

УДК 616.137.8/9-005.4:616.379-008.64]-085
<https://doi.org/10.23888/HMJ202194559-572>

Комплексный подход к лечению неоперабельных пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом: результаты и перспективы

Р. Е. Калинин¹, И. А. Сучков¹, А. А. Крылов^{1, 2✉}, Н. Д. Мжаванадзе¹, А. С. Пшенников^{1, 2}, Н. А. Соляник¹, А. А. Герасимов²

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

² Областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Крылов Андрей Александрович, andrewkrylov1992@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Вопрос поиска оптимальных методов консервативного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и сахарным диабетом (СД) все еще остается открытым, а также представляет интерес сравнение отдаленных результатов лечения данной группы пациентов при различных подходах к лечению.

Цель. Оценка отдаленных результатов терапевтического лечения пациентов с КИНК и СД, имеющих непригодное для реконструкции периферическое русло или отказавшихся от оперативного лечения по различным соображениям, а также определение эффективности дополнительного ангиогенеза у данной группы пациентов.

Материалы и методы. В работу включены 65 пациентов с КИНК и СД, разделенных на 2 группы. Контрольная группа пациентов (40 человек) получала курс конвенциональной терапии. В исследуемой группе (25 человек) дополнительно проводилась экзогенная стимуляция ангиогенеза с помощью ангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста. В дальнейшем в течение 6 месяцев оценивались инструментальные показатели перфузии конечности, а в отдаленном периоде (5 лет) сохранность конечности и летальность пациентов данной группы.

Результаты. Экзогенная стимуляция процессов ангиогенеза позволяет улучшить ближайшие 6-месячные результаты лечения (8% летальных исходов и 20% ампутаций к 6 месяцам наблюдения в исследуемой группе против 15% летальных исходов и 42,5% ампутаций к 6 месяцам наблюдения в группе контроля), а также позволяет сохранить эту тенденцию до 5 лет наблюдения (64% летальных исходов и 72% ампутаций в исследуемой группе против 80% летальных исходов и 87,5% ампутаций в группе контроля). При этом достоверные различия между группами по показателю ампутации конечности достигнуты на визитах в 6 месяцев ($p = 0,041$) и 1 год наблюдения ($p = 0,048$). По инструментальным данным получены лучшие показатели в исследуемой группе к 6 месяцам наблюдения при анализе дистанции безболевого ходьбы ($p = 0,032$) и транскутанного напряжения кислорода ($p = 0,028$).

Выводы. Терапевтический ангиогенез позволяет улучшить результаты лечения пациентов с КИНК и СД, особенно в интервале 6 месяцев — 2 года, однако консервативная терапия по-прежнему демонстрирует неудовлетворительные результаты лечения, как в ближайшем, так и в отдаленном периодах.

Ключевые слова: атеросклероз; критическая ишемия; терапевтический ангиогенез; сахарный диабет; генная терапия

Для цитирования:

Калинин Р. Е., Сучков И. А., Крылов А. А., Мжаванадзе Н. Д., Пшенников А. С., Соляник Н. А., Герасимов А. А. Комплексный подход к лечению неоперабельных пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом: результаты и перспективы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 4. С. 559–572. <https://doi.org/10.23888/HMJ202194559-572>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202194559-572>

Integrated approach to treatment of inoperable patients with critical lower limb ischemia and diabetes mellitus: results and prospects

Roman E. Kalinin¹, Igor' A. Suchkov¹, Andrey A. Krylov^{1, 2✉}, Nina D. Mzhavanadze¹, Aleksandr S. Pshennikov^{1, 2}, Nikita A. Solyanik¹, Aleksandr A. Gerasimov²

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

² Regional clinical hospital, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Andrey A. Krylov, andrewkrylov1992@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: The question of the optimal methods of conservative treatment of patients with critical lower limb ischemia (CLLI) and diabetes mellitus (DM) is still open.

AIM: To evaluate the long-term results of therapeutic treatment of patients with CLLI and DM whose peripheral vascular bed is unsuitable for reconstruction, or who refused surgical treatment for different reasons, and to determine effectiveness of additional angiogenesis in this group of patients.

MATERIALS AND METHODS: The work involved 65 patients with CLLI and DM who were divided to 2 groups. The control group of patients (40 individuals) received a course of conventional therapy. In the study group (25 individuals), additional exogenous stimulation of angiogenesis was used with angiogenic vascular endothelial growth factor. Subsequently, instrumental parameters of limb perfusion were assessed within 6 months, and in the long-term period (5 years), limb preservation and mortality in this group.

RESULTS: Exogenous stimulation of angiogenesis permits to improve the following 6-month treatment results (8% of deaths and 20% of amputations in the study group versus 15% of deaths and 42.5% of amputations in the same period in the control group), and permits to maintain this trend within 5 years of follow-up (64% of deaths and 72% of amputations in the study group versus 80% of deaths and 87.5% of amputations in the control group). Reliable differences between the groups in the frequency of amputations were observed on visits in 6 months ($p = 0.041$) and in 1 year of follow-up ($p = 0.048$). According to instrumental data, the best parameters in terms of the painless walking distance ($p = 0.032$) and transcutaneous oxygen tension were obtained in the study group by 6 months of follow-up ($p = 0.028$).

CONCLUSIONS: therapeutic angiogenesis improves the results of treatment of patients with CLLI and diabetes mellitus, especially in 6 months — 2 years interval, however, conservative therapy still demonstrates unsatisfactory results of treatment in the near and in the long terms.

Keywords: *atherosclerosis; critical ischemia; therapeutic angiogenesis; diabetes mellitus; gene therapy*

For citation:

Kalinin R. E., Suchkov I. A., Krylov A. A., Mzhavanadze N. D., Pshennikov A. S., Solyanik N. A., Gerasimov A. A. Integrated approach to treatment of inoperable patients with critical lower limb ischemia and diabetes mellitus: results and prospects. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(4):559–572. <https://doi.org/10.23888/HMJ202194559-572>.

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают с большим отрывом сохранять лидирующие позиции по причинам летальных исходов в мире на протяжении всего XXI века [1]. В России ежегодно от сердечно-сосудистой патологии умирают более 1 млн 200 тысяч человек, при этом количество людей трудоспособного возраста превышает 100 тысяч [2]. В то же время сахарный диабет (СД) за последние 20 лет демонстрирует рекордный рост заболеваемости. С 2000 г. количество летальных исходов увеличилось на 70%, а среди мужчин на 80%, что позволило СД войти в 10 ведущих причин смерти в мире [1]. Нарушение углеводного обмена негативно влияет на прогрессирование атеросклеротического процесса. При одинаковой степени дислипидемии атеросклероз у больных с СД развивается в 2 раза быстрее, чем у лиц с нормальным уровнем глюкозы в крови [3].

При СД происходит перекисная модификация липопротеидов и их гликирование, что ведет к существенному увеличению коэффициента атерогенности. Другим механизмом является повышенный риск гиперкоагуляции за счет сдвига системы гемостаза, системной воспалительной реакции и оксидативного стресса, чем и объясняются довольно частые случаи тромбоэмболических осложнений на фоне существующей хронической сердечной, венозной, а также артериальной недостаточности [4, 5].

Все перечисленные выше механизмы позволяют сделать заключение о злокачественности течения периферического атеросклероза при наличии у пациента гипергликемии и неблагоприятности прогноза лечения данной группы пациентов.

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является естественным следствием прогрессирования периферического атеросклероза, которое проявляется снижением дистанции безболевой ходьбы до 25 м, присоединением ишемических болей покоя и появлением трофических нарушений на ниж-

них конечностях [6]. Учитывая особенности клинического течения, основными задачами в лечении пациентов с данной патологией согласно Национальным рекомендациям являются: сохранение жизни, сохранение конечности больного, а также купирование явлений ишемии со стороны нижних конечностей [7]. Максимально эффективным способом достижения поставленного результата является оперативное вмешательство, а именно прямая реваскуляризация, которая позволяет в кратчайшие сроки купировать болевой синдром и ишемические явления на пораженной конечности. Однако по причине мультифокального характера поражения периферического сосудистого русла, а также частого наиболее выраженного атеросклеротического процесса в дистальных отделах берцовых артерий, проведение первичной реваскуляризирующей операции возможно только в 50% случаев, при этом четверть пациентов получают консервативную терапию, а еще в 25% случаев выполняется первичная ампутация [8]. Так, по данным различных авторов, число первично непригодного для реконструкции периферического русла у пациентов с КИНК и длительным стажем некомпенсированного сахарного диабета может достигать до 80% [9].

В связи с вышеизложенными фактами, встает вопрос о возможностях консервативного лечения у данной обширной и тяжелой группы пациентов, а также о его ближайших и отдаленных результатах.

Методы терапии ограничиваются модификацией факторов риска (отказ от курения, дозированная ходьба, антигипертензивная, антиагрегантная, липидо- и сахароснижающая терапия) и назначением вазоактивных препаратов.

Вазоактивная терапия включает применение препаратов из ряда простагландинов (простагландин E1 и простациклин I2), которые позволяют достоверно снизить болевую симптоматику и уменьшить число ампутаций в ближайшем периоде (до 6 мес.) [10]. Также в качестве вазоактивной терапии у пациентов с КИНК и СД возможно ис-

пользование сулодексида, который продемонстрировал положительное влияние при диабетической ангио- и нейропатии [11, 12]. К сожалению, в большинстве случаев эффект от данных препаратов сохраняется ограниченное количество времени, а также не решает проблему сохранения конечности в отдаленном периоде. Без прямой реваскуляризации к 6 месяцам наблюдения 40% пациентов подвергаются ампутации, еще 20% умирают и только 40% пациентов живут без ампутации [13, 14].

Отдельным вектором лечения пациентов с ишемией нижних конечностей является стимуляция эндогенных процессов ангиогенеза. Наиболее изученными направлениями в терапевтическом ангиогенезе является использование ангиогенных факторов роста (в большинстве случаев сосудистого эндотелиального фактора роста — VEGF), а также геннотерапевтических препаратов, состоящих из ангиогенного фактора с векторной технологией трансдукции в клетки (препарат на основе rVEGF-165) [15]. В открытых плацебо-контролируемых исследованиях была показана безопасность использования векторных технологий, а также улучшение результатов лечения пациентов с КИНК с сохранением эффекта до нескольких лет [16, 17].

Таким образом, вопрос поиска оптимальных методов консервативного лечения пациентов с критической ишемией и СД все еще остается открытым, а также представляет интерес сравнение отдаленных результатов лечения данной группы пациентов при различных подходах к лечению.

Цель. Оценка отдаленных результатов терапевтического лечения пациентов с КИНК и СД, имеющих непригодное для реконструкции периферическое русло или отказавшихся от оперативного лечения по различным соображениям, а также определение эффективности дополнительного ангиогенеза у данной группы пациентов.

Материалы и методы

В нашу работу включены данные 65 пациентов, которым проводилось лечение в отделениях сосудистой хирургии по по-

воду критической ишемии нижних конечностей, при этом все пациенты имели ограниченные трофические нарушения на нижних конечностях в объеме сухих некрозов до 3 см² по площади. Так же все пациенты, включенные в исследование, страдали СД II типа. В работу включены данные пациентов мужского и женского пола в возрасте от 40 до 80 лет.

Критериями включения пациентов являлись: длительно незаживающий дефект кожных покровов стопы или голени 1–2 стадии по Вагнеру, наличие подтвержденного по данным ангиографии или ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) гемодинамически значимого поражения периферического сосудистого русла, отсутствие срочных показаний к ампутации, готовность пациента соблюдать требования и рекомендации по лечению, а также возможность амбулаторных визитов в стационар для контрольных осмотров на протяжении длительного времени.

Критериями, которые послужили исключением из исследования, являлись: возраст моложе 40 лет, неатеросклеротический генез поражения артерий нижних конечностей (тромбангиит, аортоартериит, болезнь Бюргера и т. д.), нейропатическая форма синдрома диабетической стопы, наличие гнойно-деструктивных поражений на стопе и голени, недавно перенесенные операции на артериях нижних конечностей, недавние случаи перенесенного острого инфаркта миокарда или инсульта, наличие любого показания для ампутации конечности (в том числе и малой ампутации), активный инфекционный процесс, планируемые в ближайшем периоде обширные хирургические вмешательства по другой нозологии, декомпенсация сердечно-сосудистой системы, почечной и печеночной функций, наличие злокачественного новообразования (активного или в анамнезе), невозможность постоянного контроля гликемии или декомпенсированный сахарный диабет, беременность и лактация, индивидуальная непереносимость препаратов, отсутствие приверженности к лечению со стороны пациента.

Пациенты, которые были включены в работу, несмотря на наличие клиники критической ишемии, проходили курс консервативного лечения по нескольким основным причинам: 1) невозможность проведения реваскуляризирующей операции на артериях нижних конечностей по причине неадекватного периферического русла, а именно крайней степени поражения берцовых артерий в дистальной их части, что по классификации путей оттока Рутерфорда составляло более 7 баллов, где 1 балл соответствует проходным артериям, а 10 баллов соответствуют тотальной окклюзии всех берцовых артерий без хорошо развитых коллатералей [15]; 2) высокие интраоперационные риски для пациента от выполнения хирургического вмешательства в условиях наличия тяжелой соматической патологии, при которой возможный риск от проведения операции превышает пользу; 3) отказ пациента от предложенного оперативного вмешательства при технической возможности его проведения; 4) аллергический анамнез на компоненты состава рентгеноконтрастного вещества, используемого для эндоваскулярного вмешательства, при наличии у пациента показаний для проведения последнего. За первичные критерии эффективности были приняты показатели выживаемости и процент сохраненных конечностей со стороны ишемии. За вторичные критерии эффективности были приняты инструментальные показатели степени компенсации кровообращения, которые подробно оценивались в течение первых 6 месяцев наблюдения за больными.

Все пациенты, включенные в исследование, проходили стандартный курс конвенциональной терапии согласно Национальным рекомендациям, который включал в себя: модификацию факторов риска (отказ от курения, подбор гипополипидемической диеты, коррекция уровня потребления углеводов, модификация образа жизни); 9 диетический стол, гипополипидемическую терапию (препараты из ряда статинов в индивидуально подобранной дозировке, основанной на липидном спектре и факторах риска); антиагрегантную

терапию (ацетилсалициловая кислота); ангиопротективную терапию (сулодексид в дозировке 600 липофильных единиц в сутки с последующим переходом на 250 липофильных единиц 2 раза в сутки; депротенинизированный гемодериват 2000 мг в сутки) метаболитические препараты (препараты α -липоевой кислоты 600 мг в сутки); препараты из группы простагландинов (простагландин E1 и простациклин I2). Во время госпитализации проводилось мониторинг уровня глюкозы крови пациента, гликированного гемоглобина, назначалась консультация эндокринолога с подбором оптимальной гипогликемической терапии или коррекцией существующих назначений. Кроме того, все пациенты осматривались терапевтом и эндокринологом для оценки наличия сопутствующих заболеваний и назначения терапии для их коррекции. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялись лабораторные исследования (анализ крови клинический; анализ крови биохимический; общий анализ мочи; коагулограмма. Инструментальные исследования для оценки периферической перфузии конечности включали в себя: УЗДС артерий нижних конечностей; определение транскутанного уровня кислорода в тканях (TcO_2), прямая ангиография нижних конечностей, измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также измерение дистанции безболевой ходьбы (ДБХ) с помощью тредмил-теста. Кроме того, пациентам выполнялось измерение площади некроза, для последующей оценки эффективности лечения.

После прохождения первого курса лечения и обследования с момента верификации диагноза и включения пациента в исследование период наблюдения составил 5 лет (рис. 1). В течение первых 6 месяцев производилась оценка как первичных, так и вторичных точек эффективности с помощью инструментальных методов исследования. В дальнейшем производилась оценка первичных критериев эффективности в виде сохранения жизни, сохранения конечности и степени компенсации кровообращения до 5 лет.

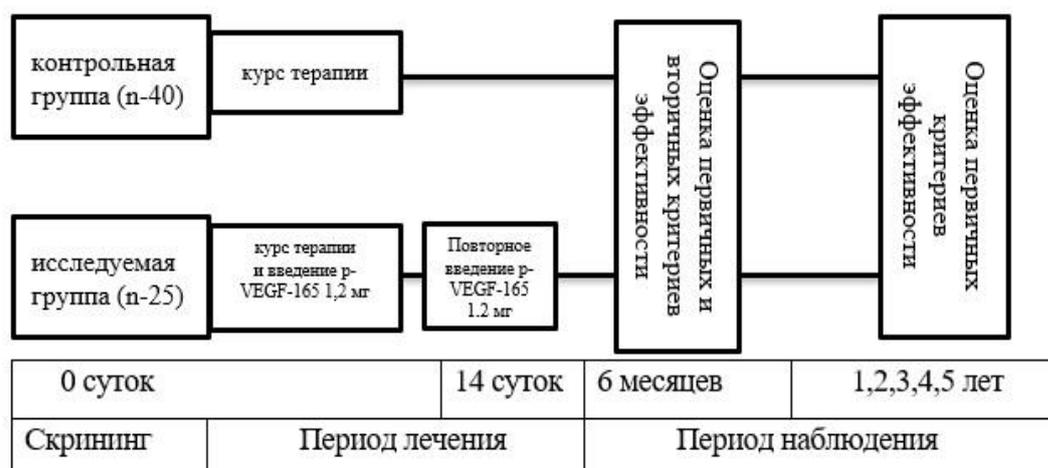


Рис. 1. Дизайн исследования.

Контрольные визиты выполнялись через 3 и 6 месяцев наблюдения и в дальнейшем ежегодно (1–5 лет).

Все пациенты, включенные в исследование (65 человек), были разделены на 2 группы (контрольная и исследуемая). Пациенты контрольной группы (40 человек) получали курс конвенциональной консервативной терапии за время нахождения в стационаре, в то время как пациентам исследуемой группы (25 человек) за время нахождения в стационаре дополнительно проводилась индукция ангиогенеза путем введения ангиогенного фактора роста VEGF на плазмидном векторном носителе (дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхскрученная pCMV-VEGF165).

Всего выполнялось две серии инъекций (по 2–3 укола) в ишемизированную зону передне-латеральной и задней группы мышц в средней-нижней трети голени. Индукция ангиогенеза выполнялась с учетом ангиосомного принципа, в проекционные линии передней большеберцовой артерии и ветвей тibiоперонеального ствола. Препарат вводился в дозе 1,2 мкг двукратно, с интервалом в 14 дней. В дальнейшем после наблюдения за пациентом происходила выписка с последующим амбулаторным контролем лечения.

В работу были включены 32 мужчины и 33 женщины. Средний возраст пациентов $67,8 \pm 5$ лет. Все пациенты имели СД II типа, при этом в 60% случа-

ев коррекция гипергликемии осуществлялась при помощи препаратов инсулина (39 человек), а 26 пациентов принимали таблетированные лекарственные средства. Помимо СД, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (табл. 1).

В подавляющем большинстве случаев проксимальным уровнем поражения являлся бедренно-подколенный сегмент (24 пациента), в тоже время пациенты с подвздошной окклюзией, мультифокальным поражением и дистальными блоками также присутствовали в работе (табл. 1). По демографическим данным и степени поражения дистального сосудистого русла группы были сопоставимы между собой (табл. 1).

Группы также оказались сопоставимыми по результатам инструментальных исследований (УЗДС, TcPO₂, ЛПИ и площади некроза) (табл. 2).

Результаты исследования оценивались с помощью описательной статистики, а именно параметрических и непараметрических критериев. Производился анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ количественных данных при нормальном распределении внутри групп в процессе наблюдения выполнялся методом сравнения парных случаев Вилкоксона. Для межгруппового сравнения был использован

Таблица 1. Характеристика групп

Показатели	Контрольная группа	Исследуемая группа
Число пациентов	40	25
Мужчины	17	15
Женщины	21	12
Средний возраст	66,7 ± 6	68,1 ± 6,7
Сопутствующая патология		
Сахарный диабет	40	25
На инсулине	24	15
Без инсулина	16	10
Гипертоническая болезнь	24	18
Ишемическая болезнь сердца	14	16
Постинфарктный кардиосклероз	11	5
Цереброваскулярные болезни (в т. ч. острое нарушение мозгового кровообращения)	3 (2)	6 (4)
Хронические неспецифические заболевания легких	4	2
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	1
Для всех показателей при межгрупповом сравнении $p = 1,000$		

Таблица 2. Статус ишемизированной конечности

Показатели	Контрольная группа (n = 40)	Исследуемая группа (n = 25)	Статистические различия между группами (p)
Уровень окклюзии (сегмент)			
Подвздошный	4	2	1,000
Бедренно-подколенный	24	13	
Дистальный	8	8	
Мультифокальное поражение	4	2	
Инструментальные данные			
Дистанция безболевого ходьбы	0	0	1,000
Площадь некроза	120,8 ± 14,5	165,4 ± 36,1	0,857
Лодыжечно-плечевой индекс	0,36 ± 0,03	0,4 ± 0,04	0,274
Транскутантное напряжение кислорода	33,7 ± 0,6	33,3 ± 1,2	0,061
Линейная скорость кровотока	15,1 ± 0,6	19,9 ± 2,2	0,072

непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественные данные подвергались анализу с помощью построения таблиц сопряженности 2×2 и использованием методики кси-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса и критерия Фишера.

Результаты

Проанализированы отдаленные результаты консервативного подхода наи-

более тяжелой для курации группы пациентов в хирургии периферического атеросклероза артерий нижних конечностей. Если останавливаться отдельно на проведении ангиогенной терапии, то в течение 5 лет не было выявлено ни серьезных нежелательных реакций, ни местных осложнений непосредственно после введения препарата. Инъекции в ишемизированные ткани выполнялись без анестезии, вызы-

вали небольшие болезненные ощущения во время самой процедуры, но прекращались сразу после окончания инъекции. Всем пациентам в динамике проводили лабораторный мониторинг показателей крови и при этом также не было отмечено значимых изменений со стороны общеклинических показателей. Отдельно стоит отметить, что ангиогенная терапия не влияла на концентрацию глюкозы в крови и компенсацию СД. В отдаленном перио-

де не было замечено фактов появления злокачественных новообразований, связанных с использованием индукции ангиогенеза.

Основной задачей лечения пациентов с критической ишемией является, прежде всего, сохранение жизни и конечности, поэтому данные критерии были использованы в качестве первичных, и именно они были проанализированы в отдаленном периоде (табл. 3).

Таблица 3. Отдаленные результаты

Показатель	Группы	Контрольная группа (n = 40)	Исследуемая группа (n = 25)	Статистические различия между группами (p)
Летальные исходы	6 мес.	6 (15%)	2 (8%)	0,165
	1 год	10 (25%)	4 (16%)	0,296
	2 года	19 (47,5%)	8 (32%)	0,358
	3 года	27 (67,5%)	10 (40%)	0,420
	4 года	30 (75%)	13 (52%)	0,057
Количество ампутаций	5 лет	32 (80%)	16 (64%)	0,153
	6 мес.	17 (42,5%)	5 (20%)	0,041*
	1 год	24 (60%)	9 (36%)	0,048*
	2 года	30 (75%)	14 (56%)	0,050*
	3 года	35 (87,5%)	16 (64%)	0,061
	4 года	35 (87,5%)	18 (72%)	0,117
	5 лет	35 (87,5%)	18 (72%)	0,117

Примечание: * — статистически достоверная разница

При анализе летальных исходов в целом была получена схожая тенденция по их увеличению с течением времени в обеих группах, при этом не было выявлено статистически достоверных различий при межгрупповом сравнении, однако в процентном отношении в исследуемой группе получены лучшие результаты на протяжении всего периода наблюдения. Так в контрольной группе к 6 месяцам наблюдения было зафиксировано 6 летальных исходов (15%), к 1 году уже 10 случаев (25%), а к моменту окончания исследования было 32 случая смерти, что составило 80%. В исследуемой группе к 6 месяцам наблюдения зарегистрировано 2 летальных случая (8%), к году — 4 (16%), а к 5 годам наблюдения уже 16 случаев (64%). Наибольшая разница в пользу контрольной группы при межгрупповом

сравнении была достигнута к 4 годам наблюдения ($p = 0,057$), однако она также явилась статистически достоверной.

При анализе сохранности конечности были получены следующие результаты: в контрольной группе уже к 6 месяцам наблюдения был зафиксирован наибольший процент выполненных ампутаций, всего за полгода после постановки диагноза и начала лечения в 42,5% случаях не удавалось спасти конечность (17 человек), в дальнейшем темп декомпенсации кровообращения у пациентов снизился, и к году было зафиксировано еще 7 таких случаев (суммарно 60%), далее через 1 и 2 года было выполнено еще 6 и 5 ампутаций соответственно, а итоговый процент сохранения конечности составил всего 12,5.

В исследуемой группе к 6 месяцам наблюдения было выполнено 5 ампута-

ций, что составило 20% случаев, в дальнейшем еще через 6 месяцев было выполнено 4 ампутации, при этом в первый год суммарно выполнено 10 ампутаций, что составило 36%. Стоит обратить внимание, что к 2 годам наблюдения было выполнено дополнительно только 6 ампутаций, а к 3 и 4 годам еще по 2 ампутации ежегодно. К завершению исследования конечность в исследуемой группе удалось сохранить только в 28% случаев. При межгрупповом анализе нами были выявлены достоверно лучшие результаты по сохранности конечности, начиная уже с 6 месяцев наблюдения ($p = 0,041$); данное утверждение оставалось верным и для визитов в 1 год наблюдения ($p = 0,048$) и через 2 года ($p = 0,05$). К окончанию исследования не было достоверных различий при межгрупповом сравнении, однако в процентных величинах для исследуемой группы были получены более убедительные результаты (72% ампутаций против 87,5% в контрольной группе).

Кроме оценки первичных точек эффективности в течение первых 6 месяцев был произведен анализ инструментальных показателей перфузии конечности (вторичные точки эффективности). Стоит отметить, что в случаях, когда был зафиксирован летальный исход, а также при выполнении ампутации данные не подвергались анализу.

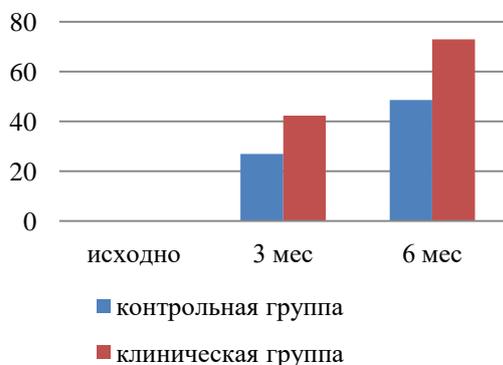


Рис. 2. Изменение дистанции безболевого ходьбы.

При анализе ДБХ у пациентов с сохраненными конечностями наибольший прирост зарегистрирован в исследуемой группе; по причине 100% наличия некрозов у всех пациентов в исследовании данный показатель равнялся 0, так как у всех пациентов имела ишемическая боль покоя. В дальнейшем, при купировании данных симптомов к 6 месяцам наблюдения у данной группы пациентов безболевое проходное расстояние составило 72,9 м против 48,5 м для контрольной группы, что явилось статистически достоверной разницей ($p = 0,032$), что свидетельствует о лучшем развитии микроциркуляторного русла у пациентов при отсутствии восстановления кровотока по магистральной артерии (рис. 2). При анализе $TcPO_2$ в контрольной группе в динамике от начала исследования и к 6 месяцам наблюдения был зафиксирован прирост в 17,2% (33,7–36,8–39,5 мм рт.ст. к 6 месяцам наблюдения). При этом в исследуемой группе показатель прироста составил 32,4% к 6 месяцам наблюдения (33,3–41,2–44,1 мм рт.ст). При межгрупповом сравнении от исходно сопоставимых групп в тот же период наблюдения была получена достоверная разница в пользу исследуемой группы ($p = 0,028$), что свидетельствует о лучшем насыщении тканей кислородом при дополнительной ангиогенной индукции ангиогенеза (рис. 3).

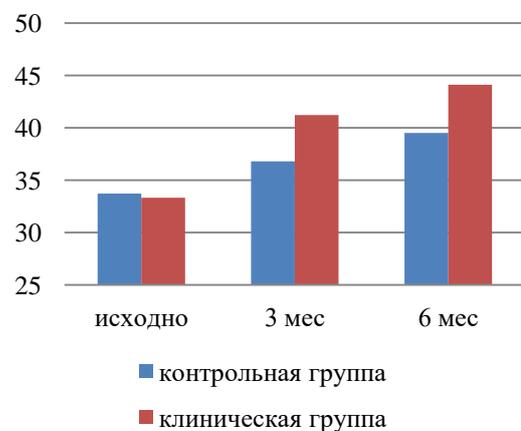


Рис. 3. Изменение $TcPO_2$.

Динамика показателя ЛПИ для групп была сопоставима исходно, через 3 и 6 месяцев (0,36–0,4–0,47 к 6 месяцам для контрольной группы; 0,4–0,5–0,5 — для исследуемой), прирост составил 0,1–0,11 для обеих групп, при этом не было выявлено достоверных различий между ними ($p = 0,569$ к 6 месяцам наблюдения), что свидетельствует об одинаковых изменениях в магистральных артериях нижних конечностей (рис. 4).

При анализе регресса площадей некрозов была зафиксирована сходная дина-

мика для обеих групп (пациенты с ампутациями исключались), при этом к 3 месяцам наблюдения процессы регенерации шли более активно в исследуемой группе, однако к 6 месяцам данный показатель нивелировался и группы стали сопоставимыми (рис. 5).

Таким образом, при анализе инструментальных данных достоверные различия между группами были зафиксированы для показателей ДБХ, $TcPO_2$, но при этом не было выявлено различия в изменениях ЛПИ и динамики площади некрозов (табл. 4).

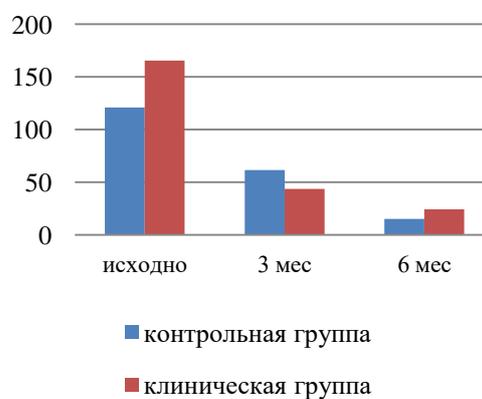
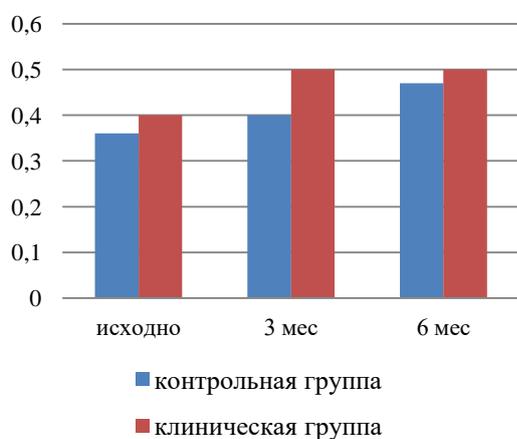


Рис. 4. Изменение лодыжечно-плечевого индекса. Рис. 5. Изменение площади некроза.

Таблица 4. Динамика показателей вторичных критериев эффективности

Показатель	Контрольная группа			Исследуемая группа			Статистические различия между группами (p)	
	Исходно (n = 40)	3 мес. (n = 29)	6 мес. (n = 20)	Исходно (n = 25)	3 мес. (n = 22)	6 мес. (n = 19)	3 мес.	6 мес.
Дистанция безболевого ходьбы (м)	0	26,9 ± 4,6	48,5 ± 4,9	0	42,3 ± 6,5	72,9 ± 9,2	0,084	0,032
Площадь некроза (мм ²)	120,8 ± 14,5	61,4 ± 14,9	15 ± 7,3	165,4 ± 36,1	43,7 ± 17,9	24,2 ± 16,8	0,330	0,708
Транскутантное напряжение кислорода (мм рт.ст.)	33,7 ± 0,6	36,8 ± 1,2	39,5 ± 0,8	33,3 ± 1,2	41,2 ± 1,4	44,1 ± 1,6	0,023	0,028
Лодыжечно-плечевой индекс	0,36	0,40	0,47	0,4	0,5	0,5	0,077	0,569

Обсуждение

На сегодняшний день неоспоримым является факт того, что всем пациентам с КИНК показан поиск путей для хирургической реваскуляризации конечности, однако в большом проценте случаев не удается добиться проведения оперативного вмешательства. Предпосылками к этому являются как техническая невозможность проведения последней по причине характера поражения артерий нижних конечностей, так и недостаточное обеспечение рентгенэндоваскулярных операционных во многих регионах в связи с высокой стоимостью расходных материалов. Кроме того, у части пациентов невозможно проведение операции по причине тяжелого соматического состояния, возможных интраоперационных рисков и осложнений. Также не стоит забывать и о банальных отказах пациентов от операций по различным причинам.

В таких условиях единственно возможным вариантом остается консервативное лечение пациентов, и его результаты не являются удовлетворительными как в ближайшем (15% летальных исходов и 42,5% ампутаций к 6 месяцам наблюдения), так и в отдаленном периодах (80% летальных исходов и 87,5% ампутаций к 5 годам наблюдения). Неудовлетворительные результаты в первую очередь обусловлены ограниченными ресурсами в виде небольшого числа лекарственных препаратов, которые можно использовать, а также отсутствия длительного эффекта от лечения даже при купировании явлений ишемии в стационаре по причине постоянно прогрессирующего течения атеросклеротического процесса. В данной ситуации экзогенная стимуляция процессов ангиогенеза является

дополнительным механизмом, который воздействует на принципиально другие, в отличие от лекарственных препаратов, точки приложения и позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения (8% летальных исходов и 20% ампутаций к 6 месяцам наблюдения; 64% летальных исходов и 72% ампутаций к 5 годам наблюдения). Более подробная оценка инструментальных показателей перфузии свидетельствует о достоверно лучшем приросте показателей ДБХ и ТсРО₂, при отсутствии изменений по показателю ЛПИ, что напрямую коррелирует с улучшением коллатерального кровотока при отсутствии влияния на магистральный кровоток. В то же время, оценка динамики регенерации кожных ран показывает, что активнее всего данный процесс идет в течение 3 месяцев, а к 6 месяцам происходит выравнивание темпов репарации в обеих группах, что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования режима и кратности введения ангиогенных факторов роста.

Выводы

Результаты применения консервативной терапии при невозможности проведения оперативного вмешательства в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом в отдаленном периоде являются неудовлетворительными. Однако индукция ангиогенеза с помощью ангиогенных факторов роста позволяет улучшить результаты лечения в ближайшем и отдаленном периодах, но в то же время эффект от терапевтического ангиогенеза снижается с течением времени, что требует проработки вопроса о необходимости и сроках повторного введения препарата.

Список источников

1. WHO's Global Health Estimates [Internet]. Всемирная организация здравоохранения 2020 г. Доступно по: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>. Ссылка активна на 13 ноября 2021.
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения обли-
3. Панов А.В., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гипопиодеми-

терирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 274–282. doi: 10.23888/HMJ201972274-282

3. Панов А.В., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гипопиодеми-

- ческой терапии // *Consilium medicum*. 2002. № 11. С. 560–564.
4. Прибила О.В., Зинич О.В., Мелуа Г.А. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей — неocenенная опасность при сахарном диабете // *Украинский медицинский журнал*. 2018. Т. 124, № 2. Доступно по: <https://www.umj.com.ua/article/124877/obliteriruyushhij-ateroskleroz-arterij-nizhnih-konechnostej-neotsenennaya-opasnost-pri-saharnom-diabete>. Ссылка активна на 13 ноября 2021. doi: 10.32471/umj.1680-3051.124.124877
 5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. Т. 20, № 3. С. 17–22.
 6. Покровский А.В., ред. Клиническая ангиология: руководство: в 2-х т. М.: Медицина; 2004. Т. 1–2.
 7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей [Internet]. Российский согласительный документ. 2019. Доступно по: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Ссылка активна на 13 ноября 2021.
 8. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019. Vol. 58, № 1, P. S1–S109.e33. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006
 9. Forsythe R.O., Hinchliffe R.J. Management of critical limb ischemia in the patient with diabetes // *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016. Vol. 57, № 2. P. 273–281.
 10. Creutzig A., Lehmacher W., Elze M. Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E 1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV // *VASA*. 2004. Vol. 33, № 3. P. 137–144. doi: 10.1024/0301-1526.33.3.137
 11. Кузнецов М.Р., Косых И.В., Толстихин В.Ю., и др. Сулодексид в консервативном лечении заболеваний периферических артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. Т. 21, № 4. С. 45–50.
 12. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., et al. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Advances in Therapy*. 2021. Vol. 38, № 3. P. 1483–1513. doi: 10.1007/s12325-021-01620-1
 13. Muluk S.C., Muluk V.S., Kelley M.E., et al. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2,777 patients // *Journal of Vascular Surgery*. 2001. Vol. 33, № 2. P. 251–258. doi: 10.1067/mva.2001.112210
 14. Shammas N.W. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease // *Vascular Health and Risk Management*. 2007. Vol. 3, № 2. P. 229–234. doi: 10.2147/vhrm.2007.3.2.229
 15. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Регенеративные технологии в лечении синдрома диабетической стопы // *Гены и Клетки*. 2017. Т. 12, № 1. С. 15–26. doi: 10.23868/201703002
 16. Deev R., Plaksa I., Bozo I., et al. Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with pl-vegf165 for intermittent claudication // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018. Vol. 12. № 9. P. 237–246. doi: 10.1177/1753944718786926
 17. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016. Т. 22, № 4. С. 38–45.
 18. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., et al. Recommended Standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version // *Journal of Vascular Surgery*. 1997. Vol. 26, № 3. P. 517–538. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4

References

1. WHO's Global Health Estimates [Internet]. World Health Organization 2020 Available at: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>. Accessed: 2021 November 13.
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274–82. doi: 10.23888/HMJ201972274-282
3. Panov AV, Layevskaya MYu. Sakharnyy diabet tipa 2 i ateroskleroz: taktika gipolipidemicheskoy terapii. *Consilium Medicum*. 2002;(11):560–4. (In Russ).
4. Pribila OV, Zinich OV, Melua GA. Obliteriruyushchij ateroskleroz arterij nizhnih konechnostej — neocenennaya opasnost' pri saharanom diabete. *Ukrainian Medical Journal* 2018;124(2). Available at: <https://www.umj.com.ua/article/124877/obliteriruyushhij-ateroskleroz-arterij-nizhnih-konechnostej-neotsenennaya-opasnost-pri-saharnom-diabete>. Accessed: 2021 November 13. doi: 10.32471/umj.1680-3051.124.124877
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Correction of endothelial dysfunction as a component in treatment for atherosclerosis obliterans of lower-limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery* 2014;20(3):17–22. (In Russ).
6. Pokrovsky AV, editor. Clinical angiology: manual: in 2 vol. Moscow: Medicine; 2004. Vol. 1–2. (In Russ).

7. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb artery disease [Internet]. Russian conciliation document. 2019. Available at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Accessed: 2021 November 13.
8. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019; 58(1): S1–S109.e33. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006
9. Forsythe RO, Hinchliffe RJ. Management of critical limb ischemia in the patient with diabetes. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016;57(2): 273–81.
10. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E 1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA*. 2004;33(3):137–44. doi: 10.1024/0301-1526.33.3.137
11. Kuznetsov MR, Kosykh IV, Tolstikhin VYu, et al. Sulodexide in conservative treatment of peripheral arterial diseases. *Angiology and vascular surgery*. 2015;21(4):45–50. (In Russ).
12. Bignamini AA, Chebil A, Gambaro G., et al. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*. 2021;38(3):1483–513. doi: 10.1007/s12325-021-01620-1
13. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2,777 patients. *Journal of Vascular Surgery*. 2001;33(2):251–8. doi: 10.1067/mva.2001.112210
14. Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(2): 229–34. doi: 10.2147/vhrm.2007.3.2.229
15. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Regenerative technologies in treatment of diabetic foot ulcers. *Genes & Cells*. 2017;12(1):15–26. (In Russ). doi: 10.23868/201703002
16. Deev R, Plaksa I, Bozo I, et al. Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with pl-veg165 for intermittent claudication. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2018;12(9):237–46. doi: 10.1177/1753944718786926
17. Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON, et al. Five-year results of treatment of patients with chronic lower limb ischemia using gene therapy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(4):38–45. (In Russ).
18. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended Standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *Journal of Vascular Surgery*. 1997;26(3):517–38. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук МК-1393.2021.3 и иных источников финансирования не имеет.

Информация об авторах:

Калинин Роман Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Сучков Игорь Александрович — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

✉ *Крылов Андрей Александрович* — канд. мед. наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, SPIN: 6638-6461, <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>, andrewkrylov1992@gmail.com

Мжаванадзе Нина Джансуговна — канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>.

Пшениников Александр Сергеевич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, SPIN: 3962-7057, <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>.

Funding. The work was carried out as part of the implementation of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates of sciences МК-1393.2021.3 and has no other sources of funding.

Information about the authors:

Roman E. Kalinin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>.

Igor' A. Suchkov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>.

✉ *Andrey A. Krylov* — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology; Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery, SPIN: 6638-6461, <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>, andrewkrylov1992@gmail.com

Nina D. Mzhavanadze — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>.

Aleksandr S. Pshennikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics; cardiovascular surgeon of the Department of Vascular Surgery, SPIN: 3962-7057, <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>.

Соляник Никита Андреевич — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 3258-5210, <https://orcid.org/0000-0002-4667-3513>.

Герасимов Александр Андреевич — канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистой хирург отделения сосудистой хирургии, <https://orcid.org/0000-0002-8775-3587>.

Вклад авторов:

Калинин Р. Е. — руководитель работы.

Сучков И. А. — концепция и дизайн исследования.

Крылов А. А. — сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка.

Мжаванадзе Н. Д. — редактирование, перевод.

Пшенинников А. С. — дизайн исследования, сбор материала.

Соляник Н. А. — обработка материала.

Герасимов А. А. — сбор материала, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nikita A. Solyanik — Clinical resident of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 3258-5210, <https://orcid.org/0000-0002-4667-3513>.

Aleksandr A. Gerasimov — MD, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery, <https://orcid.org/0000-0002-8775-3587>.

Contribution of the authors:

Kalinin R. E. — head of the study.

Suchkov I. A. — concept and research design.

Krylov A. A. — collection and processing of material, writing the text, statistical processing.

Mzhavanadze N. D. — editing, translation.

Pshennikov A. S. — research design, collection of material.

Solyanik N. A. — processing of material.

Gerasimov A. A. — collection of material, editing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.