюзиях или стенозах подколенных артерий выполнялась ТЛБАП подколенных артерий. В 23 наблюдениях после ТЛБАП

бедренных артерий выполнено их стентирование. Данные манипуляции во всех наблюдениях дополнялись механической реканализацией артерий голени и инфрамаллеолярных артерий. Таким образом, осуществлено восстановление кровотока по всему бедренно-берцовому сегменту вплоть до стопы. Все рентгенэндоваскулярные вмешательства на инфраингвинальных артериях мы отнесли к одной группе оперативного лечения. В раннем послеоперационном периоде пациентам проводилась антибиотикопрофилактика и антикоагулянтная терапия (гепарин в дозе 30000 Ед в сутки) и дезагрегантная терапия.

Открытые операции на артериях инфраингвинальной зоны выполняли в зависимости от состояния и протяжённости поражения артериального русла. В 9 наблюдениях выполнена профундопластика. В качестве пластического материала в 6 наблюдениях использовали фрагмент резецированной ПБА, в 3 наблюдениях использовали аутовену, причём в 2 из них выполняли общебедренно-профундное протезирование реверсированной аутовеной.

В 10 наблюдениях выполнено бедренно-подколенное протезирование ниже щели коленного сустава. В 8 наблюдениях в качестве кондуита использована реверсированная аутовена, в 2 наблюдениях – армированный синтетический протез. В 4 наблюдениях выполнялась полузакрытая петлевая эндартерэктомия из бедренных и подколенных артерий с пластикой аутовенозными заплатками.

Все операции на инфраингвинальном сегменте выполнялись под спинномозговой анестезией.

В раннем послеоперационном периоде пациентам проводилась антибиотикопрофилактика и антикоагулянтная терапия (гепарин в дозе 5000 Ед 6 раз в сутки подкожно).

2.4 Консервативная терапия

Пациентов признавали неоперабельными по следующим критериям: тотальное поражение путей оттока в сочетании с неудовлетворительными данными

трёхфазной сцинтиграфии (отсутствие распределения РФП в тканевую и костную фазы для целого сегмента конечности).

Комплексная консервативная терапия была проведена всем пациентам, включённым в исследование. Она включала все современные доступные фармакологические и нефармакологические методы. Все пациенты получали инфузии препаратами простагландина E1. Курс инфузионной терапии составлял 10 дней. Проводили по одной инфузии в день в течение трёх часов в соответствии с инструкцией в стандартных дозировках. При этом, контролировали артериальное давление, пульс и появление нежелательных симптомов.

Параллельно с инфузионной терапией всем пациентам проводили физиотерапию, включавшую дарсонвализацию и магнитотерапию (аппарат Easy-Terra). Курс ГБО был проведён 209 пациентам. Не проведён курс ГБО 27 больным из-за стойкой некупируемой гипертензии, что является противопоказанием к данной процедуре, либо из-за проявлений клаустрофобии.

Местное лечение оказывалось всем пациентам исследования: мы применяли перевязочные материалы. У 13 (5,5%) пациентов выполнена некрэктомия нежизнеспособных участков, притом, 7 (3,0%) составили пациенты с категорией W2 по WIfI. Распределение таких больных по группам: группа I – 6 (5,8%) пациентов, группа II – 4 (5,7%) пациентов, группа III – 3 (4,7%) пациентов, $p=0,743$. Ввиду отсутствия инфекционного процесса и отделяемого из ран у пациентов исследования, мы не брали посевы и отказались от рутинного использования антибиотиков.

Всем пациентам также проводили коррекцию факторов риска. В частности, больные получали антитромбоцитарную и гипотоническую терапию, кардиотропные препараты, которые были назначены кардиологом.

Для 70 пациентов, которые составили группу II, лечение ограничилось только консервативной терапией.

2.5 Клеточная терапия

2.5.1 Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В ходе исследования 10 пациентам, которые составили подгруппу Ша, комплексная консервативная терапия была дополнена введением аутологичных ГСК с фенотипом CD45^{dim}/CD34⁺. Данный вид лечения проводился после получения письменного информированного согласия. Аутологичные ГСК получали из периферической крови в несколько этапов. На первом - с целью мобилизации клеток из костного мозга пациентам проводили пятидневный курс введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Филграстим) 30 млн Ед подкожно 1 раз в день с ежедневным контролем содержания лейкоцитов в периферической крови. После введения препарата определяли содержание в венозной крови ГСК с фенотипом CD45^{dim}/CD34⁺. По достижении требуемой концентрации (на 6-е сутки после первого введения препарата) проводили процедуру цитафереза на аппарате CobaSpectra. Обработывали 1,5-2 объема циркулирующей крови, отбирали лейкоцитарный слой. Объем полученного лейкоконцентрата составлял 300-350 мл. Затем переходили ко второму этапу: в условиях отдела биотехнологий и трансфузиологии из лейкоконцентрата выделяли ГСК методом иммуномагнитной сепарации (CliniMACS, Miltenyi Biotec GmbH США). На заключительном этапе клетки концентрировали в 10 мл физиологического раствора. Среднее количество аутологичных ГСК в полученном препарате составляло 22 млн.

Препарат вводили по общепризнанной и нашей отражение в международных рекомендациях методике внутримышечно (в мышцы голени) ишемизированной конечности [143].

2.5.2 Применение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов

Инновационный метод лечения был применён 53 пациентам: им стандартная комплексная консервативная терапия была дополнена введением бесплазменного лизата тромбоцитов. Данные пациенты составили подгруппу ШБ. Метод применялся после получения письменного информированного согласия.

Для лечения больных с КИНК с применением тромбоцитарных факторов роста нами разработана схема получения данного препарата и оригинальная методика его введения (патент RU 2759478 С1 от 15.11.2021 г.). Подробное описание разработанной методики приготовления препарата из аутологичных тромбоцитов дано в главе 3.3.

Методика применения БЛАТ включала в себя три этапа:

1. Измерение зоны сниженной микроциркуляции или инфильтративных изменений нижних конечностей по данным сцинтиграфии (на гибридном аппарате);
2. Забор периферической крови, в объеме согласно проведенным на основе сцинтиграмм расчётов;
3. Изготовление БЛАТ в условиях культурального блока с соблюдением правил асептики и антисептики (рисунок 3).



Рисунок 3 – Препарат для проведения клеточной терапии:
бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов

В дальнейшем вводили БЛАТ в икроножные мышцы с учётом данных сцинтиграмм по разработанной схеме (описано в главе 3.3.2).

2.6 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA для Windows Версия 12.0 (Statsoft, Inc., США).

Для количественных переменных подсчитаны основные статистики: среднее, минимум, максимум, стандартное отклонение, медиана, 1 и 3 квартили. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью метода Шапиро-Уилка. Для сравнения групп мы использовали непараметрические методы. Для сравнения качественных переменных применяли критерий χ^2 , попарное сравнение групп по количественным признакам оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения трёх групп по количественным переменным применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения подгрупп клеточной терапии (малые выборки)

для качественных переменных применяли точный критерий Фишера. Для сравнения результатов внутри одной группы применяли критерий знаков. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С целью оценки влияния факторов риска на исходы подсчитывали относительный риск с 95%-м доверительным интервалом.

ГЛАВА 3

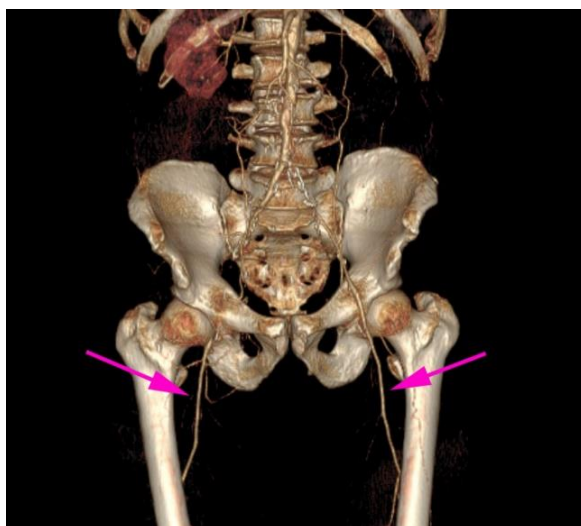
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

3.1 Результаты хирургического лечения

С целью прямой реваскуляризации нижних конечностей применялся широкий спектр открытых хирургических и эндоваскулярных вмешательств в зависимости от уровня и распространённости поражения артериального русла нижних конечностей.

Поражения аорто-подвздошного сегмента

Для выполнения операции на аорто-подвздошном сегменте обязательным условием было наличие адекватной по данным ОФЭКТ/КТ-АГ глубокой артерии бедра или возможности выполнения профундопластики. У пациентов, включённых в исследование, на стороне трофических нарушений отмечалась многоуровневость поражений артерий (тотальная окклюзия ПБА, подколенной артерии с поражением дистального артериального русла). Поэтому ГБА была нами рассмотрена как основная магистраль для восстановления кровотока и, таким образом, улучшения микроциркуляции (через коллатерали) на голени (рисунок 4).



Атеросклероз аорты и билатеральная окклюзия подвздошных артерий с сохранением обеих ГБА (указаны стрелками)

Рисунок 4 – Пример КТ-ангиограммы пациента К., 68 лет.

Выполнение бифуркационного аорто-бедренного протезирования (n=10) позволило добиться улучшения в 8 наблюдениях на сроке наблюдения 6 месяцев. У всех пациентов были купированы боли покоя, полное заживление трофических дефектов отмечено у 7 пациентов, у 1 пациента наблюдалась частичная эпителизация трофической язвы пяточной области (более 50% поверхности). По данным ОФЭКТ/КТ-АГ, выполненным через 6 месяцев после вмешательства, отмечалась проходимость протезов, функционирование коллатералей, берущих начало от ГБА и идущих к артериям голеней. На сцинтиграммах отмечено визуальное улучшение микроциркуляции в голенях, уменьшение инфильтративных изменений и уменьшение зон асептического некроза (обратимый процесс), что подтверждалось отсутствием прироста КОН РФП в костную фазу относительно тканевой.

Клинический пример 1

Пациент М., 64 лет, номер медицинской карты стационарного больного 34239. Поступил в отделение сосудистой хирургии с клинической картиной

критической ишемии левой нижней конечности с трофическими нарушениями на голени и стопе (рисунок 5).



Рисунок 5 – Трофические нарушения у пациента М. с окклюзией терминального отдела аорты и артерий инфраингвинальной зоны

При выполнении ОФЭКТ/КТ-АГ визуализировано распространённое атеросклеротическое поражение аорты, артерий нижних конечностей, окклюзия терминального отдела аорты, обеих подвздошных артерий, поверхностных бедренных артерий, подколенных артерий и артерий голени с сохранением проходимости обеих ГБА с умеренными стенозами (рисунок 6а). На сцинтиграммах: магистральный кровоток в нижних конечностях отсутствует; поступление РФП снижено и определяется только за счет коллатералей. Изменения более выражены слева. В тканевую и костную фазы: обе нижние конечности визуализируются на всех уровнях. Накопление РФП на уровне бедер симметрично. В левых голени и стопе отмечается снижение накопления РФП (КОН в тканевую фазу 0,2 с нарастанием КОН в костную фазу до 0,7), ЛПИ = 0,15. Определяются зоны отсутствия микроциркуляции в тканевую фазу на уровне голени и стопы. Справа накопление РФП на уровне голени диффузно снижено, распределение неоднородное без зон отсутствия кровотока. Очагов некроза не определяется (рисунок 7).

Пациенту под эндотрахеальной анестезией выполнено аорто-глубокобедренное бифуркационное протезирование. Пациент в послеоперационном периоде получал стандартную антикоагулянтную и антибактериальную терапию, выполнялись перевязки послеоперационных ран. Выписан на 12-е сутки после операции с улучшением. На рисунках 6б и 8 приведены данные контрольной ОФЭКТ/КТ-АГ, выполненной через 6 месяцев после операции. На КТ-ангиограммах протез функционирует, видны расширенные коллатерали от ГБА. На сцинтиграммах: в сосудистую фазу: магистральный артериальный кровоток в обеих нижних конечностях сохранен и прослежен на уровне бедра до средней трети, далее – коллатерального типа, симметричный. В тканевую фазу: справа включение индикатора определяется на всех уровнях. Слева на уровне голени и стопы отмечается повышенное накопление РФП с неравномерным, диффузно-очаговым распределением. В костную фазу сохраняется неравномерное распределение РФП в левых голени и стопе. КОИ в тканевую фазу составляет 1,05, в костную – 1,02, ЛПИ= 0,3.

Клиническая картина: трофические нарушения на левой нижней конечности зажили (рисунок 9), боли покоя регрессировали.



А

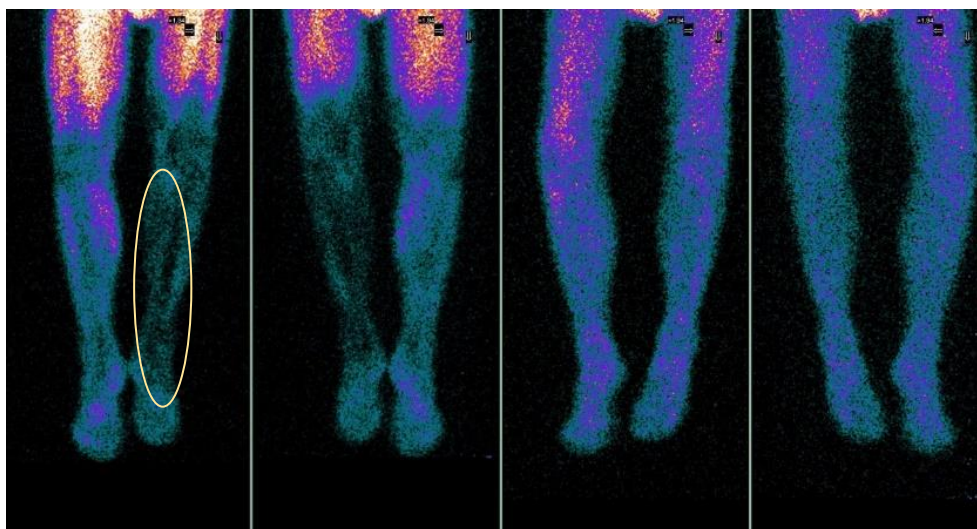


Б

А – До операции: окклюзия терминальной аорты и артерий инфраингвинальной зоны с визуализацией обеих ГБА

Б – После операции: функционирующий аорто-глубокобедренный бифуркационный протез, хорошо визуализируется кровотоком по обеим ГБА и по коллатералям от них

Рисунок 6 – КТ-ангиограммы пациента М.



А

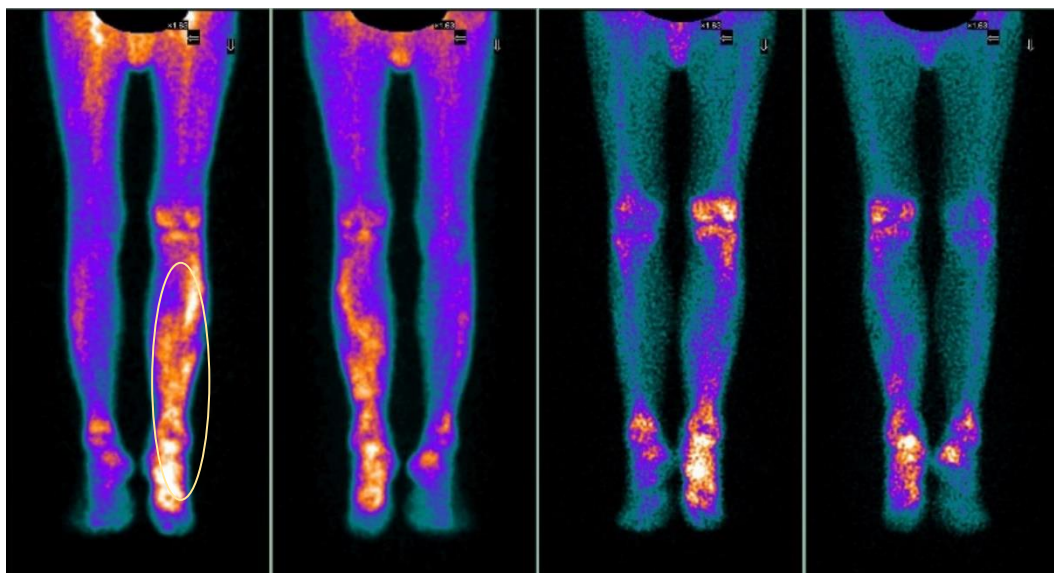
Б

А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 7 – Сцинтиграммы пациента М. до операции.

КОН РФП в тканевую фазу 0,2, в костную фазу 0,7



А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 8 – Сцинтиграммы пациента М. через 6 месяцев после операции. Отмечается диффузное распределение РФП в левой голени с инфильтративными (не некротическими) изменениями (выделено овалом).

КОН РФП в тканевую фазу 1,05, в костную фазу 1,02



Рисунок 9 – Эпителизация трофических нарушений у пациента М. через 6 месяцев после аорто-глубокобедренного бифуркационного протезирования

В 1 наблюдении эффекта от проведённого лечения не отмечено. Несмотря на сохранённую проходимость анастомозов и ГБА, по данным трёхфазной сцинтиграфии существенного изменения микроциркуляции не произошло. Клинически у пациента увеличились трофические дефекты в межпальцевых промежутках. Восстановление проходимости инфраингвинальных артерий признано невозможным.

Летальный исход в раннем послеоперационном периоде зарегистрирован в 1 наблюдении: пациент 67 лет, мужчина, в раннем послеоперационном периоде диагностирован некупируемый пароксизм фибрилляции предсердий, нарушение центральной гемодинамики. Развились некроз участка тонкой кишки и субтотальный некроз толстой кишки, острый инфаркт миокарда.

При односторонних поражениях подвздошных артерий мы выполняли три способа восстановления кровотока: стентирование (n=7), полузакрытая петлевая эндартерэктомия (n=17) и подвздошно-бедренное протезирование (n=10). Тактика хирургического лечения КИНК у таких пациентов обсуждалась совместно со специалистами по рентгенэндоваскулярной хирургии. При окклюзии общей подвздошной артерии умеренной протяжённости, удовлетворительном состоянии общей и глубокой бедренных артерий, не требующих их реконструкции, выполняли эндоваскулярную реваскуляризацию со стентированием подвздошных артерий. Операция проводилась под местной анестезией (раствор новокаина).

В качестве приоритетных открытых операций мы рассматривали полузакрытую петлевую эндартерэктомию (ППЭ). Данную операцию выполняли под спинномозговой анестезией. Осуществляли стандартный доступ в скарповском треугольнике к бедренным артериям, затем производили продольную артериотомию ОБА, лопаточкой для эндартерэктомии отслаивали фрагмент обтурирующего цилиндра (рисунок 10), на него насаживали петлю, которую затем аккуратно проталкивали в проксимальном направлении, отслаивая, таким образом, весь обтурирующий цилиндр. В двух наблюдениях для скусывания обтурирующего цилиндра применён аппарат MultiTASC. Восстановление кровотока осуществлялось в глубокую артерию бедра.



Рисунок 10 – Протяжённая атеросклеротическая бляшка (операционный материал), извлечённая из левой подвздошной артерии при ППЭ

При невозможности выполнить ППЭ и при протяжённых односторонних поражениях подвздошных артерий мы выполняли подвздошно-бедренное протезирование (ПБП). Операции производили как под синномозговой (n=4), так и под эндотрахеальной анестезией (n=6). При необходимости выполняли эндартерэктомию из ГБА.

У всех пациентов, которым выполнено стентирование подвздошных артерий, отмечено улучшение в локальном статусе как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдалённые сроки. Улучшение визуальных и количественных показателей по данным сцинтиграфии соответствовало данным изменениям.

Полузакрывающая петлевая эндартерэктомию из подвздошных артерий завершалась пластикой ОБА либо профундопластикой. На рисунке 11 показаны виды пластики бедренных артерий при ППЭ.

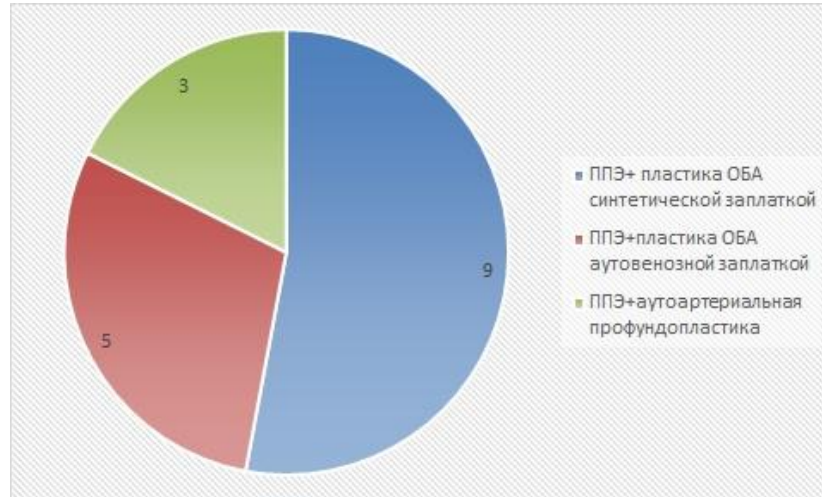


Рисунок 11 – Виды пластики бедренных артерий при ППЭ (n=17)

В группе пациентов, которым выполнена ППЭ, у 14 пациентов удалось добиться улучшения в ранние послеоперационные сроки, однако, на сроке наблюдения 6 месяцев положительная динамика сохранялась у 13 пациентов, так как у одного пациента развился тромбоз подвздошной артерии. Стоит отметить, что к прогрессированию ишемии это не привело, при сохранении симптомов критической ишемии.

У 3 пациентов в раннем послеоперационном периоде развился тромбоз зоны реконструкции. Тромбэктомии выполнены в двух случаях, однако в одном наблюдении развился ретромбоз, пациенту выполнено ПБП, однако так же развился тромбоз протеза, ишемия прогрессировала, что привело к развитию ишемической гангрены. На сроке наблюдения 6 месяцев ещё у одного пациента с ранним тромбозом развилась ишемическая гангрена.

Также у одного пациента, несмотря на проходимость подвздошной артерии и глубокой артерии бедра, эффекта не отмечено, на отдалённом сроке наблюдения 6 месяцев – увеличение трофической язвы стопы.

Такие специфические для ППЭ осложнения, как перфорация подвздошных артерий или эмболия в артерии контралатеральной конечности, в нашем исследовании не отмечены. Оба случая тромбоза в ранние послеоперационные

сроки мы связываем с неудовлетворительным состоянием путей оттока, что было отмечено на КТ-ангиографии в ходе предоперационной подготовки.

В 1 наблюдении отмечено вторичное заживление раны. Данному пациенту выполняли пластику ОБА синтетической заплаткой.

В таблице 4 представлены результаты ППЭ из подвздошных артерий в раннем послеоперационном периоде и на сроке наблюдения 6 месяцев.

Таблица 4 – Результаты и осложнения ППЭ из подвздошных артерий (n=17)

	Непосредственные результаты	Результаты через 6 мес.
Улучшение кровообращения	14 (82,4%)	13 (76,5%)
Тромбоз зоны вмешательства	3 (17,6%)	1 (5,9%)
Гангрена	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Отсутствие эффекта при проходимости реконструкции	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Вторичное заживление послеоперационной раны	1 (5,9%)	-

Из 10 выполненных подвздошно-бедренных протезирований в 2 наблюдениях данная операция выполнена из-за неуспешности выполнения ППЭ ввиду невозможности отделения обтурирующего цилиндра (тактика изменена интраоперационно).

Улучшение кровообращения в нижних конечностях в ранние сроки при проходимости протезов отмечены в 8 наблюдениях через 6 месяцев – в 7 наблюдениях. Тромбоз протеза развился в раннем послеоперационном периоде в 1 наблюдении, что привело к прогрессированию ишемии и развитию гангрены с выполнением последующей ампутации.

В 1 наблюдении, на сроке 6 месяцев, при проходимости протеза мы отметили некоторое ухудшение микроциркуляции и снижение КОИ в тканевую фазу при

приросте его в костную фазу по данным ОФЭК/КТ-АГ при увеличении трофического дефекта на стопе.

У 2 пациентов отмечено вторичное заживление послеоперационной раны, что можно объяснить развитием краевых некрозов, сниженными регенерационными способностями организма у возрастных больных. В отдалённые сроки в 2 наблюдениях отмечены послеоперационные вентральные грыжи.

Летальный исход отмечен в 1 наблюдении – смерть наступила вследствие обширного инфаркта миокарда на 1-е сутки после операции.

Результаты ПБП и осложнения в раннем послеоперационном периоде и на сроке наблюдения 6 месяцев представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты и осложнения ПБП (n=10)

	Непосредственные результаты	Результаты через 6 мес.
Улучшение кровообращения	8 (80,0%)	7 (70,0%)
Тромбоз протеза	1 (10,0%)	-
Гангрена	1 (10,0%)	-
Летальные исходы	1 (10,0%)	-
Отсутствие эффекта при проходимости реконструкции	-	1 (10,0%)
Другие осложнения*	2 (20,0%)	2 (20,0%)

*к данной группе осложнений мы отнесли осложнения, связанные с заживлением послеоперационных ран и послеоперационные грыжи.

Экстраанатомические реконструкции были выполнены для снижения инвазивности оперативного вмешательства в 5 наблюдениях пациентам старческого возраста. В нашем исследовании выполнено 4 перекрёстных общебедренно-глубокобедренных шунтироваия (рисунок 12) и 1 подключично-глубокобедренное шунтирование.

У всех пациентов отмечена положительная динамика как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдалённые сроки наблюдения. На сроке наблюдения 6 месяцев в 1 наблюдении, при проходимости шунта и отсутствии прироста КОН в костную фазу, трофическая язва стопы, тем не менее, вяло эпителизировалась.

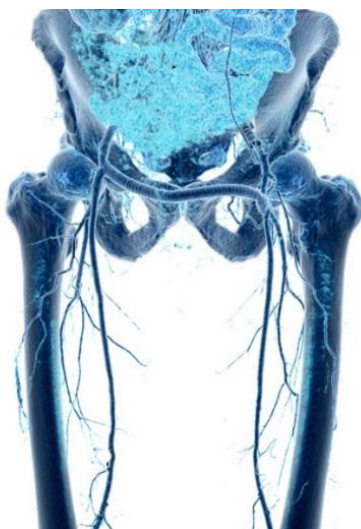
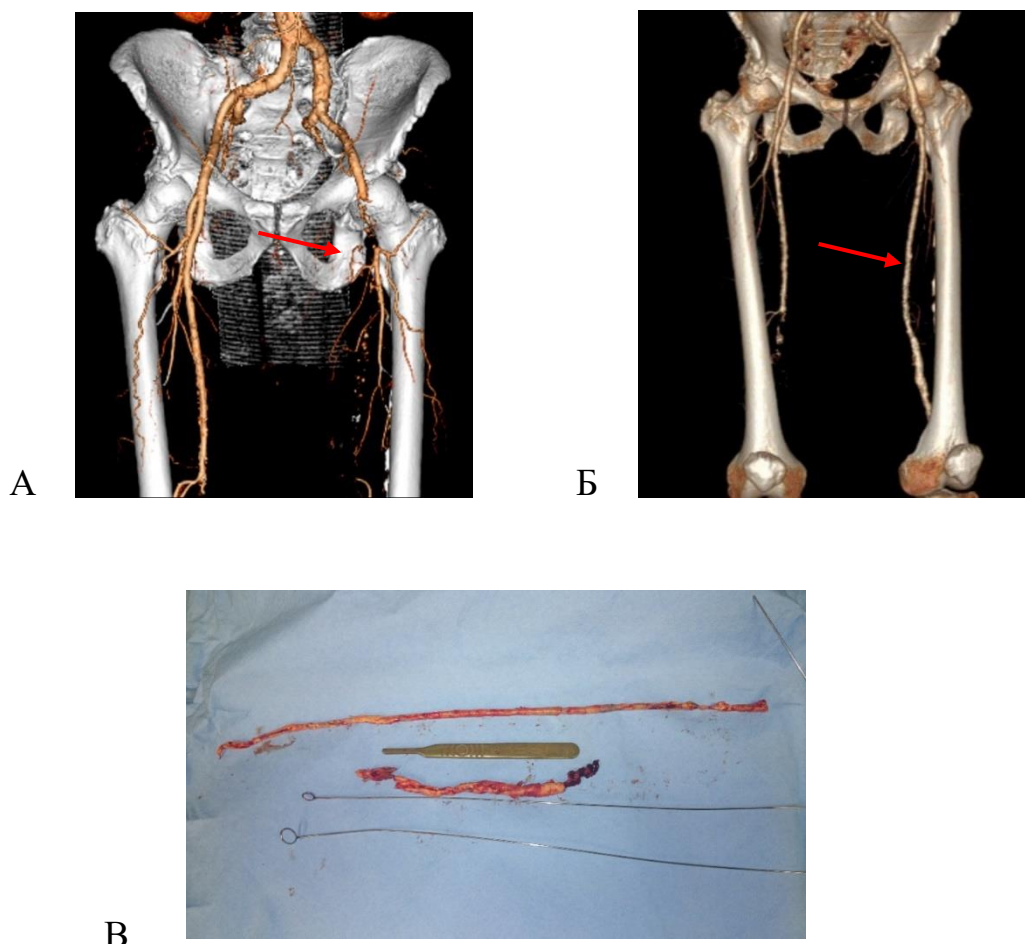


Рисунок 12 – Функционирующий перекрёстный справа-налево общебедренно-глубокобедренный шунт у пациента М., 58 лет

Поражения инфраингвинального сегмента

Необходимым критерием для восстановления магистрального кровотока по ПБА открытым хирургическим путём было удовлетворительное состояние путей оттока: наличие хотя бы одной из берцовых артерий или ветвей ГБА (для профундопластики) и/или удовлетворительная микроциркуляция на голени по данным ОФЭКТ/КТ-АГ в костную фазу, что свидетельствовало о хорошем коллатеральном резерве.

Для восстановления магистрального кровотока по ПБА и артериям голени в 10 наблюдениях выполнено БПП, в 4 наблюдениях выполнена протяжённая петлевая эндартерэктомия (ЭАЭ) из ПБА с пластикой артерий (рисунок 13) синтетическими заплатками. При этом, обе методики требовали выполнения двух доступов: в скарповском треугольнике и к подколенной артерии.



А – Первичная КТ-ангиограмма, окклюзия левой ПБА

Б – Контрольная КТ-ангиограмма после выполнения полузакрытой петлевой эндартерэктомии из левой ПБА с пластикой ОБА и ПБА синтетическими заплатками

В – Протяжённая атеросклеротическая бляшка из ПБА

Рисунок 13 – Пример КТ-ангиограммы и протяжённой бляшки у пациента А., 63 лет, с окклюзией ПБА слева и развитием КИНК

В раннем послеоперационном периоде у 12 пациентов отмечено улучшение. У 2 пациентов развился тромбоз зоны реконструкции в ранние послеоперационные сроки: в 1 наблюдении – бедренно-подколенного протеза, в 1 наблюдении – тромбоз ПБА (после эндартерэктомии). В случае тромбоза протеза на фоне консервативной терапии ишемия не прогрессировала. У пациентки с тромбозом

ПБА после ЭАЭ ишемия, напротив, прогрессировала. Было выполнено БПП, однако операция также оказалась неэффективной, развился тромбоз протеза с декомпенсацией кровообращения, что привело к гангрене и ампутации.

На сроке наблюдения 6 месяцев у 1 пациента отмечен тромбоз БПП, в 1 наблюдении – тромбоз эндартерэктомированной ПБА, что в последнем случае привело к ампутации. Таким образом, положительный эффект при восстановлении бедренно-подколенного сегмента открытым хирургическим путём отмечен в 10 наблюдениях. К прочим осложнениям мы отнесли вторичное заживление послеоперационных ран (n=1) и формирование лигатурного свища (n=1). В таблице 6 представлены сведения об исходах и осложнениях операций по восстановлению проходимости ПБА.

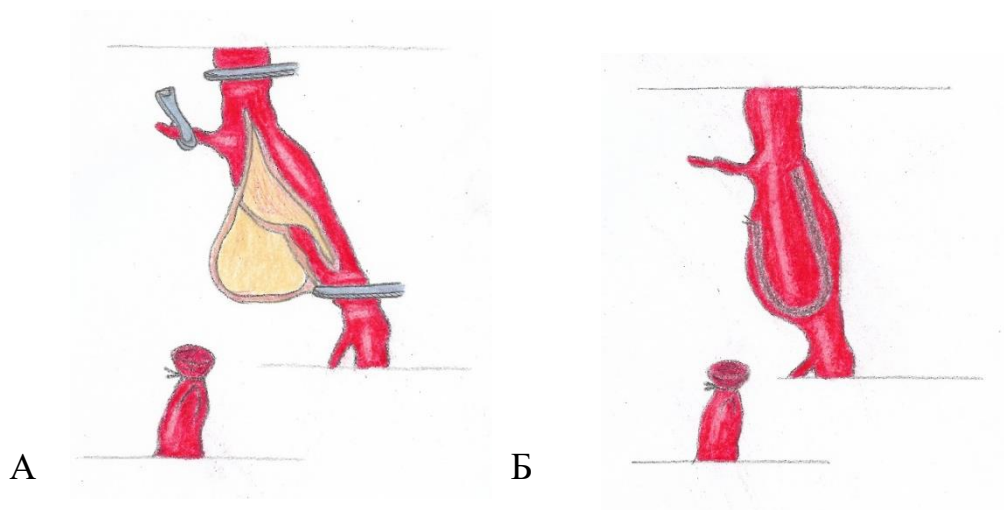
Таблица 6 – Результаты оперативных лечений по восстановлению магистрального кровотока в инфраингвинальном сегменте открытыми хирургическими методами (БПП и ЭАЭ), n=14

	Непосредственные результаты	Результаты через 6 мес.
Улучшение кровообращения	12 (85,7%)	10 (71,4%)
Тромбоз зоны реконструкции	2 (14,3%)	2 (14,3%)
Гангрена	1 (7,1%)	1 (7,1%)
Отсутствие эффекта при проходимости реконструкции	-	1 (7,1%)
Другие осложнения*	1 (7,1%)	1 (7,1%)

*вторичное заживление послеоперационных ран, лигатурные свищи

Профундопластика выполнена в 9 наблюдениях. У этих пациентов имелась полная облитерация ПБА и отсутствие периферического артериального русла, что не позволяло восстановить кровоток по ПБА и магистральный кровоток в артериях

голену. Однако данные сцинтиграфии свидетельствовали о хороших возможностях коллатерального кровообращения. В 6 наблюдениях в качестве пластического материала использован проксимальный сегмент резецированной облитерированной ПБА (рисунок 14), в 1 наблюдении выполнена аутовенозная профундопластика.

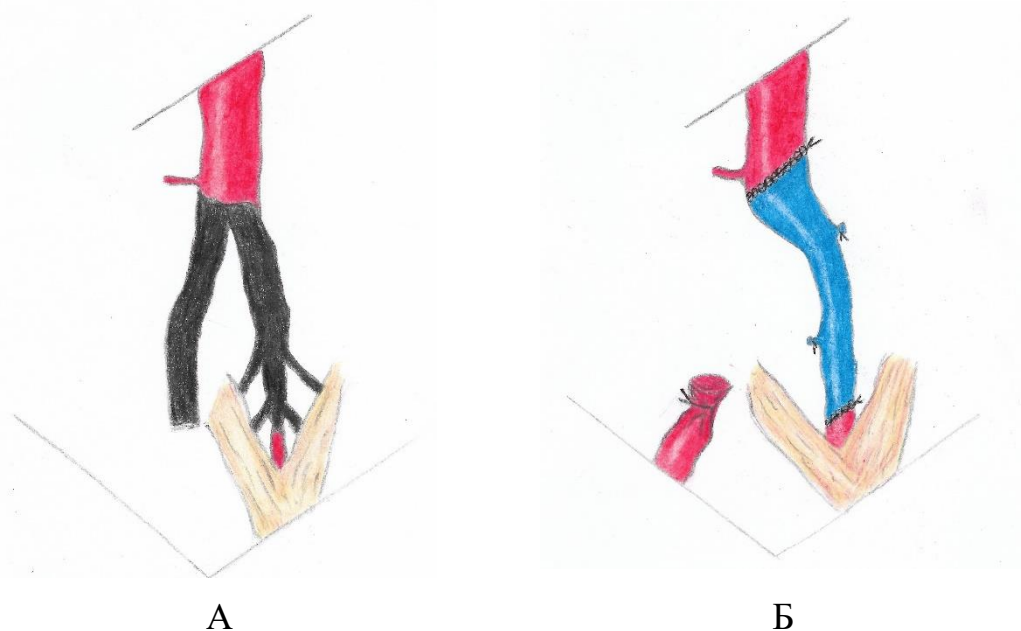


А – Резекция окклюзированной ПБА

Б – Использование проксимального фрагмента ПБА в качестве пластического материала

Рисунок 14 – Схема аутоартериальной профундопластики

Отдельно следует сказать о 2 наблюдениях, в которых имелось протяжённое поражение проксимального сегмента ГБА до ветвей второго порядка. В данной ситуации с целью уменьшения тромбогенной поверхности (вследствие протяжённости артериотомии и шва при использовании заплатки) и снижения экспозиции раны мы выполнили аутовенозное общебедренно-глубокобедренное протезирование реверсированной аутовеной. Оба анастомоза наложены по типу конец-в-конец, ПБА вследствие протяжённой обтурации была лигирована и резецирована (рисунок 15). Данные операции мы отнесли к группе профундопластики.



А – Схема облитерации ПБА и ГБА

Б – Схема выполненного протезирования

Рисунок 15 – Схема общебедренно-глубокобедренного протезирования реверсированной аутовеной

Положительный эффект в ранние сроки отмечен у 7 пациентов, на сроке наблюдения 6 месяцев – положительный эффект отмечен ещё у 1 пациента (улучшение микроциркуляции по данным ОФЭКТ/КТ-АГ), что позволило выполнить экономную ампутацию по Шопару в отделении гнойной хирургии. У других 7 пациентов на сроке наблюдения 6 месяцев отмечена эпителизация трофических язв, улучшение микроциркуляции по данным сцинтиграфии. Таким образом, в отдалённые сроки, положительный клинический исход профундопластики мы наблюдали у 8 пациентов. У 1 пациента потребовалось выполнение высокой ампутации через 3 месяца после операции вследствие тромбоза ГБА и декомпенсации кровообращения в нижней конечности.

Ниже приводим клинический пример успешного выполнения профундопластики у пациента с некрозом дистальных отделов стопы.

Клинический пример 2

Пациент Л., 75 лет, номер медицинской карты стационарного больного 4286. Поступил в отделение сосудистой хирургии с клинической картиной критической ишемии правой нижней конечности. Трофические нарушения проявлялись некрозом дистального отдела правой стопы, застойной гиперемией всей стопы (рисунок 16). Пациент предъявлял жалобы на выраженную боль в покое в правой стопе, постоянно опускал ногу для облегчения болей. Пациенту выполнено ОФЭКТ/КТ-АГ. На КТ-ангиограммах: протяжённое поражение инфраингвинальных артерий. Проксимальный уровень окклюзии – общая бедренная артерия. Коллатерали визуализированы не были (рисунок 17а). Данные сцинтиграфии: в тканевую и костную фазы: левая нижняя конечность визуализируется на всем протяжении, РФП распределен диффузно, без очагов гиперфиксации и зон снижения включения. Справа: включение индикатора с уровня коленного сустава резко снижено в обе фазы, распределение индикатора диффузно-неравномерное, без очагов гиперфиксации РФП. В области нижней трети голени и проксимального отдела стопы отмечается выраженное нарушение включения индикатора (КОН в тканевую фазу 0,35, прирост в костную фазу до 1,10), с отсутствием визуализации плюсневых костей и области пальцев в обе фазы (рисунок 18).

Пациенту под спинномозговой анестезией выполнена профундопластика справа. В качестве пластического материала использована аутовенозная заплатка. В послеоперационном периоде пациент получал стандартную антибактериальную, антикоагулянтную и дезагрегантную терапию. Выписан на 9-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

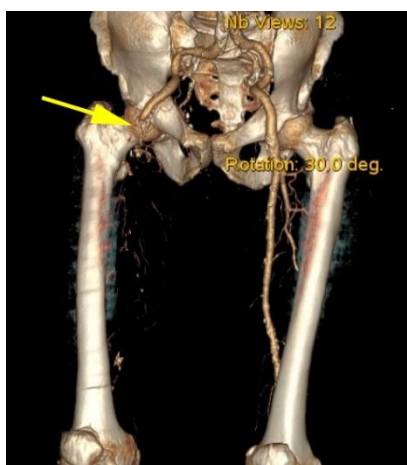
В последующем, пациенту в отделении гнойной хирургии удалось выполнить экономную ампутацию части правой стопы по Шопару с удовлетворительным заживлением культи стопы и сохранением опорной функции правой ноги (рисунок 20). Наше контрольное обследование, выполненное через 6 месяцев после лечения, продемонстрировало сохранение магистрального кровотока по ГБА (рисунок 17б). На сцинтиграммах: в тканевую и костную фазы: левая нижняя конечность

визуализируется на всем протяжении. Справа, включение индикатора в обе фазы с уровня бедра повышено, преимущественно в голени и до середины стопы, дистальнее кровотока не определяется. В проекции голеностопного сустава и проксимальной части стопы распределение индикатора в тканевую фазу неравномерное – инфильтративные изменения (КОН в тканевую фазу 2,0, в костную КОН 1,6). Данные сцинтиграфии приведены на рисунках 18 и 19.

Исход лечения, учитывая сохранение опорной функции ноги, улучшение визуальных и объективных количественных (КОН) данных сцинтиграфии, сохранение проходимости ГБА, расценен как положительный.

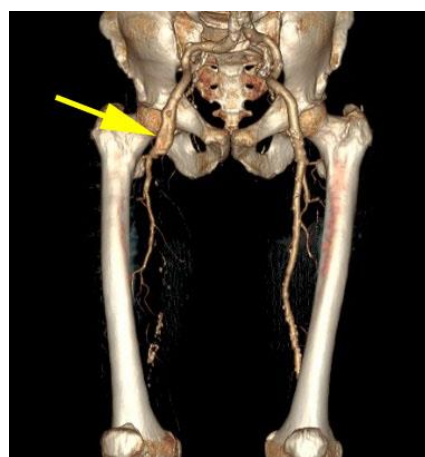


Рисунок 16 – Трофические нарушения у пациента Л. с окклюзией правых общей, глубокой и поверхностной бедренных артерий и поражением периферических артерий



А

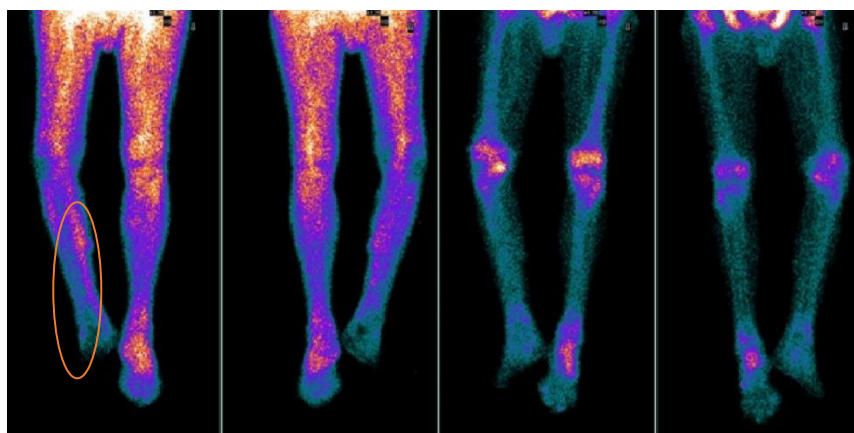
А – До операции: окклюзия ОБА указана стрелкой



Б

Б – После аутовенозной профундопластики

Рисунок 17 – КТ-ангиограммы пациента Л. с окклюзией правых общей, глубокой и поверхностной бедренных артерий и поражением периферических артерий



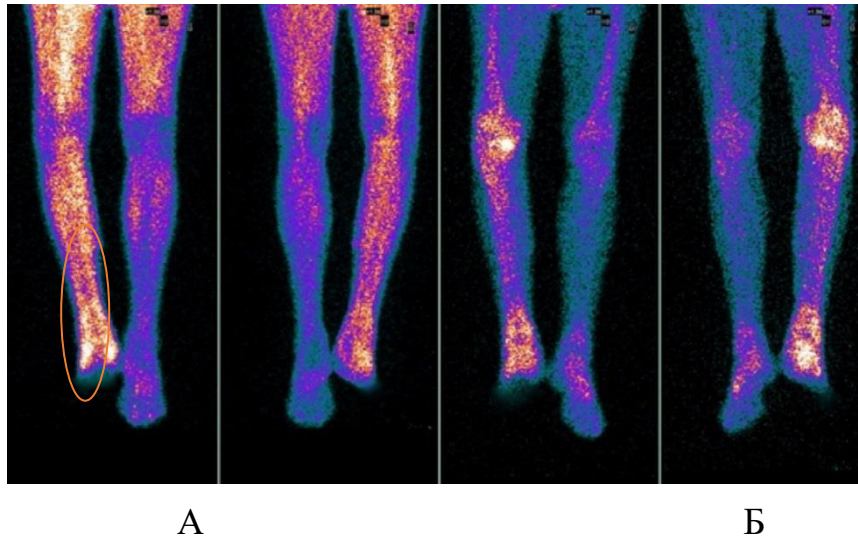
А

А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 18 – Сцинтиграммы пациента Л. до операции. Отмечаются зоны обеднения микроциркуляции в правой голени, отсутствие микроциркуляции в правой стопе голени. КОН РФП в тканевую фазу 0,35, в костную фазу 1,10



А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 19 – Сцинтиграммы пациента Л. после операции.

Равномерное распределение РФП в правой голени.

КОН РФП в тканевую фазу 2,0, в костную фазу 1,6



Рисунок 20 – Хорошие грануляции, аутодермопластика у пациента Л. с окклюзией правых общей, глубокой и поверхностной бедренных артерий и поражением периферических артерий после выполнения профундопластики и ампутации стопы по Шопару

Эндоваскулярное восстановление магистрального кровотока по инфраингвинальным артериям выполнено 31 пациенту из 56 с поражением артерий инфраингвинальной зоны, что представляет большую часть (55,4%) оперативных вмешательств при поражении инфраингвинального сегмента.

Эндоваскулярные манипуляции складывались из реканализации и ТЛБАП бедренной артерии, реканализации и ТЛБАП ПА. При необходимости выполнялось стентирование бедренной артерии. Все оперативные вмешательства дополнялись механической реканализацией берцовых артерий. При успешной реканализации и ТЛБАП предпринимались попытки реканализации инфрамаллеолярных артерий. Клинические исходы и осложнения эндоваскулярных интервенций в ранние и поздние сроки представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты эндоваскулярных операций при поражении инфраингвинальных артерий

	Непосредственные результаты	Результаты через 6 мес.
Улучшение кровообращения	29 (93,5%)	26 (83,9%)
Тромбоз зоны вмешательства	-	2 (6,4%)
Гангрена	-	2 (6,4%)
Отсутствие эффекта при проходимости реконструкции	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Летальность	1 (3,2%)	-
Пульсирующая гематома	1 (3,2%)	-

Из таблицы 7 видно, что эндоваскулярное лечение позволило добиться улучшения у значительного числа пациентов – 29 (93,5%) в ранние сроки и 26 (83,9%) через 6 месяцев.

Из тех пациентов, у которых на длительном сроке наблюдения развился тромбоз зоны вмешательства, в 2 наблюдениях сформировалась ишемическая гангрена, что потребовало ампутации. Тромбоз зоны вмешательства не привёл к ухудшению кровообращения в 1 наблюдении

Летальный исход отмечен в одном случае; на 2-е сутки после операции развился ОИМ, приведший к смерти больного.

Такое осложнение, как пульсирующая гематома, развилось в 1 наблюдении.

Таким образом, суммарно в I группе удалось добиться положительного клинического исхода у 90 (87,3%) пациентов в ранние послеоперационные сроки и у 84 (81,6%) пациентов в отдалённые сроки.

3.2 Результаты консервативной терапии

Ввиду выраженного поражения магистральных артерий нижних конечностей, тотальной облитерации путей оттока, в том числе, артерий голени, в сочетании с отсутствием распределение РФП в тканевую и костную фазы для целого сегмента конечности (по данным сцинтиграфии), прямую реваскуляризацию выполнить в таких наблюдениях не представлялось возможным ни открытым хирургическим, ни эндоваскулярным методом (рисунок 21). Решение о неоперабельности пациентов принималось совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами. Так же оценивался общесоматический статус: при выраженной кардиальной патологии, представляющей высокий периоперационный риск, больные так же признавались неоперабельными.



Рисунок 21 – Пример КТ-ангиограммы пациента с тотальной окклюзией и кальцинозом наружной подвздошной артерии, бедренной артерии, артерий голени

Комплекс мер, которые мы применяли у данной группы пациентов, описан в главе 2.4. Характеристика пациентов группы приведена в таблице 2.

Специфические реакции, ассоциированные с введением медикаментов, в частности, простагландина E1, ни у одного из пациентов зафиксированы не были.

Физиотерапия проведена всем пациентам группы. ГБО не проведена 6 (8,6%) пациентам ввиду стойкой гипертензии, плохо поддающейся коррекции. Других противопоказаний к проведению ГБО (онкопатология, ХОБЛ тяжёлого течения, аневризмы артерий) у пациентов данной группы отмечено не было, так как пациенты с описанной патологией попадали под критерии исключения.

Оценку микроциркуляции по данным ОФЭК/КТ-АГ, ЛПИ и локального статуса производили через 6 месяцев после лечения. Также на данном сроке оценивали характер заживления трофических дефектов и ЛПИ.

На сроке наблюдения 6 месяцев частота улучшений (с учётом данных скинтиграфии) составила 29 (41,4%) пациентов. Подробно результаты консервативной терапии у пациентов группы II представлены в таблице 8.

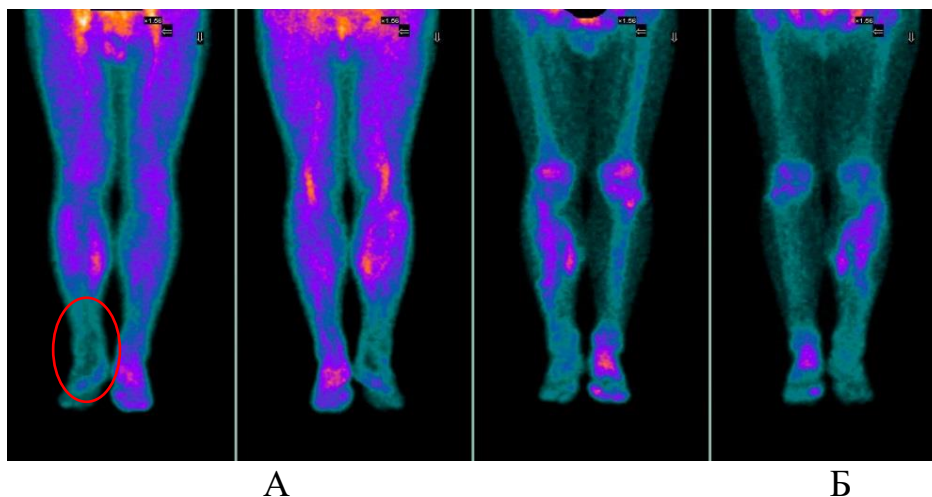
Таблица 8 – Результаты консервативной терапии у пациентов группы II через 6 месяцев после лечения

	Результаты	
	Абс.	%
Улучшение	29	41,4
Отсутствие эффекта/рост трофических нарушений	32	45,8
Гангрена	8	11,4
Летальные исходы	1	1,4

Из таблицы 8 видно, что при проведении только консервативной терапии по рекомендованным стандартам 1 раза в 6 месяцев у пациентов с трофическими нарушениями на данном сроке наблюдения процент положительных результатов достаточно низкий и уступает по частоте тем пациентам, у которых положительного эффекта не наблюдается, либо отмечается прогрессирование ишемии. Сюда мы отнесли как тех пациентов, клиническая и сцинтиграфическая картины которых вернулись к исходному, так и тех, у кого отмечено прогрессирование ишемии: рост трофических нарушений, усиление болей в покое, а также негативные изменения на сцинтиграммах: увеличение зон гипоперфузии, инфильтративных и некротических изменений, прирост КОИ в костную фазу.

В течение 6 месяцев суммарно у 14,3% пациентов развилась ишемическая гангрена. Летальный исход в нашем исследовании отмечен только в 1 (1,4%) наблюдении: пациентка 62 лет скончалась вследствие острой сердечной недостаточности через 2 месяца после лечения.

Примеры сцинтиграмм до и после лечения пациентов группы II представлены на рисунках 22-25.

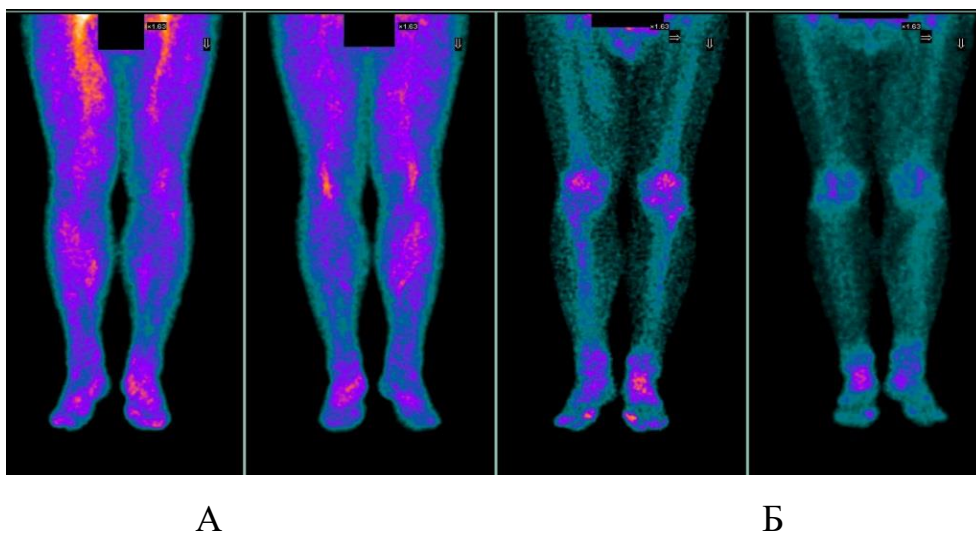


А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 22 – Сцинтиграммы пациента К, 66 лет, до проведения консервативной терапии. Определяется зона гипоперфузии в правой голени (соответствует зоне трофических нарушений).

КОН в тканевую фазу 1,02, в костную фазу 1,30

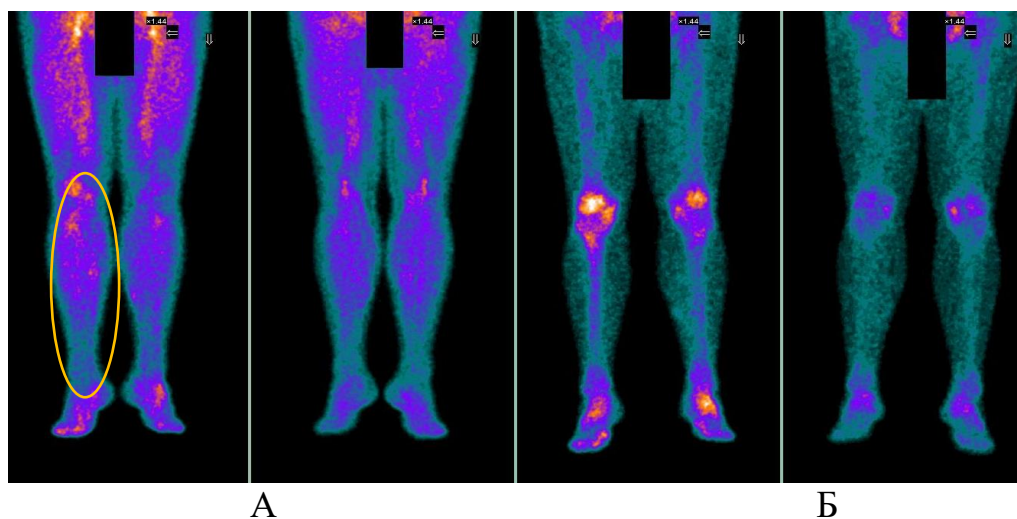


А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

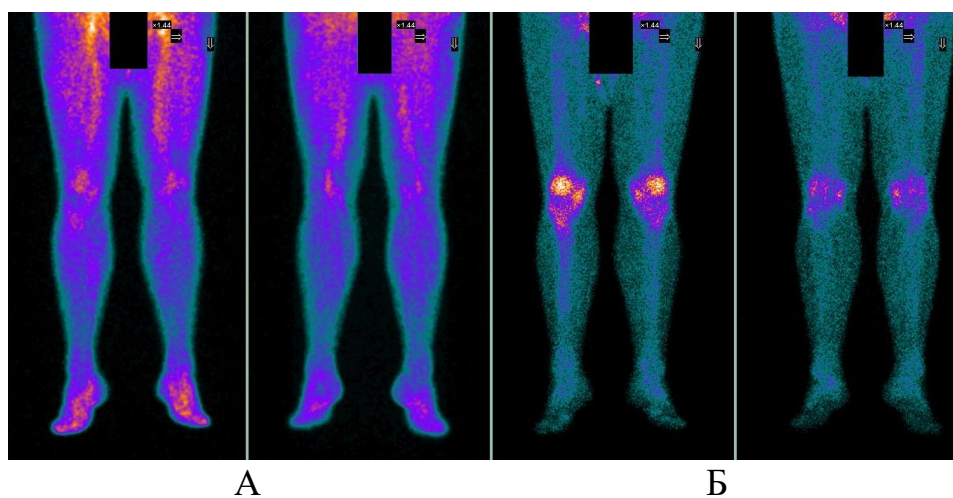
Рисунок 23 – Сцинтиграммы пациента К, 66 лет, после проведения консервативной терапии, срок наблюдения 6 месяцев. Равномерное распределение РФП, минимальная зона гипоперфузии в правой голени. КОН в

тканевую фазу 1,10, в костную фазу 1,05



А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции
 Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 24 – Сцинтиграммы пациента К, 53 лет, до проведения консервативной терапии. Снижение накопления РФП в правой голени. КОН РФП в тканевую фазу 0,87, в костную фазу 0,80



А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции
 Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 25 – Сцинтиграммы пациента К, 53 лет, после проведения консервативной терапии, срок наблюдения 6 месяцев. Симметричное распределение РФП. КОН РФП в тканевую фазу 1,00, в костную фазу 0,83

3.3 Результаты клеточной терапии

3.3.1 Результаты сочетания консервативной терапии и применения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Аутоотрансплантация ГСК выполнена 10 пациентам как дополнение к комплексной консервативной терапии. Эти пациенты составили подгруппу Ша. Данный метод лечения нашёл отражение в Международных сосудистых рекомендациях [143] и проводился по стандартной общепризнанной методике.

Результаты лечения пациентов подгруппы Ша представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты лечения пациентов подгруппы Ша (консервативная терапия, дополненная введением аутологичных ГСК через 6 месяцев после лечения)

	Результаты	
	Абс.	%
Улучшение	7	70,0
Отсутствие динамики	2	20,0
Ухудшение (увеличение трофических дефектов)	1	10,0
Ампутации	-	-
Летальные исходы	-	-

Как видно из таблицы 9, улучшения на сроке наблюдения 6 месяцев удалось добиться у достаточно высокого процента больных. Тем не менее, в течение 6 месяцев наблюдения отмечено прогрессивное ухудшение в локальном статусе у 1 больного, из чего можно сделать заключение о необходимости более частых повторений курсов консервативной и клеточной терапии при отсутствии возможности выполнить прямую реваскуляризацию.

3.3.2 Разработка метода лечения хронической ишемии нижних конечностей с применением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов

Применение аутотромбоцитов, богатых факторами роста, является перспективным методом. Предпочтение применения аутотромбоцитов связано с большей экономической выгодой и простотой получения препарата. Так, расход на реактивы и необходимое оборудование значительно меньше, чем на инструментальные наборы, оборудование и медикаменты (Филграстим) для выделения аутологичных ГСК. Аутотромбоциты выделяются из периферической крови, взятой однократно из кубитальной вены, что является более простым способом как для исследователя, так и для пациента, в сравнении с предварительным курсом введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для мобилизации стволовых клеток и необходимого лабораторного контроля.

Действие лизата аутотромбоцитов обусловлено непосредственным введением ростовых проангиогенных факторов в зону ишемии, тогда как действие ГСК опосредовано и обусловлено продуцированием данных факторов.

Тем не менее, поиск способов повышения концентрации ростовых факторов в препарате привёл нас к разработке получения бесплазменного лизата тромбоцитов и оптимизации его введения в ишемизированные ткани.

В условиях отдела биотехнологий и трансфузиологии разработана методика получения БЛАТ. В лабораторных экспериментах установлено, что БЛАТ содержит большее количество VEGF и других ростовых факторов, чем плазменная среда (АОТ). Данные, рассчитанные в лаборатории отдела биотехнологий и трансфузиологии, приведены в таблице 10. Данный аспект связан с наличием в плазме ферментов, расщепляющих данные факторы. По этой причине мы предпочли применение именно БЛАТ.

Таблица 10 – Содержание проангиогенных факторов роста в препаратах аутотромбоцитов (пг/мл)

Проангиогенные факторы роста	Лизат богатой тромбоцитами плазмы, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	Бесплазменный лизат тромбоцитов, пг/мл Ме [Q1; Q3]	p*
PGDF	975 [828; 1420]	4110 [2769; 5369]	0,012186
FGF	295 [176; 560]	724 [387; 1443]	0,036994
EGF	862 [806; 930]	4297 [4213; 8465]	0,012967
VEGF	170 [123; 239]	387 [116; 549]	0,034208

*- критерий Манна-Уитни

Следующим этапом стало клиническое применение БЛАТ и разработка оптимального способа введения данного препарата для повышения его эффективности.

В итоге, для лечения больных с КИНК с применением тромбоцитарных факторов роста нами разработана схема получения данного препарата и оригинальная методика его введения (патент RU 2759478 С1 от 15.11.2021 г.).

Способ лечения пациентов с КИНК включает три этапа: на первом этапе с помощью сцинтиграфии (на гибридном аппарате) определяли объем области обеднения микроциркуляции или инфилтративных изменений (рисунок 26), по которому рассчитывали количество аутологичного препарата, необходимое для введения пациенту; на втором этапе осуществляли забор крови и приготовление препарата, содержащего факторы роста (БЛАТ); на третьем этапе осуществляли введение препарата в мягкие ткани голени в области сниженного кровотока.

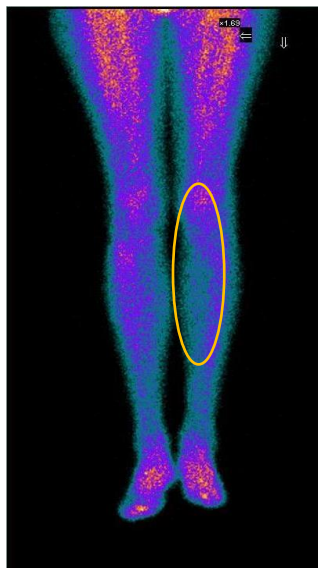


Рисунок 26 – Пример сцинтиграммы пациента с областью обеднения микроциркуляции, куда вводится дополнительное количество препарата

Для определения объёма области сниженной микроциркуляции (первый этап) пациенту выполняли ОФЭКТ/КТ-АГ. С помощью встроенных в программное обеспечение измерительных функций по планарным сцинтиграфическим изображениям устанавливали размеры зон гипоперфузии, в том числе, с признаками инфильтративных изменений. Измерения проводили в сантиметрах. Как правило, объёмы инфильтративных изменений определяли, используя формулу объёма эллипсоида: $V=4/3\pi Rr^2$, где R – половина наибольшего размера очага (D), r – половина наименьшего размера очага (d). Зоны наибольшего обеднения микроциркуляции рассчитывали по формуле объёма усеченного конуса: $V=1/3 \pi h (r_1^2 + r_1 r_2 + r_2^2)$, где h – вертикальный размер, r_1 – половина наименьшего горизонтального размера голени (d_c) в зоне сниженного кровотока, а r_2 – половина среднего арифметического значения для наибольшего горизонтального размера голени в зоне ишемии (d_a) и горизонтального размера по верхнему краю области ишемических изменений (d_b), т.е. $r_2 = ((d_a + d_b)/2)/2$.

Также, используя переднюю и заднюю проекции сцинтиграмм, определяли группы мышц, вовлеченных в зону ишемических изменений, которые

использовали в качестве анатомических ориентиров локализации зоны ишемии при распределении точек инъекций.

На основании полученных данных рассчитывали объем суспензии тромбоцитов ($V_{\text{преп}}$, мл) с концентрацией не менее $1000 \cdot 10^9$ клеток/л и долей функционально полноценных клеток не менее 38%. С этой целью производили расчёт по формуле $V_{\text{преп}} = \text{«объем ишемизированной зоны»} \cdot 0,05$ мл, где 0,05 – доза препарата в мл на каждые 1 см^3 объема ишемизированной зоны (данные получены при исследовании на культуре клеток ростостимулирующего эффекта бесплазменного лизата тромбоцитов). Далее вычисляли объём венозной крови пациента ($V_{\text{кровь}}$, мл), который нужно было забрать для формирования суспензии рассчитанного ранее объема, по формуле $V_{\text{кровь}} = V_{\text{препарата}} \cdot 10$.

Получение БЛАТ (второй этап) осуществляли следующим образом. Из кубитальной вены у пациента забирали кровь в стерильные пробирки с ЭДТА в ранее рассчитанном объеме ($V_{\text{кровь}}$). Тромбоциты выделяли по стандартной методике с двумя центрифугированиями при 300g и 700g, соответственно. Удаляли обеднённую плазму и вносили стерильный физиологический раствор 0,9% NaCl в количестве, эквивалентном рассчитанной дозе препарата ($V_{\text{преп}}$). Содержимое пробирки перемешивали и обследовали на концентрацию тромбоцитов. Если концентрация тромбоцитов была менее $1000 \cdot 10^9$ клеток/л – образец дополнительно центрифугировали 17 минут с ускорением 700g после чего удаляли излишек супернатанта. При достижении целевой концентрации тромбоцитов суспензию замораживали при температуре -40°C . Размораживание тромбоцитов в бесплазменной среде производили при $+4^\circ\text{C}$ в течение 12 часов. Затем пробирку центрифугировали при 3000 g в течение 20 минут. Бесклеточный супернатант отбирали для внутримышечного введения.

Третьим этапом осуществляли введение препарата по следующей методике:

В положении больного на животе препарат вводился внутримышечно: в ишемизированные мышцы голени (главным образом, в трёхглавую мышцу) на глубину 1,0-3,0 см в зависимости от развития мышечной ткани. Точки введения препарата были предварительно промаркированы по данным трёхфазной

сцинтиграфии. Исходя из объема препарата, определяли количество инъекций – в среднем 1 мл препарата вводили за два-три укола. Полученное количество точек инъекций равномерно распределяли таким образом, чтобы ввести препарат как в ишемизированные, так и пограничные ткани. При этом введение за одну инъекцию не более 0,5 мл препарата позволяет существенно снизить болезненность процедуры (рисунки 27, 28). Затем, в положении больного на спине под ультразвуковым контролем инъекционная игла проводилась к глубокому листку фасции голени, в межфасциальные пространства и жировую прослойку, препарат вводился в непосредственной близости от подколенной артерии, задней большеберцовой артерии и малоберцовой артерии – 4-5 инъекций (рисунок 29).

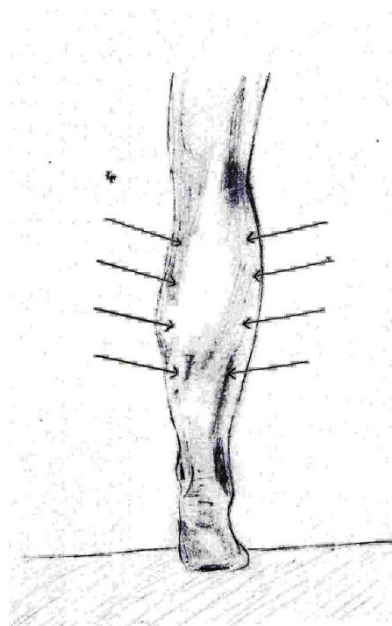
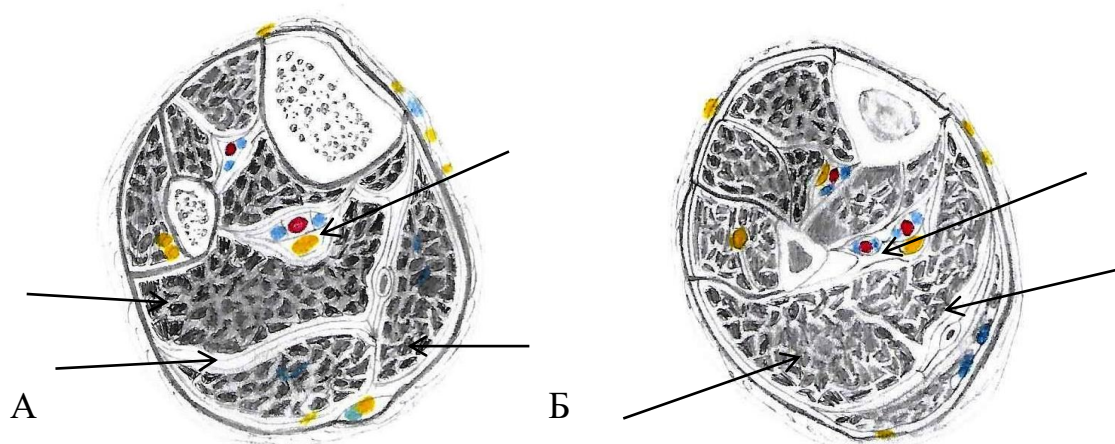


Рисунок 27 – Схематическое изображение точек внутримышечного введения препарата БЛАТ



Рисунок 28 – Промаркированные на основании данных сцинтиграфии участки для введения БЛАТ



А – поперечный срез верхней трети голени

Б – поперечный срез нижней трети голени.

Стрелками указаны точки введения БЛАТ

Рисунок 29 – Схематичное изображение введения препарата внутримышечно и в глубокие слои

3.3.3 Результаты сочетания консервативной терапии и применения бесплазменного лизата тромбоцитов

В исследовании 53 пациентам (подгруппа Шб) стандартная консервативная терапия была дополнена введением БЛАТ. Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Пациентам подгруппы Шб так же, как и пациентам группы II, проведён стандартный курс терапии, описанный в главе 2.4.

Результаты лечения пациентов подгруппы Шб представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты лечения пациентов подгруппы Шб (консервативная терапия, дополненная введением БЛАТ через 6 месяцев после лечения)

	Результаты	
	Абс.	%
Улучшение	36	67,9
Отсутствие динамики	9	17,0
Ухудшение (увеличение трофических дефектов)	5	9,4
Ампутации	3	5,7
Летальные исходы	-	-

Интересно, что у 6 (11,3%) пациентов без эффекта на фоне комплексного лечения, в течение 6 месяцев отмечено клиническое улучшение, подтверждённое данными ОФЭКТ/КТ-АГ. Напротив, у 2 (3,8%) пациентов с хорошим эффектом от консервативной терапии, через 6 месяцев улучшения не отмечено.

Приводим клинический пример успешного лечения пациента с применением БЛАТ.

Клинический пример 3

Больной М., 66 лет, номер медицинской карты стационарного больного 7629. Поступил в отделение сосудистой хирургии с клинической картиной критической ишемии правой нижней конечности, проявлявшейся болями в покое и наличием трофической язвы дистальной фаланги 1го пальца стопы (рисунок 30а). Больному выполнена ОФЭКТ/КТ-АГ. По данным КТ-ангиографии у пациента имелось тотальное окклюзионное поражение артерий инфраингвинальной зоны, включая все артерии голени. По данным сцинтиграфии: в сосудистую фазу: магистральный артериальный кровоток прослежен на уровне верхних третей бедер с двух сторон, дистальнее преимущественно коллатерального типа. В тканевую и костную фазы: накопление РФП прослеживается до нижних третей голени, дистальнее в обе фазы справа – резкое снижение распределения РФП. Справа по переднемедиальной поверхности в средней трети голени определяется зона повышенного включения РФП, с нарастанием захвата в костной фазе (КОН 0,82 в тканевую фазу, КОН 0,90 в костную фазу). Включение РФП на уровне правой стопы снижено (рисунок 31).

Учитывая распространённость поражения артериального русла правой нижней конечности, отсутствие воспринимающего русла, неудовлетворительную микроциркуляцию для целого сегмента конечности, что визуализировано как в тканевой, так и в костной фазах радиоизотопного исследования, выполнение прямой реваскуляризации признано невозможным ни открытым хирургическим методом, ни эндоваскулярно. Пациенту, с письменного согласия, проведён курс комплексной консервативной терапии, дополненный введением БЛАТ.

На амбулаторный этап была назначена стандартная терапия (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день и ацетилсалициловая кислота 100 мг в день), туалет язвы. Контрольные осмотры проводились через 3 и 6 месяцев. Через 6 месяцев: в локальном статусе определялась практически полная эпителизация язвенного дефекта (рисунок 30б). По данным сцинтиграфии: в тканевую и костную фазы: нижние конечности визуализируются на всем протяжении. Справа в тканевую и костную фазу отмечается равномерное распределение РФП с умеренной гиперфиксацией в стопе: КОН в тканевую фазу 1,25. КОН в костную фазу 1,00

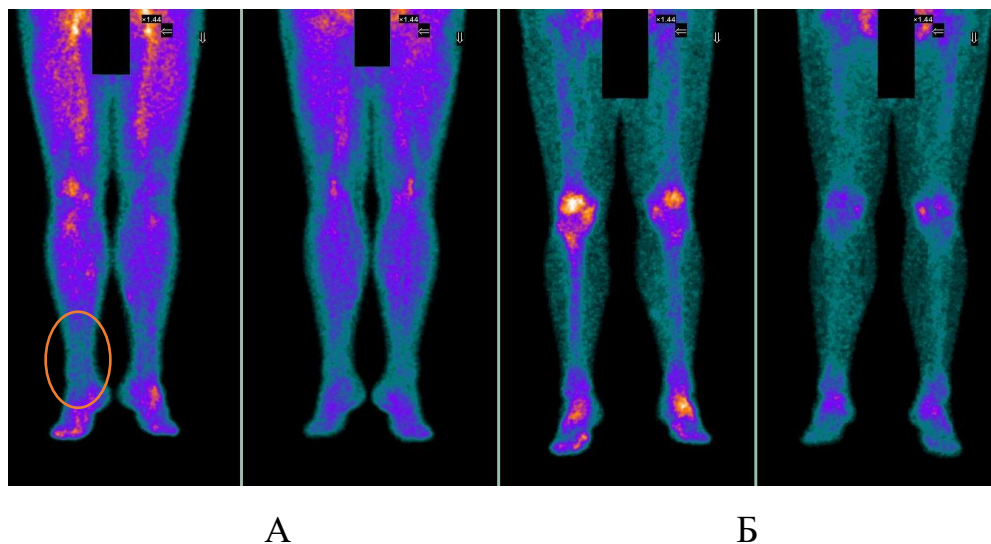
Очагов некроза и зон отсутствия микроциркуляции в тканях нижних конечностей не определяется (рисунок 32).



А – Трофическая язва дистальной фаланги 1-го пальца правой стопы.

Б – Полное заживление трофической язвы

Рисунок 30 – Трофическая язва у пациента М, 66 лет вследствие тотального поражения артерий инфраингвинальной зоны. Полное заживление через 6 месяцев на фоне терапии с введением БЛАТ



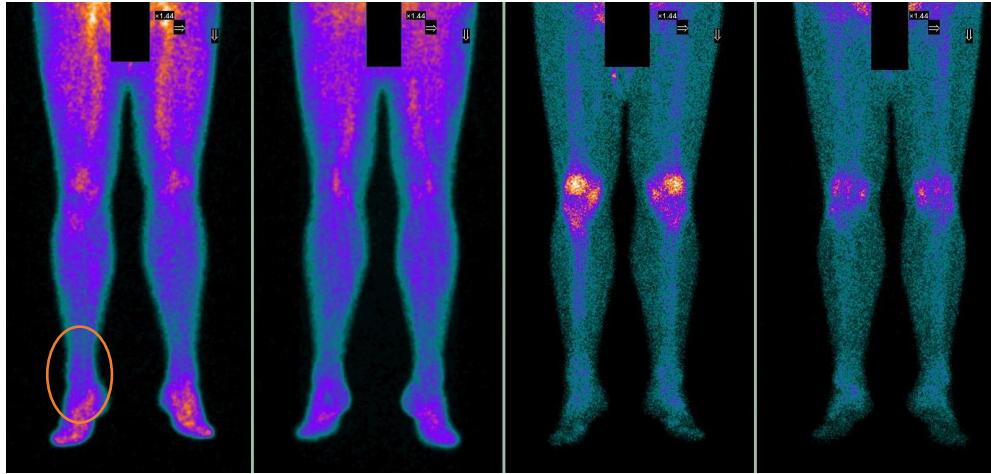
А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 31 – Сцинтиграммы пациента М, 66 лет, до лечения.

Инфильтративные изменения правой голени.

КОН РФП в тканевую фазу 0,82, в костную 0,90



А

Б

А – Тканевая фаза, передняя и задняя проекции

Б – Костная фаза, передняя и задняя проекции

Рисунок 32 – Сцинтиграммы пациента М, 66 лет, после проведения консервативной и клеточной терапии, срок наблюдения 6 месяцев.

Умеренная гиперфиксация РФП в правой стопе.

КОН РФП в тканевую фазу 1,25, в костную фазу 1,00

Мы сравнили подгруппы IIIa и IIIб по основным показателям: факторы риска и сопутствующие заболевания, клинические исходы (таблицы 12, 13).

Таблица 12 - Основные характеристики пациентов в Ша и Шб подгруппах исследования

	Подгруппа Ша (n=10)	Подгруппа Шб (n=53)	p*
Средний возраст, лет 68[63,75]	65,5 [62; 76]	68,3 [65; 75]	0,516**
Пол: мужчины n=47 (74,6%) женщины n=16 (25,4%)	6 (60,0%) 4(40,0%)	41(77,4%) 12(22,6%)	0,088
Стадия 2 по WiFi (120), n=14 (22,2%)	2 (20,0%)	12 (22,6%)	0,788
Стадия 3 по WiFi (130, 131), n=46 (73,0%)	7 (70,0%)	39 (73,6%)	0,324
ИБС, n=48(76,2%)	8 (80,0%)	40 (75,5%)	0,785
Гипертоническая болезнь, n=48(76,2%)	7 (70,0%)	41 (77,4%)	0,923
ОНМК в анамнезе, n=14(22,2%)	2 (20,0%)	12 (22,6%)	0,301
Ампутация контралатеральной конечности в анамнезе, n=6(9,5%)	1 (10,0%)	5 (9,4%)	0,595
Хроническая болезнь почек, n=8(12,7%)	1 (10,0%)	7 (13,2%)	0,549
Ожирение, n=32(50,1%)	5 (50,0%)	27 (50,9%)	0,772
ХСН, компенсация, n=21(33,3%)	3 (30,0%)	18 (34,0%)	0,914
Курение, n=47(74,6%)	7 (70,0%)	40 (75,5%)	0,975

* – точный критерий Фишера для качественных переменных

** – критерий Манна-Уитни

Таблица 13 - Результаты лечения пациентов в Ша и Шб подгруппах исследования (через 6 месяцев после лечения)

	Подгруппа Ша (n=10)	Подгруппа Шб (n=53)	p*
Улучшение	7 (70,0%)	36 (67,9%)	0,798
Отсутствие динамики	2 (20,0%)	9 (17,0%)	
Ухудшение (увеличение трофических дефектов)	1 (10,0%)	5 (9,4%)	
Ампутации	-	3 (5,7%)	-
Летальные исходы	-	-	-

* – точный критерий Фишера

Как видно из таблиц, мы не получили статистически достоверных различий по основным сопутствующим заболеваниям и факторам риска. Так же нет статистически достоверных различий в исходах, что позволяет объединить обе подгруппы в единую группу для дальнейших сравнений с группой I и группой II.

В таблице 14 представлены данные по неблагоприятным исходам для объединённой группы III в зависимости от стадии по WifI.

Таблица 14 - Неблагоприятные исходы в группе III в зависимости от стадии по WifI

Стадия по WifI	Общее количество в группе III, n (%)	Отсутствие динамики, n=11 (17,4%)	Ухудшение, n=6 (9,5%)	Ампутации, n=3 (4,8%)
Стадия 2 по WifI (120)	14 (22,2%)	-	-	-
Стадия 3 по WifI (130),	16 (25,4%)	2 (3,2%)	-	-
Стадия 3 по WifI (131)	30 (47,6%)	9 (14,3%)	5(7,9%)	1 (1,6%)
Стадия 4 по WifI (231),	3 (4,8%)	-	1 (1,6%)	2 (3,2%)

Очевидно, что при усугублении стадии WIfI, вероятность неблагоприятных исходов стандартной консервативной терапии, даже при дополнении её клеточной терапией, возрастает.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В
СТАДИИ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В предыдущей главе подробно описаны результаты лечения пациентов в группах. В настоящей главе представлены сравнительный анализ групп исследования, полученных результатов и статистическая оценка результатов.

Количественные данные для сравнения: ЛПИ (до лечения и в отдалённые сроки), прирост/снижение КОН в костную фазу относительно тканевой по данным трёхфазной сцинтиграфии вкупе с изменениями в локальном статусе, дали представление об исходе в формате «улучшение/нет улучшения», по количеству которых и произведено итоговое сравнение групп исследования.

Всем пациентам мы производили измерение ЛПИ, как метода, нашедшего отражение в международных и национальных рекомендациях [43, 143]. Результаты измерения ЛПИ до лечения и через 6 месяцев после лечения представлены в таблицах 15 и 16. Стоит отметить, что у пациентов группы II отмечено уменьшение среднего значения ЛПИ.

Таблица 15 – Динамика ЛПИ у групп исследования

Группа	ЛПИ до лечения, Me [Q1; Q3]	ЛПИ через 6 месяцев, Me [Q1; Q3]	p*
Группа I	0,28 [0,21; 0,34]	0,51 [0,41; 0,57]	<0,001
Группа II	0,30 [0,26; 0,37]	0,27 [0,23; 0,32]	0,09585
Группа III	0,29 [0,21; 0,40]	0,36 [0,30; 0,42]	0,06609

* – критерий знаков

Таблица 16 – Попарное сравнение групп по показателю ЛПИ до лечения и через 6 месяцев после лечения

	р* до лечения	р* через 6 месяцев после лечения
Группа I и группа II	0,773453	0,025250
Группа I и группа III	0,326300	0,078648
Группа II и группа III	0,366057	0,038195

* – критерий Манна-Уитни

Важным инструментальным критерием улучшения кровоснабжения нижней конечности в работе является улучшение микроциркуляции по данным сцинтиграфии визуально и нарастание/уменьшение КОН в костную фазу относительно тканевой. Данный показатель измерялся не для всех пациентов, так как не на всех сцинтиграммах определялись очаги гиперфиксации РФП, требовавшие дифференциации между формированием асептического некроза и инфильтративными изменениями.

Прирост КОН в костную фазу относительно тканевой подтверждает формирование асептического некроза в зоне гиперфиксации РФП. Таким образом, благодаря расчёту данного показателя имеется возможность диагностировать развитие очагов некроза на ранней (обратимой) стадии. У пациентов, которым измерение прироста КОН рассчитано не было, отмечалось равномерное распределение РФП без очагов гиперфиксации. В отдалённые сроки снижение количества расчётов прироста КОН связано с отсутствием очагов гиперфиксации РФП у пациентов с положительной динамикой либо в связи с неблагоприятными исходами: ампутациями заинтересованных конечностей, летальными исходами.

Сравнение динамики прироста/снижения КОН в костную фазу относительно тканевой отображена на рисунках 33 и 34. На рисунке 35 продемонстрирована статистическая оценка средних значений прироста/снижения КОН в костную фазу относительно тканевой по группам исследования. На представленных диаграммах видно, что для пациентов группы I отмечена яркая положительная динамика, так

как КОН в костную фазу преимущественно снижается, что свидетельствует за инволюцию асептических некрозов. Для пациентов группы II через 6 месяцев после лечения отмечен дальнейший прирост КОН в костную фазу относительно тканевой, что свидетельствует за продолжение формирования некрозов и, таким образом, демонстрируется худшая динамика.

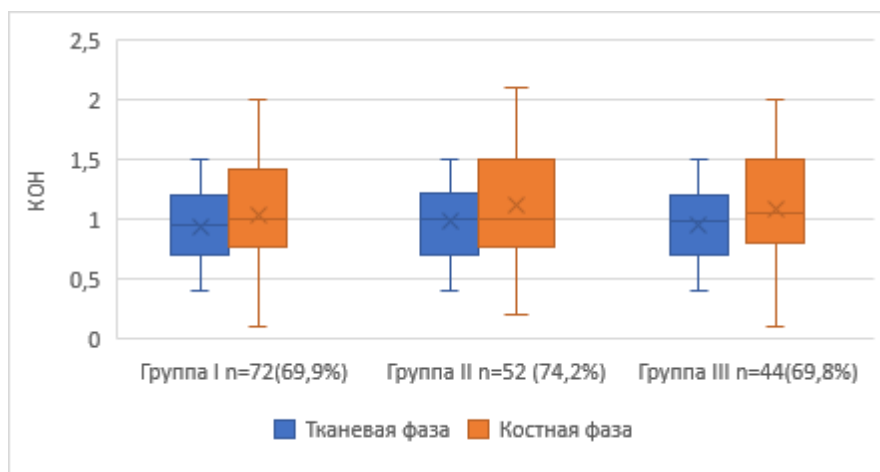


Рисунок 33 – Изменения КОН РФП в костную фазу относительно тканевой до лечения (указано число пациентов, для которых произведён расчёт прироста КОН в костную фазу)

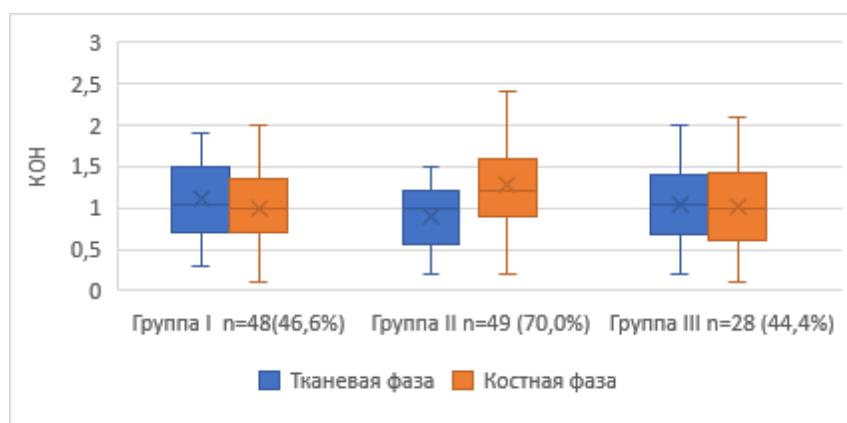
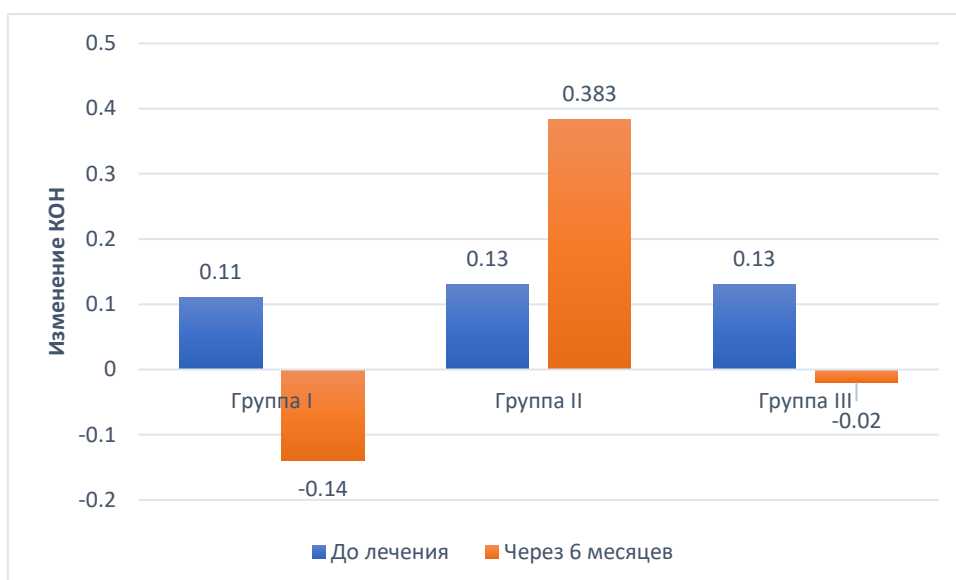


Рисунок 34 – Изменения КОН РФП в костную фазу относительно тканевой через 6 месяцев после лечения (указано число пациентов, для которых произведён расчёт прироста КОН в костную фазу)



До лечения при попарном сравнении $p > 0,05$.

Через 6 месяцев: p (группы 1 и 2) $< 0,01$; p (группы 2 и 3) $< 0,01$,

P (группы 1 и 3) = 0,0234. Применялся критерий Манна-Уитни

Рисунок 35 – Изменения коэффициента относительного накопления (KON) радиофармпрепарата в костную фазу относительно тканевой

На рисунке 36 продемонстрировано количество летальных исходов в каждой из групп по месяцам наблюдения. Все 3 (2,9%) летальных исхода в группе I имели место в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией. В дальнейшем летальных исходов в данной группе мы не наблюдали. Единственный летальный исход в группе II произошёл по не связанным с лечением причинам (острая сердечная недостаточность у пациентки с тяжёлой кардиальной патологией). Таким образом, с 3-го месяца наблюдений ни в одной из групп летальных исходов не зафиксировано.

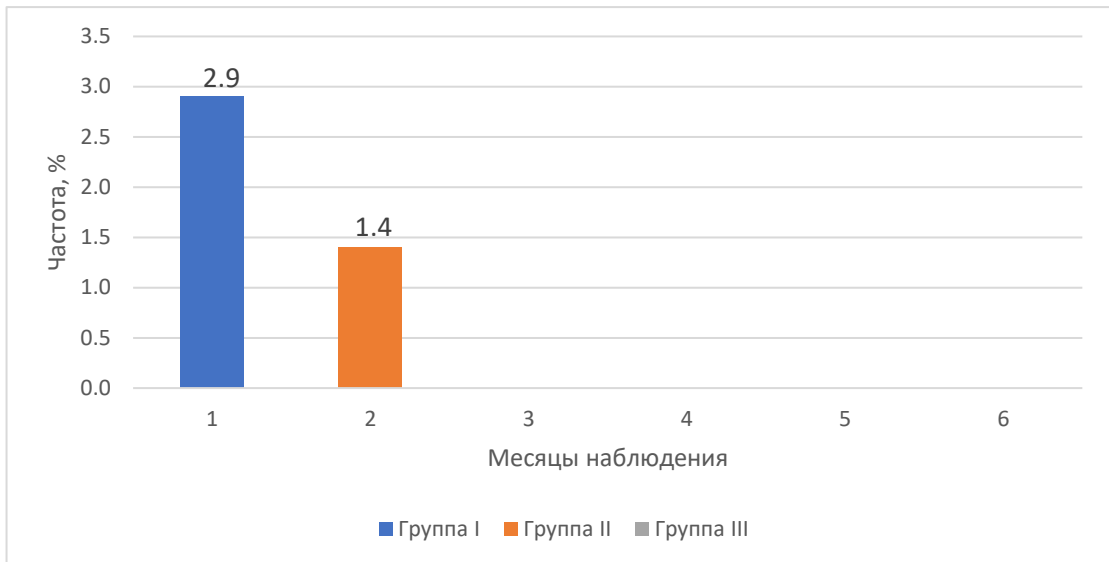


Рисунок 36 – Летальность в группах исследования в зависимости от срока после лечения

Суммарное количество ампутаций по группам следующее: группа I – 8 (7,8%), группа II – 10 (14,3%), группа III – 3 (4,8%). Развитие ишемических гангрен в группе I связано с тромбозом реконструкций вследствие тяжёлого поражения артериального русла, из них 3 (2,9%) – пришлись на ранний послеоперационный период. В отношении неоперабельных пациентов худший результат в группе II (14,3% для группы II и 4,8% для группы III, $p < 0,05$), что обусловлено естественным течением процесса в отсутствие ангиогенеза (рисунок 37).

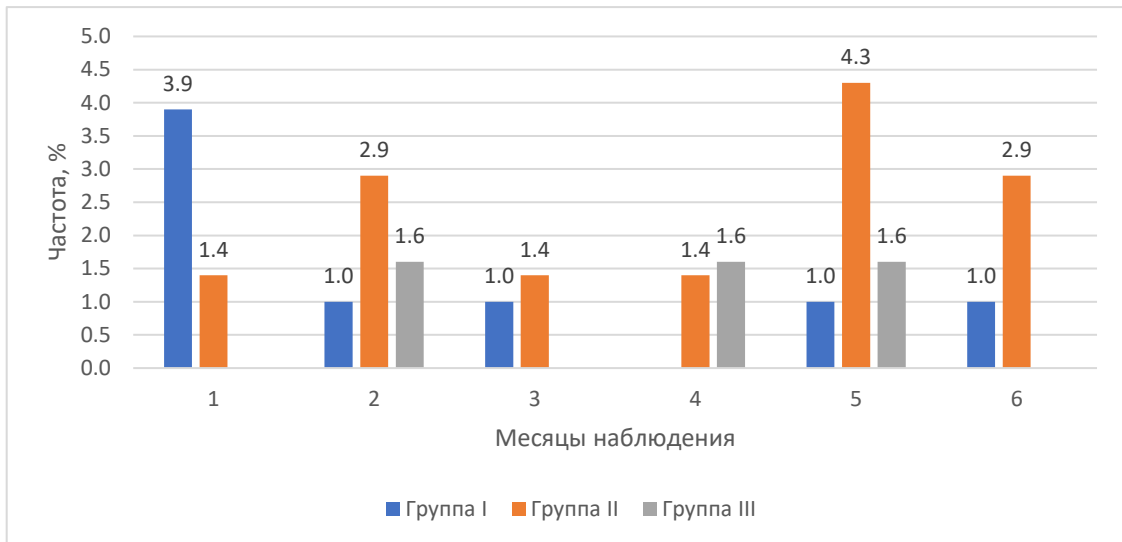


Рисунок 37 – Ампутации в группах исследования в зависимости от срока после лечения

Очевидно, что оперативное лечение сопряжено с риском летальности вследствие хирургической агрессии, применения анестезии, перестройки гемодинамики. Большая доля в развитии неблагоприятных исходов, в том числе ампутаций в отдалённые сроки, отводится сопутствующей патологии и факторам риска. С целью оценки влияния факторов риска на негативный результат мы провели анализ относительного риска (ОР) с 95-%-ным доверительным интервалом (ДИ). Результаты расчётов представлены в таблице 17.

Согласно нашему анализу, наличие ИБС, гипертонической болезни и ХСН достоверно являются факторами, неблагоприятно влияющими на результат. В настоящем исследовании наибольшее число неблагоприятных исходов лечения приходится именно на пациентов с данными патологиями в анамнезе.

Таблица 17 – Расчёт относительного риска с 95%-ным доверительным интервалом для сопутствующей патологии и факторов риска

Сопутствующая патология	ОР	95%ДИ	Влияние фактора на исход
Ишемическая болезнь сердца	0,77	(0,68; 0,87)	достоверно
Гипертоническая болезнь	0,86	(0,76; 0,97)	достоверно
Хроническая сердечная недостаточность	0,44	(0,31; 0,62)	достоверно
Курение	0,91	(0,77; 1,07)	не достоверно
Ожирение	0,95	(0,73; 1,24)	не достоверно
Ампутация контралатеральной конечности	1,26	(0,42; 3,77)	не достоверно
Хроническая болезнь почек	1,01	(0,56; 2,15)	не достоверно
ОНМК в анамнезе	0,66	(0,41; 1,05)	не достоверно

На рисунке 38 представлена итоговая диаграмма, демонстрирующая количество улучшений в каждой из групп исследования. В целом, положительный исход определялся по комплексу вышеуказанных (в главе 2.1) показателей. Наибольшее число положительных результатов в процентном представлении наблюдается у пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию (группа I). При сравнении отдалённых результатов отмечены статистические различия между группами.

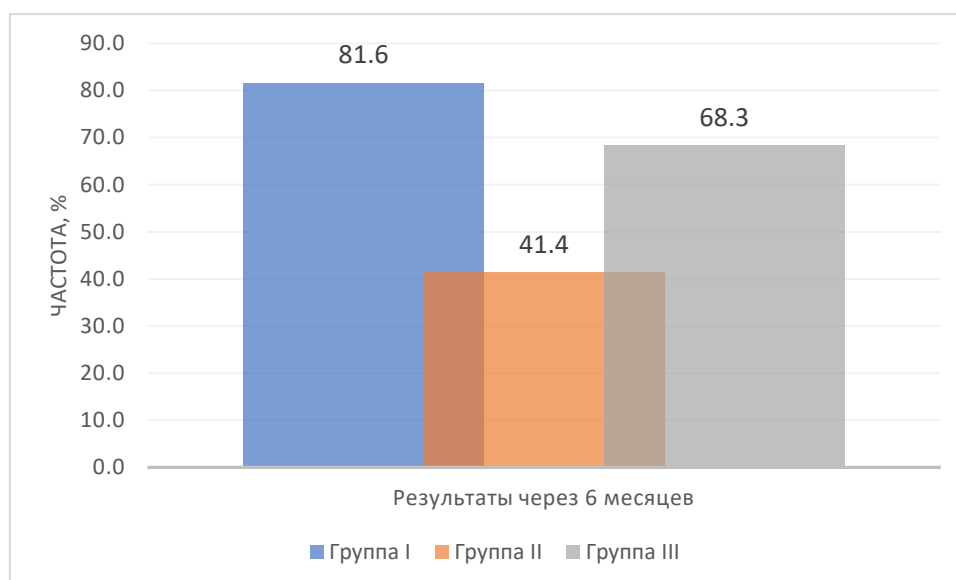


Рисунок 38 - Количество улучшений в каждой из групп исследования через 6 месяцев после лечения, p (группы 1 и 2) $<0,01$; p (группы 2 и 3) = 0,024, p (группы 1 и 3) = 0,0234. Применялся критерий Манна-Уитни

Сравнительный анализ результатов продемонстрировал лучшие результаты лечения (большее число улучшений) в группе I, тогда как в группе II (консервативная терапия без клеточной терапии) результаты худшие по показателю «улучшение».

Сопоставляя клинические данные и данные инструментальных методов обследования, очевидно, что преимущество в эффективности у хирургической реваскуляризации. Несмотря на всё ещё существующий высокий риск неблагоприятных исходов, данный метод лечения ввиду восстановления магистрального кровотока демонстрирует лучшие результаты.

При невозможности выполнения хирургического лечения преимущество остаётся за консервативной терапией, дополненной введением БЛАТ, так как в этом случае эффект вазотропных препаратов дополняется процессом неоваскулогенеза, запущенного ростовыми факторами, содержащимися в тромбоцитах.

Проанализировав данные ОФЭКТ/КТ-АГ, результаты лечения пациентов с КИНК и осложнения, мы разработали алгоритм лечебных и диагностических

мероприятий для пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений (рисунок 39).

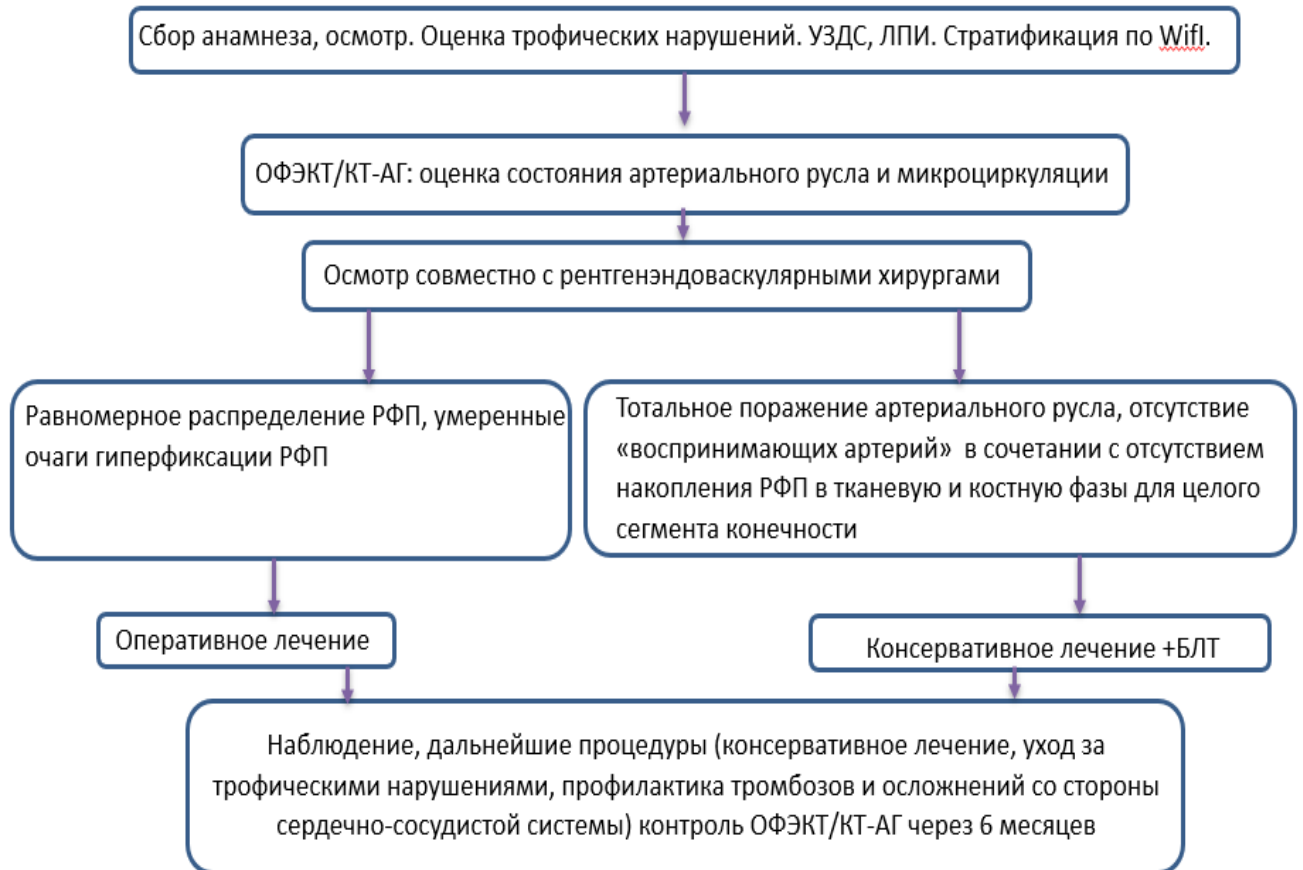


Рисунок 39 – Алгоритм диагностических и лечебных процедур для пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклеротические поражения магистральных и периферических артерий составляют большинство среди всех заболеваний данного генеза. КИНК развивается у 35-65% больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей. В свою очередь, у 47-62% больных с КИНК формируются трофические нарушения дистальных отделов нижних конечностей. Данная стадия КИНК является прогностически неблагоприятной по показателям ампутации и смертности. Установлено, что до 90% всех ампутаций выполняются по поводу прогрессирования КИНК. Но даже после перенесённой ампутации смертность остаётся на высоком уровне: 48—62% больных умирают в первые полгода, в последующие два года – до 70%

Несмотря на современные достижения в сосудистой хирургии и эндоваскулярных интервенциях, консервативная терапия проводится 75-90% больным с КИНК. Во многом это обусловлено распространённым поражением артерий нижних конечностей с вовлечением, главным образом дистального русла, тяжёлой сопутствующей патологией и старческим возрастом. Однако, прогрессирование заболевания при проведении только консервативной терапии отмечено у 76,5% пациентов в течение первых 4 лет. Известно, что выполнение реваскуляризации позволяет сохранить конечность у 94,4% пациентов на сроке наблюдения 6 месяцев.

Несмотря на очевидные факты в пользу реваскуляризации или поисков новых методов ангиогенеза, в Российской Федерации за последние годы не отмечается прироста суммарного числа открытых операций и эндоваскулярных интервенций. Так, в 2012 г. в России выполнено 17202 операции по поводу КИНК, в 2018 году – 17373 операции.

В случаях, когда реваскуляризация невозможна или противопоказана, следует искать современные методики, дополняющие консервативную терапию.

Таковыми методиками может быть терапевтический ангиогенез, частной разновидностью которого является введение аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами или лизата аутотромбоцитов. Установлено, что тромбоциты содержат большое количество VEGF и других проангиогенных факторов. Данная методика показала эффективность при перемежающейся хромоте. Однако применение тромбоцитарных ростовых факторов при КИНК в настоящее время не распространено, отсутствуют соответствующие сообщения.

Другой нерешённой проблемой является диагностика КИНК. Так КТ-ангиография и ААГ не дают представления о состоянии микроциркуляции. Применение трёхфазной сцинтиграфии в настоящее время не распространено в клиниках России. Гибридные технологии (ОФЭКТ/КТ-АГ), позволяющие одновременно визуализировать магистральные артерии в режиме КТ-ангиографии и тканевой кровотоков с определением зон гипоперфузии и инфильтративно-некротических изменений в режиме сцинтиграфии, не имеют широкого распространения.

В проспективно-ретроспективном одноцентровом исследовании проанализированы результаты лечения 236 больных с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла. Критериями включения были следующие: наличие трофических нарушений, поражение дистального артериального русла, отсутствие реконструктивных сосудистых операций на заинтересованной конечности в анамнезе. Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 месяца, онкология с неблагоприятным прогнозом дожития, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, реконструктивные сосудистые операции в анамнезе на заинтересованной конечности, сахарный диабет, облитерирующий тромбангиит, инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца при отсутствии реваскуляризации миокарда, ХОБЛ в стадии декомпенсации.

Все больные получали стандартный курс комплексной терапии. В зависимости от способа лечения были разделены на три группы: группа I (n=103) – данным пациентам выполнена реваскуляризация открытым хирургическим или

эндovasкулярным методом, группа II (n=70) – пациенты, которым проведён только курс комплексной консервативной терапии из-за невозможности выполнить реваскуляризацию, группа III (n=63) – пациентам данной группы консервативная терапия дополнена клеточной терапией: аутоотрансплантацией ГСК (n=10) – подгруппа IIIа – и введением бесплазменного лизата актологичных тромбоцитов (n=53) – подгруппа IIIб – в ишемизированную конечность по оригинальной методике (патент RU 2759478 С1 от 15.11.2021 г.). Ввиду новизны метода применения БЛАТ, произведено сравнение подгрупп IIIа и IIIб – установлено, что разработанный нами метод клеточной терапии не уступает по результатам общепринятому методу аутоотрансплантации ГСК у данных статистически сопоставимых групп. Таким образом, для дальнейшего сравнительного анализа, подгруппы клеточной терапии стало возможным объединить в единую группу III. В качестве основного метода лучевой диагностики мы использовали гибридный метод ОФЭКТ/КТ-АГ, который позволял оценить как состояние магистральных артерий и периферического артериального русла, так и микроциркуляцию, наличие ифилтративных или некротических изменений в тканях. Результаты данного исследования в динамике (первичные данные и данные, полученные через 6 месяцев после лечения) считались объективным показателем эффективности проведённого лечения.

Конечные точки исследования: частота ампутации, летальность, улучшение через 6 месяцев после лечения. За «улучшение» на сроке наблюдения 6 месяцев принимали комплекс следующих результатов: заживление трофических нарушений более чем на 50% + достижение равномерного распределения РФП + отсутствие прироста коэффициента относительного накопления РФП в костную фазу относительно тканевой (для случаев выявленных очагов гиперфиксации РФП) + повышение значения ЛПИ.

Для проведения научно-исследовательской работы все 236 больных и их основные параметры занесены в базу данных Excel версия 2003. Для анализа полученных данных использовали пакет статистических программ STATISTICA 12.0. За статистически достоверный принимали $p < 0,05$.

В ходе исследования мы анализировали результаты лечения пациентов в каждой из групп. С целью сравнения результатов лечения между группами проводили статистический анализ и анализ неблагоприятных исходов.

При сравнительной оценке групп мы не получили статистически значимых различий по основным сопутствующим заболеваниям и факторам риска.

Спектр операций у пациентов I группы был достаточно широким, учитывая различные уровни поражения артерий. При поражении артерий аорто-подвздошного сегмента выполнили: АББП (n=10), одностороннее линейное ПБП (n=10), ППЭ из подвздошных артерий (n=17), экстраанатомические шунтирования (n=5), стентирование подвздошных артерий (n=7). Целевой артерией для реваскуляризации здесь была ГБА. Открытые хирургические операции завершались пластикой ОБА или профундопластикой. При инфраингвинальном поражении (при отсутствии выраженных стенозов и окклюзий подвздошных артерий) выполнены следующие операции: профундопластика (n=9) – для данных наблюдений восстановление кровотока также осуществлялось только в ГБА, БПП (n=10), ЭАЭ из бедренных артерий (n=4), рентгенэндоваскулярная реваскуляризация инфраингвинальных артерий, включая артерии голени (n=31). Проанализировав результаты лечения пациентов группы I, мы получили положительные клинические результаты у 90 (87,3%) пациентов в ранние послеоперационные сроки и у 84 (81,6%) пациентов на сроке наблюдения 6 месяцев. Во всех указанных наблюдениях, по данным ОФЭКТ/КТ-АГ, отмечены улучшение микроциркуляции и отсутствие прироста КОН в костную фазу. При этом, летальность в группе I составила 2,9% (все в раннем послеоперационном периоде), количество ампутаций вследствие тромбоза зон реконструкций – 7,8% (из них 2,9% в раннем послеоперационном периоде).

В группе II положительного эффекта на сроке наблюдения 6 месяцев улучшение отмечено у 29 (41,4%). Для данных больных улучшение так же подтверждено данными ОФЭКТ/КТ-АГ. В данной группе отмечен наибольший процент ампутаций – 14,3%. Суммарная летальность составила 1,4%

(единственный летальный исход через 2 месяца после лечения вследствие острой сердечной недостаточности).

Пациентам группы III консервативную терапию мы дополняли введением аутологичных ГСК (n=10) или БЛАТ (n=53) по разработанной нами методике. Улучшения, таким образом, удалось добиться у 43 (68,3%) на сроке наблюдения 6 месяцев. Во всех данных наблюдениях отмечено улучшение визуальных критериев и отсутствие прироста КОН в костную фазу по данным ОФЭКТ/КТ-АГ. Ампутации в связи с развитием гангрены в отдалённые сроки выполнена в 3(4,8%) наблюдениях. Больше число улучшений через 6 месяцев после лечения у данной группы по сравнению с пациентами группы II (68,3% по сравнению с 41,4%) связано с процессами ангиогенеза, потенцированном введением БЛАТ (главным образом, содержащимся в тромбоцитах VEGF).

При попарном сравнении групп по показателю «улучшение» через 6 месяцев после лечения (критерий Манна-Уитни) все группы показали статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При расчёте относительного риска мы получили достоверные данные свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе лечения больных с КИНК в стадии трофических нарушений, имеющих в анамнезе ИБС, гипертоническую болезнь и ХСН.

Хирургическая реваскуляризация, таким образом, при всех равных условиях является самым эффективным методом лечения больных с КИНК в стадии трофических нарушений даже при поражении дистального артериального русла. Улучшение кровоснабжения тканей осуществляется как за счёт восстановления магистрального кровотока в артериях голени, так и за счёт развития коллатералей от ГБА при восстановлении магистрального кровотока в ней. Тем не менее, для снижения риска неблагоприятных осложнений – как тромбоза зоны реконструкции с дальнейшим прогрессированием ишемии вплоть до формирования гангрены, так и летальных исходов, необходима тщательная оценка имеющейся сопутствующей патологии, факторов риска. Выбор оптимального метода и объёма реваскуляризации осуществляется исходя из проведённого анализа рисков и характера поражения артериального русла и микроциркуляции нижних

конечностей по данным ОФЭКТ/КТ-АГ совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами.

При невозможности выполнения хирургического лечения преимущество остаётся за консервативной терапией, дополненной введением БЛАТ, так как в этом случае эффект вазотропных препаратов дополняется процессом ангиогенеза, запущенного аутотромбоцитарными проангиогенными ростовыми факторами. Консервативная терапия показала сравнительно худшие результаты по числу улучшений и ампутаций, что объясняется естественным течением КИНК. Очевидно, что данные результаты, полученные на сроке наблюдения 6 месяцев, диктуют необходимость проведения терапии чаще, чем рекомендованный 1 раз в 6 месяцев.

Нашедший отражение в современных Национальных и Международных рекомендациях метод оценки периферического кровотока – измерение ЛПИ – мы выполняли всем пациентам. Полученные значения на сроке наблюдения 6 месяцев для групп исследования имели статистически достоверные различия для группы I. Также получены статистически достоверные различия в значениях ЛПИ при попарном сравнении группы II как с группой I, так и с группой III в отдалённые сроки. Ключевым методом инструментального обследования являлся ОФЭКТ/КТ-АГ, который в настоящей работе зарекомендовал себя как объективный метод диагностики и оценки эффективности лечения, выполнимый для всех пациентов. Совмещение трёхфазной сцинтиграфии и КТ-ангиографии делает его удобным в применении, так как сокращается количество обследований. Визуально равномерное распределение РФП свидетельствует о хорошем коллатеральном резерве, что особенно ценно в тех случаях, когда при КТ-АГ или ААГ не визуализируется дистальное русло. Кроме того, визуализация микроциркуляции в динамике вкупе с изменением КОН (для очагов гиперфиксации РФП) позволяет давать объективную оценку эффективности лечения в отдалённые сроки.

ВЫВОДЫ

1. Восстановление магистрального кровотока хотя бы в одном из сегментов у больных с КИНК позволяет добиться положительных результатов в 87,3% наблюдений в ранние сроки и в 81,6% наблюдений в срок 6 месяцев, что подтверждается улучшением микроциркуляции по данным трёхфазной сцинтиграфии.

2. ОФЭКТ/КТ-АГ даёт подробное представление о распространённости и характере поражений артерий нижних конечностей, состоянии периферического артериального русла и о состоянии микроциркуляции тканей поражённой конечности. Расчёт изменения коэффициента относительного накопления радиофармпрепарата в костную фазу, относительно тканевой позволяет диагностировать ранние стадии формирования инфильтративно-некротических изменений.

3. Стандартная консервативная терапия продемонстрировала положительные результаты в 41,4 % наблюдений на сроке наблюдения 6 месяцев.

4. Клеточная терапия улучшает результаты консервативной терапии на стадиях 1-3 по классификации WIfI. Разработанный метод применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов позволил добиться положительных результатов в 68,3% наблюдений на сроке наблюдения 6 месяцев, что на 26,9% ($p=0,024$) выше, в сравнении с результатами лечения пациентов, которым проведён только курс консервативной терапии.

5. Реваскуляризация нижних конечностей открытым хирургическим или эндоваскулярным способом демонстрирует наибольшую эффективность (81,6% на сроке наблюдения 6 месяцев). При невозможности выполнить реваскуляризацию нижних конечностей лучших результатов консервативной терапии можно добиться посредством дополнительного введения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все пациенты с КИНК в стадии трофических нарушений должны быть рассмотрены в качестве кандидатов на реваскуляризацию. Выбор способа реваскуляризации следует осуществлять совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами. Реконструкции аорто-подвздошного сегмента, а также операции при поражениях общей бедренной артерии должны иметь целью восстановление магистрального кровотока по этим артериям и по глубокой артерии бедра, которая даёт значительное улучшение микроциркуляции через коллатерали с артериями голени. При поражении артерий инфраингвинального сегмента спектр хирургических операций широк. При протяжённых окклюзиях бедренных и подколенных артерий следует выполнять шунтирующие операции. Для восстановления проходимости артерий голени оптимальными являются эндоваскулярные методики.

2. Гибридный метод лучевой диагностики (ОФЭКТ/КТ-АГ) следует применять с целью первичной диагностики поражения артериального русла и оценки нарушения микроциркуляции, что позволяет определиться с возможностью и объёмом реваскуляризации конечности. Также с помощью данного метода визуализируются зоны для введения бесплазменного лизата тромбоцитов. ОФЭКТ/КТ-АГ следует использовать для оценки состояния тканевого кровотока в динамике.

3. Пациентам с КИНК в стадии трофических нарушений, которым невозможно выполнить реваскуляризацию, либо пациентам, перенесшим реваскуляризацию, но с развившимся впоследствии тромбозом артериальной реконструкции, консервативную терапию следует проводить 3-4 раза в год. Консервативная терапия должна включать в себя как применение современных вазотропных препаратов, так и комплекс физиотерапевтических мер, включая гипербарическую оксигенотерапию.

4. Комплексная консервативная терапия должна быть дополнена введением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов (БЛАТ). Введение препарата следует осуществлять в поражённую конечность внутримышечно. Для повышения эффективности неоваскулогенеза БЛАТ следует вводить в зоны гипоперфузии, определённые предварительно при ОФЭКТ/КТ-АГ.

5. Для повышения эффективности лечения больных с КИНК в стадии трофических нарушений помимо полной оценки возможности и объёмов реваскуляризации, применения современных методов хирургического и терапевтического лечения, в том числе, клеточной терапии, необходимы оценка общесоматического статуса, сопутствующей патологии, коррекция факторов риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААГ – аортоартериография

АББП – аорто-бедренное бифуркационное протезирование

АОТ – аутоплазма, обогащённая тромбоцитами

БАП – баллонная ангиопластика

БЛАТ – бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов

ГБА – глубокая бедренная артерия

ГБО – гипербарическая оксигенация

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

КОН – коэффициент относительного накопления

ЛД – лодыжечное давление

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОА – облитерирующий атеросклероз

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ/КТ-АГ - трёхфазная сцинтиграфия, дополненная однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещённой с рентгеновской компьютерной ангиографией

ПА – подколенная артерия

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПБП – подвздошно-бедренное протезирование

ППЭ – полузакрытая петлевая эндартерэктомия

ПТФЭ - политетрафторэтилен

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФП - радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ЭАЭ – эндартерэктомия

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

FGF – фактор роста фибробластов

PDGF – фактор роста тромбоцитов

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, Д. И. Новый метод лечения хронической ишемии конечностей с преимущественным поражением дистального артериального русла [Текст] / Д. И. Алехин, А. А. Фокин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2004. - № 4. - С. 24 - 28.
2. Белов, Ю. В. Хирургическое лечение больных с хронической критической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии [Текст] / Ю. В. Белов, В. А. Сандриков, А. Н. Косенков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 1997. - № 2 - С. 45-51.
3. Ближайшие результаты консервативного лечения «нереконструктабельных» больных с критической ишемией нижних конечностей с трофическими изменениями / Ю. В. Червяков, Х. Н. Ха, А. Е. Климов, А. В. Гавриленко [Текст] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 11-16.
4. Бокерия, Л. А. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2012 г. [Текст] / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алексян. – Москва, 2013. – 105 с.
5. Возможности использования системной классификации WIfI у больных с критической ишемией нижних конечностей [Текст] / Ю. В. Червяков, Х. Н. Ха, А. В. Гавриленко, А. Е. Климов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. - 2019. - Т. 7, № 1. - С. 54–61.
6. Возможности комбинированного подхода к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете [Текст] / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Р. В. Деев [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2018. – Т. 13, № 2. - С. 12-17.
7. Возможности применения гемопоэтических клеток моноцитарного ряда в лечении больных критической ишемией нижних конечностей [Электронный

ресурс] / Е. С. Зубова, В. Н. Вавилов, Б. С. Артюшин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - №3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28990>

8. Воронов, Д. А. Стимуляция ангиогенеза в улучшении результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: экспериментальное обоснование и эффективность клинического применения [Текст] / Д. А. Воронов, А. В. Гавриленко, Н. П. Бочков // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 45–49.

9. Всегда ли попытка сохранить конечность продлевает жизнь пациента? [Текст] / Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин, Н. Ю. Соколова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С.121-128.

10. Выбор тактики лечения при атеросклеротическом поражении инфраингвинальной зоны в отсутствие аутовены [Текст] / Е. В. Бушуева, Е. Р. Лысенко, А. В. Амирова [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 24-32.

11. Гавриленко, А. А. Критическая ишемия конечностей: пути спасения конечности [Текст] / А. А. Гавриленко, С. И. Скрылев // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2006. - №5. – С. 99.

12. Гавриленко, А. В. Микроциркуляция у больных с хронической ишемией нижних конечностей [Текст] / А. В. Гавриленко, О. А. Омаржанов, А. В. Абрамян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – № 2. – С. 130-135.

13. Гавриленко, А. В. Результаты профундопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [Текст] / А. В. Гавриленко, А. Э. Котов, М. К. Лепшочков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. -№ 9. – С. 17-22.

14. Гавриленко, А. В. Роль пластики глубокой артерии бедра в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей [Текст] / А. В. Гавриленко, А. Э. Котов, М. К. Лепшочков // Анналы хирургии. – 2017. – Т. 22, № 6. - С. 321-328.

15. Гайбов, А. Д. Ампутации нижних конечностей при их хронической критической ишемии (обзор литературы) [Текст] / А. Д. Гайбов, Е. Л. Калмыков, А.

Н. Камолов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2009. - № 2. - С. 40-46. [12]

16. Гибридные хирургические вмешательства у больных с критической ишемией нижних конечностей [Текст] / М. Б. Темрезов, В. И. Коваленко, Р. С. Булгаров [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 233-236.

17. Джафф, М. Р. Заболевания периферических артерий: пер. с англ. [Текст] / М. Р. Джафф, А. О. Молер. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.

18. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации [Текст] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 1. - С. 3–30.

19. Динамика показателей числа больших ампутаций и летальности при заболеваниях артерий конечностей в период 1993-2007 годы. Результаты популяционного исследования [Текст] / Л. С. Барбараш, Г. К. Золоев, Г. И. Чеченин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. – Т. 16, № 3. - С. 20-25.

20. Довганюк, А. П. Дифференцированное применение физических факторов в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [Текст] / А. П. Довганюк // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – №1. - С. 40-46.

21. Допплерографические критерии для определения анаэробного порога и выявления ишемии нижних конечностей [Текст] / С. В. Иванов, В. Э. Кудряшев, Ю. В. Белецкий, С. Ф. Леонова // Электротехника. – 1995. – № 11. – С. 3-6.

22. Драгунов, А. Г. Применение внутритканевого введения аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами (АОТ), при лечении ишемии нижних конечностей [Текст] / А. Г. Драгунов, Ю. В. Александров, С. А. Хрипунов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 17-21.

23. Затевахин, И. И. Баллонная ангиопластика при ишемии нижних конечностей [Текст] / И. И. Затевахин, В. Н. Золкин. – Москва: Медицина, 2004. – 158 с.

24. Затевахин, И. И. Выбор объёма и сроков saniрующих вмешательств после сосудистой реконструкции у больных с хронической артериальной

недостаточностью нижней конечности IV стадии [Текст] / И. И. Затевахин, А. П. Чадаев, С. В. Лисин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2005. - № 12. – С. 13-17.

25. Затевахин, И. И. Инфекция в сосудистой хирургии [Текст] / И. И. Затевахин, В. Е. Комраков. – Москва, 1998. – 208 с.

26. Ишмухаметов, А. И. Радионуклидные методы в диагностике синдрома позиционного сдавления [Текст] / А. И. Ишмухаметов, Е. А. Гурок // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49, № 2. - С. 67-72.

27. Казаков, Ю. И. Система оценки состоятельности русла оттока для определения возможности выполнения бедренно-подколенного шунтирования в изолированный артериальный сегмент у больных с критической ишемией [Текст] / Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 5. – С. 30-34.

28. Капутин, М. Ю. Применение стволовых клеток для лечения больных с критической ишемией нижних конечностей [Текст] / М. Ю. Капутин, С. Н. Бурнос // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 1. – С. 103-108.

29. Кательницкий, И. И. Количественная оценка состояния сосудистого русла у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне применения методики терапевтического ангиогенеза [Текст] / И. И. Кательницкий, И. И. Кательницкий // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. VIII, № 4. - С. 88-90.

30. Клеточная терапия критической ишемии нижних конечностей (проблемы и перспективы) [Текст] / С. В. Лебедев, А. В. Карасев, В. В. Кунгурцев, [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 3. – С. 33-44.

31. Клиническое исследование эффективности и безопасности адуцила при хронической ишемии нижних конечностей [Текст] / И. А. Сучков, Р. Е. Калинин, Р. У. Гаджимурадов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 29-37.

32. Косенков, А. Н. Диагностика и лечение больных с хронической критической ишемией нижней конечности на фоне сахарного диабета [Текст] / А. Н. Косенков, С. В. Удовиченко, Б. А. Квицаридзе // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 5. - С. 47-51.

33. Кохан, Е. П. Хроническая ишемическая болезнь конечностей [Текст] / Е. П. Кохан. - Москва-Красногорск, 2010. – 164 с.

34. Кошкин, В. М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей [Текст] / В. М. Кошкин, Ю. М. Стойко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11, № 1. - С. 132-135.

35. Критическая ишемия нижних конечностей: определение понятия и гемодинамическая характеристика [Текст] / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.В. Каралкин, А.А. Тарковский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1996. – № 3. – С. 84-90.

36. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов [Текст] / В. П. Куликов. - Москва: Видар-М, 2015. – 392 с.

37. Лечение больных с критической ишемией нижних конечностей: эндоваскулярные методы или реконструктивные операции [Текст] / А. В. Гавриленко, А. А. Кравченко, А.Э. Котов, Д. В. Шаталова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 145-151.

38. Лосев, Р. З. Гемореологические расстройства у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза [Текст] / Р. З. Лосев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 160, № 3. - С. 52-55.

39. Максимов, А. В. Мультидисциплинарный подход к лечению больных с критической ишемией конечностей [Текст] / А. В. Максимов, К. А. Корейба, Р. М. Нуретдинов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 122-126.

40. Макшанов, И. Я. Некоторые вопросы этиопатогенеза тромбоблитерирующих заболеваний нижних конечностей [Текст] / И. Я. Макшанов // Заболевания сосудов нижних конечностей: тезисы докладов X пленума

Правления науч. о-ва хирургов БССР и респуб. симпозиума, (Гродно, январь 1971 г.). – Гродно, 1971. – С. 86-88.

41. Мясник, Б. Н. Сцинтиграфическая оценка эффективности нестандартных методов хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей [Текст] / Б. Н. Мясник, М. М. Абидов, З. З. Каримов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2002. - № 6. – С. 48-51.

42. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей [Текст] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. - Прил. – 67 с.

43. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей [Текст] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – Прил. 2. - С. 22-31.

44. Орехов, П. Ю. Биологические аспекты и клиническое применение стволовых клеток при критической ишемии нижних конечностей [Текст] / П.Ю. Орехов, А. В. Троицкий, А. В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2018. - Т. 24, № 2. - С. 19-30.

45. Отдаленные результаты двух стратегий лечения больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца [Текст] / Б. Г. Алесян, Н. Г. Карапетян, А. В. Чупин [и др.] // Кардиологический вестник. – 2022. - Т. 17, №2. - С. 55–64.

46. Отдалённые результаты инфраингвинальных шунтирований при критической ишемии нижних конечностей [Текст] / И. С. Тищенко, В. Н. Золкин, А. С. Тарабрин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 121-125.

47. Отдалённые результаты лечения пациентов с критической ишемией конечностей [Текст] / А. В. Максимов, Э. А. Гайсина, Д. И. Ситдикова, Р. М. Нуретдинов // Практическая медицина. – 2016. - № 4. – С. 120-122.

48. Оценка результатов комплексного консервативного лечения пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей в сроки до 1 года с использованием системной классификации WIFI [Текст] / Ю. В. Червяков, Х. Н.

Ха, А. Е. Климов, А. В. Гавриленко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 347-354.

49. Перспективные исследования перфузии у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. Д. Мжаванадзе [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 3. - С. 32-37.

50. Покровский, А. В. Заболевания аорты и ее ветвей [Текст] / А. В. Покровский. – Москва: Медицина, 1979. – 324 с.

51. Покровский, А. В. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингинальное поражение [Текст] / А. В. Покровский, Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин. – Тверь: Тверской государственный университет, 2018. - 225 с.

52. Покровский, А. В. Определение степени нарушения региональной микроциркуляции нижних конечностей [Текст] / А. В. Покровский, А. В. Чупин // Врач. – 1994. - № 1. – С. 28.

53. Покровский, А. В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2018 [Текст] / А.В. Покровский, А. Л. Головюк // Эндоваскулярная хирургия. – 2019. – Т. 6, № 2. – Прил.: Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию: тезисы докл. XXXV междунар. Конф., (Санкт-Петербург, 21–23 июня 2019 г.). – 49 с.

54. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в 2018 г. [Текст] / А. В. Покровский, А. Л. Головюк // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – Прил.: Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию: тезисы докл. XXXV междунар. конф., (Санкт-Петербург, 21–23 июня 2019 г.). - С. 33-36.

55. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко. – Москва, 2013. – 95 с.

56. Полузакрытая эндартерэктомия аортобедренного сегмента петлями Vollmar [Текст] / А. В. Гусинский, В. В. Шломин, Л. В. Лебедев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2003. – Т. 162, № 3. - С. 11–15.

57. Последовательность выполнения этапов гибридных операций у больных с синдромом Лериша при критической ишемии конечности [Текст] / А. Н. Вачёв, В. В. Сухоруков, О. В. Дмитриев, А. В. Кругомов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 159-163.

58. Преимущества профундопластики у больных с критической ишемией нижних конечностей при повторных операциях [Текст] / А. В. Гавриленко, А. Э. Котов, Н. М. Мамедова, Ван Сяочэнь // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 113-118.

59. Применение метода генно-клеточной терапии в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей: методические рекомендации [Текст] / В. Д. Каргин, В. Е. Солдатенков, А. В. Чечеткин [и др.]. – Санкт-Петербург, 2015. – 16с.

60. Применение сцинтиграфии в диагностике острых заболеваний и травм (состояние проблемы) [Текст] / Н. Е. Кудряшова, А. С. Ермолов, О. Г. Синякова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2012. – № 9. – Серия Неотложная медицина. – 2012. – № 2. - С. 15-21.

61. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие: пер. с англ. В 2-х т. [Текст] / М. Прокоп, М. Галански; под ред. А. В. Зубарева, Ш. Ш. Шотемора. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 416 с.

62. Радионуклидная семиотика ишемии при острых окклюзионных заболеваниях магистральных артерий нижних конечностей [Текст] / Н. Е. Кудряшова, О. Г. Синякова, И. П. Михайлов [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 3. - С. 257–265.

63. Роль метаболической терапии в ускоренном лечении хронических ран и трофических язв [Текст] / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, О. Х. Халидов [и др.] // Инфекции в хирургии. -2017. – Т. 15, № 1. - С. 6-9.

64. Романович, А. В. Парапротезная инфекция в сосудистой хирургии: современное состояние проблемы [Текст] / А. В. Романович, В. Я. Хрыщанович // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. - С. 292-299.

65. Савельев, В. С. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: рук-во для врачей [Текст] / В. С. Савельев, В. М. Кошкин, А. В. Каралкин. - Москва: Медицинское информационное агентство МИА, 2010. - 214 с.

66. Савельев, В. С. Критическая ишемия нижних конечностей [Текст] / В. С. Савельев, В. М. Кошкин. – Москва: Медицина, 1997. – 170 с.

67. Савельев, В. С. Острая непроходимость бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей [Текст] / В. С. Савельев, И. И. Затевахин, Н. В. Степанов. - Москва: Медицина, 1987. – 304 с.

68. Современные аспекты восстановительного лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [Текст] / В. А. Бадтиева, Т. А. Князева, М. П. Отто, Э. Б. Зуева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 6. - С. 53-56.

69. Степанов, Н. Г. Качество жизни пациента и ее продолжительность после ампутации [Текст] / Н. Г. Степанов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 4. – С. 13-16.

70. Сударев, А. М. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [Текст] / А. М. Сударев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 26-32.

71. Суковатых, Б. С. Влияние плазмы, обогащённой тромбоцитами, и препарата «Миелопептид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей [Текст] / Б. С. Суковатых, А. Ю. Орлова, Е. Б. Артющкова // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 2. - С. 41-48.

72. Суковатых, Б. С. Стимуляция ангиогенеза клетками костного мозга при экспериментальной ишемии конечности [Текст] / Б. С. Суковатых, А. Ю. Орлова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 43-50.

73. Фокин, А. А. Хирургическая коррекция мультифокальных проявлений атеросклероза у пациентов, перенесших ранее высокую ампутацию нижней конечности [Текст] / А. А. Фокин, А. В. Рифель, А. В. Руденко // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2007. - № 6. – С. 141.

74. Харазов, А. Ф. Распространённость симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации [Текст] / А. Ф. Харазов, А. О. Коляев, А. А. Исаев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 7. – С. 68-71.

75. Хроническая спинальная стимуляция в лечении синдрома критической ишемии нижних конечностей [Текст] / Ю. С. Гулай, А. Ю. Снегирев, Н. П. Денисова, А. Б. Дмитриев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 129-135.

76. Чернышева, О. А. Выбор наиболее информативных радиодиагностических показателей степени ишемии при остром тромбозе магистральных артерий нижних конечностей [Текст] / О. А. Чернышева, И. П. Михайлов, А. С. Силуянова // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – № 2. – Прил.: Радиология-2011: материалы V Всерос. Нац. конгр. лучевых диагностов и терапевтов, (Москва, 25-27 мая 2011г.). - С. 471-472.

77. Червяков, Ю. В. Первый опыт генной терапии в комплексном консервативном лечении нереконструктабельных пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей [Текст] / Ю. В. Червяков, Х. Н. Ха // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 83-91.

78. Червяков, Ю. В. Пятилетние результаты консервативной терапии больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии [Текст] / Ю. В. Червяков, О. Н. Власенко, Х. Н. Ха // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т. 34, № 5. - С. 20-27.

79. Червяков, Ю. В. Результаты комплексного консервативного лечения «Нереконструктабельных» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей [Текст] / Ю. В. Червяков, Х. Н. Ха // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 24-32.

80. Швецов, В. И. Чрезкожное определение напряжения кислорода и углекислого газа у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей [Текст] / В. И. Швецов, Е. Н. Шурова, В. А. Шуров // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1999. – Т. 158, № 3. – С. 30-33.

81. Шеина, А. Н. Физиотерапия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [Текст] / А. Н. Шеина, А. П. Довганюк, М. Г. Лутошкина. – Москва: УНЦ ДО, 2011. – 80 с.
82. Шойхет, Я. Н. Клеточные технологии в лечении заболеваний периферических артерий [Текст] / Я. Н. Шойхет, Н. Г. Хореев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – № 3. – С. 15-23.
83. Ярыгин, Н. Е. Патология путей микроциркуляции крови при длительной ишемии, застойном венозном полнокровии, хроническом воспалении [Текст] / Н. Е. Ярыгин, А. В. Кораблёв, Т. Н. Николаева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, Прил. 3: Микроциркуляция в клинической практике: материалы всероссийской научной конференции, (Москва, 27-29 октября 2004г.). – С. 55.
84. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, N. 28. – P. 2159–2219.
85. 2014 ESC/ESA Guidelines on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) [Text] / S. D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, N. 35. – P. 2383-2431.
86. 2014ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines [Text] / L. A. Fleisher, K. E. Fleischmann, A. D. Auerbach [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, N. 22. – P. e77-137.
87. A multicenter comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb

ischemia in diabetics [Text] / W. Dorigo, R. Pulli, P. Castelli [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, N. 5. – P. 1332-1338.

88. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization [Text] / A. Abou-Zamzam, N. Gomez, A. Malkara [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 21, N. 4. – P. 458-463.

89. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [Text] / SPRINT Research Group; J. T. Wright Jr, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, N. 22. – P. 2103–2116.

90. A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia [Text] / D. W. Losordo, M. R. Kibbe, F. Mendelsohn [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2012. – Vol. 5, N. 6. – P. 821-830.

91. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia [Text] / J. Almasri, J. Adusumalli, N. Asi [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, N. 2. – P. 624-633.

92. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot [Text] / Z. Wang, R. Hasan, B. Firwana [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, N. 2, Suppl. – 29S-36S.e1-e2.

93. A systematic Review of Implementation of Established Recommended Secondary Prevention Measures in Patients with PAOD [Text] / H. C. Flu, J. T. Tamsma, J. H. N. Lindeman [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39, N. 1. – P. 70-86.

94. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease [Text] / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzler [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N. 6. – P. 1239-1312.

95. Additional Risk Stratification Using Local and Systemic Factors for Patients with Critical Limb Ischaemia Undergoing Endovascular Therapy in the Wifi Era [Text] / Y. Hata, O. Iida, S. Okamoto [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 58, N. 4. – P. 548-555.

96. An early validation of the Society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system [Text] / D. L. Cull, G. Manos, M. C. Hartley [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60, N 6. – P. 1535–1542.
97. Angiogenesis and arteriogenesis; the long road from concept to clinical application [Text] / M. Voskuil, N. Van Royen, I. Hoefer [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2001. – Vol. 145, N. 14. – P. 670–675.
98. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty [Text] / S. Singh, E. J. Armstrong, W. Sherif [et al.] // *Vasc. Med.* – 2014. – Vol. 19, N. 4. – P. 307–314.
99. Association of Smoking Cessation and Weight Change with Cardiovascular Disease Among Adults with and Without Diabetes [Text] / [C. Clair](#), N. A. Rigotti, B. Porneala [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, N. 10. – P. 1014.
100. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival rates in patients with critical limb ischemia [Text] / G. G. Westin, E. J. Armstrong, H. Bang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, N. 7. – P. 682-690.
101. Atherectomy for peripheral arterial disease [Text] / G. K. Ambler, R. Radwan, P. D. Hayes, C. P. Twine // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 2014, N. 3. – CD006680.
102. Atherectomy offers no benefits over balloon angioplasty in tibial interventions for critical limb ischemia [Text] / K. E. Todd, S. S. Ahanchi, C. A. Maurer [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2013. – Vol. 58, N. 4. – P. 941-948.
103. Balloon versus Stenting in severe Ischaemia of the Leg-3 (BASIL-3): study protocol for a randomized controlled trial [Text] / B. D. Hunt, M. A. Popplewell, H. Davies [et al.] // *Trials.* – 2017. – Vol. 18. – P. 224.
104. Bell, P. The definition of critical ischaemia of a limb [Text] / P. Bell // *Br. J. Surg.* – 1982.
105. Beno, M. Retrograde endarterectomy of iliac arteries [Text] / M. Beno, G. Rumenapf // *Bratisl Lek. Listy.* – 2010. – Vol. 111, N. 2. – P. 83–89.

106. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a metaanalysis of randomized placebo controlled trials [Text] / S. M. Peeters Weem, M. Teraa, G. J. de Borst [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 50, N. 6. – P. 775-783.

107. Burton, A. Reactiv hyperemia in individual capillaries of skeletal muscle [Text] / A. Burton, P. Jonson // *Am. J. Physiol.* – 1972. – Vol. 223, N. 3. – P. 517-524.

108. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia [Text] / A. M. Abu Dabrh, M. W. Steffen, N. Asi [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, N. 1. – P. 244-253.e11.

109. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy [Text] / A. W. Bradbury, D. J. Adam, J. Bell [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, N. 5. – Suppl.– P. 5-17.

110. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making [Text] / A. W. Bradbury, D. J. Adam, J. Bell [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, N. 5. – Suppl. – P. 52–68.

111. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial [Text] / D. J. Adam, J. D. Beard, T. Cleveland [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, N. 9501. – P. 1925–1934.

112. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg-2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomized controlled trial [Text] / M. A. Popplewell, H. Davies, H. Jarrett [et al.] // *Trials.* – 2016. – Vol. 17. – P. 11.

113. CD34+ blood-derived human endothelial cell progenitors [Text] / M. Harraz, C. Jiao, H. D. Hanlon [et al.] // *Stem. Cells.* – 2001. – Vol. 19, N. 4. – P. 304–312.

114. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treatcritical limb ischemia: therandomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial [Text] / R. J. Powell, W. A. Marston, S. A. Berceli [et al.] // *Mol. Ther.* – 2012. – Vol. 20, N. 6. – P. 1280-1286.

115. Characteristics and clinical outcomes of repeat endovascular therapy after infrapopliteal balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia [Text] / N. Kobayashi, K. Hirano, M. Yamawaki [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2018. – Vol. 91, N. 3. – P. 505-514.
116. Cilostazol for intermittent claudication [Text] / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, N. 10. – CD003748.
117. Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs [Text] / Y. Miyashita, S. Saito, A. Miyamoto [et al.] // *Angiology.* – 2011. – Vol. 62, N. 1. – P. 15-17.
118. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF 165 in patient with ischaemic limb [Text] / J. M. Isner, A. Pieczek, R. Schainfeld [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348, N. 9024. – P. 370-374.
119. Clinical Outcomes Following Lower Extremity Vein Bypass for Chronic Limb Threatening Ischaemia (CLTI) at the University of Colombo, Sri Lanka [Text] / M. Wijeyaratne, R. Cassim, A. Bradbury [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 60, N. 4. – P. 560-566
120. Comorbidity Patterns Among Patients with peripheral arterial occlusive disease in Germany: A trend analysis of health insurance claims data [Text] / T. Kreutzburg, F. Peters, H. C. Rieß [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 59, N. 1. – P. 59-66.
121. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis [Text] / F. G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N. 9901. – P. 1329-1340.
122. Comparison of long-term outcomes after endovascular treatment versus bypass surgery in chronic limb threatening ischaemia patients with long femoropopliteal lesions [Text] / P. Zlatanovic, A. A. Mahmoud, I. Cinara [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 61, N. 2. – P. 258-269.
123. Comparison of long-term outcomes of heparin bonded polytetrafluoroethylene and autologous vein belowknee femo-ropopliteal bypasses in

patients with critical limb ischaemia [Text] / C. Uhl, C. Grosch, C. Hock [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 54, N. 2. – P. 203-211.

124. Contemporary outcomes of infrapopliteal atherectomy with angioplasty versus balloon angioplasty alone for critical limb ischemia [Text] / S. Zia, A. Juneja, S. Shams [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2020. – Vol. 71, N. 6. – P. 2056-2064.

125. Creutzig, A. Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV [Text] / A. Creutzig, W. Lehmacher, M. Elze // *Vasa.* – 2004. – Vol. 33, N. 3. – P. 137-144.

126. Cronenwett, J. L. Rutherford's vascular surgery [Text] / J. L. Cronenwett, K. W. Johnston. - 7th ed. - Philadelphia: Saunders Elsevier Publ., 2010.– 2447 p.

127. Denzel, C. Critical limb ischemia [Text] / C. Denzel, W. Lang // *Chirurg.* – 2008. – Vol. 79, N. 5. – P. 495-506.

128. Design and rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) trial [Text] / M. T. Menard, A. Farber, S. F. Assmann [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, N. 7. – e003219.

129. Determinants of midterm functional outcomes, wound healing, and resources used in a hospital-based limb preservation program [Text] / B. Ramanan, A. Ahmed, B. Wu [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, N. 6. – P. 1765-1774.

130. Direct comparison of umbilical cord blood versus bone marrow-derived endothelial precursor cells in mediating neovascularization in response to vascular ischemia [Text] / M. R. Finney, N. J. Greco, S. E. Haynesworth [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12, N. 5. – P. 585-593.

131. Drug Therapy for Improving Walking Distance in Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis of Robust Randomised Controlled Studies [Text] / A. H. Momsen, M. B. Jensen, C. B. Norager [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 38, N. 4. – P. 463–474.

132. Drug-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty for Infrapopliteal Arterial Revascularization in Critical Limb Ischemia [Text] / T. Zeller, I. Baumgartner, D. Scheinert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N. 15. – P. 1568–1576.

133. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication [Text] / C. Diehm, D. Pittrow, H. Lawall [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, N. 7. – P. 1448–1456.

134. Elbadawy, A. Midterm Outcomes of Common Femoral Endarterectomy Combined with Inflow and Outflow Endovascular Treatment for Chronic Limb Threatening Ischaemia [Text] / A. Elbadawy, H. Ali, M. Saleh // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 59, N. 6. – P. 947-955.

135. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal [Text] / V. Aboyans, J. P. Ricco, M. L. Bartelink [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, N. 9. – P. 763–816.

136. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association [Text] / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, N. 3. – P. 399-410.

137. Fadini, G. P. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature [Text] / G. P. Fadini, C. Agostini, A. Avogaro // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209, N. 1. – P. 10-17.

138. Fanelli, F. Endovascular treatment of infrapopliteal arteries: angioplasty vs stent in the drug-eluting era [Text] / F. Fanelli, A. Cannavale // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24, N. 4. – P. 793-798.

139. Finn, J. P. Defining anatomy and blood flow in the threatened limb rising to the challenge with noninvasive imaging [Text] / J. P. Finn, P. F. Lawrence // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 11, N. 5. – e007726.

140. Fontaine, R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders [Text] / R. Fontaine, M. Kim, R. Kieny // *Helv. Chir. Acta.* – 1954. – Vol. 21, N. 5-6. – P.499-533.

141. Gentile, F. Outcome for Endovascular and Open Procedures in Infrapopliteal Lesions for Critical Limb Ischemia: Registry Based Single Center Study [Text] / F.

Gentile, G. Lundberg, R. Hultgren // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 52, N. 5. – P. 643-649.

142. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016 [Text] / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2018.

143. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia [Text] / M. S. Conte, A. W. Bradbury, P. Kolh [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2019. – Vol. 58, N. 1S. – S1-S109.e33.

144. Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease (review) [Text] / V. Gorennoi, M. U. Brehm, A. Koch, A. Hagen // *Cochrane Database. Syst. Rev.* - 2017. - Vol. 6, N. 6. - CD011741.

145. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1937360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction [Text] / M. Pujades-Rodriguez, J. George, A. D. Shah [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 44, N. 1. – P. 129–141.

146. Hirota, K. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1 [Text] / K. Hirota, G. L. Semenza // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2006. – Vol. 59, N. 1. – P. 15–26.

147. Hirsh, A. T. The conundrum of ALI and systemic embolic events: seeing our way to improved vascular health [Text] / A. T. Hirsh, J. R. Van't Hof, M. Bonaca // *Vasc. Med.* – 2016. – Vol. 21, N. 6. – P. 535-538.

148. Hood, S. C. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / S. C. Hood, D. Moher, G. G. Barber // *CMAJ.* – 1996. – Vol. 155, N. 8. – P. 1053–1059.

149. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review [Text] / R. M. Stoekenbroek, T. B. Santema, D. A. Legemate [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 47, N. 6. – P. 647-655.

150. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes [Text] / M. Londahl, P. Katzman, A. Nilsson, C. Hammarlund // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, N. 5. – P. 998-1003.

151. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds [Text] / P. Kranke, M. H. Bennett, M. Martyn-St James [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 2015, N. 6. – CD004123.
152. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial [Text] / K. T. Santema, R. M. Stoekenbroek, M. J. Koelemay [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, N. 1. – P. 112-119.
153. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia [Text] / Y. Soga, O. Iida, K. Hirano [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, N. 6. – P. 1659-1567.
154. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines [Text] / H. Kamihata, H. Matsubara, T. Nishiue [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N. 9. – P. 1046–1052.
155. Infrapopliteal angioplasty of one or more than one artery for critical limb ischemia: a randomized clinical trial [Text] / R. B. Biagioni, L. C. Biagioni, F. Nasser [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 55, N. 4. – P. 518-527.
156. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) [Text] / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dorandy [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, Suppl. – S5-S67.
157. Jamieson, C. The definition of critical limb ischemia of a limb [Text] / C. Jamieson // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, Suppl. – S. 1.
158. Ko, S. H. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia [Text] / S. H. Ko, D. F. Bandyk // *Semin. Vasc. Surg.* - 2014. – Vol. 27, N. 1. - P. 23-31.
159. Lambert, M. A. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? [Text] / M. A. Lambert, J. J. Belch // *J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 274, N. 4. – P. 295-307.
160. Liu, X. Drug-eluting stents versus control therapy in the infrapopliteal disease: a meta-analysis of eight randomized controlled trials and two cohort studies [Text] / X. Liu, G. Zheng, S. Wen // *Int J Surg.* – 2017. – Vol. 44. – P. 166-175.

161. Long-term outcomes of endovascular therapy for failing distal bypass vein grafts [Text] / T. Kobayashi, M. Hamamoto, T. Okazaki [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 61, N. 1. – P. 121-127.
162. Lower leg amputation due to critical limb ischemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential [Text] / E. Baars, C. Emmelot, J. Geertzen [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2007. – Vol. 151, N. 49. – P. 2751; author reply 2751-2752.
163. Major and minor amputation rates and lower critical limb ischemia: the epidemiological data of western Tuscany [Text] / E. Melillo, M. Nuti, L. Bongiorno [et al.] // *Ital. Heart J. Suppl.* – 2004. – Vol. 5, N. 10. – P. 794-805.
164. Martínez, C. E. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update [Text] / C. E. Martínez, P. C. Smith, V. A. Palma Alvarado // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 290.
165. Menard, M. T. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia [Text] / M. T. Menard, A. Farber // *Semin. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 27, N. 1. – P. 82–84.
166. Mid-term outcomes of endovascular treatment for TASC-II D femoropopliteal occlusive disease with critical limb ischemia [Text] / Á. Torres-Blanco, G. Edo-Fleta, F. Gómez-Palónés [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2016. – Vol. 39, N. 3. – P. 344-352.
167. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization [Text] / W. A. Marston, S. W. Davies, B. Armstrong [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2006. - Vol. 44, N. 1. - P. 108-114.
168. One-Year Results of First-Line Treatment Strategies in Patients with Critical Limb Ischemia (CRITISCH Registry) [Text] / K. Stavroulakis, M. Borowski, G. Torsello, T. Bisdas; CRITISCH Collaborators // *J. Endovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 25, N. 3. – P. 320-329.
169. Our top 10 developments in stem cell biology over the last 30 years [Text] / L. Armstrong, M. Lako, N. Buckley [et al.] // *Stem. Cells.* – 2012. – Vol. 30, N. 1. – P. 2–9.

170. Outcomes of critical limb ischemia in an urban, safety net hospital population with high WIfI amputation scores [Text] / R. Ward, J. Dunn, L. Clavijo [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 38. – P. 84-89.

171. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery [Text] / R. L. Hardman, O. Jazaeri, J. Yi [et al.] // *Dis. Semin. Intervent. Radiol.* – 2014. – Vol. 31, N. 4. – P. 378–388.

172. Paravastu, S. C. V. Beta blockers for peripheral arterial disease [Text] / S. C. V. Paravastu, D. A. Mendonca, A. Da Silva // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. – Vol. 2013, N. 9. – CD005508.

173. Pennywell, D. J. Optimal management of infrainguinal arterial occlusive disease [Text] / D. J. Pennywell, T. W. Tan, W. W. Zhang // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 599-608.

174. Peripheral blood «endothelial progenitor cells» are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors [Text] / J. Rehman, J. Li, C. M. Orschell, K. L. March // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, N. 8. – P. 1164–1169.

175. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence [Text] / H. Reinecke, M. Unrath, E. Freisinger [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2015. – Vol. 36, N. 15. – P. 932-938.

176. Perspectives on Using Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin for Managing Patients with Critical Lower Limb Ischemia After Partial Foot Amputation [Text] / V. Goshchynsky, B. Migenko, O. Lugoviy, L. Migenko // *J. Med. Life.* – 2020. – Vol. 13, N. 1. – P. 45–49.

177. Ponticello, M. Limb salvage versus amputation: a closer look at the evidence, costs and long-term outcomes [Text] / M. Ponticello, C. A. Andersen, V. L. Marmolejo (Schade) // *Podiatry today.* – 2016. – Vol. 29, N. 3. – P. 30-39.

178. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events Implications for Prevention [Text] / D. P. Howard, A. Banerjee, J. F. Fairhead [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, N. 19. – P. 805-815.

179. Predictive ability of the SVS Wifi classification system following infrapopliteal endovascular interventions for CLI [Text] / J. D. Darling, J. C. McCallum, P. A. Soden [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64, N. 3. – P. 616–622.

180. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery [Text] / S. Selvarajah, J. H. Black, M. B. Malas [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59, N. 5. – P. 1308–1314.

181. Primary stenting is nowadays the gold standard treatment for TASCII A&B iliac lesions: the definitive MISAGO 1-year results [Text] / K. Deloose, M. Bosiers, J. Callaert [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg (Torino)*. – 2017. – Vol. 58, N. 3. – P. 416-421.

182. Prognostic value of limb perfusion single-photon emission computed tomography-computed tomography in patients with lower limb atherosclerotic peripheral artery disease [Text] / H. Hashimoto, Y. Fukushima, S. I. Kumita [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2017. – Vol. 35, N. 2. – P. 68-77.

183. Prognostic value of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification in patients with no-option chronic limb-threatening ischemia [Text] / S. T. W. van Haelst, M. Teraa, F. L. Moll [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, N. 4. – P. 1104–1113.e1.

184. Prostanoids for critical limb ischaemia [Text] / V. Vietto, J. V. Franco, V. Saenz [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 2018, N. 1. – CD006544.

185. Radiotracer imaging allows for noninvasive detection and quantification of abnormalities in angiosome foot perfusion in diabetic patients with critical limb ischemia and nonhealing wounds [Text] / J. L. Alvelo, X. Papademetris, C. Mena-Hurtado [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 11, N. 5. – e006932.

186. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions [Text] / Heart Protection Study Collaborative Group // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, N. 4. – P. 645–654; discussion 653-654.

187. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial

[Text] / J. Bosch, J. W. Eikelboom, S. J. Connolly [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, N. 8. – P. 1027-1035.

188. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version [Text] / R. B. Rutherford, J. D. Baker, C. Ernst [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 26, N. 3. – P. 517-538.

189. Reinfection after resection and revascularization of infected infrarenal abdominal aortic grafts [Text] / K. M. Charlton-Ouw, H. K. Sandhu, G. Huang [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59, N. 3. – P. 684–692.

190. Relationship between global anatomic staging system (GLASS) and clinical outcomes following revascularisation for chronic limb threatening ischaemia in the bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL)-1 trial [Text] / A. Kodama, L. Meecham, M. Popplewell [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 60, N. 5. – P. 687-695.

191. Remote iliac artery endarterectomy: Seven-year results of a less invasive technique for iliac artery occlusive disease [Text] / L. Smeets, G. J. de Borst, J. P. de Vries [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2003. – Vol. 38, N. 6. – P. 1297-1304.

192. Results for primary bypass versus primary angioplasty stent for lower extremity chronic limb-threatening ischemia [Text] / J. D. Darling, J. C. Mccallum, P. A. Soden [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, N. 2. – P. 466-475.

193. Risk of major amputation or death among patients with critical limb ischemia initially treated with endovascular intervention, surgical bypass, minor amputation, or conservative management [Text] / E. J. Armstrong, M. P. Ryan, E. R. Baker [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2017. – Vol. 20, N. 11. – P. 1148-1154.

194. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / S. J. Connolly, J. W. Eikelboom, J. Basch [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, N. 10117. – P. 205-218.

195. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable– peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

[Text] / S. S. Anand, J. Bosch, J. W. Eikelboom [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391, N. 10117. – P. 219–229.

196. Robertson, L. Prostanoids for intermittent claudication [Text] / L. Robertson, A. Andras // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. – Vol. 2013, N. 4. – CD000986.

197. Rossi, M. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease [Text] / M. Rossi, A. Carpi // *Biomed. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 58, N. 8. – P. 427-431.

198. Ruffolo, A. J. Prostanoids for critical limb ischaemia [Text] / A. J. Ruffolo, M. Romano, A. Ciapponi // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 2020, N. 1. – CD006544.

199. Selvin, E. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000 [Text] / E. Selvin, T. P. Erlinger // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N. 6. – P. 738-743.

200. Setacci, C. Guidelines for critical limb ischemia and diabetic foot [Text] / C. Setacci, J. B. Racco // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 42, N. 2. – P.1-90.

201. Sidawy, A. N. Rutherford Vascular surgery and endovascular therapy [Text] / A. N. Sidawy, B. A. Perler. - 9th ed. - Elsevier, 2018. - 2832 p.

202. Simons, J. P. A contemporary analysis of outcomes and practice patterns in patients undergoing lower extremity bypass in New England [Text] / J. P. Simons, A. Schanzer // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol.55, N. 6. – P.1629-1636.

203. Simultaneous laser Doppler and transcutaneous oxygen tension measurements in claudicant patients [Text] / E. J. Diamantopoulos, N. P. Stavreas, D. P. Roussis [et al.] // *Int. Angiol.* – 1995. – Vol. 14, N. 1. – P.53-59.

204. Singer, A. J. Evaluation and management of lower-extremity ulcers [Text] / A. J. Singer, A. Tassiopoulos, R. S. Kirsner // *N. Engl. J. Med.* - 2017. – Vol. 377, N. 16. - P. 1559-1567

205. Singer, D. R. J. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease: Does the Choice of Drugs Matter? [Text] / D. R. J. Singer, A. Kite // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*– 2008. – Vol. 35, N. 6. – P. 701–708.

206. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults [Text] / J. S. Tolstrup, U. A. Hvidtfeldt, E. M. Flachs [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 104, N. 1. – P. 96–102.

207. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease [Text] / E. J. Armstrong, J. Wu, G. D. Singh [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60, N. 6. – P. 1565–1571.

208. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study [Text] / F. G. Fowkes, E. Housley, R. A. Riemersma [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 135, N. 4. – P. 331-340.

209. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry [Text] / D. J. Kumbhani, P. G. Steg, C. P. Cannon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N. 41. – P. 2864–2872.

210. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis [Text] / G. A. Antoniou, R. K. Fisher, G. S. Georgiadis [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63, N. 2. – P. 79–87.

211. Stent-assisted remote iliac artery endarterectomy: an alternative approach to treating combined external iliac and common femoral artery disease [Text] / G. Simó, P. Banga, G. Darabos, I. Mogán // *Eur. J. Vasc. Endovas. Surg.* – 2011. – Vol. 42, N. 5. – P. 648–655.

212. The contribution of tobacco use to high health care utilization and medical costs in peripheral artery disease [Text] / S. Duval, K. H. Long, S. S. Roy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N. 14. – P. 1566–1574.

213. The efficacy of salvage interventions on threatened distal bypass grafts [Text] / S. D. Patel, V. Zymvragoudakis, L. Sheehan [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, N. 1. – P. 126-132.

214. The prognostic value of the WIfI Classification in patients with chronic limb threatening ischemia: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. S. van Reijen, K.

Ponchant, D. T. Ubbink, M. J. W. Koelemay // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 58, N. 3. – P. 362-371.

215. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial [Text] / A. Abidia, G. Laden, G. Kuhan [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 25, N. 6. – P. 513-518.

216. The Society for Vascular Surgery (SVS) lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing [Text] / L. X. Zhan, B. C. Branco, D. G. Armstrong, J. L. Mills // *J. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 61, N. 4. – P. 939–944.

217. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds [Text] / M. L. Weaver, C. W. Hicks, J. K. Canner [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, N. 5. – P. 1473-1481.

218. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI) [Text] / J. L. Mills, M. S. Conte, D. G. Armstrong [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59, N 1. – P. 220–234.

219. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease [Text] / K. Rosenfield, M. R. Jaff, C. J. White [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, N. 2. – P. 145-153.

220. Using GRADE for evaluating the quality of evidence in hyperbaric oxygen therapy clarifies evidence limitations [Text] / M. H. Murad, O. Altayar, M. Bennett [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 67, N. 1. – P. 65-72.

221. Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia [Text] / E. Beropoulis, K. Stavroulakis, A. Schwindt [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64, N. 1. – P. 95–103.

222. Variation in smoking cessation after vascular operations [Text] / A. W. Hoel, B. W. Nolan, P. P. Goodney [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2013. – Vol. 57, N. 5. – P. 1338–1344.

223. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity [Text] / L. Graziani, A. Silvestro, V. Bertone [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2007. - Vol 33, N. 4. - P. 453-460.

224. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: Five-year results of a randomized controlled trial [Text] / P. Klinkert, A. Schepers, D. H. C. Burger [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 37, N. 1. – P. 149-155.