

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Михайлов Игорь Петрович**

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Боровкова Наталья Валерьевна**

Официальные оппоненты:

Чупин Андрей Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение ««Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением сосудистой хирургии

Червяков Юрий Валентинович – доктор медицинских наук, Институт непрерывного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры хирургии.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 24.1.204.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский переулок, дом 2 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский переулок, дом 2.

<http://www.med.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Никода Владимир Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Атеросклероз является одним из наиболее распространённых заболеваний современности. Оклюзирующие поражения артерий нижних конечностей составляют 20% всех видов атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) развивается у 35-65% таких больных. Трофические нарушения нижних конечностей формируются у 47-62% пациентов с КИНК (Покровский А.В. с соавт., 2018).

Помимо снижения качества жизни больных, ограничения трудоспособности и инвалидности, КИНК характеризуется высокой летальностью (Гавриленко А.В. с соавт., 2017; Ambler G.K. с соавт., 2014; Conte M.S. с соавт., 2019). 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% (Lambert M. A. с соавт. 2013). Летальность после перенесенной первичной ампутации в течение первого года составляет 40%, в течение 5 лет – уже 80% (Ponticello M. с соавт. 2016).

При отсутствии реваскуляризации нижних конечностей пациентам с трофическими нарушениями эффект от консервативного лечения временный, либо вовсе отсутствует (Максимов А.В. с соавт., 2016; Червяков Ю.В. с соавт., 2017).

С целью непрямой реваскуляризации у неоперабельных больных активно применяется терапевтический ангиогенез, частной разновидностью которого является клеточная терапия (Орехов П.Ю., Чупин А.В. с соавт., 2018). Однако, в настоящее время применение клеточной терапии не имеет широкого распространения в лечении пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений, отсутствуют сообщения, посвящённые системному применению аутотромбоцитарных ростовых факторов при КИНК. Не разработаны

специализированные методики введения препаратов ростовых проангиогенных факторов с учётом зон гипоперфузии тканей.

Среди методов оценки артериального русла нижних конечностей широко распространены КТ-ангиография и рентгеноконтрастная ангиография, но они не дают представления о состоянии микроциркуляции нижних конечностей. Ещё в 1987 году Савельев В.С. с соавт. показали эффективность радиоизотопной диагностики для оценки периферического кровообращения нижних конечностей (Савельев В.С. с соавт., 1987). Применение трёхфазной сцинтиграфии с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП), дополненной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещённой с рентгеновской компьютерной ангиографией (ОФЭКТ/КТ-АГ) на гибридном аппарате – позволяет решить вышеперечисленные задачи в сердечно-сосудистой хирургии (Hashimoto Н. с соавт., 2017). Однако, сегодня данная методика не имеет широкого применения для диагностики заболеваний артерий нижних конечностей.

Необходимость совершенствования лечебно-диагностических методик для пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений, отсутствие объективных методов диагностики микроциркуляции, отсутствие разработок в области клеточной терапии обуславливают актуальность исследования.

Цель исследования

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

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 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 работы

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 исследований 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 не прямой 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.

Внедрение результатов работы

Полученные автором результаты нашли применение в практической работе отделения неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ».

Апробация работы

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на:

- научно-практической конференции «Актуальные вопросы сосудистой хирургии», МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 2019 г.;
- научно-практической конференции «Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи», г. Рязань, 2019 г.;
- научно-практической конференции «Неотложная хирургия сосудов», ГКБ №57 им. Д.Д. Плетнева, г.Москва, 2019 г.;
- 3-ей научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», г. Москва, 2020 г.;
- 4-ой научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», г. Москва, 2020 г.;
- XXXVI международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии», г. Казань, 2020 г.;
- XXVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 2021 г.;
- XXXVII международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии», г. Кисловодск, 2022 г.

Апробация работы состоялась 08.07.2022 г. на совместной конференции сотрудников отдела сердечно-сосудистой хирургии и отела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» 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. академика. Б. В. Петровского».

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 аутологичных 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 опубликовано 25 печатных работ в виде статей и тезисов в отечественных журналах, сборниках материалов конференций, из которых 4 статьи опубликованы в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК. Получен 1 патент.

Структура работы

Диссертация изложена на 142 страницах; состоит из введения, обзора литературы и 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 83 отечественных и 141 иностранный источник. Иллюстрирована 39 рисунками и 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы обследования

В ретроспективно-проспективном одноцентровом исследовании изучены результаты лечения 236 пациентов с критической ишемией нижних конечностей. 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, облитерирующий тромбангиит, инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца при отсутствии реваскуляризации миокарда, ХОБЛ в стадии декомпенсации.

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.

Пациенты были распределены на три группы в зависимости от метода лечения:

Группа I – пациенты, которым выполнена прямая реваскуляризация (открытым хирургическим или эндоваскулярным способом) и проведён стандартный курс консервативной терапии (n=103).

Группа II – лечение данных пациентов ограничено стандартной консервативной терапией (n=70).

В группу III включены пациенты, которым курс консервативной терапии был дополнен введением клеточных препаратов (n=63), а именно: гемопоэтических стволовых клеток – IIIа подгруппа – (n=10) и бесплазменного лизата аутотромбоцитов – IIIб подгруппа – (n=53).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии и стадиям WIfI ($p>0,05$).

Стратификация пациентов по стадиям риска большой ампутации по классификации WIfI представлена на рисунке 1.

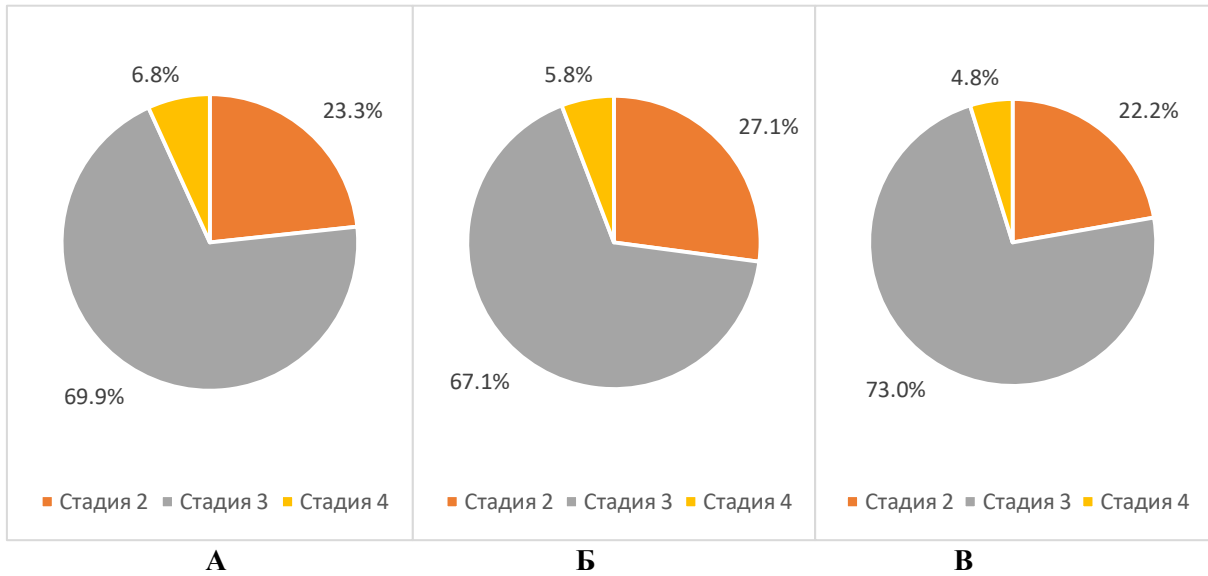


Рисунок 1 – Распределение пациентов в группах по стадиям WIF (стадия 2 – 120; стадия 3 – 130 и 131; стадия 4 – 230 и 231).

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

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

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

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. Проксимальные уровни поражения продемонстрированы на рисунке 2.

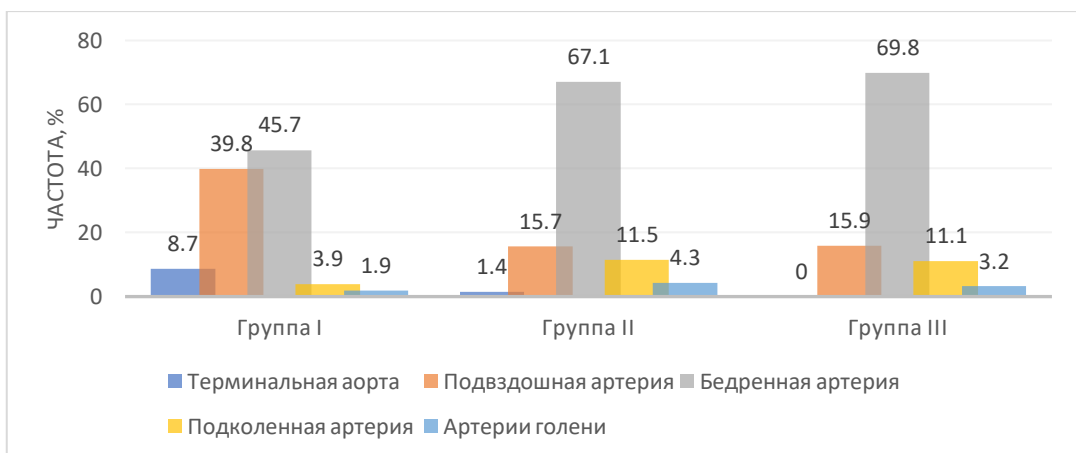


Рисунок 2 – Распределение пациентов в группах по проксимальному уровню поражения артерий нижних конечностей

Методы обследования

- Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС);
- Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ);
- Рентгеноконтрастная ангиография (выполнена 44 пациентам, кому по данным первичной ультразвуковой диагностики изначально предполагалось рентгенэндоваскулярное лечение);
- Гибридное исследование (ОФЭКТ/КТ-АГ).

Критерии оценки микроциркуляции по данным ОФЭКТ/КТ-АГ:

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.

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.

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.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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, которая была проведена всем пациентам, включала: курс инфузионной терапии препаратами простагландина E1 – 10 дней, физиотерапию, курс гипербарической оксигенотерапии (ГБО). В качестве местного лечения применяли перевязочные материалы. У 13 (5,5%) пациентов выполнена некрэктомия нежизнеспособных участков.

В таблице 1 представлены операции, выполненные пациентам группы I.

Таблица 1 – Операции, выполненные 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

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

Результаты разработки метода клеточной терапии

Поскольку аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является методикой, нашедшей отражение в Международных сосудистых рекомендациях, в процессе разработки собственного метода клеточной терапии – введения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов (БЛАТ), мы сочли необходимым в группе клеточной терапии выделить две подгруппы, для того чтобы обосновать эффективность и целесообразность применения новой разработки.

В условиях отдела биотехнологий и трансфузиологии в лабораторных экспериментах установлено, что БЛАТ содержит большее количество VEGF и других ростовых факторов, чем плазменная среда. Данные, рассчитанные в лаборатории отдела биотехнологий и трансфузиологии, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Содержание проангиогенных факторов роста в препаратах аулотромбоцитов (пг/мл)

Проангиогенные факторы роста	Лизат богатой тромбоцитами плазмы, пг/мл Me [Q1; Q3]	Бесплазменный лизат тромбоцитов, пг/мл Me [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

По этой причине мы предпочли применение именно БЛАТ, который вводили по оригинальной методике (патент RU 2759478 С1 от 15.11.2021 г.).

На первом этапе с помощью сцинтиграфии (на гибридном аппарате) определяли объем области обеднения микроциркуляции в тканевую фазу или инфильтративных изменений, по которому рассчитывали количество аутологичного препарата, необходимое для введения пациенту. Объем зон рассчитывался по формулам усеченного конуса или эллипсоида. Необходимый объем препарата рассчитывался по формуле: $V_{\text{преп}} = \text{«объем ишемизированной зоны»} \cdot 0,05$ мл, где 0,05 – доза препарата в мл на каждые 1 см³ объема ишемизированной зоны (данные получены при исследовании на культуре клеток ростостимулирующего эффекта бесплазменного лизата тромбоцитов).

На втором этапе осуществляли забор периферической крови и приготовление препарата, содержащего факторы роста (БЛАТ).

На третьем этапе осуществляли введение препарата в мягкие ткани голени внутримышечно в области сниженного кровотока. Эти области маркировались заранее на коже, исходя из данных трёхфазной сцинтиграфии (рис. 3)



Рисунок 3 – Промаркированные на основании данных сцинтиграфии участки для введения БЛАТ

В таблице 3 продемонстрированы результаты лечения пациентов в подгруппах клеточной терапии через 6 месяцев наблюдения

Таблица 3 – Результаты лечения пациентов в Ша и Шб подгруппах исследования (срок наблюдения 6 месяцев)

Результаты	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	-	-	-

* – использовался точный критерий Фишера

Так же подгруппы IIIa и IIIб статистически достоверно не различались по основным клинико-демографическим характеристикам и стадиям WiFi ($p>0,05$). Эти данные позволили объединить подгруппы IIIa и IIIб в одну группу клеточной терапии и дальнейшие расчёты вести для 63 пациентов единой группы III.

В таблице 4 представлены данные по неблагоприятным исходам для объединённой группы III в зависимости от стадии по WiFi.

Таблица 4 – 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.

Сопоставление групп по результатам лечения

У всех пациентов с положительной клинической динамикой на сроке наблюдения 6 месяцев отмечено равномерное распределение радиофармпрепарата. Сравнение средних значений прироста/снижения КОН в костную фазу относительно тканевой по группам исследования отображено на

рисунке 4. Из рисунка видно, что через 6 месяцев после лечения дальнейший прирост КОН в костную фазу относительно тканевой отмечен для пациентов II группы, что свидетельствует за формирование очагов асептического некроза.

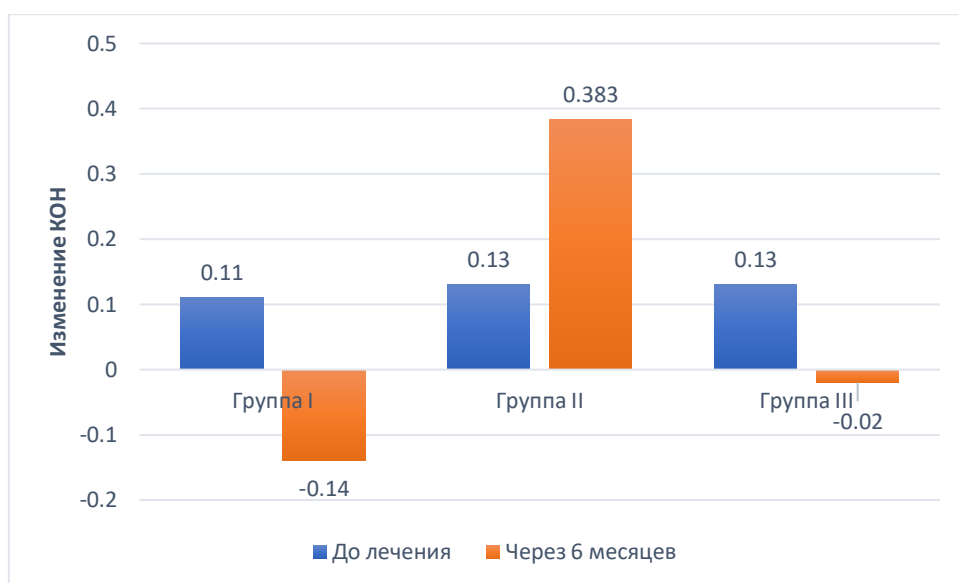


Рисунок 4 – Изменения коэффициента относительного накопления (КОН) радиофармпрепарата в костную фазу относительно тканевой До лечения при попарном сравнении $p > 0,05$.

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

Динамика ЛПИ по группам отражена в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика ЛПИ у групп исследования

Группа	ЛПИ до лечения, Ме [Q1; Q3]	ЛПИ через 6 месяцев, Ме [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

Летальность и частота ампутаций по месяцам наблюдения представлены на рисунках 5 и 6



Рисунок 5 – Летальность в группах исследования в зависимости от срока после лечения

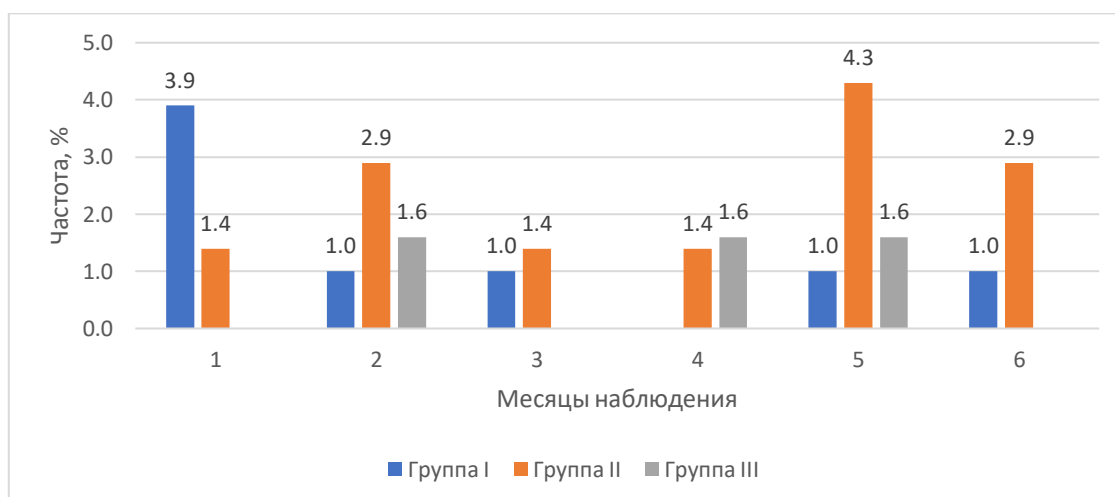


Рисунок 6– Частота ампутаций в группах исследования в зависимости от срока после лечения

Все 3 (2,9%) летальных исхода в группе I произошли в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией. Единственный летальный исход в группе II произошёл по не связанным с лечением причинам (острая сердечная недостаточность у пациентки с тяжёлой кардиальной патологией) через 2 месяца после лечения.

В группе I ампутации (7,8%) выполнены в связи с развитием ишемической гангрены вследствие тромбоза реконструкций. 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.

Анализ относительного риска (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) показал влияние ИБС (ОР=0,77, ДИ 95%(0,68-0,87)), хронической сердечной недостаточности (ОР=0,44, ДИ 95%(0,31-0,62)) и гипертонической болезни (ОР=0,86, ДИ 95%(0,76-0,91)) на развитие неблагоприятных исходов лечения у пациентов с КИНК.

На рисунке 7 представлена итоговая диаграмма, демонстрирующая количество улучшений в каждой из групп исследования через 6 месяцев после лечения.

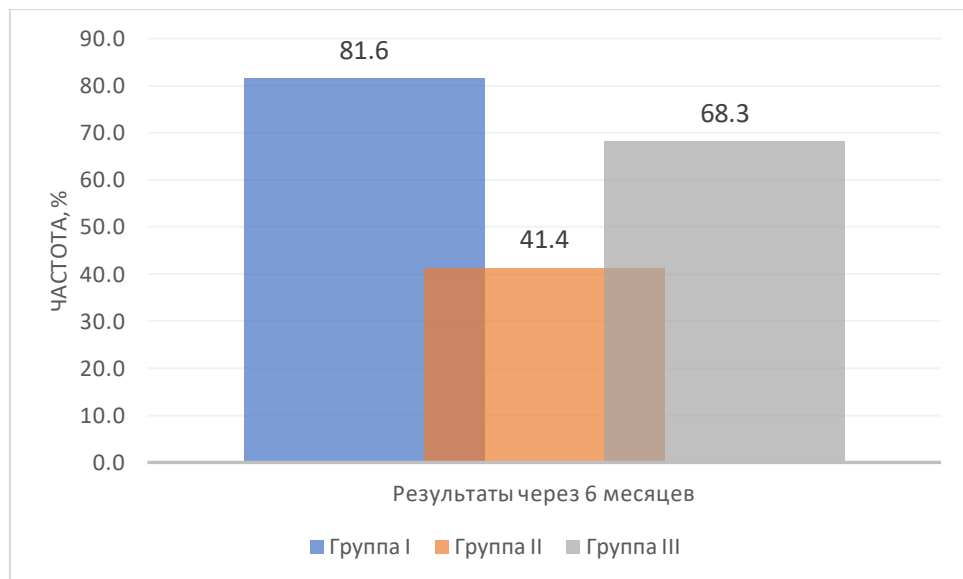


Рисунок 7 - Количество улучшений в каждой из групп исследования через 6 месяцев после лечения, $p(\text{группы 1 и 2}) < 0,01$; $p(\text{группы 2 и 3}) = 0,024$, $p(\text{группы 1 и 3}) = 0,0234$. Применялся критерий Манна-Уитни.

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

Опираясь на данные исследования, мы разработали алгоритм лечебных и диагностических мероприятий для пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла (рисунке 8).

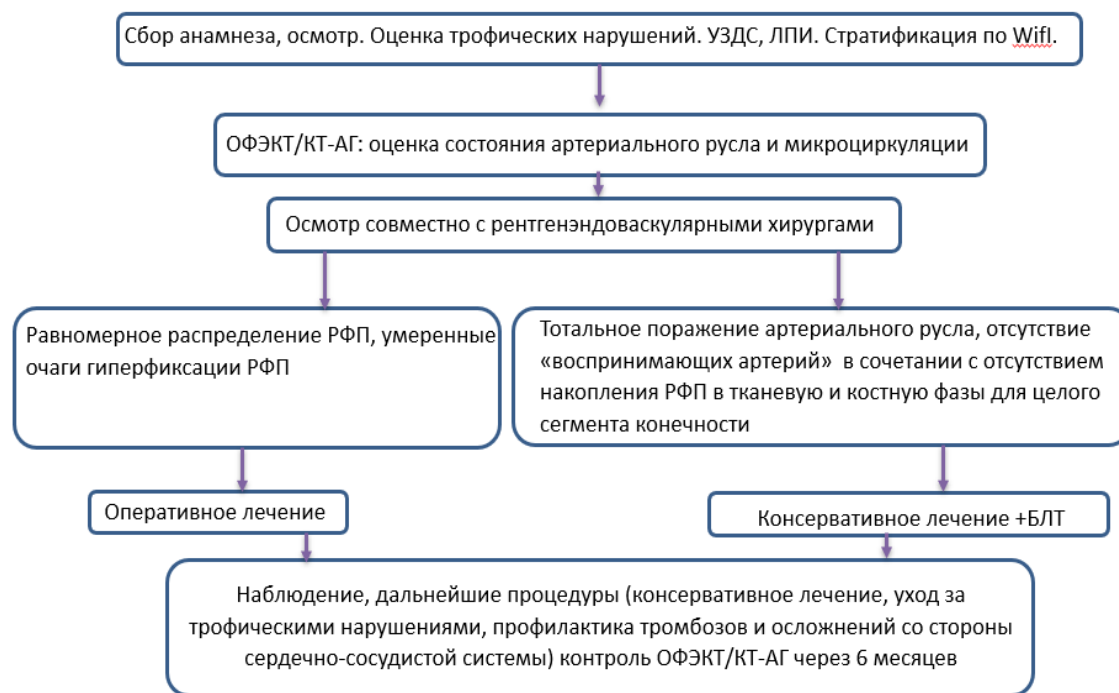


Рисунок 8 – Алгоритм диагностических и лечебных процедур для пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла

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 2-3 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 аутологичных 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 научных трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Козловский Б.В. Оценка эффективности оперативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических осложнений / **Козловский Б.В.**, Михайлов И.П., Исаев Г.А., Кудряшова Н.Е., Лещинская О.В. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» – 2020 г. – Том 9. №4. – С.545-550.
2. Михайлов И.П. Выбор метода реконструкции подвздошных артерий у больных хронической критической ишемией: эндартерэктомия или протезирование / Михайлов И.П., **Козловский Б.В.**, Кунгурцев Е.В., Исаев Г.А., Вердиханов Н.И. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2021 г. – № 4. – С.15-20.
3. Михайлов И.П. Комплексное лечение пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических осложнений/ Михайлов И.П., **Козловский Б.В.**, Кудряшова Н.Е., Боровкова Н.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Пономарев И.Н. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия – 2021 г. – Том 14, №6. – С.505-512.
4. Михайлов И.П. Применение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у неоперабельных пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей /Михайлов И.П., Боровкова Н.В., Кудряшова Н.Е., **Козловский Б.В.**, Пономарёв И.Н., Лещинская О.В. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова – 2021 г. – Том 180, №5. – С. 85-90.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛАТ – бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов

ГБА – глубокая бедренная артерия

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДБХ – дистанция безболевого ходьбы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

КОН – коэффициент относительного накопления

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

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

РФП - радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

FGF – фактор роста фибробластов

PDFG – фактор роста тромбоцитов

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста