

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи
ИНДЕКС УДК 617.58-005.4-089-035.2

Власенко Ольга Николаевна

**Эффективность генной терапии в лечении
неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
доцент Ю.В. Червяков**

Ярославль 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ang. – ангиогенин

FGF (fibroblast growth factor) – фибробластический фактор роста

HGF (growth factor) – фактора роста гепатоцитов

VEGF (vascular endothelial factor) – фактора роста эндотелия сосудов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОТ – аутоплазма, обогащенная тромбоцитами

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БАК – биохимический анализ крови

ВГН – верхняя граница нормы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГАБ – глубокая артерия бедра

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДБХ – дистанция безболевого ходьбы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КЖ – качество жизни

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

КМ – костный мозг

КСПАПК – кардиосинхронизированная последовательная антеградная пневмокомпрессия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛСК – линейная скорость кровотока

ЛФК – лечебная физкультура

мг – миллиграмм

МНК – моноклеартная клетка

МАРС – мультипотентные клетки предшественников взрослых

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОХС – общий холестерин
ПГ – простагландин
ПСЭК – поясничная симпатэктомия
ПХ – перемежающаяся хромота
ПЭ – предшественники эндотелиоцитов
РНК – рибонуклеиновая кислота
РОТ – реваскуляризирующая остеотрепанация
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СК – стволовые клетки
соавт. – соавторы
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССХ – сердечно-сосудистая хирургия
ст. – стадия
ТГ – триглицериды
ТКНК – транскутанное напряжения кислорода
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФА – физическая активность
ФЛГ – флюорография
ФР – фактор риска
ФТ – физические тренировки
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей
ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЦЭК – циркулирующая эндотелиальная клетка
ЭК – эндотелиальные клетки
ЭКГ – электрокардиограмма

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	2
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Актуальные вопросы хронической ишемии нижних конечностей	15
1.1.1. Распространенность патологии	15
1.1.2. Прогноз и исход заболевания	20
1.2. Современные взгляды на атеросклероз артерий нижних конечностей, как основную причину хронической ишемии	20
1.3. Принципы лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей согласно Международным и Национальным рекомендациям	21
1.4. Другие используемые консервативные методы лечения	27
1.5. Лечение хронической ишемии нижних конечностей в условиях неспециализированного хирургического стационара	30
1.6. Эффективность современных методов хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей в специализированном стационаре	31
1.7. Место терапевтического ангиогенеза в лечении хронической ишемии нижних конечностей	33
1.7.1. Применение стволовых клеток	35
1.7.2. Использование генноинженерных технологий	39
1.7.3. Исследования, посвященные изучению геннотерапевтической конструкции VEGF165	43
1.8. Качество жизни пациентов с хронической ишемией нижних конечностей	45
1.9. Резюме	46
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	48
2.1 Ультразвуковая доплерография и ультразвуковое дуплексное ангиосканирование.....	57
2.2 Линейная скорость кровотока	60
2.3 Лодыжечно-плечевой индекс	61
2.4 Тредмил-тест	62

2.5	Оценка качества жизни	63
2.6	Методика статистической обработки материала	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ В СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ		71
3.1.	Результаты лечения пациентов с II А степенью хронической ишемии нижней конечности.....	73
3.2.	Результаты лечения пациентов с II Б степенью хронической ишемии нижней конечности.....	76
3.3.	Результаты лечения пациентов с III степенью хронической ишемии нижней конечности.....	82
3.4.	Резюме	87
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ VEGF165 В СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ		90
4.1.	Результаты лечения пациентов с II А степенью хронической ишемии нижней конечности, получавших генное лечение	91
4.2.	Результаты лечения пациентов с II Б степенью хронической ишемии нижней конечности, получавших генное лечение	95
4.3.	Результаты лечения пациентов с III степенью хронической ишемии нижней конечности, получавших генное лечение	100
4.4.	Резюме	105
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТАНДАРТНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ VEGF165 В СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ.....		109
5.1.	Резюме	119
ГЛАВА 6. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАНДАРТНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ VEGF165 В СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ		121
6.1.	Пациенты с II А степенью хронической ишемией нижних конечностей	121
6.2.	Пациенты с II Б степенью хронической ишемией нижних конечностей	123
6.3.	Пациенты с III степенью хронической ишемией нижних конечностей	126
6.4.	Сравнение качества жизни пациентов первой и второй группы после проведенного лечения	129

6.5. Резюме	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
ПРИЛОЖЕНИЕ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	146

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – одно из лидирующих заболеваний XX и начала XXI века и одна из наиболее частых причин летальности населения во всем мире, составляет 31% от общей смертности [91], имеет хроническое течение и является первостепенным фактором потери трудоспособности населения развитых стран.

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) встречается у 2-3% населения земного шара, составляя более 20% от всех случаев сердечно-сосудистой патологии [91]. На 2013 год население Земли составило 7 125 млрд. человек, и в среднем около 202 миллионов человек страдает ишемией нижних конечностей [87]. За последние 10 лет, начиная с 2000-го года, заболеваемость ХИНК выросла на 25% [87].

Основной причиной ХИНК (85-90%) является атеросклероз артерий нижних конечностей. Наиболее часто этой патологией страдают люди от 60 лет и старше, и с возрастом частота встречаемости данного заболевания увеличивается [26]. По данным литературы, количество больных увеличивается до 5-7% к шестидесяти-семидесяти годам [67]. Причем, у мужской части населения патология встречается как минимум в 2 раза чаще, чем у женщин [90].

Тенденция к увеличению времени жизни людей ведет к росту населения пожилого и старческого возрастов [62], и сопровождается увеличением количества атеросклеротической патологии магистральных артерий во всей популяции [25]. Хирургическое лечение пациентам старческого возраста часто противопоказано в силу тяжелой сопутствующей патологии и высокого риска интраоперационных и послеоперационных осложнений.

При отсутствии лечения, заболевание приводит к развитию состояния, называемому критической ишемией нижней конечности (КИНК). Последовательное развитие всех стадий атеросклероза ведет к серьезным осложнениям – образованию трофических язв, длительно не поддающихся заживлению, либо гангрены. А без ампутации конечности гангрена влечет за собой летальный исход [84].

Клинически выраженное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей наблюдается у 2-3% населения [3, 30], а у 75% из них развивается критическая ишемия [3, 59]. В 30-40% случаев имеется дистальное поражение артерий, что значительно затрудняет, а, по мнению некоторых авторов, и вовсе исключает проведение реконструктивных операций [3]. По данным И.Г. Учкина, если в течение года после установления диагноза КИНК пациенту не выполнена реконструктивная сосудистая операция, то в 46% случаев выполняется ампутация

пораженной конечности, а около 40% пациентов после проведения высокой ампутации конечности умирают в течение двух последующих лет [87].

В России отмечается самый высокий показатель ампутаций при атеросклеротической патологии нижних конечностей. Он составляет около 500 ампутаций на 1 млн. трудоспособного населения. Ежегодно около 40 тысяч пациентов подвергается ампутации нижних конечностей вследствие развития КИНК [87]. Так же о низкой эффективности консервативного лечения больных с КИНК в своей статье упоминает М.Ю. Капустин с соавт., ссылаясь на данные Wolfe J.H. и Wyatt M.G. В исследовании проспективно были изучены результаты лечения более чем 6000 пациентов, где в 73% пациентов с болями покоя и ЛПИ выше 40 мм рт. ст. и у 95% пациентов с болями покоя и ЛПИ ниже 40 мм рт. ст. либо наличием язвы и гангрены, в течение первого года выполнялась высокая ампутация [28]. Летальность при ампутациях достигает по различным данным от 10 до 49% [3, 30, 59].

В России нет официальных статистических данных по заболеваемости ХИНК, но по данным ангиологов, оно присутствует у 1,5 млн. человек [87]. До 60% пациентов, которые обращаются к сосудистому хирургу, имеют уже II Б степень хронической ишемии нижних конечностей по классификации А.В. Покровского-Фонтейна [26].

Основным методом лечения хронической ишемии до сих пор остается хирургическое вмешательство. Использование современных эндоваскулярных технологий, таких как баллонная ангиопластика и стентирование, в настоящее время довольно эффективно как по клиническим критериям (значительное увеличение ДБХ), так и по инструментальным (увеличение транскутанного напряжения кислорода, лодыжечно-плечевого индекса) [76].

Согласно данным А.В. Покровского и В.Н. Гонтаренко о «Состоянии сосудистой хирургии в России на 2014 год» по сравнению с 2011 годом число реконструктивных вмешательств на бедренно-подколенно-тибиальном сегменте увеличилось на 13% и составило 13508 операций [49, 52]. Продолжает широко использоваться методика эндоваскулярного лечения. Число ангиопластики и стентирования инфраингвинального сегмента в 2014 году составило 5 131, против 3 603 в 2011 году (то есть на 1 528 операций больше) [49, 52]. Таким образом, за последние годы отмечается значительное увеличение количества эндоваскулярных операций при поражении бедренно-подколенно-берцового сегмента нижних конечностей, что связано с малой травматичностью и появлением нового инструментария (стендов, «покрытых баллонов») [52]. Но, несмотря на тенденцию к росту эндоваскулярных операций, их общее количество крайне недостаточно для спасения большого числа больных с субкритической и критической ишемией нижних конечностей. Также, в настоящее время, отсутствует достаточное количество оснащенных специализированных центров.

Количество выполняемых на сегодняшний день реконструктивно-восстановительных операций достаточно велико. По различным данным они могут быть выполнены у большей части пациентов с КИНК [85]. Но при неудовлетворительном состоянии принимающего артериального русла пятилетняя проходимость сосудистых протезов составляет всего 43% от всех выполненных реконструкций [85]. По материалам А.В. Гавриленко (2007) проходимость венозных шунтов, как самой часто выполняемой реконструкции при поражении бедренно-подколенного сегмента, по методике «in situ» и реверсированной веной в сроки до пяти лет наблюдения составляют 56,4% и 47,6% соответственно. Сохранность конечностей при этом выше: 77,3% по методике «in situ» и 67,7% при использовании реверсированной вены [11].

Что касается отдаленных результатов после эндоваскулярных операций, то по данным И.И. Затевахина с соавт. (2011), трехлетняя первичная проходимость наблюдалась у 52,9% больных после проведения эндоваскулярного лечения. У пациентов с критической ишемией отдаленные результаты первичной проходимости не превышали 40%. В трехлетних и пятилетних наблюдениях у большинства пациентов произошла реокклюзия зоны пластики [22]. Основное число рестенозов и реокклюзий (46,8%) после ангиопластики артерий бедренно-подколенного сегмента приходится на первые 6 месяцев [22]. В сроки до трех лет ампутации конечности после эндоваскулярного лечения выполнены у 20,4% в группе рентгенхирургических реконструкций [22]. По данным М.Ю. Капутина (2014), рецидив КИНК после эндоваскулярного лечения отмечен у 68,7% пациентов в течение первого года. А вероятность отсутствия рестеноза с повторным развитием КИНК после двухлетнего срока наблюдения составила только 30% [27].

С учетом вышесказанного, крайне актуален вопрос о поиске альтернативных способов лечения периферического атеросклероза артерий нижних конечностей. Генная и клеточная терапия для лечения больных с ХИНК применяется в России с начала 2000-х годов. В «Национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» от 2013 года было рекомендовано использование методик стимуляции ангиогенеза, основанных на генно-инженерных технологиях [12].

В Российской Федерации в 2008 году в ОАО «Институт стволовых клеток человека» г. Москва был разработан препарат на основе плазмиды с геном VEGF165, который содержит ген фактора роста эндотелия сосудов. В 2008-2010 годах он прошел все фазы экспериментальных и клинических исследований, доказав свою эффективность в терапии хронической ишемии в комплексе с консервативным лечением [83]. В сентябре 2011 года препарат под торговым наименованием Неоваскулген[®] внесен в Государственный реестр лекарственных средств [83].

К настоящему времени накоплен определенный клинический материал, говорящий о высокой эффективности лечения ХИНК II-III степени препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 в сроки наблюдения до трех лет [10, 12, 18, 39, 72, 78, 79].

Но в специальной литературе отсутствуют данные о результатах генного лечения ХИНК в более отдаленные сроки. Нет сравнения эффективности стандартной сосудистой терапии и её сочетания с генной терапией у этой группы больных. Не проводилась оценка изменения качества жизни пациентов после проведения геннотерапевтического лечения.

Цель исследования

Сравнить результаты стандартной консервативной терапии и комплексного лечения в сочетании с генной терапией препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 у неоперабельных больных с хронической ишемией нижних конечностей II-III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна на протяжении пяти лет.

Задачи исследования

1. Оценить результаты стандартной консервативной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени в пятилетние сроки наблюдения.
2. Определить эффективность комплексного консервативного лечения с использованием препарата стимулятора неоангиогенеза на основе гена VEGF165 у неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II-III степени на протяжении пяти лет.
3. Сравнить эффективность консервативной терапии и комплексного лечения с применением генной терапии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II-III степени в исследуемый временной период.
4. Провести сравнение влияния геннотерапевтического лечения хронической ишемии нижних конечностей и стандартной консервативной терапии на качество жизни пациентов в отдаленном периоде.

Научная новизна

1. Впервые на самом большом в Российской Федерации клиническом материале изучены отдаленные результаты геннотерапевтического лечения препаратом на основе гена VEGF165 у больных с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени в сроки до пяти лет.
2. Впервые проведено длительное пятилетнее наблюдение за пациентами и сравнение эффективности консервативного лечения и его сочетания с генной терапией.
3. Впервые определено влияние геннотерапевтического лечения на качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей в отдаленном периоде.

Научно-практическая значимость работы

1. Оценка эффективности применения препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в комплексном лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени в отдаленном периоде позволяет рекомендовать данный метод лечения для широкого применения в общехирургических и специализированных сосудистых стационарах, особенно в группе «неоперабельных» больных.
2. Высокая эффективность одного курса генной терапии больных с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени сохраняется в сроки не менее пяти лет.
3. Генное лечение позволяет улучшить качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей за счет значительного увеличения дистанции безболевого ходьбы.
4. При проведении лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей, в том числе и при сочетании с генной терапией, обязательна диспансеризация больных, постоянный мониторинг состояния здоровья, что позволяет снизить количество сердечно-сосудистых осложнений у больных с периферическим атеросклерозом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование генной индукции неоангиогенеза препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 в комплексной терапии является эффективным способом лечения и предупреждения прогрессирования хронической ишемией нижних конечностей у неоперабельных пациентов.
2. У пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени в состав комплексной терапии целесообразно включать индукцию процесса неоангиогенеза в поражённых конечностях, что позволяет добиться высоких результатов лечения, сохраняющихся в сроки не менее пяти лет.
3. Применение генной терапии наиболее целесообразно по принципу превентивного лечения на стадии перемежающейся хромоты, не дожидаясь появления трофических изменений.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Основные положения диссертации внедрены в практику работы ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ - МЦ «Здоровое долголетие» (Госпиталь ветеранов войн), ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» г. Ярославль. Результаты исследований используются для чтения лекций и проведения занятий с курсантами кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО «Ярославского государственного медицинского университета».

Апробация работы

Основные результаты работы доложены на заседании Тверского и Ярославского региональных отделений Российского общества хирургов (г. Тверь, 2014; г. Ярославль, 2014); на XIX Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (г. Москва, 2015); на XXX и XXXI Международных конференциях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (г. Сочи, 2015; г. Москва, 2015); на

ХII съезде хирургов России (г. Ростов-на-Дону, 2015); на I съезде хирургов Приволжского федерального округа (г. Нижний Новгород, 2016).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 работ в центральной печати, из них 5 полномасштабных статей в журналах из перечня ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах и состоит из следующих разделов: список сокращений, введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, клинической части с изложением и оценкой результатов собственных исследований, а также сравнению результатов лечения пациентов с комплексным лечением с применением генной терапии и стандартным консервативным лечением, оценке эффективности и безопасности применения генного лечения в отдаленном периоде до пяти лет, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы, включающего 93 отечественных и 34 зарубежных источников. Материал иллюстрирован 61 рисунком и 13 таблицами, 2 из которых в разделе приложение.

Работа выполнена на базе кафедры хирургии института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ (зав. кафедрой д.м.н. доцент И.Н. Староверов, ректор ЯГМУ д.м.н. профессор А.В. Павлов); на базе отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (зав. отделением д.м.н. доцент И.Н. Староверов, главный врач к.м.н. О.П. Белокопытов); хирургического отделения ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ – МЦ «Здоровое долголетие» (зав. отделением к.м.н. Н.И. Власенко, главный врач В.Г. Герасимов); ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» г. Ярославль (директор центра к.м.н. Т.В. Крюкова).

Выражаю искреннюю признательность и благодарность за помощь и содействие при выполнении настоящего исследования научному руководителю доктору медицинских наук доценту Юрию Валентиновичу Червякову, заведующему кафедрой хирургии ИПДО ЯГМУ доктору медицинских наук доценту Илье Николаевичу Староверову, коллективу отделения сосудистой хирургии и диагностическим службам Ярославской областной клинической больницы; а также генеральному директору Института стволовых клеток человека Артуру Александровичу Исаеву, директору по науке института Роману Вадимовичу Дееву и всему коллективу института за предоставленную возможность использования в научной работе данных, полученных в результате клинического исследования разработанного ими препарата.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальные вопросы лечения хронической ишемии нижних конечностей

1.1.1. Распространенность патологии

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), двадцатый век можно охарактеризовать как век сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Высокая распространенность и смертность населения, ухудшение качества жизни (КЖ), вызванного артериальной патологией, заставило говорить об «эпидемии» этих болезней. Социальная значимость ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), врожденные и приобретенные пороки сердца, бесспорна. По данным ВОЗ, основная причина смерти во всем мире – это патология сердечно-сосудистой системы (31% от общей смертности) [91]. Более всего от атеросклероза страдает население экономически развитых стран, где заболевание является первопричиной смерти. А в последние десятилетия наблюдается широкое распространение атеросклероза в географические зоны, в которых он раньше не встречался – в азиатские и африканские страны.

Начало атеросклеротических изменений артерий, если учитывать только развитие соединительнотканых бляшек на внутренней оболочке, оставляя в стороне липоидные пятна, относится ко второму десятиетию жизни. С возрастом по статистике атеросклероза частота этих изменений возрастает, особенно в пятом и шестом десятилетии. Выраженный атеросклероз с клиническими проявлениями встречается в возрасте старше 40 лет, судя по сводным патологоанатомическим данным статистики одиннадцати крупных европейских и американских городов, в 21,7-36,8% (то есть, в среднем в 25%) случаев от всего секционного материала. Согласно данным Mc. Hill (США) [92], интенсивное развитие атеросклероза наблюдается уже в шестнадцатилетнем возрасте. Таким образом, болезнь свойственна не только пожилому возрасту, но нередко встречается и у молодых, иногда даже в выраженной форме.

По данным статистики Института терапии, среди группы сердечно-сосудистых заболеваний на атеросклероз и гипертоническую болезнь, как причины смерти, приходится 85% для мужчин и 76% для женщин. Смертельные исходы от инфаркта миокарда в среднем составляют 5,9% всех вскрытий, начиная с 20 до 80 лет и выше; в молодом возрасте (от 20 до 39 лет) эти величины составляют 2%, в пожилом возрасте (50-59 лет) – 24,7%, в старческом (60-69

лет) – 38,4%. К тому же виден некоторый сдвиг в сторону увеличившейся частоты атеросклероза в группе молодого возраста по сравнению с более ранними статистическими данными [92].

По данным ВОЗ в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона человек в результате инсульта. Более 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. А к 2030 году, по предварительным подсчетам ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний умрет уже около 23,3 млн. человек [91].

В послевоенные годы ученые всего мира были обеспокоены проблемой сердечно-сосудистых заболеваний. В США начали знаменитый Фремингемский эксперимент, суть которого заключалась в тщательном клинико-эпидемиологическом обследовании населения небольшого города Фремингема. Это позволило к концу 50-х годов XX века установить связь между частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний и определенных факторов, названных в последствии факторами риска (ФР). В настоящее время выделяют две группы факторов риска, которые практически невозможно изменить – это пол, возраст, наследственность, и поддающиеся изменениям – модифицируемые факторы [29].

Во всех возрастных группах в статистике атеросклероза отчетливо преобладают более высокие показатели заболеваемости среди мужчин. Мужчины болеют в 3-4 раза чаще женщин. Следовательно, к атеросклерозу весьма предрасположены мужчины, и данный факт имеет немаловажное значение в этиологии заболевания. Впрочем, само по себе биологическое явление – разница в половой принадлежности – требует коррекции с точки зрения влияния среды, в том числе профессиональной деятельности, условий нервного напряжения, питания [92].

Хроническая ишемия нижних конечностей, основной причиной которой являются облитерирующие заболевания нижних конечностей (ХОЗАНК), встречаются у 2-3% населения, составляя более 20% от всех ССЗ [91]. По другим данным, до 10% населения Земли страдает этой патологией, причем с возрастом частота встречаемости данного заболевания возрастает [26]. Если перевести проценты в числа, то сразу становится очевидным весь масштаб проблемы. На 2013 год население Земли составило 7 125 млрд. человек, а диагноз хронической ишемии нижних конечностей имеют в анамнезе около 202 миллионов человек [87].

Преобладание числа асимптомных больных над симптомными было показано в ряде работ. В Роттердамском исследовании при помощи опросника ROSE был проведен анализ распространения заболеваний периферических артерий (ЗПА) и перемежающейся хромоты (ПХ) у 7715 больных старше 55 лет. О наличии ЗПА судили по показателям лодыжечно-

плечевого индекса (ЛПИ) при его значениях менее 0,90 на любой нижней конечности. Патология периферических артерий выявлена у 19,1% больных, из которых 16,9% мужчины и 20,5% женщины. В то же время о симптомах перемежающейся хромоты сообщили только 1,6% из всех опрошенных. Причем среди лиц с выявленными заболеваниями периферических артерий, сообщивших о перемежающейся хромоте, число мужчин оказалось вдвое выше, чем женщин (8,7% и 4,9% соответственно) [55, 90].

Подобные результаты получены в исследовании San Luis Valley Diabetes. В популяции мужчин и женщин Южной Калифорнии среднего возраста 68 лет в 11,7% случаев было выявлено поражение крупных сосудов, что соответствовало общепризнанной частоте ЗПА по данным лодыжечно-плечевого индекса. При этом перемежающаяся хромота наблюдалась у мужчин лишь в 2,2%, у женщин – 1,7% случаев; симптомы заболеваний периферических артерий имелись только у 20% больных с инструментально подтвержденной патологией периферических артерий [90].

По данным, опубликованным National Health and Nutritional Examination Survey, в выборке из 2174 человек в возрасте 40 лет и старше распространенность заболеваний периферических артерий (ЛПИ<0,90) колебалась от 2,5% в возрастной группе 50-59 лет и до 14,5% в возрастной группе старше 70 лет. При аутопсии взрослых людей у 15% мужчин и 5% женщин, у которых при жизни не было симптомов, имелся стеноз артерии нижней конечности, равный 50% или более [90].

Проявление перемежающейся хромоты, как основной симптом, встречается в субпопуляции среди всей группы больных с заболеваниями периферических артерий [41]. Во Фрамингемском исследовании показана высокая распространенность случаев ПХ в большой группе обследованных лиц (2 336 мужчин и 2 873 женщины в возрасте 28-62 лет) в ходе стандартизированного исследования, проводимого каждые 2 года начиная с 1948 г. Для оценки её верификации использовался опросник ROSE. Это исследование показало, что ежегодный прирост ЗПА повышается с возрастом и при наличии факторов риска. Были подтверждены данные о том, что среди мужчин перемежающаяся хромота встречается в 2 раза чаще, чем среди женщин [90].

В Эдинбургском исследовании среди 1592 лиц 55-74 лет по опроснику ВОЗ, лодыжечно-плечевому индексу и оценке реактивной гиперемии, ПХ выявлена у 4,5% из них. Распространенность ПХ увеличивается с возрастом. Среди больных в возрасте 40 лет она составляет около 3%, а в 60 лет уже 6%. Данные были получены в нескольких крупных популяционных исследованиях: в зависимости от возраста показатели варьировали от 0,9 до 7,0%. Интересен так же факт, что 10-50% больных с ПХ никогда не обращались к врачу по поводу этих симптомов [90].

До 60% пациентов, которые все же обращаются к сосудистому хирургу с жалобами на боли в мышцах голени при ходьбе, имеют уже II Б стадию заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна [26]. Это как раз те пациенты, которым чаще всего выполняются реконструктивные операции, и у которых есть большая вероятность остановить либо значительно замедлить развитие патологического процесса.

Принято полагать, что число случаев критической ишемии конечности варьирует от 50 до 100 на каждые 100 тыс. населения в европейских странах и США. Как правило, для определения этого показателя применяются различные расчетные методы, позволяющие с большей или меньшей степенью уверенности судить о распространенности этой патологии. Чаще всего отправной точкой расчетов служит число ежегодно выполняемых ампутаций конечности, полагая, что они выполняются у 25% больных [29, 41]. Однако, этот показатель сам по себе очень вариабелен, соответственно расчеты крайне неточны.

К сожалению, целенаправленных проспективных исследований эпидемиологии КИНК недостаточно. В этой связи особого внимания заслуживает работа М. Catalano. Автор применил три разных методических подхода. Во-первых, в ходе семилетнего проспективного исследования была изучена частота возникновения случаев КИНК среди 200 больных с перемежающейся хромотой и 190 пациентов контрольной группы. Согласно этим исследованиям, распространенность критической ишемии конечностей составила 45 на 100 тыс. жителей. Во-вторых, проведены расчеты на основе числа ампутаций конечности, выполненных в двух регионах Северной Италии. Показатели составили соответственно 58 и 53 случая критической ишемии конечности на 100 тыс. населения [90].

На 1 января 2015 года население РФ составило 146 млн. 270 тыс. человек. Клинически выраженное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей наблюдается у 2-3% населения [3, 30], а у 75% из них развивается критическая ишемия [3, 59]. Атеросклеротическая патология артерий нижних конечностей в нашей стране имеется примерно у 3 млн. человек [54, 69]. В 30-40% случаев у этих больных диагностируется дистальное поражение артерий, что значительно затрудняет, а, по мнению некоторых авторов, и вовсе исключает проведение реконструктивных операций [3].

В ходе проспективного исследования изучено число госпитализаций пациентов с диагнозом «критическая ишемия конечности» во все стационары одного из регионов Северной Италии в течение трех месяцев. Аналогичных исследований ранее не проводилось, и его результаты стали наиболее значимыми. Число случаев критической ишемии конечности составило 65 на каждые 100 тыс. населения. На данный момент, это наиболее объективные показатели, но в зависимости от страны и региона, они могут существенно меняться [90]. В пересчете на население РФ количество больных с КИНК достигает 90 тысяч человек.

Распространенность критической ишемии конечности в той или иной популяции зависит также от ряда факторов. Одним из наиболее значимых критериев является демографический состав населения исследуемой территории. Так, по данным Общества сосудистых хирургов Великобритании и Ирландии, среди больных, ежегодно госпитализируемых в стационары по поводу хронической ишемии конечности, лица в возрасте 70 лет и старше составляют 63%; в Новокузнецке (Россия) в 2001 году этот показатель составил лишь 24,4%. Вместе с тем в 1993 году в Великобритании число жителей старше 70 лет составило 11,0%, в России (в 1995 г.) – 6,7%. Показателен следующий пример. В период с 1999 по 2008 год доля лиц в возрасте старше 70 лет населения города Новокузнецка возросла с 4,7% до 8,1%. При этом, общее число лиц, которым была выполнена большая ампутация по поводу артериальной патологии, увеличилось с 86 человек в 1999 году до 122 в 2008 году за счет пациентов в возрасте старше 70 лет [90]. Количество больных с ХИНК увеличивается с возрастом и составляет 5-7% на шестидесятом-семидесятом году жизни [67].

С каждым годом людей пожилого и старческого возрастов становится больше и, по данным демографов, эта тенденция сохраняется [62]. Увеличение в общей популяции людей пожилого возраста закономерно сопровождается увеличением заболеваемости патологии, неизбежно сопутствующей процессу старения, в частности, атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, отличающимся особенно тяжелым течением [25]. И, зачастую, хирургическое лечение подобной категории больных не решает всех задач [13, 70].

Учитывая, что наиболее часто атеросклеротической патологией страдают пациенты в возрасте старше 60 лет, то с учетом сопутствующих заболеваний требуется особый подход при выборе тактики лечения. По данным авторов Н.Б. Исламова, А.В. Веснина (2008) и результатам их исследования ранних и поздних осложнений артериальных реконструкций у геронтологических больных, в раннем послеоперационном периоде, длительностью до тридцати суток, осложнения встречаются у 32,7% больных. Из них осложнения местного характера составляют 27,9%, системные – 6%. Подавляющее большинство последних обусловлено генерализованным атеросклерозом и его осложненными формами, а наибольшее их число – после выполнения одномоментных многоэтажных реконструкций. Следовательно, к оперативным вмешательствам на сосудах у пациентов старше семидесяти лет следует подходить строго индивидуально с преимущественным использованием малоинвазивных методик [25].

По данным А.В. Покровского и В.Н. Гонтаренко (2015) в отделениях сердечно-сосудистой хирургии число операций при хронической ишемии нижних конечностей в 2014 году снизилось на 5% по отношению к 2012 году и составило 13260 операций (против 14100 в 2012 году). Количество ангиопластики и стентирования бедренных артерий в 2014 году

составило 2398 случаев, подколенных – 921, берцовых – 1812, что значительно выше, чем в 2012 (807, 296 и 755 операций соответственно) [50, 51]. Но общее количество хирургических вмешательств на артериях нижних конечностей остается достаточно низким: за год все специализированные отделения страны выполняют менее 20 тысяч операций.

В результате, главный вывод – это четко прослеживаемое несоответствие количества больных с ХИНК и КИНК и количества выполненных восстановительных хирургических вмешательств на артериях.

1.1.2. Прогноз и исход заболевания

При отсутствии должного лечения ХИНК, заболевание приводит к развитию состояния, называемому критической ишемией конечности, обусловленному значительно меньшим притоком крови в результате полного закрытия артерии. Последовательное развитие всех стадий атеросклероза без лечения приводит к серьезным осложнениям – образованию трофических язв, длительно не поддающихся заживлению, либо гангрены. Без ампутации конечности гангрена влечет за собой летальный исход [84, 85, 105, 108].

1.2. Современные взгляды на атеросклероз артерий нижних конечностей, как основную причину хронической ишемии

В современных концепциях развития атеросклероза, можно выделить несколько основных положений. Безусловно, атеросклероз – это многофакторное заболевание и связывать его развитие с каким-либо одним фактором нельзя. Этиология обусловлена тесным взаимодействием генетических и внешних факторов, из которых не один не является основной причиной заболевания.

Достаточно давно выявлена тесная связь атеросклеротического поражения артерий с образом жизни и выработанными привычками, основными из которых являются: пищевой рацион с повышенным содержанием насыщенных жиров, холестерина, калорий, поваренной соли; курение, злоупотребление алкоголем; низкая физическая активность. Сочетание этих моментов жизнедеятельности приводит к биохимическим и физиологическим изменениям, называемыми «факторами риска», которые, в последствие, и приводят к атеросклерозу [105].

Третьим положением является то, что в развитии атеросклеротической патологии взаимодействуют две морфофункциональные системы, составляющие ключевые звенья атерогенеза – сосудистая стенка и кровь. Среди плазменных факторов особая роль придается атерогенным липопротеинам, а среди форменных элементов крови – тромбоцитам [29].

1.3. Принципы лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей согласно Международным и Национальным рекомендациям

Лечение больных атеросклерозом магистральных артерий представляет собой чрезвычайно трудную задачу. По литературным данным, предложено более 600 методов лечения атеросклероза периферических артерий. Ученые всего мира пришли к выводу, что ни один из методов лечения, претендующий на патогенетичность, не может быть универсальным, так как нельзя сейчас объяснить сущность данного заболевания каким-нибудь одним фактором [59].

После постановки диагноза ХИНК пациент должен полностью переосмыслить свой образ жизни и, в случае необходимости, изменить его. Согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (ЗАНК) (2013), лечение должно быть пожизненным и включать модификацию или полное устранение факторов развития атеросклеротического поражения с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [55]. К ним относятся курение, сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия, а также поддержание ежедневной физической активности и соблюдение неатерогенной диеты. Эти принципы имеют отношение к построению программ лечения при всех стадиях заболевания, включая асимптомную [57].

К основным принципам консервативного лечения ХИНК относится: липидснижающая терапия, антигипертензивная терапия, отказ от курения как главного фактора риска, прием антиагрегантов, лечебная физкультура и реабилитация при наличии перемежающейся хромоты, а также фармакотерапия ПХ (цилостазол, пентоксифиллин, сулодексид) [112], генноотерапевтические препараты. При переходе заболевания в стадию хронической критической ишемии, к лечению добавляются простагландины (простагландин E1 и простагландин I2).

Большое значение в формировании атеросклероза в последнее время отводится процессу активации тромбоцитов, возникающих в результате поражения артериальной стенки и эндотелиальной дисфункции [48, 89]. С одной стороны, высвобождаемые из тромбоцитов

факторы роста, стимулируют пролиферацию субэндотелиальных фибробластов и гладкомышечных клеток артериальной стенки, тем самым стимулируя, рост атеросклеротической бляшки [89]. С другой, при разрыве сформированной атеросклеротической бляшки, возникает активация тромбоцитов, которые не могут рассматриваться в качестве физиологического ответа направленного на восстановление целостности интимы, так как запускается неконтролируемый процесс формирования тромба внутри сосуда с его окклюзией а, в последствие, острой ишемией органа [74]. После прикрепления тромбоцитов к поверхности поврежденного эндотелия происходит процесс агрегации тромбоцитов. Для предотвращения этого процесса используется три класса антиагрегантных соединений. М.Р. Кузнецов с соавт. (2014) [35] произвел сравнительную оценку антиагрегантной эффективности ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, как представителей разных классов препаратов антиагрегантной активности (ингибиторов циклооксигеназы и тиапиридинов соответственно). С помощью современных приборов еще до начала лечения определялась чувствительность пациентов к тому или иному антиагреганту, и после лечения сравнивались результаты. Исследование показало, что имеется индивидуальная чувствительность к тому или иному антиагреганту. В связи с этим, необходим индивидуальный подход к терапии атеросклероза нижних конечностей: для одних пациентов предпочтение следует отдавать клопидогрелу, для других – ацетилсалициловой кислоте. В ряде случаев оправдано комбинированное лечение, а некоторым больным, имеющим низкую чувствительность и к ацетилсалициловой кислоте и к клопидогрелу, необходим подбор других препаратов, воздействующих на другие рецепторы тромбоцитов. А в случаях, когда антиагрегантную активность пациента определить не представляется возможным, предпочтительно применение медикаментозных средств, направленных как на блокаду АДФ-рецепторов (клопидогрел, тиклопидин), так и на блокаду рецепторов арахидоновой кислоты (ацетилсалициловая кислота) [35].

Первым крупным плацебо-контролируемым исследованием, ставшим революционным в кардиологической практике, было исследование 4S, показавшее, что снижение риска общей смертности и риска коронарной смерти сопряжено со снижением уровня липопротеидов низкой плотности плазмы крови [2, 99, 46]. Кроме того, в ряде исследований отмечено влияние статинов на риск ишемического инсульта и течение окклюзионно-стенотического поражения периферических артерий [53]. Длительная терапия статинами является необходимой и эффективной как для больных с клиническими проявлениями атеросклероза, так и для лиц, имеющих лишь факторы риска его развития (гиперхолестеринэмию) [46]. Рост доказательной базы эффективности статинов определил их широкое применение в клинической практике у пациентов с сосудистой патологией [2, 53].

В многочисленных исследованиях доказано, что статины значительно снижают уровни общего холестерина (ОХС) крови и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), что ведет к уменьшению риска заболеваемости атеросклерозом и частоты сердечно-сосудистых осложнений [2, 33, 46, 53]. Следовательно, статины являются препаратами выбора в коррекции гиперхолестеринемии. При подборе оптимальной дозы препарата, нужно учитывать факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, такие как возраст, курение в анамнезе, артериальную гипертонию, наличие сахарного диабета, отягощенную наследственность по ИБС, абдоминальное ожирение, наличие в анамнезе хронического заболевания почек. Риск оценивается и рассчитывается по шкале SCORE. Также следует учитывать уровень ОХС, ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ) крови [33]. Пациенты с атеросклерозом периферических артерий относятся к группе высокого риска и им должна проводиться адекватная гиполипидемическая терапия (препараты выбора – статины) (класс доказательности IA) [2, 33].

Для борьбы с симптомом перемежающейся хромоты используются различные вазоактивные препараты [112]. В Европе, согласно Рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи, по результатам экспертизы медицинской технологии от 2011 года (Лондон, Великобритания), используется цилостазол и нафтидрофурила оксалат, имеющие регистрационные разрешения как симптоматические средства облегчения болей при перемежающейся хромоте [112].

Цилостазол представляет собой пероральную форму ингибитора фосфодиэстеразы III. Он является артериальным вазодилатором прямого действия, который, кроме того, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Препарат зарегистрирован в Великобритании как средство «для увеличения максимальной дистанции безболезненной ходьбы у тех пациентов с перемежающейся хромотой, у которых отсутствуют боли в состоянии покоя и нет признаков некроза периферических тканей» [93, 112].

Нафтидрофурила оксалат – пероральное средство, расширяющее периферические сосуды и избирательно блокирующее рецепторы серотонина (5-гидрокситриптамина 2, или 5-НТ2), расположенные в сосудах и на тромбоцитах. Он показан для лечения «периферических сосудистых нарушений: перемежающейся хромоты, ночных судорог, болей покоя, начинающейся гангрены, трофических язв, синдрома Рейно, диабетической артериопатии и акроцианоза» [93, 112].

Пентоксифиллин – это пероральный сосудорасширяющий препарат периферического действия, представляющий собой производное метилксантина. Пентоксифиллин зарегистрирован в Великобритании как средство для «лечения заболеваний периферических сосудов, включая перемежающуюся хромоту и боли покоя» [93]. В нашей стране он является

основным препаратом для лечения артериальной патологии согласно Национальными рекомендациями по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (пересмотр от 2010 года) [57, 112].

Специальная экспертная группа сделала систематический обзор данных препаратов с целью определить эффективность от лечения в рамках зарегистрированных показаний у пациентов с перемежающейся хромотой, проанализировав результаты 26 рандомизированных контролируемых исследований, включая плацебо-контролируемые.

Единственное прямое сравнительное исследование было посвящено цилостазолу и пентоксифиллину. Так же были проанализированы результаты одиннадцати рандомизированных исследований с применением цилостазола (200 мг) по сравнению с плацебо. Кроме того, было проведено еще три рандомизированных контролируемых исследования цилостазола (200 мг) в сравнении с пентоксифиллином (1200 мг) и одно рандомизированное контролируемое исследование с применением цилостазола по 200 мг (с проведением физкультурных занятий под наблюдением инструктора и без них) в сравнении с обычными лечебными мероприятиями (с проведением физкультурных занятий под наблюдением инструктора и без них). Продолжительность лечения составила от 12 до 24 дней. Результат оценивали по максимально пройденному расстоянию до появления боли, характерной для перемежающейся хромоты. Количество участников составляло в разных исследованиях от 81 до 1435 человек [93].

Из одиннадцати исследований по сравнению цилостазола с плацебо, в десяти регистрировалась дистанция безболевого ходьбы. Из этих десяти исследований в семи было установлено, что цилостазол, в сравнении с плацебо, статистически значимо увеличивал максимальное пройденное расстояние. В двух исследованиях оно регистрировалось в процентах; в одном из них было зарегистрировано среднее увеличение этого показателя на 161,7% в группе, получавшей цилостазол, и на 79% с применением плацебо. В другом исследовании отмечено увеличение максимального пройденного расстояния на 30,5% в группе, получавшей цилостазол, и уменьшение этого расстояния на 9,3% в группе, получавшей плацебо. В остальных исследованиях результаты сравнивали в метрах: у группы пациентов, получавших цилостазол по сравнению с плацебо: 76,2 метра против 21,1 метра, 107 метров против 65 метров, 129,1 метра против 26,8 метра, 96,4 метра против 31,4 метра и 72,7 метра против 25,8 метра. Из трёх исследований, в которых цилостазол сравнивали с пентоксифиллином, только в одном было установлено статистически значимое увеличение максимального пройденного расстояния при использовании цилостазола (среднее максимальное пройденное расстояние увеличилось на 107 метров при использовании цилостазола в сравнении с 64 метрами при использовании пентоксифиллина, $p=0,0002$). А в еще

двух других исследованиях статистически значимого различия в увеличении дистанции безболевой ходьбы не было [93].

Также были проанализированы результаты девяти контролируемых исследований с применением пентоксифиллина (1200 мг в сутки) в сравнении с плацебо. Продолжительность терапии составляла от 8 до 52 недель. Количество испытуемых от 24 до 524. В двух из восьми исследований в группе, принимавшей пентоксифиллин, было отмечено статистически значимое увеличение максимального пройденного расстояния по сравнению с группой, принимавшей плацебо (в одном максимально пройденное без боли расстояние увеличилось на 13,9% против 3,3% в группе с плацебо, в другом на 136 м против 6 м с плацебо соответственно) [93].

Экспертная группа также предприняла сетевой мета-анализ данных о ДБХ, сравнивая все варианты лечения, который показал, что наибольшее увеличение в сравнении с плацебо было при применении нафтидрофурила оксалата (60,3%), далее по эффективности находится цилостазол (24,6%), на последнем месте – пентоксифиллин (10,6%) [93]. Но с учетом того, что в нашей стране два первые по эффективности препарата не зарегистрированы, то выбор лекарственного средства при лечении пациентов с преимущественно неоперабельными поражениями артериального русла не так велик.

У больных с хронической критической ишемией на фоне дистального поражения артерий нижних конечностей чаще всего выполняется первичная ампутация [3]. Учитывая, что летальность при ампутациях составляет от 10 до 49%, а 40% пациентов после ампутации конечности умирают в течение двух последующих лет, вопрос о лечении подобных поражений сосудистого русла остается открытым [3, 30, 59]. Среди оперативных вмешательств при дистальном поражении артерий нижних конечностей выполняются различные виды непрямых реваскуляризаций, такие как профундопластика, поясничная симпатэктомия (ПСЭК), реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ) большеберцовой кости, артериализация венозного кровотока и другие [3], однако они направлены на развитие коллатерального кровотока и не восстанавливают магистральный кровоток. В то же время, прямая реваскуляризация конечности путем обычных шунтирующих операций, учитывая высокое периферическое сопротивление, опасна развитием послеоперационного тромбоза шунта [3, 30].

В литературе можно встретить достаточное количество исследований, направленных на изучение влияния препаратов группы простагландинов (ПГ), применяемых у пациентов с критической ишемией конечностей и с высоким риском ампутации. Простагландины являются группой эндогенных жироподобных физиологически активных веществ (эйкозаноидов), которые регулируют биохимические реакции в организме посредством универсального кондуктора внутриклеточных сигналов – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [77].

Простагландин I₂ является одним из самых активных эндогенных вазодилататоров и ингибиторов агрегации тромбоцитов.

В 1987 году впервые был успешно синтезирован илопрост – первый стабильный аналог эндогенного простагландина, имеющий практически такое же биологическое действие, что и натуральный ПГ I₂ [77]. Приведены данные собранные из нескольких мировых исследований лечения 705 пациентов с критической ишемией нижних конечностей как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него. На основании этой большой выборки пациентов были доказаны эффективность препарата в уменьшении размера язв [77, 94, 96, 102], исчезновении болевого синдрома [94, 96, 102] и большее процентное соотношение сохранности нижних конечностей, тогда как у других лекарственных средств подобных свойств не наблюдалось. Единственным отрицательным моментом в данном исследовании являлось то, что длительность наблюдения составила всего от двух до шести месяцев.

Периферический атеросклероз сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке, причем не только у больных с симптомами перемежающейся хромоты, но и при бессимптомном течении. Физические нагрузки для лечения перемежающейся хромоты используются с XIX века, первая статья на эту тему была опубликована еще в 1898 году. В настоящее время для лечения больных с перемежающейся хромотой рекомендованы физические тренировки (ФТ) [15]. Мета-анализ, опубликованный в Кокрановской базе данных показал, что после курса таких тренировок ДБХ увеличивается в среднем на 150%. Благоприятное влияние курса ФТ у больных периферическим атеросклерозом на ДБХ и качество жизни по данным ряда авторов, может сохраняться и при последующем наблюдении в течение трех лет. Также авторы отмечают благоприятные сдвиги и в метаболизме периферических тканей, повышение степени деоксигенации крови в мышцах голени при нагрузках как за счет лучшей экстракции кислорода тканями, так и вследствие повышения капилляризации тканей. Возрастание плотности капилляров в мышечной ткани коррелировало с улучшением времени безболевой ходьбы. После физических нагрузок также отмечено повышение в мышечной ткани уровня матричной РНК сосудистого фактора роста (VEGF). Таким образом, можно сделать вывод, что физическая активность пациентов с ХИНК является неотъемлемой частью терапии. Согласно рекомендациям, актуальным на сегодняшний день, программа ФТ должна состоять из контролируемых тренировок длительностью 35-40 минут 3 раза в неделю в течение минимум 12 недель [68].

Лечебная физкультура является эффективной формой лечения симптомов хромоты у всех пациентов с ПХ. Ежедневные прогулки по программе лечебной физкультуры (ЛФК) приводят к увеличению скорости, расстояния и продолжительности ходьбы, что сопровождается уменьшением симптомов при каждом уровне нагрузки и протяженности

дистанции. Наблюдается кумулятивный благоприятный эффект, который становится очевидным спустя 4–8 недель и продолжает усиливаться через 12 и более недель. Сегодня недостаточно доказательств, способных объяснить такой благоприятный эффект формированием новых коллатералей, как это считалось ранее, напротив, – снижение степени хронической ишемии, скорее всего, связано с изменениями метаболизма скелетных мышц, мышечной гипертрофией, улучшением функции эндотелия или изменением походки [57].

Р.В. Кицбашвили (2015) отмечает, что у пациентов с низкой физической активностью достоверно чаще регистрируется критическая ишемия нижних конечностей, а также повышенная масса тела и уровень среднего артериального давления. Правда, и у исследуемых с высокой физической активностью часто встречалась артериальная гипертензия, но это скорее относится к возрасту пациентов. Несмотря на это, с учетом полученных результатов, автор делает вывод о необходимости изменения образа жизни у категории больных, имеющих низкую физическую активность [43].

Существующие рекомендации однозначно высказываются за необходимость тренировок у больных с признаками перемежающейся хромоты (класс I, уровень доказательности A), однако имеется существенный разрыв между эффективностью тренировок и готовностью больных участвовать в них. Среди факторов, ограничивающих активность пациентов имеют место как объективные, так и субъективные. К ним можно отнести значительные временные затраты, отсутствие необходимой инфраструктуры и прочие. Также малоэффективны рекомендации самостоятельных тренировок в амбулаторных условиях, так как многие пациенты опасаются нагрузок из-за быстрого появления болевого синдрома, либо выполняют рекомендации не в полной мере. Учитывая вышесказанное, в настоящее время стоит задача поиска новых тренировочных методик, лишенных недостатков, как, например, низкие тренировочные нагрузки, не вызывающие болей в нижних конечностях, тренировка других групп мышц, тренировки с подобранной скоростью ходьбы, не вызывающие болевых ощущений, с локальной тренировкой отдельных групп мышц с помощью специальных устройств либо электростимуляции [68].

1.4. Другие используемые консервативные методы лечения

В литературе встречаются упоминания о нетрадиционных способах лечения хронической ишемии с неплохими результатами, однако, все они не имеют стойкого и длительного эффекта. Например, А.Г. Драгунов с соавторами (2006) применяли при лечении

ишемии нижних конечностей внутритканевое введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами по разработанному авторами методу, запатентованному в РФ. Использование данного препарата крови обосновано тем, что тромбоциты являются носителями тромбоцитарных факторов роста, многие из которых обладают выраженным ангиогенным действием [9, 66]. Каких-либо осложнений при проведении лечения не было, некоторым пациентам было проведено вмешательство дважды, двоим – трижды. У всех пациентов изначально была II Б стадия заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. Ни в одном случае не было зафиксировано ухудшения состояния конечности, либо ее потери. При сроке наблюдения до пяти лет в 84,2% случаев отмечалось увеличение ДБХ более чем в 2 раза, причем лучшие результаты были отмечены у больных с субкомпенсированной ишемией нижних конечностей и при наличии магистрального кровотока по глубокой артерии бедра. А при критической ишемии конечности после проведения стимуляции неоангиогенеза в тканях явления недостаточности кровообращения в стопе сохранялись [19].

Продолжается обсуждение применения дискретного плазмафереза в составе комплексной консервативной терапии ХИНК. Метод позволяет улучшать реологические свойства крови, корректировать гиперкоагуляцию, подавлять гиперпродукцию цитокинов и свободных радикалов, корригировать факторы хронического воспаления, способствовать нормализации липидного обмена и стимуляции развития коллатералей [61]. Дискретный плазмаферез широко применяется для лечения больных с распространёнными формами атеросклероза. Он основан на замене плазмы больного препаратами крови или кровезаменителями [14]. Во всех случаях использования плазмафереза в составе стандартной консервативной терапии отмечено его положительное влияние на клиническую картину заболевания с увеличением ДБХ. Отрицательный момент состоит в недолговечности данного результата, так как дискретный плазмаферез должен применяться у пациентов с ХИНК при каждой их госпитализации в стационар для прохождения курса консервативной сосудистой терапии.

Гравитационная терапия – это физиотерапевтическая процедура, заключающаяся в воздействии на организм человека управляемым центробежным ускорением, создаваемой короткорadiusной центрифугой [14, 37]. Однако до сих пор не изучено влияние сочетанного воздействия плазмафереза и гравитационной терапии [37]. По данным И.В. Макарова с соавторами (2014), полученным от лечения 186 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со II стадией [37, 47], разделенных на три группы, имеются следующие результаты. В первой группе пациенты получали стандартную консервативную терапию с гравитационной терапией, во второй группе – стандартное консервативное лечение с плазмаферезом, и в третьей – стандартное консервативное лечение и гравитационную терапию

с плазмаферезом. Наиболее значимые изменения ЛПИ были в первой и третьей группах, ДБХ в первой группе увеличилась в 2,6 раза, во второй изменилась незначительно, в третьей выросла в 3 раза. В 15% наблюдений в третьей группе, строго соблюдавших все рекомендации по исключению факторов риска, перешли в бессимптомную стадию (ЛПИ выше 0,85). Согласно полученным данным, использование дискретного лечебного плазмафереза в сочетании с гравитационной терапией у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей оказывает выраженное положительное влияние на течение заболевания, что позволяет комплексно воздействовать на разные звенья патогенеза [37]. Но длительность положительного эффекта остается небольшой, так как этот метод относится к дополнительным методам лечения, применяемым совместно со стандартной терапией и должен повторяться при каждой госпитализации, то есть, согласно национальным рекомендациям по лечению ХИНК, дважды в год.

А.М. Сударев (2013) рассматривает применение для лечения ХИНК кардиосинхронизированной последовательной антеградной пневмокомпрессии (КСПАПК), использующейся для создания первичного гемодинамического эффекта. Методика состоит в создании синхронизированной с фазами сердечного цикла антеградной волны – периферической пульсовой волны давления крови, распространяющейся по конечности от проксимальной области к дистальной. Она способствует усилению скорости кровотока в дистальные области, повышению гидростатического давления и напряжению сдвига в сосудах в участках ниже зон воздействия, увеличению перфузии тканей. Основная мишень – артериолы и капилляры. По результатам проведенного лечения можно сказать, что у всех пациентов зафиксировано увеличение ЛПИ на 0,1, прирост толерантности к физической нагрузке, увеличение ДБХ от 22% до 100% уже после двух процедур, повышение температуры пальцев стопы вследствие увеличения циркуляции кровотока [67]. О длительности эффекта после проведенного лечения автор не сообщает.

Е.В. Дрожжин, О.Н. Сидоркина (2012) обобщили опыт лечения 77 больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей III и IV стадий заболевания. Пациентам было проведено комплексное лечение, включающее воздействие поляризованного полихроматического света и озонотерапию. По мнению авторов, данные методики общедоступны, безопасны, способствуют улучшению микроциркуляции и обладают гипокоагуляционным эффектом. Эффективность комплексного лечения в основной группе подтверждалась лабораторными анализами и инструментальными исследованиями. ДБХ при III стадии заболевания увеличилась на 25,7%, а в группе контроля лишь на 20,9%, купированы ночные боли в ногах, зябкость, чувство онемения и жжения в нижних конечностях. Из полученных данных можно сделать выводы, что при применении озонотерапии и светотерапии,

а именно поляризованного полихроматического света в комплексной терапии ХИНК, наблюдаются стабильные изменения показателей гемостаза в сторону гипокоагуляции, улучшение микроциркуляции, увеличение ДБХ и улучшение клинической картины заболевания [20].

К большому сожалению, методики, описанные выше, применены на небольших группах больных, не стандартизованы и обладают небольшой доказательной базой. Самое главное, авторы не приводят отдаленных результатов лечения. Все выше сказанное не позволяет рекомендовать их для широкого применения.

1.5. Лечение хронической ишемии нижних конечностей в условиях неспециализированного хирургического стационара

В настоящее время в России большая часть больных с субкомпенсированной и декомпенсированной ишемией нижних конечностей проходит курсы лечения в условиях общехирургических стационаров городских и районных больниц. Объем оперативных вмешательств ограничен способами не прямой реваскуляризации. Наиболее часто используются поясничная симпатэктомия (ПСЭК) и реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ) большеберцовой кости, которые не требуют специальной подготовки хирурга.

Данные об эффективности этих методов хирургического лечения в зависимости от степени ХИНК подробно изложены в статье Ю.В. Червякова с соавт. (2015). Авторами была проведена сравнительная оценка результатов лечения ХИНК с применением ПСЭК и РОТ в сроки до трех лет. Обобщены результаты лечения 81 пациента с хронической ишемией II Б и III степени. Все пациенты во время и после лечения проходили курс консервативной сосудистой терапии согласно рекомендациям TASC II (Трансатлантический консенсус, 2007 г.). По материалам публикации, эффективность ПСЭК при лечении ХИНК II Б степени сохраняется на протяжении двух лет. Положительный результат был получен у 62% больных. Небольшой прирост ДБХ после ПСЭК сохранялся на протяжении первого года наблюдения, к концу третьего года ДБХ вернулась к исходным значениям. Использование РОТ большеберцовой кости при той же степени ишемии позволило добиться положительного результата в течение трехлетнего периода у 83% больных. Прирост ДБХ при РОТ в первый год был статистически значимый, во второй год отмечено незначительное снижение показателя, в третий год

наблюдения ДБХ также практически вернулась к исходной. Ампутиаций конечностей в отдаленном периоде во всех группах зарегистрировано не было [79].

По данным авторов, при III степени ХИНК эффективность методики РОТ, учитывая рецидивы критической ишемии и выполненные ампутации, за весь период наблюдения составила только 46%, эффективность использования ПСЭК еще меньше – 33%. В итоге, авторы считают целесообразным применять эти методы «непрямой» реваскуляризации у больных только при субкомпенсированной ишемии в условиях общехирургических стационаров [79].

1.6. Эффективность современных методов хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей в специализированном стационаре

В настоящее время основная роль в лечении окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей принадлежит хирургическим реконструктивным операциям. Лечебные эффекты современных оперативных методик во многом определяется состоянием дистального артериального русла нижних конечностей. Результаты сосудистых реконструкций, выполненные у пациентов с плохим состоянием дистального артериального русла и, тем более, в случаях с преимущественно дистальными формами поражения, до сих пор остаются неудовлетворительными [81, 119, 122].

Основной целью специализированного хирургического лечения является реваскуляризация тканей. Она может быть достигнута путем формирования шунта «в обход» места окклюзии сосуда, прямой открытой или полузакрытой эндартерэктомией из артерии, либо эндоваскулярной ангиопластикой. Анализ данных, полученных после шунтирующих операций, эндартерэктомии чрескожной транслюминальной ангиопластики, не выявил значимых различий в летальности между этими методами хирургического лечения [64].

Отдаленные результаты хирургических вмешательств на инфраингвинальном артериальном сегменте следующие. При КИНК через один год после бедренно-подколенного аутовенозного шунтирования сохраняется проходимость 75% шунтов, при использовании синтетического протеза – 65%. После бедренно-тибиального шунтирования аутологичной веной сохраняется проходимость зоны реконструкции в 70% наблюдений, и только в 40% при применении аллопротезов. Через три года проходимыми остаются 60-70% бедренно-бедренных шунтов, 75% бедренно-берцовых в случае применения аутовены и только 40% при применении искусственного протеза [24, 57, 64, 85]. По данным А.В. Покровского (2007), в сроки до пяти

лет наблюдения проходимость сохраняется в 65% бедренно-подколенных шунтов, причем, важную роль в этом играет состояние дистального артериального русла. При наличии адекватных путей оттока проходимость сосудистых протезов бедренно-подколенного сегмента повышается до 87% через пять лет [60]. По данным Darling R.C. III с соавт., при реконструкции бедренно-берцового сегмента по методике «in situ», проходимость аутовены в сроки до пяти лет составляет 81% [60]. По другим данным (2012), также имеется неплохой результат по пятилетней проходимости шунта при применении аутовены – она составляет 50-79% [75].

По двухлетнему анализу результатов ангиопластики, проходимость бедренных и подколенных артерий составляет 50% [64]. После стентирования вероятность реокклюзии зоны реконструкции составляет чуть менее 50% за трехлетний период [22], причем происходит это в половине случаев за первые шесть месяцев после вмешательства [22]. В течение первого года рецидив КИНК наблюдался в 69% случаев, а через два года после ангиопластики уже в 70% [27].

У больных с критической ишемией нижних конечностей страдает микроциркуляторное русло, и даже после удачной реконструкции оно длительно не восстанавливается. Консервативная терапия, проводимая в дальнейшем, бывает малоэффективна. И даже при таких, на первый взгляд, хороших результатах хирургических вмешательств 15-20% пациентов в ближайшем послеоперационном периоде – кандидаты на ампутацию [64].

Однолетняя выживаемость больных, перенесших ампутацию на уровне голени, составляет около 30%. Смертность остаётся главной проблемой в этой группе пациентов, 30-40% из них живут менее пяти лет, а при КИНК, сочетающейся с язвами или гангреной, процент летальности еще выше [64]. По данным TASC II, среди пациентов с КИНК от 10 до 30% живут не более шести месяцев, а 25-30% может потребоваться высокая ампутация [64]. Прогноз после ампутации также неутешительный. Ранняя послеоперационная летальность составляет около 5-10% после ампутации на уровне голени, и 15-20% после ампутации на уровне бедра. Из пациентов, перенесших операцию, около 30-40% умирают в ближайшие два года. Повторная ампутация требуется трети от всех ранее ампутированных больных. Полная реабилитация может быть достигнута менее чем у половины из пациентов [64].

Часто у пациента, потерявшего конечность, состояние кровотока в ней прогрессивно ухудшается, что приводит к необходимости проводить повторные, «восходящие» ампутации или ампутации контралатеральной конечности. Результатом таких вмешательств является тяжелая инвалидизация пациентов, сопровождающаяся потребностью в постоянной посторонней помощи [1, 122].

Согласно данным отчетов отделений сердечно-сосудистой хирургии, в РФ за 2014 год по сравнению с 2012 годом количество высоких ампутаций снизилось (первичных ампутаций

выполнено 923 (в 2012 г. – 1182), вторичных – 642 (в 2012 г. – 734) [50, 52]. Вероятно, это связано с более широким использованием эндоваскулярных технологий. При этом следует помнить, что основное количество ампутаций выполняется в общехирургических отделениях, поэтому истинное число таких операций в стране в десятки раз больше.

К настоящему моменту в плане улучшения результатов лечения данной категории больных, возможности существующих хирургических методов лечения практически исчерпаны, что определяет поиск новых подходов к решению данной проблемы.

1.7. Место терапевтического ангиогенеза в лечении хронической ишемии нижних конечностей

У пациентов с ХИНК, при отсутствии ишемических симптомов, коллатеральная сеть в нижних конечностях достаточно развита [100, 123]. При недостаточности развития коллатералей и плохого состояния принимающего русла, возникает критическая ишемия. У больных, адаптивный механизм которых должным образом не работает, в результате возникает периферическая ишемия и угроза потери конечности [48, 127]. Для лечения хронической ишемии нижних конечностей, так же как и ишемической болезни сердца, с начала XXI века активно обсуждается возможность использования методик стимуляции ангиогенеза, основанной на генно-инженерных технологиях [7, 12, 44, 101, 109, 123, 126].

Ангиогенез и ангиогенез являются естественными реакциями организма на ишемию, призванными восстановить кровоснабжение ткани за счет образования новых сосудов и ремоделирования существующих артериолярных соединений. При этом происходит активация синтеза ангиогенных факторов роста в очаге ишемии и мобилизация эндотелиальных клеток-предшественниц из костного мозга с последующей миграцией в область неоваскуляризации (васкулогенез) [5, 36, 44, 119]. Стимуляция этого процесса с помощью генной терапии получает все большее распространение как потенциальный метод лечения ХИНК и других заболеваний ишемической природы. Для индукции ангиогенеза в ишемизированных тканях используют плазмиды и вирусные конструкции, несущие к ДНК ангиогенные факторы роста – основной фактор роста фибробластов (bFGF) [113], фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [44, 111], фактор роста гепатоцитов (HGF) [114, 117] и ряда других. Безопасность плазмидных векторов, показанная во многих работах, позволила достаточно быстро перейти к клиническим испытаниям [44, 103]. При этом оказалось, что существенной проблемой является низкая эффективность трансфекции скелетной мускулатуры *in vivo* (не более 1-2%) [36]. Для решения

данной проблемы предлагается использование различных способов повышения эффективности трансфекции (электропорация, ультразвуковое, магнитное воздействие), а также создание новых векторов, обладающих повышенной экспрессией в ткани, что позволит создать в ней терапевтические концентрации фактора роста [36].

Ангиогенез является комплексным процессом, в котором каждый этап находится под контролем определённых цитокинов и факторов роста [36]. Это стало обоснованием для попыток применения комбинации рекомбинантных белков или плазмид с генами различных факторов роста. В ряде экспериментальных работ было показано, что применение комбинаций факторов роста с взаимодополняющими эффектами на ангиогенез позволяет добиться более эффективного восстановления перфузии ишемизированных скелетных мышц, уменьшения числа ампутаций и, способствуя формированию более зрелых сосудов, уменьшению выраженности отеков [36, 101, 107].

В 2005 году вышла в свет монография Ю.Л. Шевченко и С.А. Матвеева «Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии» [80]. Авторы на основе собственного экспериментального опыта и изучения литературы представили анализ основных направлений применения клеточных технологий в сердечно-сосудистой хирургии. Данная монография, по сути, является одним из первых отечественных примеров обобщения и анализа собственного экспериментального материала по целому разделу клинической медицины. Поскольку в книге обобщены результаты экспериментов, начало которым было положено более десяти лет назад, то в основном применены рутинные методы клеточной биологии. К сожалению, в представленном материале практически отсутствуют данные иммуноморфологических методов исследования, являющихся на сегодняшний день «золотым стандартом» [17].

В рамках серии научно-практических, информационных и дискуссионных материалов «Основы клеточной и генной терапии в клинической практике» в 2005 году вышла книга А.Б. Смольянинова с соавт. «Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний». Клеточным и генным технологиям придаются исключительные перспективы в борьбе сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые представляют серьезнейшую проблему мирового здравоохранения. Учитывая острый дефицит публикаций по данной тематике в России, выход в свет нового издания не мог остаться незамеченным [63]. Впервые в одной книге изложены основные понятия клеточной трансплантологии и генной инженерии, подробно обсужден феномен транскрипционной регуляции, рассмотрены перспективы и основные достижения клеточной трансплантологии и генной инженерии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [63].

1.7.1. Применение стволовых клеток

Для улучшения перфузии тканей и купирования явлений хронической ишемии предложено использовать трансплантацию больному его собственных стволовых клеток [5, 58, 64, 98, 119]. Проведенные исследования показали, что клетки костного мозга участвуют в неоангиогенезе при заживлении ран и ишемии нижних конечностей, эндотелизации сосудистых протезов, при атеросклерозе, васкуляризации в период постнатального роста и при опухолевом росте [64]. Исследования последних лет доказали, что в костном мозге находятся сосудистые прогениторные клетки, которые могут поступать в зону ишемии и принимать участие в процессах ревазуляризации [5, 58, 65, 98].

Стволовая клетка (СК) – это такая клетка, которая делится с образованием двух дочерних клеток, из которых одна остается стволовой клеткой, а другая продуцирует дифференцированное потомство. Определение не является оптимальным, так как, помимо ассиметричного деления, у СК описаны и другие способы поддержания собственной популяции и продукции дифференцированного потомства [63]. Основные виды СК мезодермального происхождения – мезенхимальных стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток, мультипотентных клеток предшественников взрослых (МАРС), СК и клеток пуповинной крови, а также клетки эмбриональной пуповинной крови [63]. Однако, в настоящий момент, существование МАРС не является общепризнанным, так как ни одна исследовательская группа не смогла выделить данную популяцию СК, согласно опубликованным протоколам C. Verfaillie [63].

Первое клиническое исследование по применению стволовых клеток в лечении КИНК опубликовано в 2002 году E. Tateishi Yuuama et al., которые исследовали эффективность и безопасность имплантации аутологичных мононуклеартных клеток (МНК) из КМ больным с КИНК [64]. Пациентов разделили на две группы. Первой группе в мышцы вводили МНК, выделенные из костного мозга; второй группе вводили мононуклеартные клетки, выделенные из костного мозга, в мышцы одной конечности, а в мышцы другой конечности вводили гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) после стимуляции G-CSF. Результатом лечения через четыре недели в обеих группах было появление коллатералей, повышение чрезкожного напряжения кислорода, уменьшение болей и увеличение времени ходьбы до появления болей. Во второй группе значительное улучшение перечисленных параметров было в области введения мононуклеартных клеток костного мозга. Осложнений, связанных с проведенным лечением, отмечено не было. Исследование показало, что трансплантация аутологичных МНК КМ является безопасной и эффективной процедурой для проведения терапевтического

ангиогенеза. Но, к сожалению, отдаленных результатов этого лечения авторы не представили [64].

В двух других исследованиях пациентам с КИНК производилась трансплантация предшественников эндотелиальных клеток (ЭК) в сочетании с введением сосудистых факторов роста. Эффект лечения прослежен в течение шести месяцев с момента трансплантации, и описан как стойкий и положительный. Авторы так же указывают на безопасность и эффективность методики [64, 98, 106, 119].

Что касается клинических осложнений, связанных с лечением стволовыми клетками, то экспериментально доказано неблагоприятное воздействие от введения внутривенно проангиогенных предшественников эндотелиоцитов (ПЭ) и ЦЭК, и ГСК. Ряд исследований показали, что у мышей с гиперхолестеринемией, VEGFA и иммунокомпетентные клетки могут ускорять образование атероматозных бляшек посредством мобилизации ПЭ и моноцитов [64]. Избежать этих осложнений можно только путем введения предшественников эндотелиоцитов, циркулирующих эндотелиальных клеток, гемопоэтических стволовых клеток и гемопоэтических прогениторных клеток непосредственно в места повреждения ткани, избегая нежелательного заселения клетками других мест [64].

Множество проведенных экспериментальных исследований на животных показало возможности и эффект клеточной терапии в восстановлении кровотока в ишемизированной конечности. Показано большое число циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, как ответ на экспериментально созданную ишемию [82]. Стандартного метода введения клеток нет. Внутримышечные или внутриартериальные инъекции и их сочетания дали многообещающие результаты при лечении ЗПА. Обоснованием внутримышечных инъекций является создание депо клеток с паракринной активностью в зоне ишемии. Введение в икроножную мышцу по принципу сетки с фиксированным числом инъекций является предпочтительным и применяется в большинстве работ [101, 119, 123]. Инъекции выполняются вдоль пораженной артерии, так как наибольшая плотность коллатералей определяется в тканях, окружающих артерию, а рост коллатералей происходит в основном по ходу сосуда.

Исследователи, применявшие внутриартериальный путь введения, закономерно выполняли инъекции клеток в сосуды, ответственные за кровоснабжение тканей зоны максимальной степени ишемии [82]. После такого способа введения, отмечается менее положительный результат от лечения, что может объясняться тем, что предшественники эндотелиоцитов не достигают той степени дифференцировки, которую обеспечивает их внедрение напрямую в ишемизированную ткань. В качестве альтернативного объяснения также рассматривается вариант недостаточности кровотока в ишемизированной ткани, что и мешает СК распознать поврежденные сосуды.

Важным аспектом механизма регенерации ткани при ХИНК являются регенеративный ответ соответствующих мышечных волокон, который на сегодня практически не изучен. Основная роль в регенерации мышечной ткани принадлежит миосателлиоцитам [82]. Одним из важнейших маркеров активации миосателлиоцитов является миогенин (поздний маркер миогенной дифференцировки, сопровождающий выход миобластов из клеточного цикла и их терминальную дифференцировку) [82]. Анализ экспрессии миогенина даст возможность оценить темп регенерации мышечных волокон, что в совокупности с данными изучения влияния трансплантации СК на плотность капиллярной сети и результатов функциональных тестов позволяет провести достоверную оценку эффективности клеточной терапии.

В работе Я.Н. Шойхета (2011) имеются данные о применении клеточных технологий в лечении заболеваний периферических артерий. Пациенты в количестве тридцати человек с II Б стадией по А.В. Покровскому-Фонтейну в течение пяти дней получали подкожно инъекции рекомбинантного препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с помощью лейкофереза. Для контроля лечения делали биопсию икроножной мышцы на уровне середины голени 0,5x0,5x0,5 см. Результатом стало увеличение ЛПИ на 12%, ДБХ на 26,5%. По результатам ангиографии – появление коллатеральных сосудов. Иммуногистохимическое окрашивание позволило выявить капиллярную сеть на более ранних стадиях ее развития. Было установлено увеличение плотности капиллярной сети скелетной мышцы на 25% [82].

Е.А. Корымасов и соавт. (2008) на основе проведенного ими рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования эффекта лечения аутогенными прогенеторными клетками костного мозга больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей представили полученные результаты. Всего в исследовании участвовало 42 пациента (все мужчины) в возрасте от 39 до 70 лет. Критериями включения были: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей II Б стадия (по классификации А.В. Покровского-Фонтейна), ДБХ 10-50 м, отсутствие пульсации на aa. dorsalis pedis, tibialis posterior, popliteal, отсутствие ишемии покоя и некротических изменений; преимущественно дистальная форма заболевания по данным ангиографии, что свидетельствует о невозможности выполнения реконструктивной операции; а также наличие в анамнезе симпатэктомии, реваскуляризирующей остеотрпанации большеберцовой кости. Было выделено три группы. В первой группе проводилось лечение с использованием аутогенных CD133+ клеток костного мозга. Во второй группе проводилось лечение с использованием лейкоцитарной фракции клеток костного мозга (TNC). В третьей (плацебо) в мышцы голени вводился физиологический раствор. Оценка эффективности проводилась отдельно для каждой конечности, в которую был введен препарат. Анализ полученных данных показал, что в первой и второй группах, получивших клеточный материал, наблюдается статистически значимое улучшение

клинического состояния по сравнению с третьей группой – плацебо (что также было подтверждено результатами ангиографии). Достоверно увеличилась ДБХ и показатель качества жизни в первой и второй группах. Однако, для окончательной оценки данного вида лечения необходимо дальнейшее изучение отдаленных результатов и зависимости эффекта от дозы препарата [31].

Проведенные экспериментальные и клинические исследования в этой области подтверждают наличие определенного клинического эффекта и безопасность трансплантации стволовых клеток больных с данной патологией [101, 118, 119]. Однако есть неразрешенные вопросы, касающиеся «качества» и количества клеток, необходимых для образования новых сосудов [64]. Например, до сих пор ведется поиск оптимального способа введения клеточной субстанции. Необходим сравнительный анализ эффективности клеточной терапии критической ишемии при различных способах доставки клеток. Скорость ангиогенеза как принципиальный показатель эффективности клеточной терапии КИНК и конечный его результат зависят от метода введения клеточного материала. Оптимальным вариантом доставки по критериям скорости ангиогенеза и его конечному уровню является комбинированный метод введения клеток, объединяющий в себе выгодные стороны внутримышечного и внутриаартериального способа доставки клеток [38]. К тому же, по мнению А.Ю. Ефименко с соавт. (2011), не последнюю роль играет возраст доноров СК, а, значит, и возраст самого пациента [21].

Новые направления в лечении ХИНК предложены благодаря исследованиям стволовых клеток костного мозга и клеток-предшественниц, у которых выявлен ангиогенный потенциал. Это инициировало проведение клинических исследований по изучению возможностей клеточной терапии у пациентов с ХИНК [21, 58, 115]. В немногочисленных исследованиях были зарегистрированы положительные непосредственные результаты, в том числе приводящие к снижению количества ампутаций [98, 118].

В исследовании М.В. Плотникова (2013), об отдаленных результатах трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных с заболеваниями периферических артерий в группе из 30 пациентов со II Б стадией по А.В. Покровскому-Фонтейну, у 27 улучшение уже к трем месяцам после лечения по данным иммуногистохимического анализа икроножной мышцы, ДБХ и ЛПИ. Через пять лет у 24 пациентов 100%-ая сохранность конечности. ЛПИ увеличилось на 18,1% к 6 месяцам, через пять лет вернулось к исходным данным. ДБХ через двенадцать месяцев у трети пациентов около 200 м, через пять лет большинство пациентов констатировали отсутствие ограничения ДБХ. Таким образом, авторы сделали вывод, что ауто трансплантация ГСК приводит к улучшению параметров кровообращения конечности, что подтверждается данными

функциональных исследований по всем факторам наблюдений и результатами иммуногистохимического исследования [45].

В настоящее время существует большое количество экспериментальных работ, в которых показано достоверное увеличение плотности капиллярной сети и развитие коллатералей в скелетной мускулатуре после введения стволовых клеток, полученных из различных источников, при ее ишемии [123, 115, 119]. Но клинических исследований, посвященных этой проблеме, мало, и большинство из них носит характер пилотных исследований. Данные работы не располагают достаточной статистической базой и ограничиваются оценкой клинических показателей [45]. Таким образом, морфофункциональные основы терапевтического эффекта трансплантации СК при ХИНК остаются малоизучены, а ее эффективность не доказана на клиническом уровне из-за отсутствия статистически значимой выборки.

Несмотря на многообещающие положительные результаты стволовой терапии ХИНК, ученые всего мира давно обратили свое внимание также на генетические способы лечения различных заболеваний, как более прогрессивный и новый способ консервативной терапии.

1.7.2. Использование генноинженерных технологий

С 90-х годов прошлого века возможности терапевтического ангиогенеза посвящено большое количество работ. Для этих целей применялись факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF), ангиогенин (ang), генно-инженерные конструкции [4, 6, 45, 107, 113].

Терапевтический ангиогенез – терапия, направленная на стимуляцию роста новых сосудов в ишемизированных тканях с помощью ангиогенных факторов роста, их генов или прогениторных клеток – рассматривается как перспективный метод лечения пациентов с рефрактерной ишемией нижних конечностей, позволяющий улучшить перфузию тканей, уменьшить ишемические симптомы и в ряде случаев предотвратить ампутацию [4]. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в ведущих центрах мира, было показано, что введение в ишемизированные мышцы или в сосуды нижних конечностей факторов роста или их генов стимулирует ангиогенез, улучшает перфузию тканей и уменьшает симптоматику, обусловленную ишемией [4, 71, 121].

Ангиогенез начинается с миграции клеток эндотелия в межклеточное пространство в направлении закладываемого сосуда. Основными молекулярными факторами,

инициирующими и контролирующими данный процесс, являются различные виды сосудистых эндотелиальных факторов роста (vascular endothelial factor – VEGF) и в меньшей степени фибробластических факторов роста (fibroblast growth factor – FGF). Соответственно, происходящий перенос генов данных факторов в клетки сосудов ишемизированных тканей может инициировать их рост и развитие [6, 16, 44, 101, 113, 121].

Наиболее изученным на сегодняшний день является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – основной регулятор ангиогенеза как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде развития организма [115]. В настоящее время несколько факторов этих генов (VEGF165, VEGF121; FGF1 и FGF4) прошли первую и вторую фазы клинических испытаний в качестве терапевтических агентов [16, 101, 107, 110, 111, 113].

Генетические конструкции, содержащие ген фактора роста эндотелия сосудов, прошли вторую фазу клинических испытаний в нескольких медицинских центрах США, Европы и Азии. Они показали хорошую переносимость, безопасность применения подобных генетических конструкций как при введении в ишемизированные мышцы конечностей, так и при введении в миокард у больных ишемической болезнью сердца [6, 44, 72, 111]. В США в декабре 2011 года завершилась первая фаза клинических испытаний препарата на основе ДНК-плазмид с VEGF-A, предназначенного для лечения ХИНК, где была доказана безопасность применения препарата [39].

Другим терапевтическим геном, включаемым в состав плазмид, является FGF [113]. В частности, в ряде клинических исследований была доказана безопасность препаратов с ДНК-плазмидами с FGF-1 при их внутримышечном введении в ишемизированную область при ХИНК, в том числе критической. В 2011 году завершилась третья фаза клинических испытаний генно-терапевтического препарата с FGF-1, проведенных компанией Sanofi-Aventis в 32 странах (в том числе России, США, Великобритании, Германии, Франции и других) при лечении пациентов с КИНК с язвами кожи. Но при статистическом анализе полученных результатов в срок до одного года не было выявлено статистически значимых различий между целевой и контрольной группами в плане выживаемости пациентов и частоты ампутаций [39, 95, 113].

Другие научные группы исследуют эффективность генно-терапевтических препаратов с геном HGF [114, 117]. В США, Корее и Китае проходила вторая фаза клинических исследований фармкомпозиции на основе ДНК-плазмид с геном HGF (Viro Med Inc.) [114, 117]. Также завершилась третья фаза клинических исследований аналогичного по составу препарата Collategene (An Ges Inc.), который получили 27 пациентов с критической ишемией нижних конечностей. По данным авторов, через 12 недель у 70% из пациентов наблюдалось снижение болей в покое, уменьшились размер язв нижних конечностей, наблюдался рост лодыжечно-плечевого индекса и улучшение качества жизни [39, 114].

В настоящее время один из препаратов на основе гена VEGF165 проходит вторую фазу клинических испытаний [72]. «Корвиан» – стерильный апирогенный препарат плазмидной ДНК, включающей кодирующую часть (кДНК) гена VEGF165 под контролем цитомегаловирусного промотера. Пациентам группы генной терапии (20 больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II–IV стадии по А.В. Покровскому-Фонтейну) вводили препарат в ишемизированные мышцы, путем их обкалывания. По данным проспективного наблюдения в группе генной терапии у 80% пациентов наблюдалось улучшение, у 20% больных не было существенных изменений в клиническом статусе с сохранением эффекта к концу шести месяцев наблюдения. Ухудшения клинического статуса отмечено не было. Также не зарегистрировано ни одного случая летального исхода либо других осложнений, угрожающих жизни. В группе, получавшей стандартную консервативную терапию через шесть месяцев в 30% наблюдениях минимальное ухудшение, в 20% умеренное ухудшение, 50% случаев без перемен. Согласно полученным данным, можно сделать вывод о безопасности и эффективности препарата на основе гена VEGF165, поступающего в ткани под контролем цитомегаловирусного промотера. Однако до окончания клинических исследований и официальной регистрации препарата рано говорить о его широком применении при лечении хронической ишемии нижних конечностей.

А.В. Гавриленко с соавторами (2011) показали эффективность использования в комплексном лечении пациентов с ХИНК геннотерапевтических препаратов. В исследование были включены 134 пациента (74 человека в основной группе, 60 в группе контроля) с ХИНК II–III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. Пациентам основной группы применялись инъекции препаратов (плазмиды с генами VEGF и ANG, вирусные векторные конструкции CELO-ANG-18; Ad5-ANG-15; Ad5-(ANG+VEGF)). Стимуляция ангиогенеза была использована в сочетании с консервативной терапией (у 39 пациентов), и в дополнение к реконструктивным сосудистым операциям (35 пациентов). Результаты лечения были изучены в сроки от 6 до 52 месяцев. По результатам исследования по показателям дистанции безболевой ходьбы и качества жизни отмечались более лучшие результаты в основной группе по сравнению с контрольной. У пациентов с изначальной II Б стадией ХИНК прирост ДБХ составил в среднем около 300 м. При III стадии ДБХ увеличилась на 100 м. Рассматривая динамику лодыжечно-плечевого индекса, статистически значимых различий нет между основной и контрольной группами. По мнению авторов, изолированное применение геннотерапевтического лечения у пациентов с ХИНК III степени имеет небольшой эффект, о чем свидетельствуют показатели времени восстановления исходных параметров кровотока при тредмил-тесте: различия между основной и контрольной группой были только у пациентов с II Б стадией ХИНК. На основании этих данных сделан вывод о том, что в качестве

изолированного метода лечения генетические методы ревазуляризации эффективны при наличии достаточного функционального резерва микроциркуляции (в основном при средних степенях ишемии конечностей) [10].

При анализе отдаленных результатов хирургического лечения с применением генной терапии и только геннотерапевтического лечения, различий в приросте показателя лодыжечно-плечевого индекса после операции между пациентами основной и контрольной групп не было. Статистически значимые результаты в основной группе были получены при рассмотрении прироста дистанции безболевого ходьбы между пациентами, пролеченными только с помощью генной терапии и при использовании комплексного лечения. В среднем прирост у пациентов II Б степени ХИНК, пролеченных только с помощью генетических препаратов составил до 300 м от исходного значения ДБХ, с III степенью – среднее значение прироста составило 100 м; при комплексном лечении оценка прироста показателей производилась в зависимости от введенной генетической конструкции, средний прирост составил около 490 м. Изменения мышечной перфузии, уменьшения времени восстановления исходных показателей кровотока и показателей качества жизни и у пациентов с комплексным лечением, и при консервативном лечении с применением генной терапии статистически также были более значимы в отличие от группы контроля [10].

Стойкость клинического эффекта для разных векторных конструкций была также различной. Улучшение, сохраняющееся более 12 месяцев, составило при использовании CELO-ANG – 77%, Ad5-ANG – 82%, Ad5-(ANG+VEGF) – 93%, в контрольной группе – 76%. Таким образом, наиболее длительным максимально достигнутый клинический эффект был в группе, пролеченной с помощью комбинированной аденовирусной конструкции Ad5-(ANG+VEGF) [10].

Основные нежелательные реакции, связанные с введением генных конструкций, выражались в подъеме температуры тела до фебрильных цифр, болевые ощущения, отек конечности и системная воспалительная реакция, причем при применении векторных вирусных конструкций более выраженные. Учитывая вышесказанное, генно-инженерные стимуляторы могут быть использованы как в качестве самостоятельного лечения, а также в сочетании с реконструктивными сосудистыми операциями для улучшения отдаленных результатов оперативного лечения [10, 111].

Хорошие результаты геннотерапевтического лечения наблюдались в работах с повторным введением геннотерапевтического препарата [72]. Степень развития коллатералей оценивалась отдельно для каждого артериального сегмента, эффективность оценивалась при помощи коллатерального индекса Choi, модифицированного для конечностей. Наибольший

эффект от ангиогенного лечения наблюдается при проходимом подвздошно-бедренном сегменте, у пациентов с исходно более высоким ЛПИ и меньшим стажем курения [72].

Многочисленные доклинические исследования по применению генных препаратов с геном VEGF продемонстрировали его ангиогенную активность, клиническую эффективность и безопасность [72]. Препараты на основе VEGF165 лидируют по своей безопасности и эффективности [72].

1.7.3. Исследования, посвященные изучению геннотерапевтической конструкции VEGF165

Единственным зарегистрированным на территории РФ к настоящему времени геннотерапевтическим препаратом является Неоваскулген[®]. Он представляет собой генную конструкцию VEGF165, которая разработана в ОАО «Институт стволовых клеток человека» г. Москва в 2008 году, произведена в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России г. Москвы [83]. При проникновении внутрь мышечных клеток препарата происходит выработка фактора роста (VEGF), стимулирующего к росту клетки эндотелия, что приводит к образованию кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения [6, 86, 107].

Непосредственно препарат представляет собой стерильный лиофилизат, который растворяется водой для инъекций. Внутримышечные инъекции выполняются в область ишемизированных тканей. Разведенный препарат вводится сразу, не допуская хранения. Механизм действия основан на проникновении после внутримышечного введения геннотерапевтической конструкции в клетку. Далее, не интегрируясь в геном, конструкция обеспечивает временный синтез фактора роста VEGF165, который выступает в качестве ауто- и паракринного регулятора роста сосудов *in situ* [124].

Экспериментальное исследование препарата проводилось в два этапа. Первый этап выполнялся с целью выявления заметных структурных сдвигов в ишемизированной мышечной ткани под воздействием конструкции плазмиды с геном VEGF165 при моделировании хронической ишемии задних конечностей у крыс [83]. Во втором этапе использовали иммунодефицитных мышей с отсутствием Т-лимфоцитов с целью исключения антигенного влияния человеческого белка, синтезирующегося в ответ на введение в ткани плазмидной конструкции с геном VEGF165. Все исследования показали безопасность и эффективность

применения геннотерапевтической конструкции на основе гена VEGF165 при лечении хронической ишемии у животных [83].

Клиническое исследование (1-2а и 2б-3 фазы) проводилось одновременно в трех медицинских центрах (НЦ хирургии РАМН им. акад. А.Б. Петровского, ГБОУ ВПО «Рязанская государственная медицинская академия», ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница») в 2009-2010 годах на основании разрешений на проведение клинических исследований (№ 250 от 03.07.2009 и № 177 от 21.04.2010) выданных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ [18]. Протоколы исследований одобрены Национальным комитетом по этике (выписка из протокола №36 от 27.05.2009 и №62 от 07.04.2010) и локальными этическими комитетами [18]. По результатам проведенного комплекса исследований и наблюдения за больными в сроки до одного года был составлен итоговый отчет о безопасности и эффективности препарата и направлен для принятия решения о регистрации нового лекарственного средства в Министерство Здравоохранения и социального развития РФ. 28 сентября 2011 препарат под торговым наименованием Неоваскулген® внесен в Государственный реестр лекарственных средств; регистрационный номер ЛП-000671 [83].

В дальнейшем ряд авторов проводили самостоятельные наблюдения за пациентами после проведенной генной терапии в сроки до трех лет [10, 12, 18, 39, 71, 72, 78, 79, 103]. По данным Ю.В. Червякова с соавт. (2015), через один год прирост ДБХ у пациентов со II Б степенью ХИНК в среднем составил 517 ± 419 м, а в сроки наблюдения до трех лет отмечено увеличение ДБХ в среднем на 495 ± 292 м. В группе с III степенью ХИНК через один год ДБХ в среднем выросла на $168,5 \pm 82$ м, и на $219,9 \pm 54,7$ м через три года наблюдения. У 82% пациентов отмечено улучшение физического и психологического компонента здоровья по обеим группам. Общая выживаемость составила 93,3% [78].

Проведено сравнение эффективности комплексной консервативной терапии в сочетании с геннотерапевтическим лечением и консервативной терапией с использованием методов непрямого реваскуляризации (ПСЭК, РОТ) на протяжении трех лет [79]. Доказано, что эффективность использования препарата на основе гена VEGF165 в указанные сроки наблюдения значительно превосходит результаты вспомогательных операций у больных с хронической ишемией II Б и III степени. Получено 83% положительных результатов лечения после генной терапии по всем группам сравнения, из них хороших исходов – 53% (то есть стабильный переход ХИНК во II А степень), удовлетворительных – 30% (стабилизация результата на исходной степени ХИНК). Общее количество положительных результатов лечения после ПСЭК составило 62%, после РОТ – 71%, однако, хороших результатов лечения в обеих группах больных отмечено не было [79].

К настоящему времени научных публикаций отдаленных результатов генной терапии в сроки свыше трех лет нет. В специальной литературе отсутствуют сравнительные данные об эффективности стандартной сосудистой терапии у больных с ХИНК и геннотерапевтического лечения. Не проводилась оценка качества жизни после генного лечения ни в ближайшем, ни в отдаленном периодах.

1.8. Качество жизни пациентов с хронической ишемией нижних конечностей

Клинические проявления патологии сосудов, включают в себя перемежающуюся хромоту, зябкость, онемение конечностей, а при переходе заболевания в состояние критической ишемии, присоединение болей покоя, резкое снижение расстояние безболевого ходьбы, и, как следствие, происходит снижение такого важного аспекта жизни человека, как ее качество. Это понятие прочно вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике [42]. Существует множество определений этого термина, включающих такие ключевые факторы, как показатели физического здоровья, социального положения, психического состояния пациента и другое. По определению ВОЗ, качество жизни – это индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества (с учетом культуры и систем ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства [120]. Другими словами, качество жизни - это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [8].

Определение качества жизни у определенной группы лиц в определенной ситуации и временном промежутке, позволяет проводить оценку влияния проводимых преобразований (в нашем случае, это лечение пациентов) на жизнь населения и статистически оценить качество этих преобразований. Однако в специализированной литературе отсутствуют данные об изменениях показателей качества жизни у больных с ХИНК после стандартного лечения, а также после проведения генной терапии на протяжении длительного периода времени.

Также важным составляющим в лечении пациентов является их психоэмоциональное состояние. По данным литературы, согласно авторам статьи, изучавшим психическое состояние пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, в эмоциональном состоянии больных ХИНК имеет место повышенный уровень тревожности (на 51,3%), на 47,9% снижены показатели самочувствия, активности и настроения, на 69,5% снижена концентрация внимания и на 55,2% память по сравнению с контрольной группой. Выявлен большой процент

пациентов с атеросклеротическим поражением нижних конечностей отчаявшихся, эмоционально неустойчивых, что ухудшает результаты проводимой ангиотропной терапии [34].

В литературе можно встретить нестандартные подходы к воздействию на психологический статус пациентов. Например, коллектив авторов Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина (2010) изучал влияние на пациентов метода музыкотерапии в виде концерта популярной вокальной музыки в дополнение к стандартному консервативному лечению. Для пациентов была разработана программа концерта, которую исследуемые посещали в вечернее время во время нахождения в стационаре. При проведении теста на эмоциональную устойчивость после лечения отмечено, что улучшение самочувствия, повышение активности, настроения на 80% от исходных данных, способность концентрации внимания на 44,8%, память на 76,1%. увеличилось у пациентов, к стандартному лечению которых была добавлена музыкотерапия. Также у пациентов на 27,9% уменьшился уровень общей тревожности. Это позволило авторам сделать вывод о разностороннем положительном действии музыкотерапии и рекомендации ее применения для реабилитации больных в условиях многопрофильного стационара [73].

По нашему мнению, оценку качества жизни у пациентов с ХИНК необходимо выполнять после проведения любого метода лечения, что позволяет уточнить его эффективность не только для физического состояния здоровья, но и в психологическом плане. Сравнение показателей физического и психологического компонентов здоровья после различных видов терапии дает возможность определить наиболее эффективную лечебную тактику в общем, а также с учетом различных степеней хронической ишемии и возрастного состава больных.

При постоянном диспансерном наблюдении и эффективном лечении повышается желание больных к активной жизни, работоспособность, настроение, что, в свою очередь, улучшает результаты проводимого лечения.

1.9. Резюме

Проблема поиска новых подходов и решений в лечении ХИНК остается открытой. С увеличением продолжительности жизни населения Земли, увеличивается число пациентов пожилого возраста, а, в результате, и частота случаев встречаемости атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, в том числе и КИНК. Около 60% пациентов за медицинской помощью обращаются, уже имея клинически тяжело выраженную патологию, или

даже боли в покое. При постановке диагноза КИНК пациентам зачастую выполняется калечащая операция – высокая ампутация конечности. Смертность после таких хирургических вмешательств составляет около 50% в первый год после операции, а общая выживаемость не превышает двух лет в 60% случаев [87].

Хирургические методы лечения не всегда эффективны, особенно при поражении дистальных отделов артериального русла. При выполнении операций с окклюзией подколенно-берцового сегмента значительно повышается риск тромбоза зоны реконструкции. Применение эндоваскулярных методов эффективно на достаточно коротком промежутке времени (от шести месяцев до двух лет).

В последние годы все большее внимание обращается на геннотерапевтические технологии в лечении ХИНК. Они показывают высокую эффективность и безопасность применения, положительное влияние на увеличение дистанции безболевого ходьбы, и, соответственно, на качество жизни пациентов. Однако, остается еще много неизученных вопросов их применения, таких как продолжительность терапевтического эффекта в отдаленном периоде, необходимость повторного введения препаратов, фармакоэкономические аспекты их применения в качестве основного метода лечения либо в составе комплексной терапии.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В ходе научного исследования проводилось лечение и наблюдение за 160 пациентами с ХИНК, оценивались отдаленные результаты двух вариантов терапии. Набор пациентов производился ретроспективно и проспективно.

Критериями включения пациентов в группы сравнения стали:

1. мужчины или женщины, возраст от 40 до 80 лет;
2. окклюзионное поражение артерий инфраингвинальной зоны;
3. исходная проходимость проксимального артериального русла (подвздошно-бедренного сегмента), либо его стеноз не более 50%; либо после хирургического восстановления проходимости (операции давностью более трех месяцев);
4. клиника хронической артериальной ишемии нижней конечности II А-II Б-III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна;
5. наличие неоперабельного дистального поражения артерий нижних конечностей при критической ишемии. Вопрос об операбельности больного при КИНК решался на приеме ангиохирурга после проведения УЗДС или/и ангиографии артерий нижних конечностей.

Критерии исключения из исследования:

1. повышенная чувствительность к любым компонентам, входящим в состав препаратов;
2. беременность, лактация;
3. наличие алкогольной или наркозависимости;
4. инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция, сепсис;
5. неспособность пациента понять суть исследования;
6. участие в других клинических исследованиях;
7. декомпенсация сердечно-сосудистой системы, функции почек, печени;
8. наличие язвенно-некротических изменений стопы и голени;
9. наличие онкологического анамнеза в течение последних пяти лет;
10. наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования;
11. индивидуальная непереносимость применяемой геннотерапевтической конструкции.

Все пациенты получали стандартную консервативную терапию согласно «Национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2010). Это лечение включало:

1. антиатеросклеротическую диету;
2. прием статинов (аторвастатина) в дозировке подобранной индивидуально, в зависимости от значений общего холестерина и его фракций, (целевые значения ОХС менее 4,0 ммоль/л, ЛПНП менее 1,4 ммоль/л), а также значений АЛТ и АСТ;
3. постоянный прием антиагрегантов (препараты ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки);
4. дозированную нагрузочную ходьбу на расстояние от 2 до 5 км в день средним темпом в зависимости от исходной степени ХИНК.

Также все пациенты во время исследования принимали препараты, рекомендованные для лечения сопутствующей патологии в терапевтических дозах, согласно индивидуальным показаниям.

Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе пациентов применяли только стандартную консервативную терапию согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Во второй группе, кроме стандартного консервативного лечения, производилось введение геннотерапевтической конструкции в мышцы ишемизированной конечности.

Препарат, стимулятор неоангиогенеза на основе плазмиды с геном VEGF165 представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Рекомбинантная плазмидная ДНК состоит из следующих компонентов: фрагмента регуляторного участка (22 нуклеотидных пары), который определяет транскрипцию гена, минигена VEGF, при экспрессии которого синтезируется изоформа VEGF, состоящая из 165 аминокислот, сигнала сплайсинга, сигнала полиаденилирования и терминатора транскрипции SV40, обеспечивающих синтез зрелой РНК-гена и вспомогательных областей, необходимых для эффективного биосинтеза плазмидной ДНК в клетках штамма-продуцента *E.coli*. При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения [64].

Проникновение плазмиды внутрь клеток является спонтанным процессом, причем размножаться в клетках млекопитающих плазмидная ДНК не может. Молекулярная масса плазмиды – 2817091,85 г/моль. Размер – 4559 пар оснований. Особенностью сверхскрученной кольцевой ДНК является чувствительность к разрыву одной из 9116 фосфодиэфирных

химических связей. Молекула ДНК с единственной разорванной связью теряет сверхскрученность, переходя в релаксированную кольцевую форму (родственное соединение) [64].

Реализация информации, заключенной в плазмиде происходит в результате синтеза белка. Синтез протекает традиционным путём (транскрипция, трансляция). Образование ангиогенного фактора роста вызывает ряд физиологических изменений, приводящих к росту нового сосуда. Процесс роста сосудов с его участием можно описать в следующей последовательности.

- Связывание VEGF с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток в существующих сосудах.
- Активация эндотелиоцитов за счет изменения конфигурации рецепторов VEGF.
- Выделение активированными эндотелиальными клеткам протеолитических ферментов, которые растворяют базальную мембрану окружающую материнские сосуды.
- Растворение матричного вещества с помощью матриксных металлопротеаз.
- Пролиферация и миграция эндотелиальных клеток через базальную мембрану в зону ишемии с использованием на клеточной поверхности молекул адгезии.
- Связывание эндотелиоцитов друг с другом и образование трубчатых структур.
- Образование сосудистых петель.
- Дифференцировка сосудистых петель в артериальные и венозные сосуды.
- Созревание новых кровеносных сосудов путём присоединения пристеночно других типов клеток (гладкомышечных, перицитов), и стабилизация сосудистой архитектуры.
- Начало тока крови в зрелом стабильном сосуде.

Препарат представляет собой белый лиофилизированный порошок в дозе 1,2 мг во флаконе для приготовления раствора для внутримышечного введения. Препарат разводился водой для инъекций (перед применением к содержимому флакона добавляют воду для инъекций с полным растворением препарата в течение 5-10 минут). Полученный раствор шприцом объемом 10 мл забирали из флакона, разводили с 0,9% NaCl до 10 мл. В дальнейшем осуществляли внутримышечное его введение в ишемизированную ногу, соблюдая все правила асептики.

Методика введения препарата заключалась в следующем: в мышцы голени в проекции задней и передней большеберцовой артерии вводился препарат дробно, по 1 мл раствора, через 5 вколов по ходу каждой из артерии, на расстоянии 4-5 см друг от друга, на 2 см в глубину под углом 90 градусов к коже (рисунок 1). Затем на места инъекций накладывали асептическую повязку. Введение геннотерапевтической конструкции было умеренно болезненным, но не требовало дополнительного обезболивания. Ограничений по физическим нагрузкам и

двигательному режиму после лечения не было. Введение препарата производилось дважды, с интервалом в 14 дней только в одну исследуемую конечность, за которой в дальнейшем и проводилось наблюдение в течение пяти лет. Повторных курсов генного лечения в ту же нижнюю конечность не проводилось.

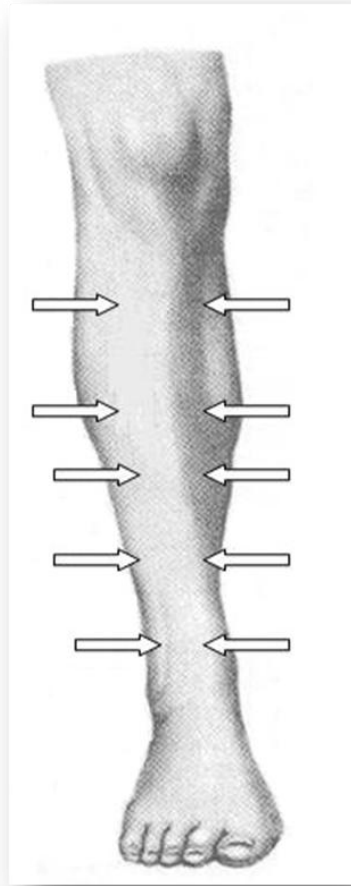


Рисунок 1 – Схема введения геннотерапевтического препарата на основе гена VEGF165 в нижнюю конечность

Общее распределение пациентов по исходной степени хронической ишемии нижних конечностей выглядит следующим образом: II А степень ишемии – 19 человек (11,9%), II Б степень ишемии – 73 пациента (45,6%), III степень – 68 больных (42,5%) (рисунок 2).

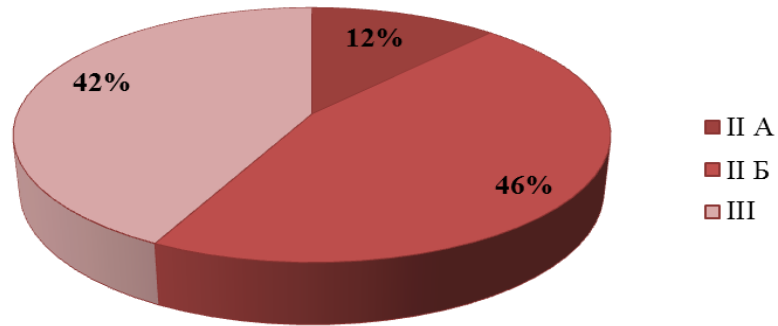


Рисунок 2 – Общее распределение пациентов по исходной степени хронической ишемии нижних конечностей

По гендерному признаку пациенты разделились следующим образом: 116 (72,5%) пациентов мужского пола и 44 (27,5%) женщины (рисунок 3). Соотношение их составило 5:2.

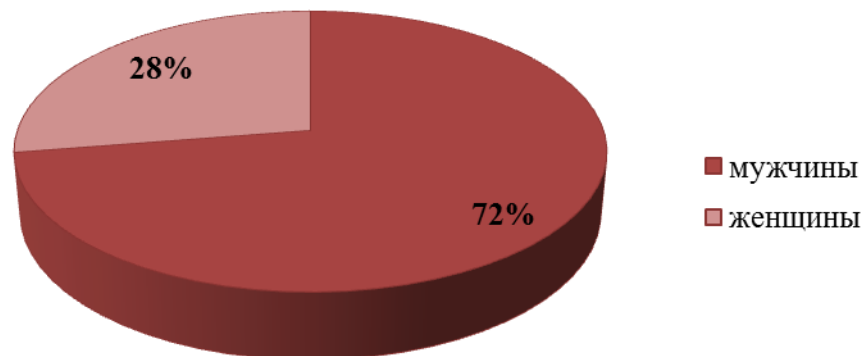


Рисунок 3 – Процентное соотношение мужчин и женщин в диссертационном исследовании

Для сравнения результатов лечения, пациенты в обеих группах были разделены на подгруппы согласно исходной степени ХИНК.

Пациенты первой группы с применением стандартной консервативной терапии были разделены на подгруппы согласно исходной степени ХИНК. В 1А подгруппу с II А степенью ХИНК вошли 10 человек (12,5%), во 2А с II Б степенью ХИНК 36 пациентов (45%), что в сумме составило 46 наблюдений (57,5%) со II степенью хронической ишемии, и в 3А подгруппу с хронической критической ишемией нижних конечностей (III степень) 34 пациента (42,5%) (рисунок 4).

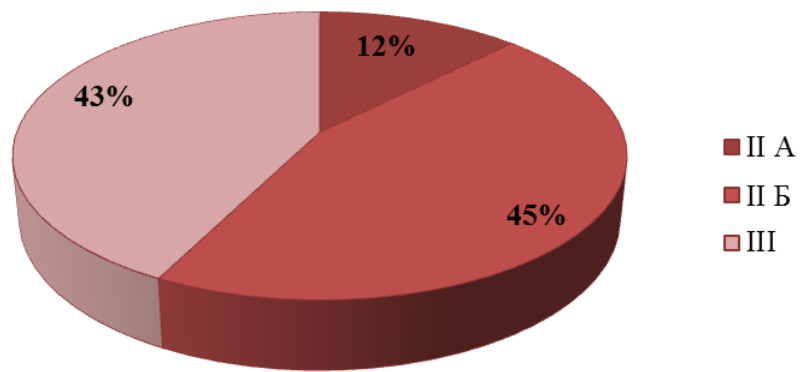


Рисунок 4 – Распределение пациентов по степени хронической ишемии нижних конечностей в первой группе

Аналогично на подгруппы были разделены пациенты второй группы. В 1В подгруппу с II А степенью включены 9 человек (11,3%), во 2В подгруппу с II Б степенью ХИНК – 37 (46,3%), что вместе составило 46 пациентов (57,5%), и 3В подгруппа – 34 наблюдения с III степенью хронической ишемии (42,5%) (рисунок 5).

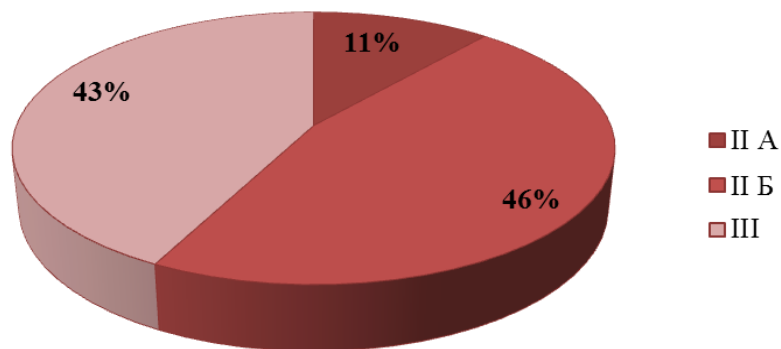


Рисунок 5 – Распределение пациентов по степени хронической ишемии нижних конечностей во второй группе

В первой группе средний общий возраст пациентов равен $66,6 \pm 5,7$ лет. По подгруппам средний возраст составил: в 1А подгруппе $64,3 \pm 5,5$ лет, во 2А подгруппе – $65,8 \pm 6,2$ лет, в 3А – $68,1 \pm 4,8$ лет. Мужчин 52 (65%) и женщин 28 (35%) (рисунок 6). Соотношение их составило 2:1.

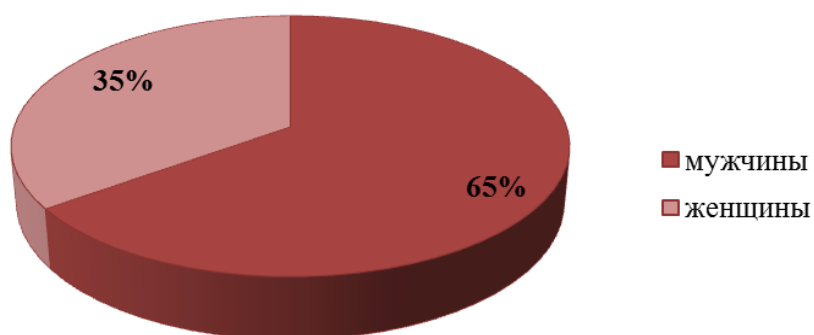


Рисунок 6 – Процентное соотношение мужчин и женщин в первой группе

Средний возраст пациентов во второй группе составил $64,6 \pm 9,4$ лет. По подгруппам средний возраст равнялся: в 1В подгруппе $64,8 \pm 11,2$ лет, во 2В подгруппе – $63,5 \pm 10,2$ лет, в 3В – $65,6 \pm 8,1$ лет. Мужчин 64 (80%) и женщин 16 (20%) (рисунок 7). Соотношение 4:1.

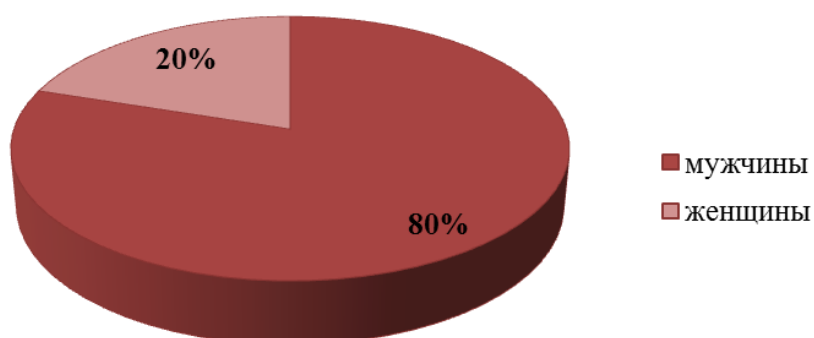


Рисунок 7 – Процентное соотношение мужчин и женщин во второй группе

Гипертоническая болезнь присутствовала в 70 наблюдениях (87,5%) первой группы и у 63 пациентов (78,8%) второй группы. Ишемическая болезнь сердца встречается у 38 (47,5%) больных в первой группе и у 32 больных (40%) во второй группе. ОИМ и ОНМК в анамнезе у 12 (15%) и 10 (12,5%) пациентов в первой группе и у 8 (10%) и 9 (11%) человек во второй группе соответственно. Сахарный диабет 2 типа отмечен у 14 (17,5%) в первой группе и у 12 (15%) больных второй группы. Заболевания легких – 13 (16,3%) в первой группе и 15 человек (18,8%) во второй группе. Данные представлены в таблице 1.

По основным сравниваемым параметрам между группами не выявлено значимых различий.

Таблица 1 – Сводная таблица по всем сравниваемым критериям между первой и второй группами

Критерий сравнения	Группа со стандартной консервативной терапией (n=80)	Группа с добавлением генной терапии (n=80)
Средний возраст	66,6±5,7лет	64,6±9,4 лет
Пол:		
Мужчины (n=116)	52	64
Женщины (n=44)	28	16
Степень ишемии:		
ПА (n=19)	10	9
ПВ (n=73)	36	37
III (n=68)	34	34
Ампутации контралатеральной конечности в анамнезе	10	8
Гипертоническая болезнь	70	63
ИБС	38	32
Сахарный диабет, 2 тип	14	12
ОИМ	12	10
ОНМК	8	9
Заболевания легких	13	15

У всех пациентов поражение артериального русла при включении в исследование было разделено на 3 типа: дистальный тип, проксимальный тип и многоэтажное артериальное

поражение. К дистальному типу относится поражение подколенного и берцового сегмента артериального русла, к проксимальному – изолированное поражение бедренных артерий, многоэтажное поражение – поражение бедренно-подколенно-берцового сегмента.

Для оценки результатов лечения были определены критерии его эффективности:

- **значительное улучшение** – уменьшение степени ишемии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна (из II А в I, из II Б во II А или в I, из III во II Б или во II А);

- **умеренное улучшение** – сохранение прежней степени ишемии, но при этом отмечено увеличение ДБХ от 50 до 100% от исходных значений;

- **удовлетворительный результат** – стабилизация ХИНК без значимого увеличения ДБХ при II Б степени, рецидивы КИНК при III степени ишемии не приведшие к ампутации конечности;

- **умеренное ухудшение** – увеличение степени ишемии (из II А во II Б);

- **значительное ухудшение** – утяжеление степени ишемии до критической;

- **неудовлетворительный результат** – ампутация конечности, по которой проводилось исследование; смерть от любой причины.

Всем пациентам перед включением в исследование было проведено обследование общего состояния здоровья для выявления сопутствующей патологии, либо каких-либо острых заболеваний. Оно включало в себя следующие лабораторные анализы:

- анализ крови клинический;
- анализ крови биохимический (БАК);
- общий анализ мочи (ОАМ).

Инструментальное обследование по органам и системам:

- электрокардиография (ЭКГ) в стандартных и грудных отведениях;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнялось пациентом при включении в исследование и в последующем каждый год наблюдения для исключения патологии органов брюшной полости и онкологических заболеваний;

- флюорография (ФЛГ) либо рентгенологическое исследование органов грудной полости выполнялось пациентам при включении в исследование и в последующем каждый год наблюдения для исключения патологии легких и онкологических заболеваний.

Для оценки состояния дистального артериального русла выполнялась ультразвуковая доплерография с измерением макрогемодинамических показателей тока крови: линейной скорости кровотока (ЛСК), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); ультразвуковое дуплексное ангиосканирование артерий нижних конечностей для уточнения локализации окклюзионного процесса; измерение дистанции, проходимой пациентами без боли в ногах (определяется с помощью тредмил-теста (движение беговой дорожки со скоростью 3,2 километра в час (км/час)

под углом 0 градусов)). У пациентов с ампутированной в анамнезе контрлатеральной конечностью измерение дистанции безболевого ходьбы производилось при помощи дозированной ходьбы под контролем врача со средней скоростью передвижения 3-3,2 км/час до появления боли в исследуемой конечности.

Обследование проводилось перед включением в исследование, через 1 год и затем ежегодно.

Общие критерии эффективности лечения: выживаемость больных и сохранность ишемизированной конечности, по которой больной включен в исследование.

За первичный (основной) критерий эффективности был принят показатель «дистанции безболевого ходьбы» (ДБХ) – основное клиническое проявление ХИНК. Расстояние, проходимое без боли пациентами, брали за основу при распределении пациентов по стадиям заболевания на основе классификации А.В. Покровского-Фонтейна (1979 г.):

- I степень ХИНК – дистанция безболевого ходьбы свыше 1000 м;
- II А степень ХИНК – дистанция безболевого ходьбы от 200 м до 1000 м;
- II Б степень ХИНК – дистанция безболевого ходьбы от 50 м до 200 м;
- III степень – ДБХ менее 50 м в сочетании с болевым синдромом в ноге в покое, без язвенно-некротических изменений тканей конечности.

За вторичные критерии были приняты:

- изменение лодыжечно–плечевого индекса (ЛПИ);
- динамика изменений средних значений линейной скорости кровотока (ЛСК) в стандартных точках локализации с помощью ультразвуковой доплерографии по задней большеберцовой артерии (ЗББА), либо при окклюзии ЗББА, по передней большеберцовой артерии (ПББА).

2.1. Ультразвуковая доплерография и ультразвуковое дуплексное ангиосканирование

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) – один из ультразвуковых методов обследования организма, основанный на эффекте Доплера, открытом автором еще в 1842 году.

Суть эффекта Доплера – от движущихся объектов ультразвуковые волны отражаются со сдвигом частоты, который пропорционален скорости движения исследуемого объекта, при этом, если движение направлено в сторону датчика, то частота увеличивается, если от датчика – уменьшается (рисунок 8).

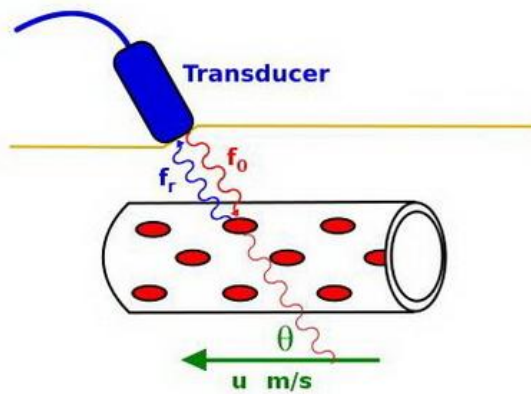


Рисунок 8 – Схема эффекта Доплера

Хотя методика позволяет получать информацию о движении любых жидких сред, в современной медицине доплерография применяется в первую очередь для исследования сосудистого русла и кровотока в нем. Современные аппараты ультразвуковой диагностики для регистрации эффекта Доплера используют передатчик, посылающий ультразвуковые волны в направлении исследуемого сосуда, и приемник, фиксирующий изменение частоты полученного ультразвукового сигнала, при отражении его от движущихся частиц крови, прежде всего, от эритроцитов. Полученные данные позволяют получить основные характеристики кровотока в исследуемом сосуде: скорость и направление движения крови, объем кровяной массы, движущейся с определенными скоростями. Исходя из этих характеристик, можно сделать определенные выводы о нарушении кровотока, состоянии сосудистой стенки, наличии атеросклеротического стеноза или закупорке сосудов тромбами и так далее.

Существует несколько основных методов доплерографии:

- Поточковая спектральная доплерография (ПСД):
 - непрерывная;
 - импульсная;
- Энергетическая доплерография (ЭД).

Спектральная доплерография (ПСД) используется для оценки кровотока в относительно крупных сосудах и камерах сердца (эхокардиография). Полученные при ПСД данные похожи на кардиограмму или картинку на экране осциллографа, и представляют собой график скорости кровотока за определенное время (по вертикальной оси отражается скорость, а по горизонтальной – время). При этом сигналы, отображающиеся выше горизонтальной оси, идут от потока крови, направленного к датчику, ниже этой оси – от датчика.

Непрерывная ПСД регистрирует движение крови на всю глубину проникновения ультразвуковой волны, а импульсная позволяет фиксировать только кровотоки на заданном расстоянии от датчика.

Энергетическая доплерография (ЭД), в отличие от ПСД, позволяет отображать кровотоки во всех сосудах на исследуемом участке тела, в том числе мелких сосудах с очень небольшой скоростью течения крови. Но при этом ЭД не позволяет оценить направление, характер и скорость движения крови. Поэтому ЭД в основном применяется для оценки васкуляризации (достаточности кровоснабжения) внутренних органов и отдельных участков мягких тканей. Полученные при ЭД данные выводятся на монитор прибора в виде цветного изображения исследуемого органа либо участка мягких тканей, при этом оттенки цвета (как правило, от темно-оранжевого к желтому) несут информацию об интенсивности эхосигнала, и, соответственно, качестве кровоснабжения. Современные ультразвуковые аппараты позволяют легко комбинировать вышеперечисленные методы. Изолированная ультразвуковая доплерография в настоящее время используется редко.

Чаще применяется так называемое дуплексное ангиосканирование – это неинвазивный ультразвуковой метод исследования, позволяющий получить двухмерное изображение сосудов с возможностью оценки состояния сосудистой стенки, характера и скорости кровотока, оценить степень стеноза, локализацию окклюзий артерии и нарушения кровотока. Ультразвуковая дуплексная доплерография, представляющая собой сочетание доплеровского ультразвукового сканирования (в ПСД либо ЭД режиме) с традиционным ультразвуковым исследованием. Традиционный режим УЗИ, так называемый В-режим, даёт информацию в виде двухмерных черно-белых изображений анатомических структур в масштабе реального времени. Его применение при доплерографии позволяет более точно локализовать исследуемый сосуд, и получить информацию о строении его стенки, величине просвета и так далее.

Остальные варианты доплерографии сосудов принципиальных отличий от описанных выше не несут, и являются дополнениями, основанными на компьютерной обработке полученных при исследовании данных:

- цветное доплеровское картирование (цветовая доплерография);
- триплексное сканирование;
- трехмерная доплерография.

Цветовое картирование позволяет вывести информацию о характеристиках кровотока в более удобном для интерпретации виде – когда на мониторе прибора в зависимости от направления тока крови, его изображение окрашивается красным или синим цветом, оттенки которого зависят от скорости течения крови.

Триплексным сканированием часто называют дуплексную доплерометрию с цветовым картированием.

Наконец, трехмерная доплерография позволяет с помощью компьютерного моделирования построить трехмерное изображение исследуемого органа или сосуда, и в

реальном времени отслеживать кровотоки в нем (с цветным картированием). Для построения трехмерной модели необходима серия изображений объекта исследования под разными углами в ручном режиме, что несет за собой основной недостаток метода – большая вероятность геометрических искажений из-за неравномерного перемещения датчика вручную.

При обследовании пациентов УЗДГ и ДС проводилось одним и тем же специалистом, на аппарате PHILIPS En Visor HD с использованием секторного, комплексного и линейного датчиков марки PHILIPS.

2.2. Линейная скорость кровотока

Больным обеих сравниваемых групп проводилось измерение линейной скорости кровотока (ЛСК) в одинаковых точках на задней большеберцовой артерии при ее проходимости за медиальной лодыжкой большеберцовой кости. При окклюзии задней большеберцовой артерии проводили аналогичное измерение ЛСК на передней большеберцовой артерии по передней поверхности голеностопного сустава, латеральное сухожилие разгибателя большого пальца стопы.

Линейная скорость кровотока (V лин.) это расстояние, которое проходит частица крови в единицу времени. Она зависит от суммарной площади поперечного сечения всех сосудов, образующих участок сосудистого русла. Поэтому в кровеносной системе наиболее "узким" участком является аорта. Здесь наибольшая линейная скорость кровотока, составляющая 0,5-0,6 м/сек. В артериях среднего и мелкого калибра она снижается до 0,2-0,4 м/сек. Суммарный просвет капиллярного русла в 500-600 раз больше чем аорты. Поэтому скорость кровотока в капиллярах уменьшается до 0,5 мм/сек. Замедление тока крови в капиллярах имеет большое физиологическое значение, так как в них происходит транкапиллярный обмен. В крупных венах линейная скорость кровотока вновь возрастает до 0,1-0,2 м/сек. Линейная скорость кровотока в артериях измеряется ультразвуковым методом. Снижение данного показателя свидетельствует о наличии поражения артериального русла, а увеличение может косвенно свидетельствовать о развитии коллатералей, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление и увеличивается скорость по тиббиальным артериям.

2.3. Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) измеряется при ультразвуковой доплеросфигмоманометрии (УЗДСММ) артерий нижних конечностей с помощью доплеровского сигнала в качестве обязательного метода исследования у пациентов с ХИНК.

ЛПИ представляет собой отношение систолического артериального давления (САД) на большеберцовых артериях к САД на плечевой артерии, измеряется в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). В норме индекс на нижних конечностях всегда незначительно выше, чем на верхних (нормальные значения ЛПИ 1,1-1,2).

Нормы величин ЛПИ в соответствии со степенью ХИНК:

1,1-1,35 – область стандартного популяционного риска;

0,8-0,95 – начальные проявления ХИНК (зябкость, чувство похолодания, бледность кожных покровов, нарушение чувствительности), соответствует I степени ХИНК;

0,6-0,8 – появление перемежающейся хромоты (боли в ногах появляются при занятиях спортом или ходьбе более 200 м до 1000м), (II A степень ХИНК);

0,4-0,6 – перемежающаяся хромота на расстоянии от 50 до 200 м, болей в ноге в покое нет (II B степень ХИНК);

0,25-0,4 – появляется боль в состоянии покоя (III степень ХИНК);

$\leq 0,25$ – появление язвенных дефектов кожи, сильные боли в покое постоянного характера (IV степень ХИНК).

Данный показатель позволяет определить состояние кровотока по магистральным артериям нижних конечностей. Сегодня феномены значимых нарушений баланса АД на конечностях рассматриваются в качестве биологического маркера атеросклероза, а пациентов с такими нарушениями уже на стадии скрининга относят к категории очень высокого кардиоваскулярного риска.

У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, при наличии медиасклероза артериальной стенки (синдром Менкеберга), величина ЛПИ бывает недостоверно высокой. Такие больные не включались в исследование.

На рисунке 9 показаны места наложения пневмоманжет. Пневмоманжеты должны быть прочными, сделанными из высококачественных синтетических материалов, иметь длительный срок работы. Для измерения САД на плече чаще используются пневмоманжеты шириной 12 см. Для измерения САД на лодыжке чаще используются пневмоманжеты шириной 10-10,5 см, что позволяет наиболее адекватно провести окклюзионный тест в дистальных отделах тибиальных артерий. Если для окклюзионного теста на лодыжке использовать манжеты шириной более 12

см, то в ряде случаев измерение САД будет происходить с завышением показателей АД, так как плотное наложение широкой манжеты в области лодыжки возможно только по спирали (наполнение манжеты происходит неравномерно), а неплотное прилегание к поверхности голени приводит к необходимости избыточного нагнетания воздуха в манжету, чтобы добиться адекватной пневмоокклюзии артерий. Эта методологическая ошибка приведет к завышению показателей величины САД и получению недостоверных результатов исчисления величины ЛПИ (больше 1,4).



Рисунок 9 – Измерение лодыжечно-плечевого индекса

2.4. Тредмил-тест

Тредмил-тест – это один из методов диагностики, широко используемый в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии при патологии сердца и сосудов. Он позволяет выявлять заболевание на самых ранних стадиях, когда пациент ещё даже не подозревает о его существовании. Тест рекомендуют проходить 1 раз в год мужчинам старше 45 лет и женщинам старше 50-55 лет, не зависимо от наличия или отсутствия жалоб.

Тредмил-тест является достаточно безопасным обследованием. При тщательном отборе пациентов и соблюдении всех мер предосторожности серьезные осложнения встречаются крайне редко (1-2 на 10000 исследований).

Тредмил-тест представляет собой обычную ходьбу по беговой дорожке. Перед началом исследования на пациента прикрепляют специальные электроды на основе пластыря. С их помощью врач непрерывно будет следить за состоянием сердца, чтобы знать, когда тест следует прекратить. Также, на плечо пациента накладывают манжету, для измерения артериального давления.

Тест начинается с нагрузки в виде обычной медленной ходьбы, такая нагрузка по силам даже пожилым пациентам. Тест может быть остановлен в любой момент просто по просьбе пациента. Также критериями прекращения теста служат такие жалобы как:

- появления головокружения;
- головная боль;
- резкое усиление одышки;
- боль в грудной клетке (определенного характера);
- появление слабости;
- усталость ног и общая усталость.

Все пациенты, участвовавшие в диссертационном исследовании, проходили тредмил-тест на беговой дорожке, движущейся со скоростью 3,2 километра в час (км/час) под углом 0 градусов до появления болевых ощущений в мышцах нижних конечностей, для определения дистанции безболевой ходьбы (ДБХ). Исследование проводилось в обеих группах до включения в исследование и далее ежегодно при каждом визите.

2.5. Оценка качества жизни

При каждом посещении (перед включением в исследование, через 1 год, и далее ежегодно в течение 3-5 лет наблюдения), все пациенты заполняли стандартный опросник SF 36, русскоязычная версия, для определения качества жизни. Он используется для объективной оценки физического здоровья и психоэмоционального состояния больного. Анкета включает в себя 36 вопросов, которые отражают 9 концепций здоровья: физическую работоспособность, социальную активность, степень ограничения физической работоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность или утомляемость, боль, общую оценку

здоровья и его изменения. Опросник обеспечивает количественное определение качества жизни по указанным шкалам. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале.

Подсчет результатов проводился с помощью специальной программы-приложения «Test SF-36 by JR», ver. 1.2, содержащей в себе формулу подсчета баллов для оценки качества жизни по следующим шкалам: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, а также подсчет значений общих показателей «Физического компонента здоровья» (Physical health – PH) и «Психологического компонента здоровья» (Mental health – MH). Все результаты подсчетов подверглись тщательному анализу и статистической обработке с помощью критерия Wilcoxon.

Далее представлен сам опросник SF-36.

SF-36

ИНСТРУКЦИЯ: этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками.

Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно такое же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

Вопросы	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
а. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б. Умеренные Физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего(обведите одну цифру в каждой строке):

	ДА	НЕТ
а. Пришлось сократить количество времени затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2

в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

	ДА	НЕТ
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала	1
Немного	2

Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель, Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 недель? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
а. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойным (ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)? (обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько верно или неверно представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	3	3	4	5

ФИО _____

Дата заполнения _____ тел. _____

2.6. Методика статистической обработки материала

Все полученные результаты исследований заносились в таблицы для дальнейшей статистической обработки данных. При этом учитывались объемы выборок, количество групп, соответствие вида распределения признака в каждой группе закону нормального распределения. Последовательно были выполнены следующие этапы анализа:

Описание количественных данных в зависимости от вида их распределения.

Вычислялись меры центральной тенденции: среднее значение, медиана; меры рассеяния (среднее квадратическое отклонение), стандартная ошибка среднего, доверительный интервал, нижний (25%) и верхний (75%) квартили.

Сравнение групп по количественным признакам с использованием анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения на основе двух выборок с

использованием метода сравнения парных случаев Вилкоксона (Wilcoxon) и непараметрического U-критерия Манна-Уитни:

- оценка статистической значимости изменений абсолютного значения основных и косвенных признаков ишемии (ДБХ, ЛПИ, ЛСК) в исследуемых подгруппах групп;
- оценка статистической значимости различий абсолютных значений основных и косвенных признаков ишемии (ДБХ, ЛПИ, ЛСК) между исследуемыми подгруппами перед исследованием и в конце срока наблюдения;
- оценка статистической значимости различий в приросте (перед исследованием, через один год, через два года и ежегодно в течение пяти лет исследования) абсолютного значения основных и косвенных признаков ишемии (ДБХ, ЛПИ, ЛСК) в подгруппах и между ними.

Одной из важнейших задач статистических исследований является совместный анализ нескольких выборок, а важнейшим вопросом, возникающем при анализе двух выборок, является вопрос о наличии различий между этими выборками. При сравнении двух связанных (зависимых) выборок по какому-либо признаку при ненормальном его распределении (либо отсутствии анализа распределения признака), используются непараметрические методы анализа (метод сравнения парных случаев Вилкоксона (Wilcoxon)). Если вид распределения или функция распределения выборки известны, то в этом случае задача оценки различий двух групп независимых наблюдений может решаться с использованием параметрических критериев статистики. При неизвестном законе распределения признака при сравнении двух независимых групп используется критерий Манна-Уитни. Тест U позволяет проверить, существует ли достоверная разница между двумя независимыми выборками после того, как сгруппированные данные этих выборок ранжированы и вычислены суммы рангов для каждой выборки.

Статистическая значимость результата оценивалась с помощью р-уровня, который представляет собой оцененную меру уверенности в "истинности" полученных данных, то есть этот показатель, находится в убывающей зависимости от надежности результата. Более высокий р-уровень соответствует более низкому уровню доверия к найденной в выборке зависимости между переменными. Именно, р-уровень представляет собой вероятность ошибки, связанной с распространением наблюдаемого результата на всю популяцию. Нормальный р-уровень принятый за $p \leq 0,05$ показывает, что имеется 5% вероятность, что найденная в выборке связь между переменными является лишь случайной особенностью данной выборки.

Анализ выживаемости и сохранности конечности проводился с помощью метода Каплана-Мейера – особенность данного метода в том, что он применяется к цензурированным, то есть к неполным данным. Наиболее часто, чем в обычной функции распределения, здесь используется функция выживания, представляющая собой вероятность того, что объект проживет время больше, чем идет исследование. Анализ выживаемости содержит

регрессионные модели для оценки зависимостей между многомерными непрерывными переменными со значениями типа времени жизни.

В таблице 2 представлены проверяемые гипотезы и используемые методы.

Таблица 2 – Проверяемые гипотезы и статистические методы, использованные в диссертационном исследовании

Гипотеза	Статистический метод
Сравнение связанных групп (одних и тех же групп на разных сроках по сравнению с исходным значением) по количественным признакам ДБХ, ЛПИ и ЛСК.	Метод сравнения парных случаев Вилкоксона (Wilcoxon)
Сравнение независимых групп по количественным признакам ДБХ, ЛПИ и ЛСК на каждом сроке наблюдения (исходно и через 5 лет наблюдения).	U-критерий Манна-Уитни
Статистическая значимость результата	p-уровень достоверности
Анализ выживаемости и сохранности конечности	Метод Каплана-Майера

Для проведения статистического анализа и моделирования использовался ноутбук SAMSUNG np350v5cc объемом ОЗУ 8 Гб и тактовой частотой 2,3 МГц в стандартной конфигурации. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: Statistica for Windows 10.0 (ANOVA/VANOVA) – для статистического анализа, MS Office 2010 – для организации и формирования матрицы данных и чертежа графиков.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ

С 2009 по 2015 годы на базе хирургического отделения ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ – МЦ «Здоровое долголетие» (Госпиталь ветеранов войн) проводилось консервативное лечение больных с ХИНК II А – II Б – III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. Критерии отбора пациентов для включения в диссертационное исследование, критерии исключения, были представлены в главе 2. Все исследуемые получали стандартную консервативную терапию согласно «Национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями периферических артерий» (2010). При необходимости, по показаниям, проводилась госпитализация пациентов (сроки госпитализации от 10 до 21 дня). В проводимую терапию включались препараты и для лечения сопутствующей патологии в индивидуально подобранной дозировке. Схема лечения в стационаре и на амбулаторном этапе представлена в таблице 3 и 4.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляет на момент окончания исследования от трех до пяти лет. После ретроспективного набора данных пациентами было совершено еще пять визитов ежегодно в один и тот же месяц (± 10 суток) в течение всех лет наблюдения от момента включения в исследование. Во время визитов производился сбор анамнеза, оценка локального статуса, лабораторное и инструментальное обследование. Ежегодно производился статистический анализ полученных данных. За первичные (основные) критерии эффективности были приняты выживаемость пациентов, сохранность конечности и дистанция безболевого ходьбы, за вторичные – изменения ЛСК и ЛПИ.

Таблица 3 – Схема стандартной консервативной терапии в стационаре

Базовые препараты	IIА степень	IIБ степень	III степень
Пентоксифиллин 2% - 10,0 в/в капельно №15 + Пентоксифиллин 400 мг 2 раза в день	+	+	
Ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут	+	+	+
Статины (аторвастатин) в индивидуальной дозировке	+	+	+
Простагландин E1 60 мкг в/в капельно №15			+
Препараты для лечения сопутствующей патологии	+	+	+
Дозированная ходьба ежедневно от 2 до 5 км в день (в зависимости от исходной степени ХИНК)	+	+	+
Физиолечение (магнитотерапия на голень)	+	+	

Таблица 4 – Схема стандартной консервативной терапии на амбулаторном этапе

Базовые препараты	II А степень	II Б степень	III степень
Пентоксифиллин 400 мг 3 раза в день в течение 2-х месяцев курсами 2 раза в год	+	+	+
Ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут (постоянно)	+	+	+
Статины (аторвастатин) в индивидуальной дозировке	+	+	+
Препараты для лечения сопутствующей патологии (постоянно)	+	+	+
Дозированная ходьба (постоянно)	+	+	+

3.1. Результаты лечения пациентов с II А степенью хронической ишемии нижней конечности

Подгруппа 1А с II А степенью ХИНК включала 10 человек (12,5% от всей первой группы). Гендерный состав пациентов: 6 мужчин и 4 женщины, соотношение их равно 3:2. Возраст больных варьировал от 56 до 71 года, в среднем равнялся $64,3 \pm 5,5$ лет. У 9 пациентов (90%) имелся дистальный уровень окклюзии, у 1 (10%) многоэтажное поражение бедренно-подколенно-берцового сегмента. Средняя длительность заболевания составила $3,4 \pm 1,2$ лет. Курение в анамнезе у семи пациентов в течение десяти лет и более. Ампутаций в подгруппе ранее выполнено не было. Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь отмечена у семи человек, ИБС – в трех наблюдениях; сахарный диабет в трех случаях; ОИМ и ОНМК в анамнезе – по два наблюдения; хронический бронхит курильщика, ХОБЛ 1 степени у трех пациентов.

В сроки наблюдения от трех до пяти лет у 3 пациентов (30%) зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде окклюзии в двух случаях задней большеберцовой артерии и у одного нарастание стеноза передней большеберцовой артерии до критического. Как следствие, у них отмечено снижение ДБХ и переход во II Б степень ишемии (у одного на втором году наблюдения, еще у двух на пятом году), что расценивается как умеренное ухудшение течения ХИНК. У остальных больных подгруппы прогрессирования патологического процесса в артериях нижних конечностей не отмечено, ДБХ оставалась на исходном уровне (II А степень ХИНК) в течение всего периода наблюдения.

Ввиду малой выборки пациентов статистическая оценка достоверности полученных результатов не проводилась. Средняя ДБХ в подгруппе при включении в исследование была равна 325 ± 49 м (медиана 300 м (интерквартильный размах от 300 до 350 м)). Через 1 год наблюдения она уменьшилась до 310 ± 39 м (медиана 300 м (интерквартильный размах от 300 до 300 м)). На втором году и в дальнейшем отмечалась четкая тенденция к постепенному снижению показателя ДБХ: через 2 года – 293 ± 72 м (медиана 270 м (интерквартильный размах от 250 до 300 м)), через 3, 4 и 5 лет – 291 ± 89 м (медиана 285 м (интерквартильный размах от 250 до 300 м)), 288 ± 74 м (медиана 275 м (интерквартильный размах от 250 до 300 м)) и 269 ± 88 м (медиана 250 м (интерквартильный размах от 200 до 300 м)) соответственно (рисунок 10).

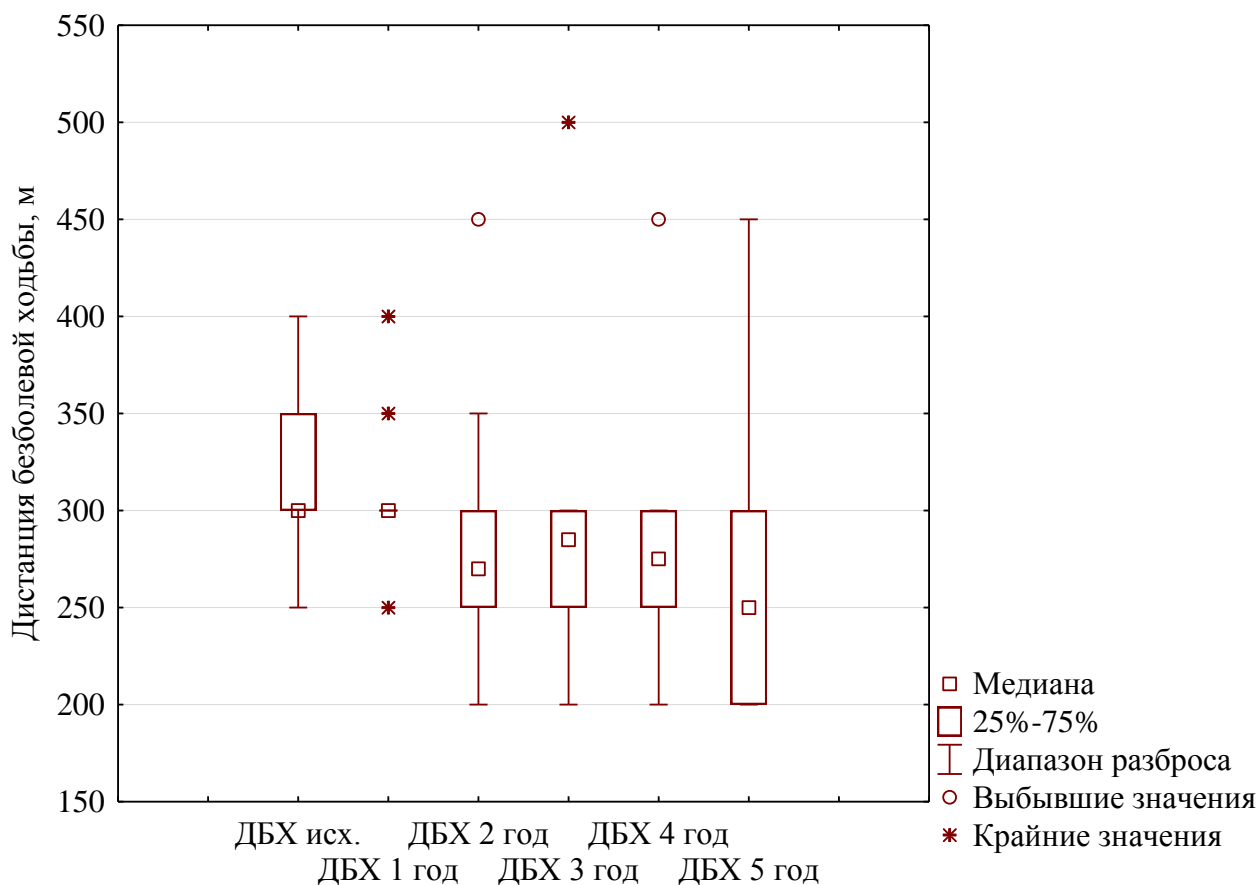


Рисунок 10 – Динамика ДБХ у пациентов 1А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

О вторичных критериях оценки состояния кровотока можно сказать, что каких-либо значимых изменений за весь период наблюдения отмечено не было. ЛПИ исходно в 1А подгруппе равнялось $0,69 \pm 0,1$ (медиана 0,735 (интерквартильный размах от 0,67 до 0,75)), в первый год наблюдения показатель не изменился (медиана 0,735 (интерквартильный размах от 0,67 до 0,75)), ко второму уменьшился до $0,68 \pm 0,11$ (медиана 0,75 (интерквартильный размах от 0,65 до 0,75)), за третий год незначительно увеличился на 0,03, составив при этом в среднем $0,71 \pm 0,06$ (медиана 0,75 (интерквартильный размах от 0,645 до 0,75)) за счет выбывания из исследования двух пациентов. Затем опять отмечена тенденция к небольшому снижению до $0,68 \pm 0,07$ (медиана 0,7 (интерквартильный размах от 0,6 до 0,75)) и $0,67 \pm 0,08$ (медиана 0,65 (интерквартильный размах от 0,6 до 0,75)) на четвертом и пятом году наблюдения.

Исходно средняя величина ЛСК равнялась $25,4 \pm 3,9$ м/с (медиана 25 м/с (интерквартильный размах от 23 до 29 м/с)). Через год она составила $24,2 \pm 4,4$ м/с (медиана 24 м/с (интерквартильный размах от 20 до 29 м/с)). В дальнейшие сроки наблюдения значимой динамики также отмечено не было – $24,2 \pm 4,2$ м/с через 2 года (медиана 24,5 м/с (интерквартильный размах от 20 до 27 м/с)), $25,5 \pm 2,9$ м/с через 3 года (медиана 24,5 м/с (интерквартильный размах от 23,5 до 27,5 м/с)), $25,4 \pm 3,2$ м/с через 4 года (медиана 24,5 м/с

(интерквартильный размах от 23,5 до 28 м/с)) и $24,6 \pm 3,4$ м/с (медиана 24 м/с (интерквартильный размах от 22,5 до 27 м/с)) к пятому году наблюдения.

Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппе 1А, получавших стандартную консервативную терапию в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
ДБХ (м)	326±49	310±39	293±72	296±89	288±74	269±88
ЛПИ	0,69±0,1	0,69±0,1	0,68±0,11	0,71±0,06	0,68±0,07	0,67±0,08
ЛСК (м/с)	25,4±3,9	24,2±4,4	24,2±4,2	25,5±2,9	25,4±3,2	24,6±3,4

За весь период наблюдения отмечена тенденция к небольшому снижению первичного и обоих вторичных критериев эффективности лечения. Значимых изменений ДБХ отмечено не было в первые четыре года наблюдения, на пятом году зафиксировано небольшое снижение показателя. Сохранность конечности в подгруппе составила 100%. Выживаемость 70%. Трое пациентов скончались от ОИМ: один на первом году, второй – на втором и третий – на пятом году наблюдения (рисунок 11).

Эффективность лечения в подгруппе:

- *значительное улучшение* – нет;
- *умеренное улучшение* – нет;
- *удовлетворительный результат* – 40% случаев (4 человека);
- *умеренное ухудшение* – 30% (3 больных);
- *значительное ухудшение* – нет;
- *неудовлетворительный результат* – 30% (3 человека умерли за 5 лет наблюдения от причин не связанных с ишемией нижних конечностей).

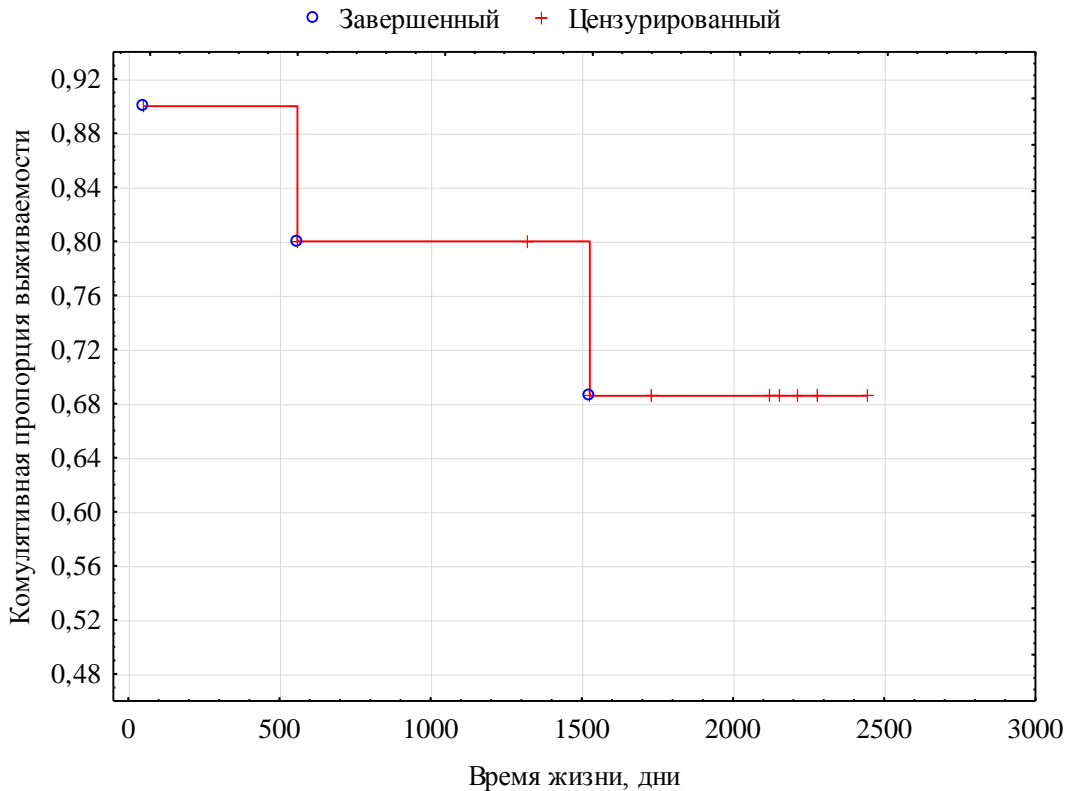


Рисунок 11 – График выживаемости пациентов в подгруппе 1А в зависимости от сроков наблюдения

3.2. Результаты лечения пациентов с II Б степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу 2А были включены 36 пациентов с ХИНК II Б степени (46,3%). Мужчин 25, женщин – 11, соотношение их равно 2:1. Возраст больных варьировал от 51 до 74 лет и в среднем был равен $65,8 \pm 6,2$ года. Средняя длительность заболевания составила $3,9 \pm 1,2$ лет. У 12 пациентов (33,3%) выявлен дистальный уровень поражения артерий, проксимальный у 14 (38,9%), многоэтажный у 10 (27,8%). Курение в анамнезе выявлено у 29 человек в сроки от десяти и более лет. У 4-х больных ранее были выполнены ампутации контралатеральной конечности более чем за 6 месяцев до включения в исследование. Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь в анамнезе у 32 пациентов, ИБС у 20 человек, СД 2 типа отмечен у 7 больных, ОИМ перенесли 7 пациентов, у трех – ОНМК, заболевания легких (ХОБЛ, стадия II, ДН II, либо бронхиальная астма) в 5 случаях.

При ежегодном осмотре у 10 пациентов (28%) отмечено ухудшение клинической картины ИБС в виде увеличения функционального класса стенокардии, и у 1 пациента (3%) наблюдались обострения ХОБЛ на четвертом и пятом году исследования (до трех раз в году).

За пять лет консервативного лечения умеренное улучшение отмечено только в 1 случае (прирост ДБХ составил 100 м), что, вероятно, связано с большой приверженностью пациента к лечению (он бросил курить, активно занимался физическими упражнениями, регулярно проходил курсы стационарного лечения, постоянно принимал рекомендованные препараты). У 15 больных (42%) за время наблюдения отмечено постепенное прогрессирование атеросклеротического процесса в магистральных артериях нижних конечностей: в 8 случаях дополнительно выявлена окклюзия берцовых артерий, у 3-х пациентов – окклюзия подколенной артерии и еще у 4-х – окклюзия поверхностной бедренной артерии, что привело в 10 наблюдениях к умеренному ухудшению в виде снижения ДБХ. Еще у 5 больных отмечено значительное клиническое ухудшение: у 4 человек, получающих стандартную консервативную терапию, произошел увеличение степени до III ХИНК – у трех на втором году наблюдения, у одного – на пятом году. Это проявилось в появлении болей в ноге в покое, после чего пациенты были госпитализированы для проведения курса лечения препаратами группы Простагландина E1 60 мгк/сутки в/в капельно №15 с временным улучшением и купированием КИНК. В дальнейшем, до конца периода наблюдения, во всех случаях сохранялись рецидивы КИНК, но конечности после лечения удалось сохранить. Еще в одном наблюдении отмечено прогрессирование хронической ишемии до IV степени, формирование гангрены стопы. В последующем этому больному выполнена высокая ампутация на уровне бедра на втором году наблюдения от начала лечения. В итоге, к концу наблюдения в 22 случаях (61%) мы не отметили прогрессирования заболевания. Ишемия нижних конечностей оставалась на том же уровне, что и при включении в исследование, но сопровождалась постепенным снижением показателя ДБХ.

Исходно среднее значение ДБХ в подгруппе было равно 128 ± 49 м (медиана 100 м (интерквартильный размах от 100 до 200 м)). Через 1 год ДБХ составила 125 ± 58 м (медиана 100 м (интерквартильный размах от 80 до 200 м)) ($p=0,465$ по критерию Wilcoxon), через 2 – 105 ± 60 м (медиана 100 м (интерквартильный размах от 80 до 150 м)) ($p=0,09$ по критерию Wilcoxon), через 3 – 97 ± 53 м (медиана 100 м (интерквартильный размах от 70 до 100 м)) ($p=0,028$ по критерию Wilcoxon), через 4 года 84 ± 52 м (медиана 80 м (интерквартильный размах от 50 до 100 м)) ($p=0,018$ по критерию Wilcoxon). К концу пятого года наблюдения ДБХ составила 79 ± 51 м (медиана 80 м (интерквартильный размах от 50 до 100 м)) ($p=0,028$ по критерию Wilcoxon), уменьшившись за весь срок наблюдения на 49 м (рисунок 12). Данные изменения ДБХ

оказались статистически достоверны между исходными значениями и показателями ДБХ через 3, 4 и 5 лет наблюдения (при $p \leq 0,05$).

ЛПИ исходно в подгруппе составило $0,56 \pm 0,11$ (медиана 0,56 (интерквартильный размах от 0,475 до 0,63)). За весь период наблюдения отмечена тенденция к незначительному снижению показателя. За первый год он был равен $0,55 \pm 0,1$ (медиана 0,54 (интерквартильный размах от 0,48 до 0,63)) ($p=0,50$ по критерию Wilcoxon), за второй – $0,52 \pm 0,12$ (медиана 0,52 (интерквартильный размах от 0,43 до 0,63)) ($p=0,059$ по критерию Wilcoxon), третий год – $0,5 \pm 0,1$ (медиана 0,5 (интерквартильный размах от 0,42 до 0,6)) ($p=0,028$ по Wilcoxon), за четвертый – $0,48 \pm 0,1$ (медиана 0,5 (интерквартильный размах от 0,4 до 0,57)) ($p=0,012$ по критерию Wilcoxon) и пятый – $0,46 \pm 0,1$ (медиана 0,5 (интерквартильный размах от 0,4 до 0,5)) ($p=0,018$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 13). Данные изменения ЛПИ статистически достоверны между исходными значениями и 3, 4 и 5 годами наблюдения (при $p \leq 0,05$).

Средняя исходная ЛСК равнялась $21,0 \pm 4,4$ м/с (медиана 22 м/с (интерквартильный размах от 19 до 24 м/с)). За 5 лет отмечено снижение показателя до $16,5 \pm 6,4$ м/с (медиана 18 м/с (интерквартильный размах от 15 до 20 м/с)) ($p=0,028$ по критерию Wilcoxon). На первом году ЛСК была равна $20,8 \pm 4,9$ м/с (медиана 23 м/с (интерквартильный размах от 18 до 24 м/с)) ($p=0,515$ по критерию Wilcoxon), на втором – $19,5 \pm 5,7$ м/с (медиана 22 м/с (интерквартильный размах от 16 до 23 м/с)) ($p=0,035$ по критерию Wilcoxon), на третьем – $19,5 \pm 5,3$ м/с (медиана 21 м/с (интерквартильный размах от 17 до 23 м/с)) ($p=0,046$ по критерию Wilcoxon), в четвертый год она составила $18,5 \pm 5,6$ м/с (медиана 20 м/с (интерквартильный размах от 17 до 22 м/с)) ($p=0,035$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 14). Достоверное уменьшение ЛСК отмечено между исходными данными и всеми показателями, кроме первого года наблюдения.

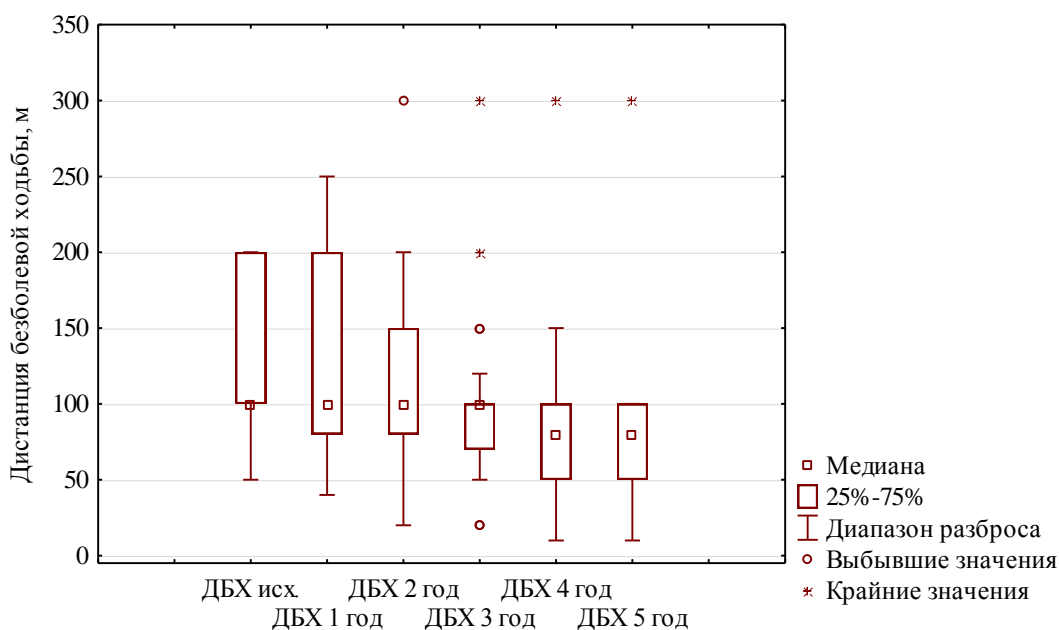


Рисунок 12 – Динамика ДБХ у пациентов 2А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

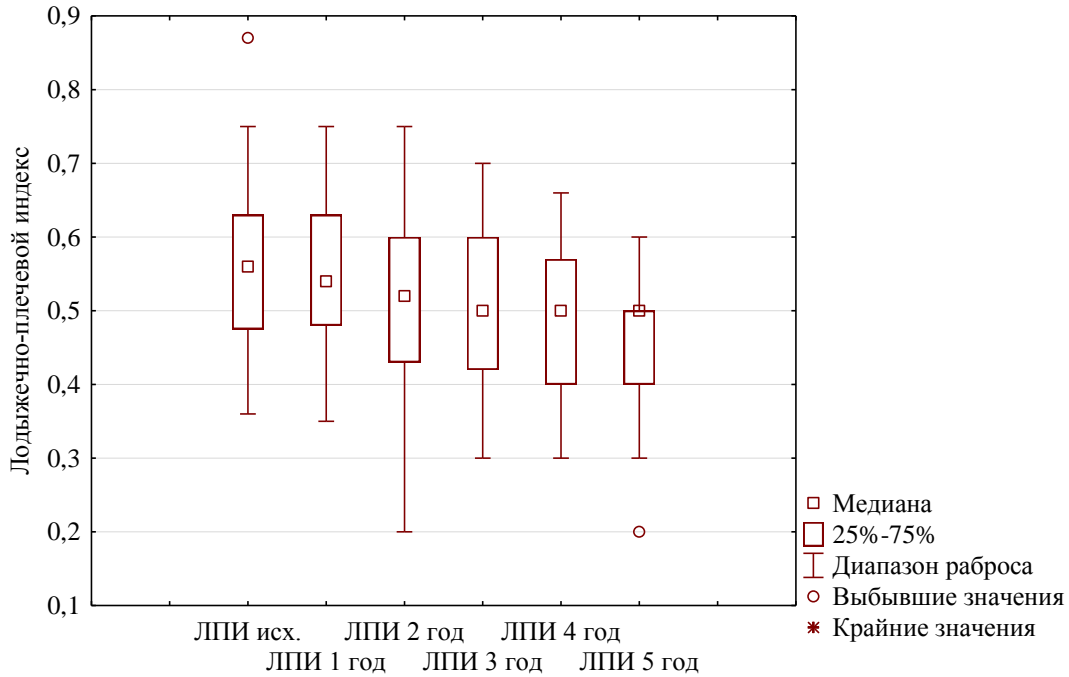


Рисунок 13 – Динамика ЛПИ у пациентов 2А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

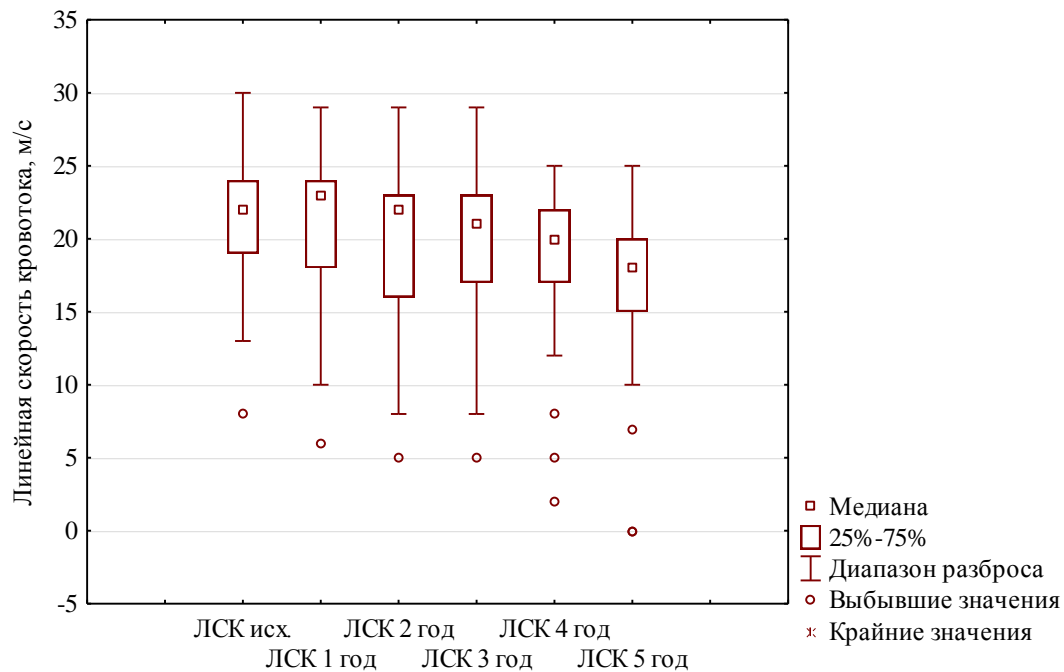


Рисунок 14 – Динамика ЛСК у пациентов 2А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппе 2А, получавших стандартную консервативную терапию в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
ДБХ (м)	128±49	125±58	105±60	97±53*	84±52*	79±51*
ЛПИ	0,56±0,11	0,55±0,1	0,52±0,12	0,5±0,1*	0,48±0,1*	0,46±0,1*
ЛСК (м/с)	21,0±4,4	20,8±4,9	19,5±5,7*	19,5±5,3*	18,5±5,6*	16,5±6,4*

*достоверно при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью метода Wilcoxon.

Выживаемость в подгруппе в сроки пять лет составила 75%. Один больной умер от ОНМК на первом году наблюдения, еще один от осложнений ИБС на первом году; на втором году скончались еще 3 пациента от ОИМ и один от осложнений после ампутации нижней конечности. Один больной умер от ОИМ на четвертом году наблюдения и 2 пациента на пятом году от онкологического заболевания толстого кишечника (рисунок 15). Сохранность конечности в подгруппе составила 97,2% (рисунок 16). Выполнена одна высокая ампутация у пациента на втором году наблюдения.

В 10 случаях (28%) отмечено прогрессирование заболевания с нарастанием стеноза магистральных артерий нижних конечностей либо окклюзией их, а также снижением ДБХ от 50 до 100%, что можно расценивать как умеренное ухудшение. Переход в КИНК отмечен в 4 наблюдениях, что составило 11%.

Эффективность лечения в подгруппе:

- *значительное улучшение* – нет;
- *умеренное улучшение* – 3% (у 1 пациента увеличение ДБХ на 66% с 150 м до 250 м за 5 лет наблюдения);
- *удовлетворительный результат* – 33% случаев (12 человек);
- *умеренное ухудшение* - 28% (10 больных)
- *значительное ухудшение* - 11% (4 наблюдения)
- *неудовлетворительный результат* – 25% (9 человек – 9 летальных исходов (из них один после ампутации)).

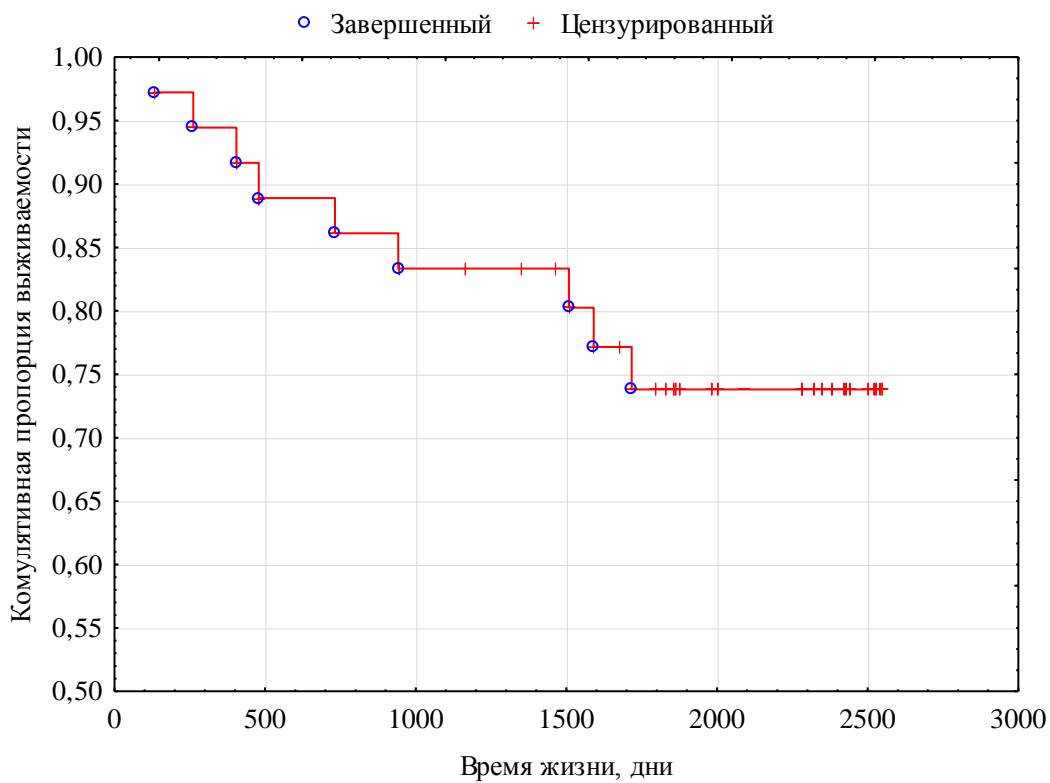


Рисунок 15 – График выживаемости пациентов в подгруппе 2А в зависимости от сроков наблюдения

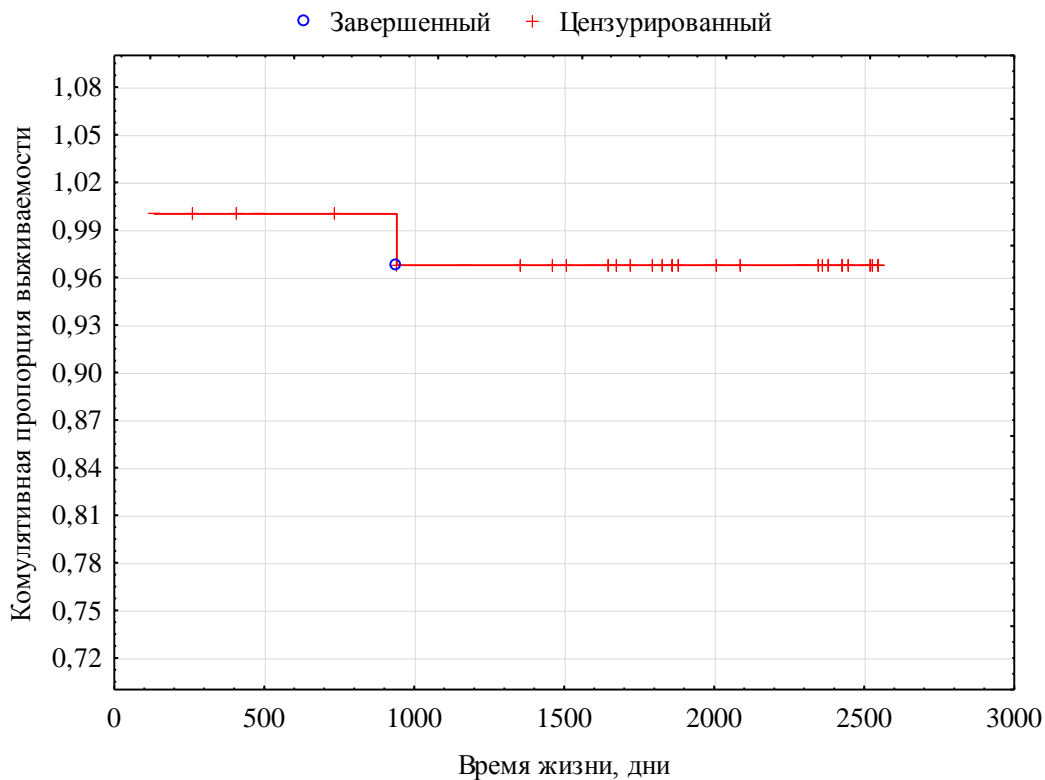


Рисунок 16 – График сохранности конечности в подгруппе 2А в зависимости от сроков наблюдения

3.3. Результаты лечения пациентов с III степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу 3А с III степенью ХИНК были включены 34 человека (42,5% от первой группы). Мужчин 21 человек, женщин – 13, соотношение их составило 7:4. Возраст в подгруппе варьировал от 53 до 78 лет и в среднем составил $68,1 \pm 4,8$ лет. Длительность заболевания в среднем равна $4,5 \pm 1,4$ лет. Курит из них 16 человек более десяти лет. У 6 выполнена высокая ампутация контралатеральной конечности более чем за шесть месяцев до включения в исследование. Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь выявлена у 31 пациента, ИБС в 15 случаях, СД 2 типа у 4 больных, ОИМ и ОНМК ранее перенесли 3 и 3 человека соответственно, патологией легких (ХОБЛ, стадия II, ДН II и хронический бронхит, 2 ст., ремиссия) страдает 5 человек.

Исходно, при включении больных в исследование, во время госпитализации в стационар все пациенты проходили курс лечения препаратами группы Простагландина E1 в дозировке 60 мкг в сутки в/в капельно в течение 15 дней. Во всех наблюдениях удалось купировать КИНК при первичном обращении. Боли в ноге в покое перестали беспокоить больных, ДБХ увеличивалась на 15-30м.

Только у 8 пациентов (24%) на протяжении последующих пяти лет после первого курса лечения, рецидива КИНК не отмечено. У них при дальнейшем лечении и обследовании не выявлено новых атеросклеротических окклюзий в магистральных артериях нижних конечностей. У 26 больных (76,5%) за время наблюдения отмечено прогрессирование заболевания: в 12 случаях выявлена дополнительно окклюзия берцовых артерий, у 5 пациентов – окклюзия подколенной артерии и еще у 9 – окклюзия поверхностной бедренной артерии. За пять лет наблюдения в 20 случаях (59%) отмечались рецидивы КИНК от одного до трех раз в год, что требовало повторных госпитализаций для прохождения аналогичного курса лечения препаратами группы Простагландина E1. В 6 (18%) наблюдениях в сроки от одного до четырех лет отмечено прогрессирование заболевания с формированием гангрены стопы, что в дальнейшем потребовало выполнения высокой ампутации.

Изначально среднее значение ДБХ равнялось 23 ± 9 м (медиана 25 м (интерквартильный размах от 20 до 30 м)). В последующие пять лет наблюдения отмечен небольшой рост показателя. После первого года ДБХ составила 30 ± 12 м (медиана 30 м (интерквартильный размах от 20 до 40 м)) ($p=0,046$ по критерию Wilcoxon). Через два года наблюдения отмечено еще небольшое увеличение показателя до 34 ± 16 м (медиана 30 м (интерквартильный размах от

30 до 40 м)) ($p=0,29$ по критерию Wilcoxon). На третьем и четвертом году ДБХ равнялась 37 ± 14 (медиана 40 м (интерквартильный размах от 30 до 50 м)) ($p=0,043$ по критерию Wilcoxon) и 39 ± 15 м (медиана 40 м (интерквартильный размах от 30 до 50 м)) ($p=0,052$ по критерию Wilcoxon) соответственно. К концу пятого года показатель стал равен 38 ± 12 м (медиана 40 м (интерквартильный размах от 30 до 40 м)) ($p=0,043$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 17). Данные изменения ДБХ статистически достоверны между исходными значениями и первым, третьим и пятым годами наблюдения (при $p\leq 0,05$). Необходимо отметить, что увеличение ДБХ в подгруппе связано не только с результатом консервативной терапии, но и с тем фактом, что у пациентов с более выраженной ишемией при формировании гангрены выполнены ампутации конечности, и они выбывали из исследования.

Значимой динамики в показателях ЛПИ и ЛСК отмечено не было. Исходно ЛПИ составил $0,31\pm 0,04$ (медиана 0,31 (интерквартильный размах от 0,29 до 0,35)), в первый и второй годы оставался на прежнем уровне (медиана 0,3 (интерквартильный размах от 0,3 до 0,34)) ($p=0,917$ и $p=0,866$ соответственно по критерию Wilcoxon). На третьем и четвертом годах практически не изменился и составил $0,3\pm 0,03$ (медиана 0,3 (интерквартильный размах от 0,3 до 0,32)) ($p=0,418$ по критерию Wilcoxon) и $0,31\pm 0,03$ (медиана 0,3 (интерквартильный размах от 0,3 до 0,32)) ($p=0,554$ по критерию Wilcoxon) соответственно. К концу наблюдения значение ЛПИ составило $0,31\pm 0,02$ (медиана 0,3 (интерквартильный размах от 0,3 до 0,33)) ($p=0,295$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 18). Изменения показателя статистически не достоверны при $p\leq 0,05$.

ЛСК изначально равнялась $13,3\pm 3,7$ м/с (медиана 12,5 м/с (интерквартильный размах от 10 до 16 м/с)), за первый и второй годы динамики по ЛСК не отмечено – $13,6\pm 4,18$ м/с (медиана 13 м/с (интерквартильный размах от 10 до 17 м/с)) ($p=0,735$ по критерию Wilcoxon) и $13,4\pm 5,0$ м/с (медиана 13 м/с (интерквартильный размах от 10 до 17 м/с)) ($p=0,866$ по критерию Wilcoxon) соответственно. За третий и четвертый годы ЛСК незначительно увеличилась до $14,2\pm 4,8$ м/с (медиана 14,5 м/с (интерквартильный размах от 10,5 до 19 м/с)) ($p=0,917$ по критерию Wilcoxon) и $14,3\pm 4,3$ м/с (медиана 14,5 м/с (интерквартильный размах от 11 до 17 м/с)) ($p=0,612$ по критерию Wilcoxon) соответственно. К концу срока наблюдения показатель снизился до $12,2\pm 3,5$ м/с (медиана 12 м/с (интерквартильный размах от 10 до 13 м/с)) ($p=0,917$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 19). Данные изменения ЛСК также статистически не достоверны по сравнению с исходными.

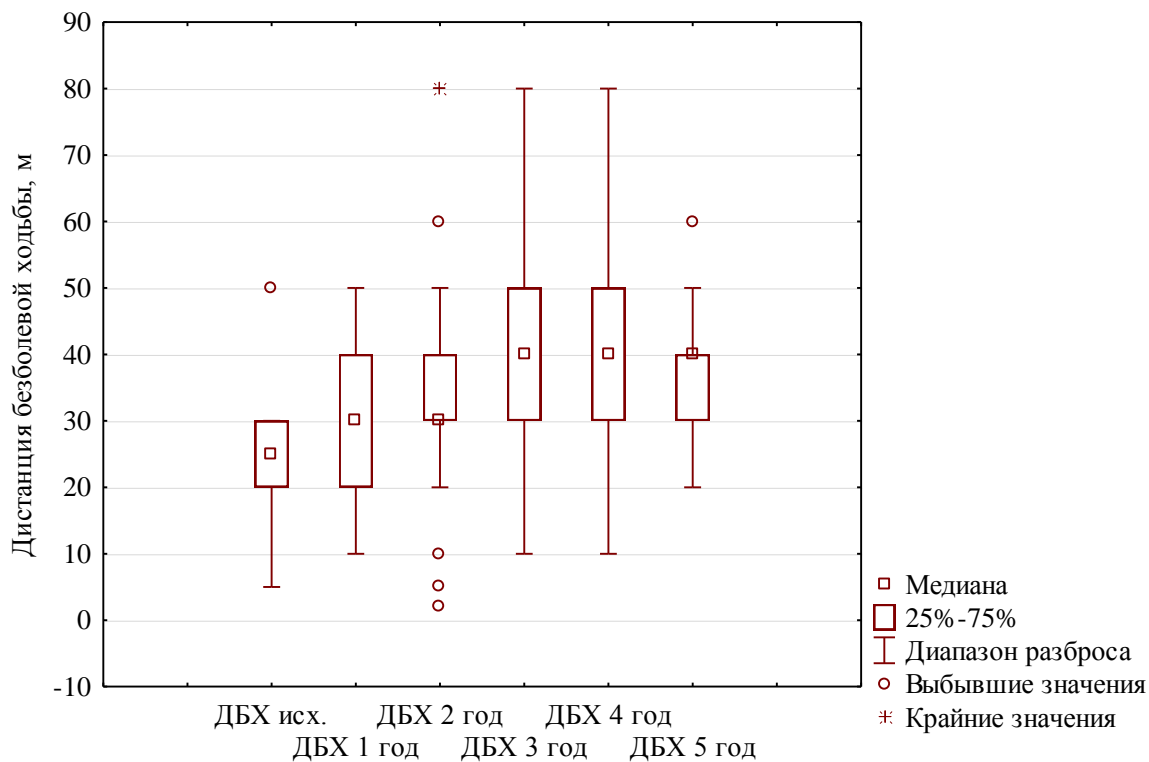


Рисунок 17 – Динамика ДБХ у пациентов 3А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

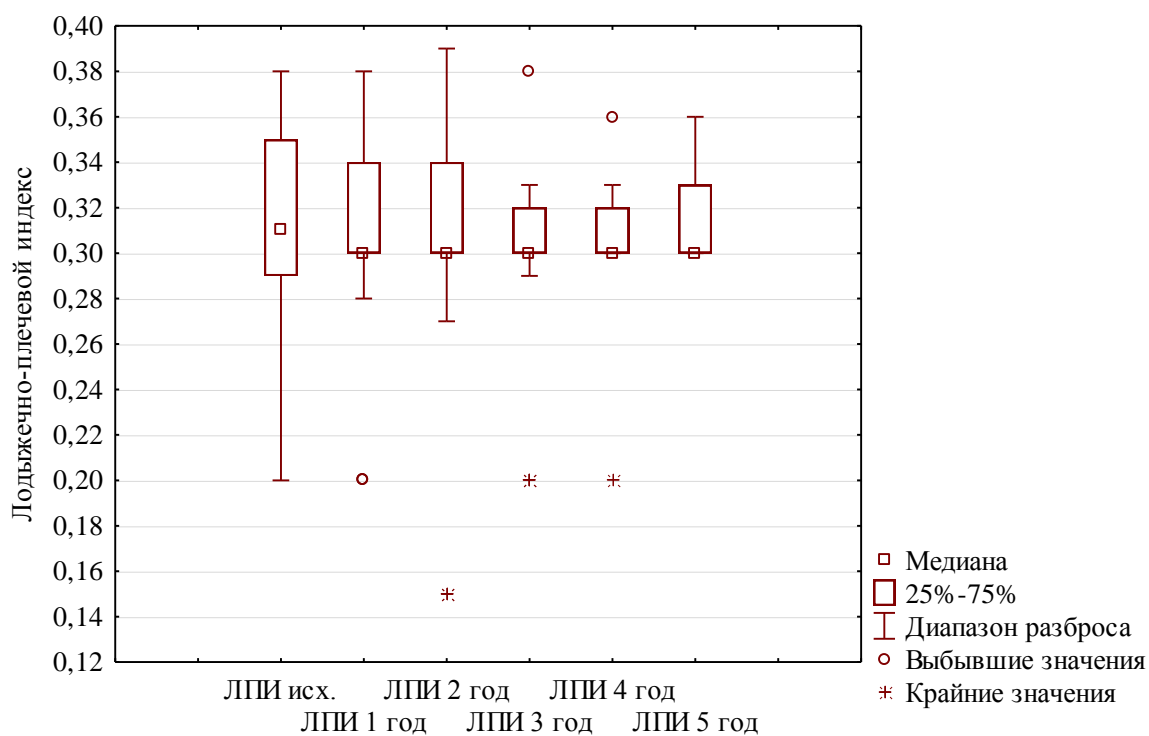


Рисунок 18 – Динамика ЛПИ у пациентов 3А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

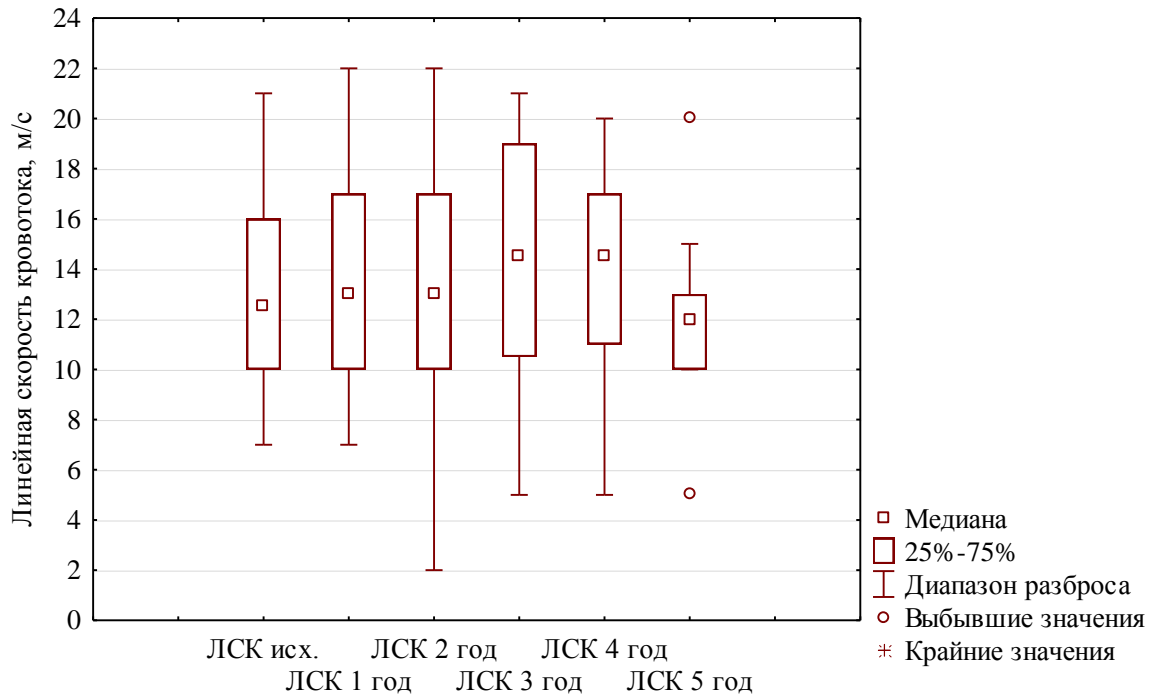


Рисунок 19 – Динамика ЛСК у пациентов 3А подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппе 3А, получавших стандартную консервативную терапию в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
ДБХ (м)	23±9	30±12*	34±16	37±14*	39±15	38±15*
ЛПИ	0,31±0,04	0,31±0,04	0,31±0,05	0,30±0,03	0,31±0,03	0,31±0,02
ЛСК (м/с)	13,3±3,7	13,6±4,2	13,4±5,0	14,2±4,8	14,3±4,3	12,2±3,5

*достоверно при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью метода Wilcoxon.

Выживаемость в подгруппе составила 88,2%. Два пациента умерли на первом году исследования: один после выполненной ампутации нижней конечности, другой от ОИМ. Один больной умер на втором году из-за осложнений сопутствующей патологии (тяжелое течение ХСН), еще один на четвертом году наблюдения от ОИМ (рисунок 20).

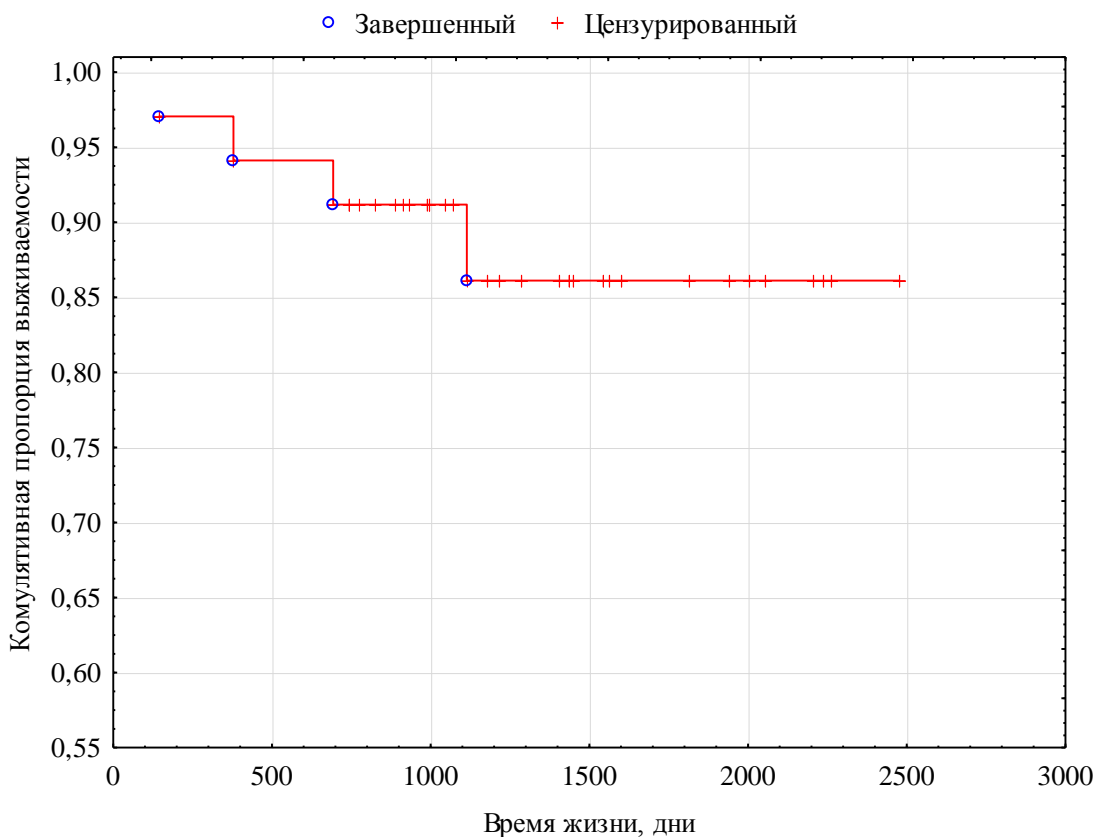


Рисунок 20 – График выживаемости пациентов в подгруппе 3А в зависимости от сроков наблюдения

Сохранность конечности в подгруппе составила 82%. Две ампутации нижней конечности было выполнено на первом году наблюдения, две на втором, и еще две на третьем году наблюдения (рисунок 21), все вследствие прогрессирования КИНК до IV степени и формирования гангрены стопы.

Эффективность лечения в подгруппе:

- *значительное улучшение* – нет;
- *умеренное улучшение* – 23,5% (в 8 наблюдений - незначительное увеличение ДБХ, без рецидива КИНК);
- *удовлетворительный результат* – 50% (у 17 пациентов за 5 лет наблюдения наблюдались рецидивы КИНК, но без ампутации конечности);
- *умеренное ухудшение* - нет;
- *значительное ухудшение* – нет;
- *неудовлетворительный результат* – 26,5% (9 человек (6 высоких ампутаций, 4 смерти (одна у пациента с ранее выполненной ампутацией))).

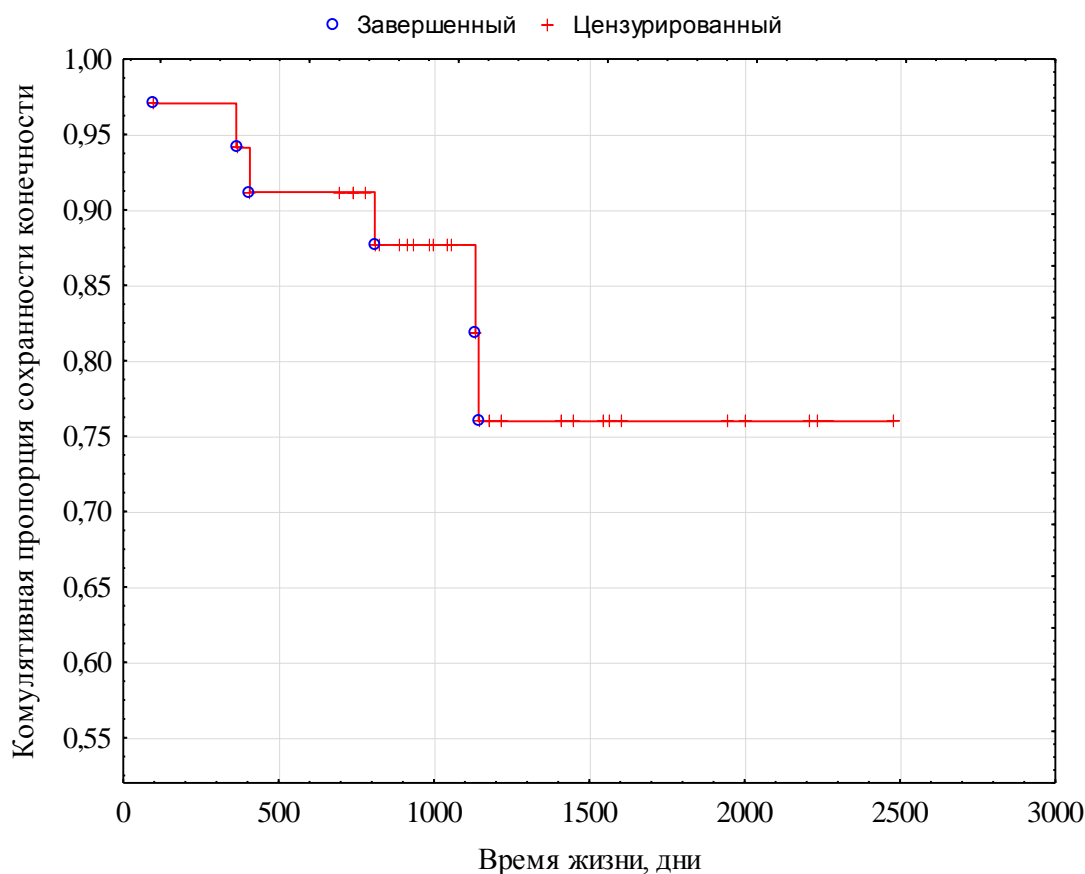


Рисунок 21 – График сохранности конечности у пациентов в подгруппе 3А в зависимости от сроков наблюдения

3.4.Резюме

Выживаемость в группе с консервативным лечением составила 80% (рисунок 22). Причиной смерти у 12 пациентов стала сердечная патология (у 9 – ОИМ и 3 летальных исхода связаны с осложнениями ХСН). В одном случае причиной смерти стал ОНМК, 2 пациента скончались от рака толстого кишечника и один от осложнений после ранее выполненной ампутации.

Постоянное консервативное лечение пациентов с ХИНК на стационарном и амбулаторном этапах соответственно Национальным рекомендациям (2010) на протяжении пятилетнего наблюдения, согласно полученным данным позволяет приостановить прогрессирование атеросклеротического процесса в нижних конечностях у значительной части больных при II степени ишемии, и, тем самым, стабилизировать течение болезни. При исходной II А степени у 70% больных сохранилась первоначальная ДБХ, при II Б степени сохранение

исходной степени ХИНК отмечено в 61% наблюдений. Только в 1 случае (3%) при II Б степени отмечено достоверное значимое увеличение ДБХ и уменьшение ХИНК до II А степени. При исходной III степени ишемии только у 10 пациентов из подгруппы (29%) на протяжении последующих пяти лет не отмечено рецидива КИНК.

Прогрессирование заболевания с достоверным уменьшением ДБХ, переход патологического процесса в критическую ишемию, а так же рецидивы КИНК не могут рассматриваться как эффективное лечение. Таких больных в исследовании было: при II А степени – 3 человека (30%), при II Б степени – 4 больных (11%), при III степени – 17 пациентов (50%) с рецидивами КИНК и в 1 наблюдении (3%) с переходом в IV степень без ампутации. Таким образом, у 25 пациентов (31%) консервативное лечение на протяжении пяти лет надо рассматривать как малоэффективное.

Потеря конечности, связанная с формированием гангрены, расценивается как неэффективное лечение. Ампутаций нижних конечностей во всей группе с консервативным лечением было 7 (9%) (рисунок 22).

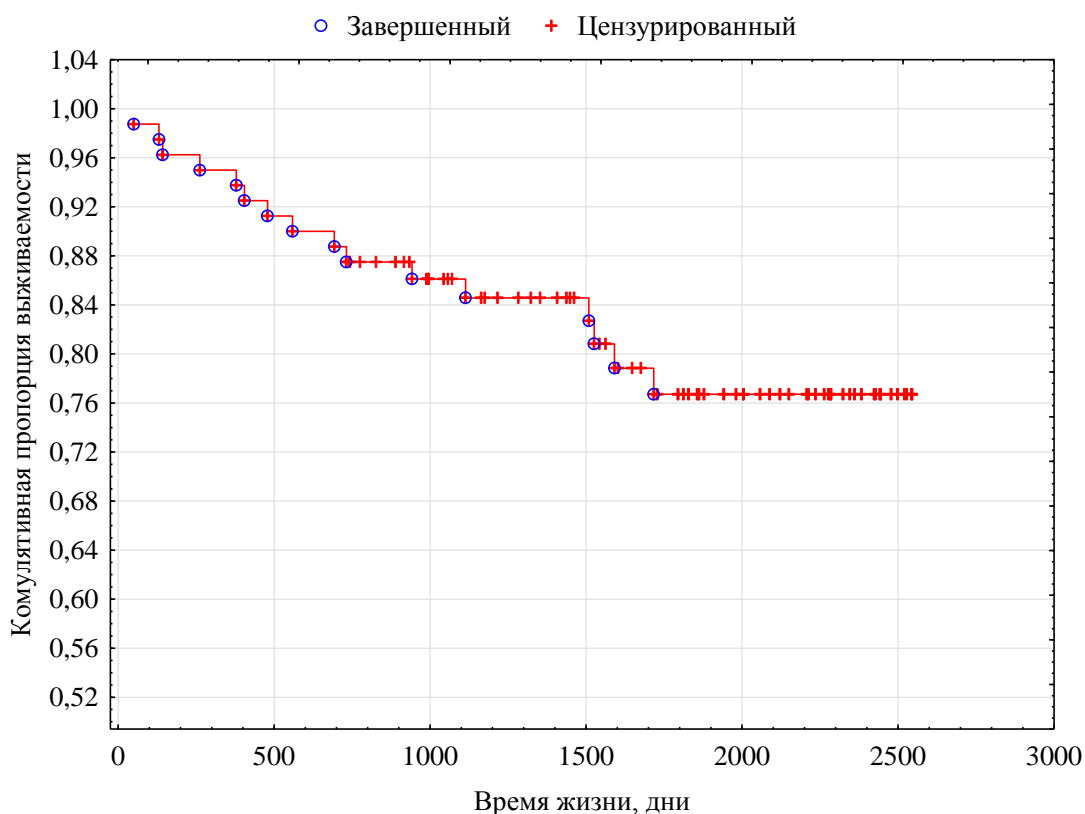


Рисунок 22 – Выживаемость пациентов группы консервативного лечения в зависимости от сроков наблюдения

Сохранность конечностей во всей группе составила 91% (рисунок 23).

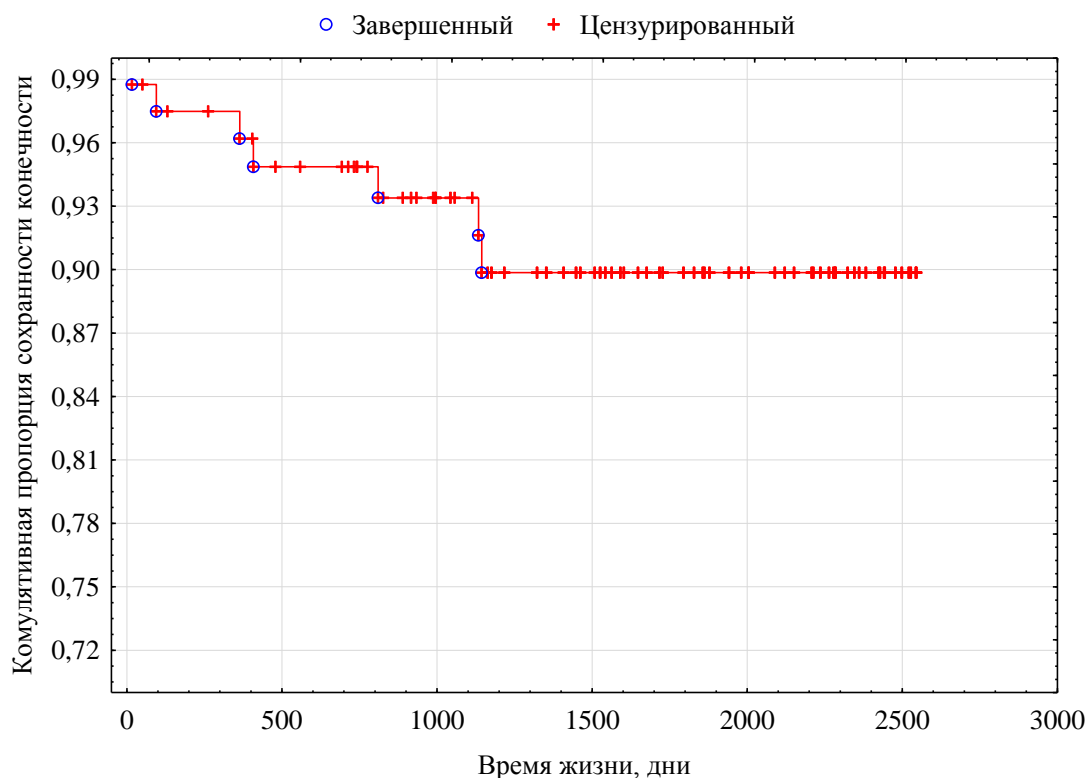


Рисунок 23 – Сохранность конечностей у пациентов группы консервативного лечения в зависимости от сроков наблюдения

Эффективность лечения в группе:

- *значительное улучшение* – нет;
- *умеренное улучшение* – 11,25% (9 больных);
- *удовлетворительный результат* – 41,25% (33 человека);
- *умеренное ухудшение* – 16,25% (13 пациентов)
- *значительное ухудшение* – 5% (4 наблюдения)
- *неудовлетворительный результат* – 26,25% (21 наблюдение).

Таким образом, стандартное консервативное лечение согласно Национальным рекомендациям при ХИНК II А и II Б степени достаточно эффективно. Оно позволяет сохранить конечность у 98% больных в течение длительного периода наблюдения; при этом оно значимо не влияет на принятый нами за основной критерий эффективности – ДБХ. У большей части больных (57%) сохранилась исходная степень ишемии. Эффективность стандартного консервативного лечения при III степени ХИНК значительно ниже. В большинстве случаев (59%) наблюдаются частые рецидивы КИНК, для купирования которых пациентам необходимо ежегодно проходить курсы стационарной консервативной терапии с применением препаратов группы Простагландина E1. Количество ампутаций конечности составляет 18%.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ VEGF165 В СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ ДО ПЯТИ ЛЕТ

С 2009 по 2015 годы включительно на базе двух лечебных учреждений (ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», отделение сосудистой хирургии и ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», амбулаторно-поликлиническое отделение, г. Ярославль) проводилось консервативное лечение и наблюдение за больными с ХИНК II А – II Б – III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна согласно Национальным рекомендациям (2010). В дополнение к стандартной терапии, использовали геннотерапевтическое лечение препаратом на основе гена VEGF165. При необходимости, по показаниям проводилась госпитализация пациентов (сроки госпитализации от 10 до 21 дня). Все пациенты принимали препараты и для лечения сопутствующей патологии в индивидуально подобранной дозировке. Критерии отбора пациентов, критерии исключения, а также методика введения препарата были представлены ранее во 2 главе. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом до начала проведения работы.

Введение геннотерапевтической конструкции осуществлялось во время проведения стационарного курса консервативной сосудистой терапии либо амбулаторно. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляет на момент окончания исследования от трех до пяти лет. За это время пациентами было совершено от 7 до 9 визитов: первый – скрининг, второй и третий визиты – двукратное введение препарата, четвертый визит – через шесть месяцев после лечения (180 дней \pm 7 суток), пятый визит – через 1 год (365 дней \pm 10 суток), шестой, седьмой, восьмой и девятый – через 2, 3, 4 и 5 лет соответственно (\pm 10 суток). Во время визитов выполнялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка локального статуса, лабораторное и инструментальное обследование.

По результатам проведенного исследования был произведен статистический анализ полученных результатов. Отмечено отсутствие нежелательных явлений или осложнений, местного либо системного характера связанных с введением генного препарата.

Введение препарата было умеренно болезненным и не требовало применения местных анестетиков. Клинически значимых изменений в лабораторных анализах (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови) в динамике не отмечено.

За первичные (основные) критерии эффективности были приняты выживаемость пациентов, сохранность конечности и дистанция безболевого ходьбы. За вторичные критерии – динамика ЛСК и ЛПИ.

4.1. Результаты лечения пациентов с II А степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу 1В с II А степенью ХИНК вошло 9 человек, что составило 11% от основной группы. Мужчин 8 пациентов, женщина – 1, соотношение их равно 8:1. Возраст больных варьировал от 43 до 78 лет и в среднем равнялся $64,8 \pm 11,2$ лет на момент включения в исследование. У 2-х пациентов (22%) выявлен дистальный уровень окклюзии, у 2-х (22%) – проксимальный и у 5 (56%) – многоэтажный. Средняя длительность заболевания составила $4,1 \pm 2$ года. Курение в анамнезе у 5 пациентов в течение более десяти лет. У 1 человека из подгруппы ранее была выполнена ампутация контралатеральной конечности (более чем за шесть месяцев до включения в исследование). Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь в 6 наблюдениях, ИБС – 3 случая, заболевания легких (ХОБЛ) у 1 пациента. Сахарный диабет отмечен в 1 случае, ОИМ и ОНМК у 1 и 2 человек в анамнезе соответственно.

Осложнений после лечения геннотерапевтическим препаратом отмечено не было. Все лабораторные показатели и данные обследования по органам и системам были в пределах нормы. Ухудшений общего состояния здоровья больные также не отмечали.

На первом году после геннотерапевтического лечения у 5 пациентов (55%) зафиксировано значительное увеличение ДБХ, и ХИНК уменьшилась до I степени (ДБХ составила более 1000 м), затем результат стабилизировался и сохранился на протяжении всего срока наблюдения (2 из этих пациентов умерли на четвертом году наблюдения). У остальных 5 пациентов подгруппы (56%) отмечено умеренное увеличение ДБХ, но степень ишемии осталась на прежнем уровне. Ввиду малой выборки пациентов с II А степенью ХИНК, статистическая оценка достоверности полученных результатов не проводилась. Исходно в подгруппе средняя ДБХ равнялась 372 ± 132 м (медиана 300 м (интерквартильный размах от 250 до 500 м)). Через один год наблюдения средняя ДБХ стала равна 1389 ± 858 м (медиана 1000 м (интерквартильный размах от 600 до 2000 м)) (прирост ее составил за первый год более 1000 м (1017 ± 725 м) и стал максимальным за весь период наблюдения). На втором году ДБХ еще увеличилась, составив при этом 2000 ± 1061 м (медиана 2000 м (интерквартильный размах от 1500 до 3000 м)). На

третьем году наблюдения средняя ДБХ снизилась до 1760 ± 1210 м (медиана 1500 м (интерквартильный размах от 1000 до 3000 м)), такой же осталась она и на четвертом году (медиана 1500 м (интерквартильный размах от 1000 до 3000 м)). К пятому году ДБХ вновь возросла до 2000 ± 1414 м (медиана 2000 м (интерквартильный размах от 1000 до 3000 м)), но за счет естественной убыли пациентов в подгруппе (рисунок 24).

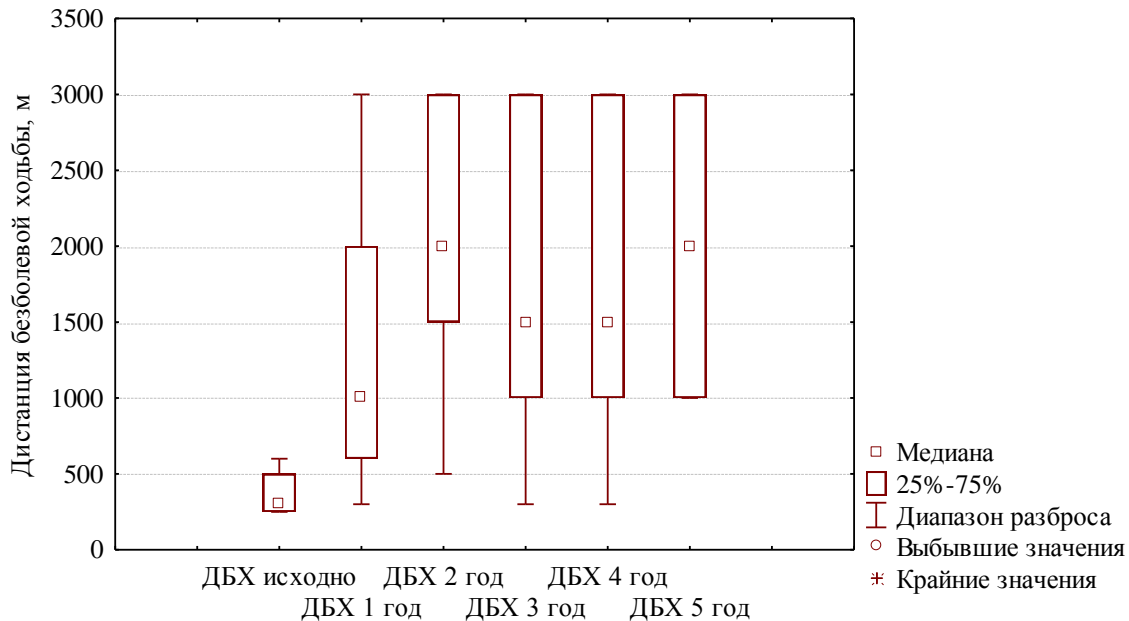


Рисунок 24 – Динамика ДБХ у пациентов 1В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Что касается вторичных критериев оценки состояния кровотока, также отмечена положительная динамика. Среднее исходное ЛПИ в подгруппе равнялось $0,63 \pm 0,17$ (медиана 0,57 (интерквартильный размах от 0,5 до 0,8)). За первый год наблюдения показатель вырос на 0,1, составив $0,73 \pm 0,16$ (медиана 0,8 (интерквартильный размах от 0,6 до 0,85)). За второй год отмечено продолжение роста ЛПИ до $0,81 \pm 0,09$ (медиана 0,85 (интерквартильный размах от 0,78 до 0,85)). К третьему году наблюдения ЛПИ стабилизировалось на отметке $0,83 \pm 0,05$ (медиана 0,82 (интерквартильный размах от 0,82 до 0,85)). Далее четвертый и пятый годы он оставался стабильным на уровне $0,84 \pm 0,04$ (медиана 0,83 (интерквартильный размах от 0,82 до 0,85)) и $0,83 \pm 0,04$ (медиана 0,83 (интерквартильный размах от 0,8 до 0,86)) соответственно (рисунок 25).

Средняя исходная ЛСК была равна $23,0 \pm 8,3$ м/с (медиана 21 м/с (интерквартильный размах от 19 до 30 м/с)). Через год показатель вырос до $25,8 \pm 7,5$ м/с (медиана 26 м/с (интерквартильный размах от 23 до 29 м/с)), через два года наблюдения он составил $29,0 \pm 6,7$ м/с (медиана 29 м/с (интерквартильный размах от 28 до 29 м/с)), далее снизился за счет естественной убыли пациентов, и на третьем и четвертом годах был равен $27,6 \pm 7,6$ м/с (медиана 27 м/с (интерквартильный размах от 23 до 30 м/с)) и $29,8 \pm 6,1$ м/с (медиана 29 м/с

(интерквартильный размах от 29 до 30 м/с)) соответственно. На пятом году наблюдения ЛСК осталась также на исходном уровне $23,0 \pm 1,4$ м/с (медиана 23 м/с (интерквартильный размах от 22 до 24 м/с)) вследствие естественной убыли (рисунок 26).

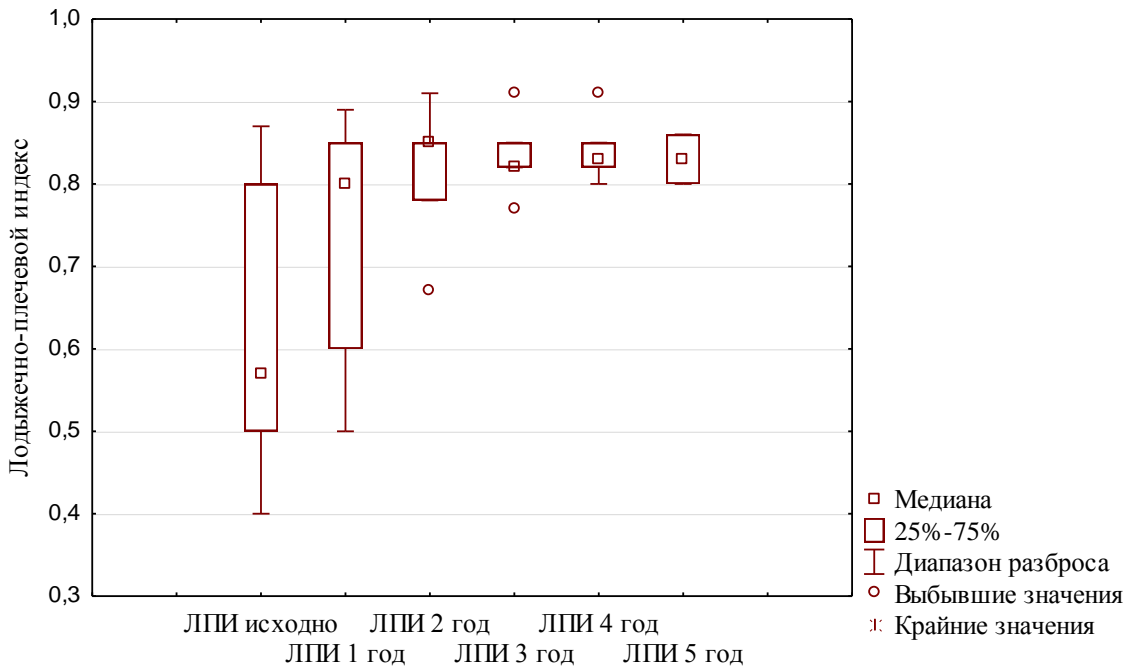


Рисунок 25 – Динамика ЛПИ у пациентов 1В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

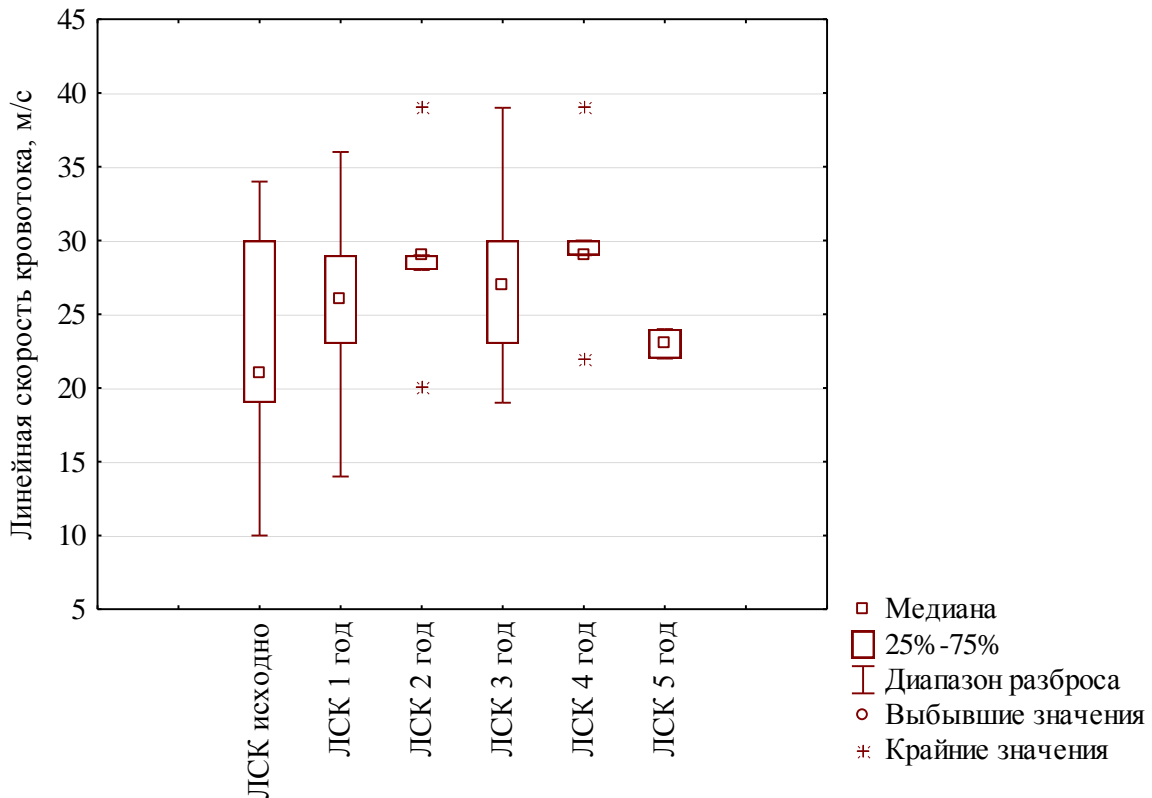


Рисунок 26 – Динамика ЛСК у пациентов 1В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппе 1В после геннотерапевтического лечения в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
ДБХ (м)	372±133	1389±858	2000±761	1760±1210	1760±1210	2000±1414
ЛПИ	0,63±0,17	0,73±0,16	0,81±0,09	0,83±0,05	0,84±0,04	0,83±0,04
ЛСК (м/с)	23,0±8,3	25,8±7,5	29,0±6,7	27,6±7,6	29,8±6,1	23,0±1,4

Сохранность конечности в подгруппе составила 100%. Выживаемость 66,7%. Трое пациентов скончались на четвертом году наблюдения: один от онкологической патологии легких, двое от ОНМК (рисунок 27).

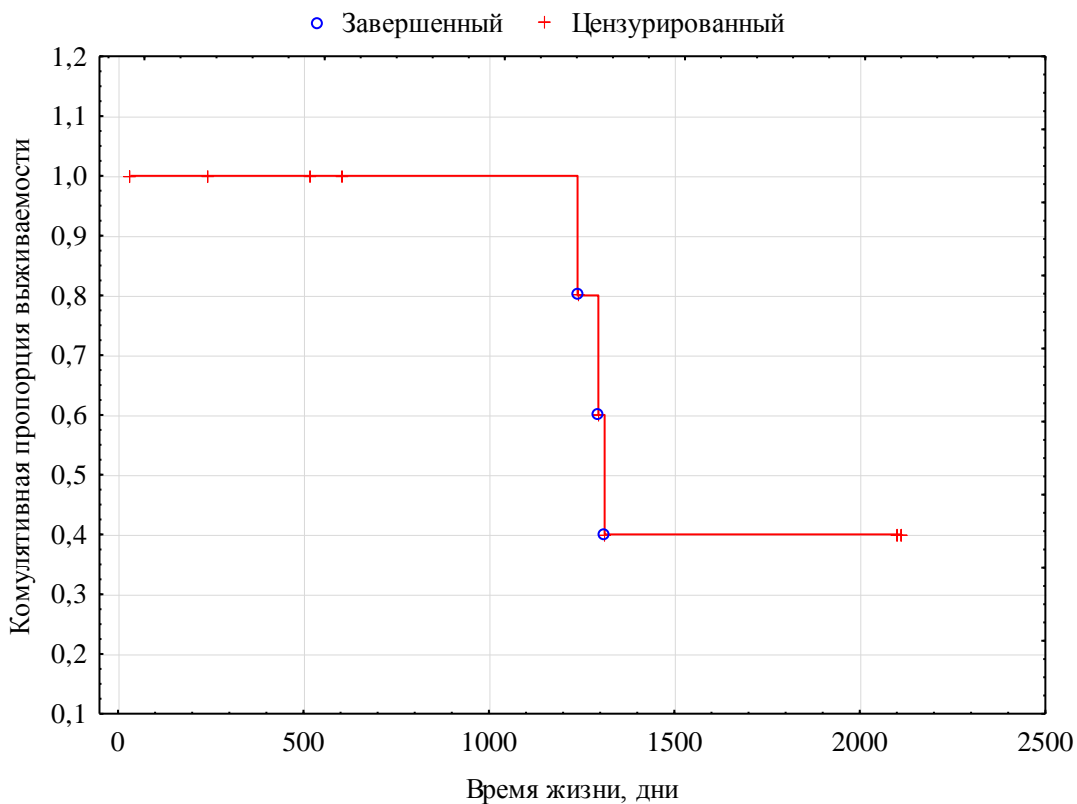


Рисунок 27 – График выживаемости пациентов в подгруппе 1В в зависимости от сроков наблюдения

Эффективность лечения в подгруппе:

- *значительное улучшение* – 33% (у 3-х пациентов ХИНК уменьшилась до I степени);
- *умеренное улучшение* – 22% (2 пациента);
- *удовлетворительный результат* – 11% случаев (1 человек);
- *умеренное ухудшение* – нет;
- *значительное ухудшение* – нет;
- *неудовлетворительный результат* – 33% (3 человека умерли за 5 лет наблюдения).

4.2. Результаты лечения пациентов с II Б степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу 2В с II Б степенью ХИНК вошло 37 человек (46,3% от группы). Мужчин 30, женщин – 7, соотношение их равно 5:1. Возраст больных варьировал от 39 до 88 лет и в среднем был равен $63,5 \pm 10,2$ года. Средняя длительность заболевания составила 4 года. У 8 пациентов (22%) выявлен дистальный уровень окклюзии, у 3 (8%) – проксимальный и у 26 (70%) – многоэтажное поражение артериального русла нижних конечностей. Курение в анамнезе у 26 человек в сроки от 10 до 40 лет. У 4 пациентов в анамнезе была ампутация контралатеральной конечности более чем за 6 месяцев до включения в исследование. Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь выявлена в 30 случаях, ИБС у 18 человек, СД 2 типа – 5 пациентов, ОИМ в анамнезе у 5 человек, ОНМК у 4 человек, заболевания легких (ХОБЛ) в 6 наблюдениях.

Ухудшений общего состояния и осложнений после проведения генной терапии не отмечено. Лабораторные показатели и данные обследования по системам в пределах нормальных значений. Уже на первом году после геннотерапевтического лечения у 21 больного (57%) степень ишемии уменьшилась, из них у 6 (16%) до I степени ХИНК (ДБХ стала 1000 м и более), в 15 наблюдениях до II А степени. У 13 пациентов степень ХИНК осталась на том же уровне. Умеренное увеличение ДБХ на 50-100% зафиксировано в 6 случаях. Два пациента скончались на первом году наблюдения от сердечной патологии.

Исходно средняя ДБХ в подгруппе равнялась 115 ± 55 м (медиана 100 м (интерквартильный размах от 80 до 150 м)). Через один год она увеличилась до 418 ± 299 м (медиана 250 м (интерквартильный размах от 150 до 500 м)), прирост ее составил за первый год 303 ± 244 м, данные статистически достоверны ($p=0,005$ по критерию Wilcoxon). На втором году

результат увеличился еще на 98 м, составив при этом 516 ± 442 м (медиана 400 м (интерквартильный размах от 200 до 600 м)) ($p=0,007$ по критерию Wilcoxon). На третьем году наблюдения отмечено дополнительное увеличение показателя до 567 ± 474 м (медиана 500 м (интерквартильный размах от 250 до 600 м)) ($p=0,008$ по критерию Wilcoxon), далее результат стабилизировался на близком к данному значению уровне и составил на четвертом и пятом году наблюдения 529 ± 435 м (медиана 500 м (интерквартильный размах от 200 до 600 м)) ($p=0,008$ по критерию Wilcoxon) и 559 ± 449 м (медиана 500 м (интерквартильный размах от 250 до 600 м)) ($p=0,035$ по критерию Wilcoxon) соответственно (рисунок 28). Данные изменения ДБХ статистически достоверны между исходными значениями и всеми годами наблюдения (при $p \leq 0,05$).

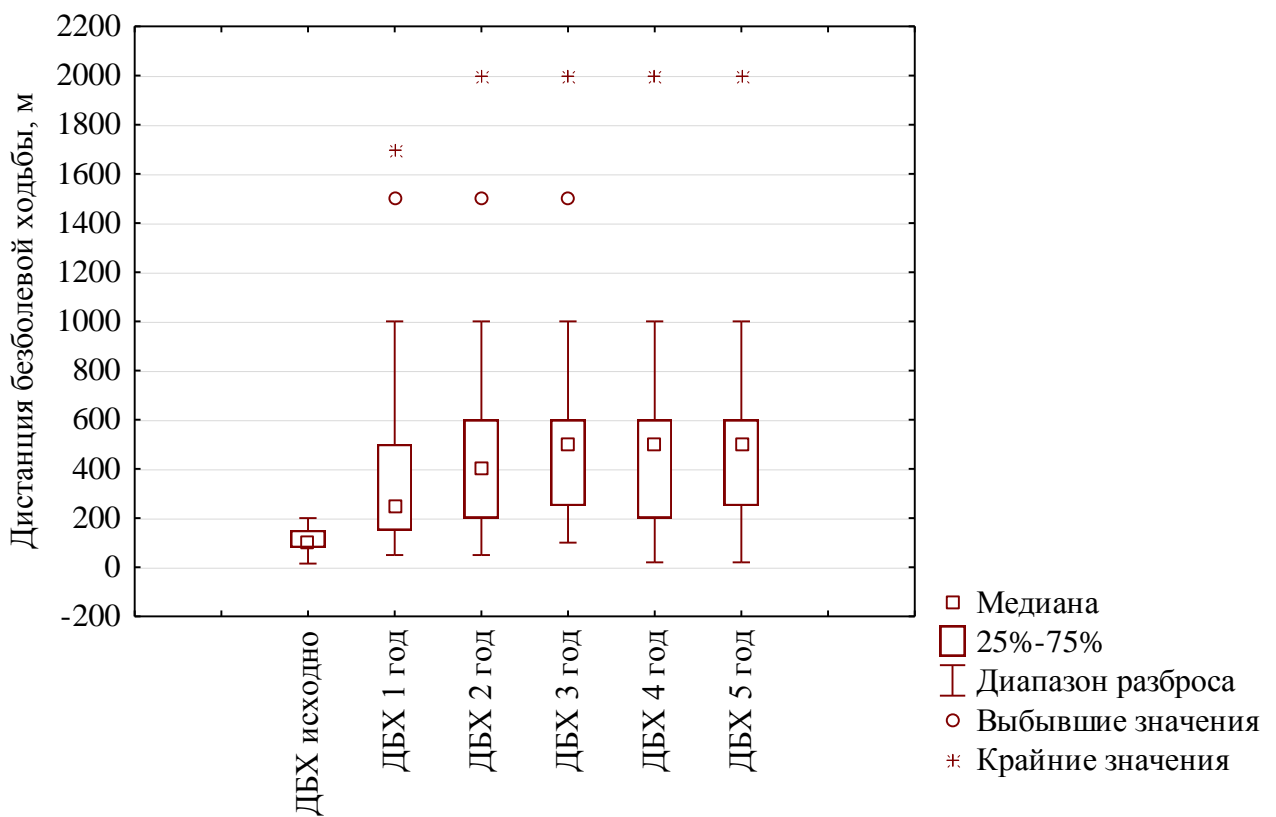


Рисунок 28 – Динамика ДБХ у пациентов 2В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Что касается вторичных критериев, то среднее исходное значение ЛПИ в подгруппе равнялось $0,52 \pm 0,16$ (медиана 0,5 (интерквартильный размах от 0,45 до 0,57)). За первый год было отмечено увеличение показателя на 0,04, составив $0,56 \pm 0,16$ (медиана 0,5 (интерквартильный размах от 0,45 до 0,62)), рост статистически достоверен ($p=0,038$ по критерию Wilcoxon). За второй год показатель вырос до $0,59 \pm 0,16$ (медиана 0,58 (интерквартильный размах от 0,46 до 0,65)) ($p=0,049$ по критерию Wilcoxon), и стабилизировался на этой отметке ($0,59 \pm 0,18$ на четвертом году (медиана 0,57

(интерквартильный размах от 0,47 до 0,97)) ($p=0,123$ по критерию Wilcoxon)). На пятом году значение ЛПИ составило $0,6\pm 0,18$ (медиана 0,6 (интерквартильный размах от 0,46 до 0,68)) ($p=0,128$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 29). Данные изменения ЛПИ статистически не достоверны на третьем, четвертом и пятом годах наблюдения (при $p\leq 0,05$).

Средняя исходная ЛСК была равна $16,9\pm 9,8$ м/с (медиана 16 м/с (интерквартильный размах от 10 до 24 м/с)). Через один год показатель увеличился до $19,6\pm 11,2$ м/с (медиана 19 м/с (интерквартильный размах от 12 до 25,3 м/с)) ($p=0,032$ по критерию Wilcoxon), на втором году продолжил свой рост до $21,9\pm 12,7$ м/с (медиана 22 м/с (интерквартильный размах от 11 до 29 м/с)) ($p=0,093$ по критерию Wilcoxon), затем стабилизировался на отметке $22,1\pm 13,9$ м/с (медиана 18 м/с (интерквартильный размах от 11 до 34 м/с)) ($p=0,041$ по критерию Wilcoxon), $22,7\pm 13,8$ м/с (медиана 18,5 м/с (интерквартильный размах от 12 до 34 м/с)) ($p=0,076$ по критерию Wilcoxon) и $21,3\pm 14,6$ м/с (медиана 18,5 м/с (интерквартильный размах от 10 до 33 м/с)) ($p=0,141$ по критерию Wilcoxon) в третий, четвертый и пятый годы соответственно (рисунок 30). Данные изменения ЛСК статистически достоверны к исходным значениям в первый и третий годы наблюдения (при $p\leq 0,05$).

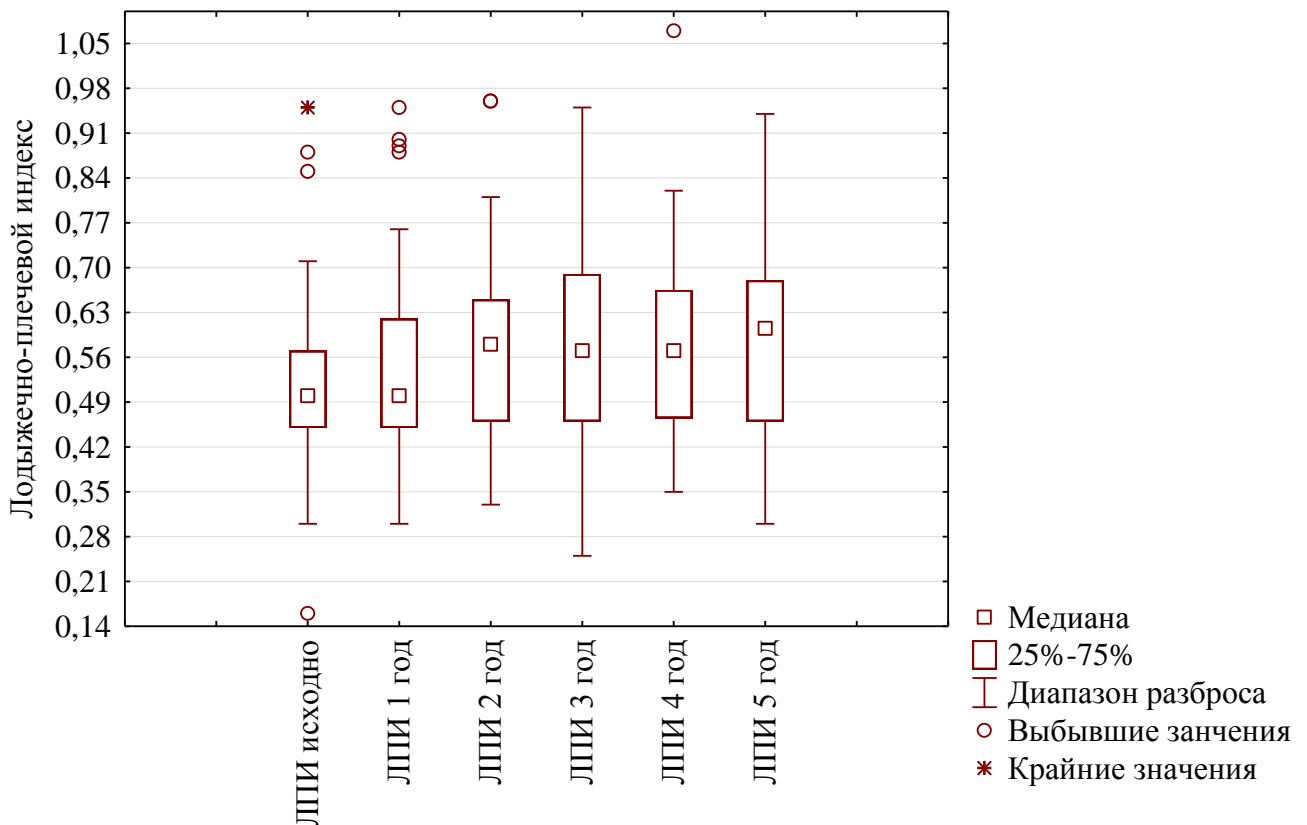


Рисунок 29 – Динамика ЛПИ у пациентов 2В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

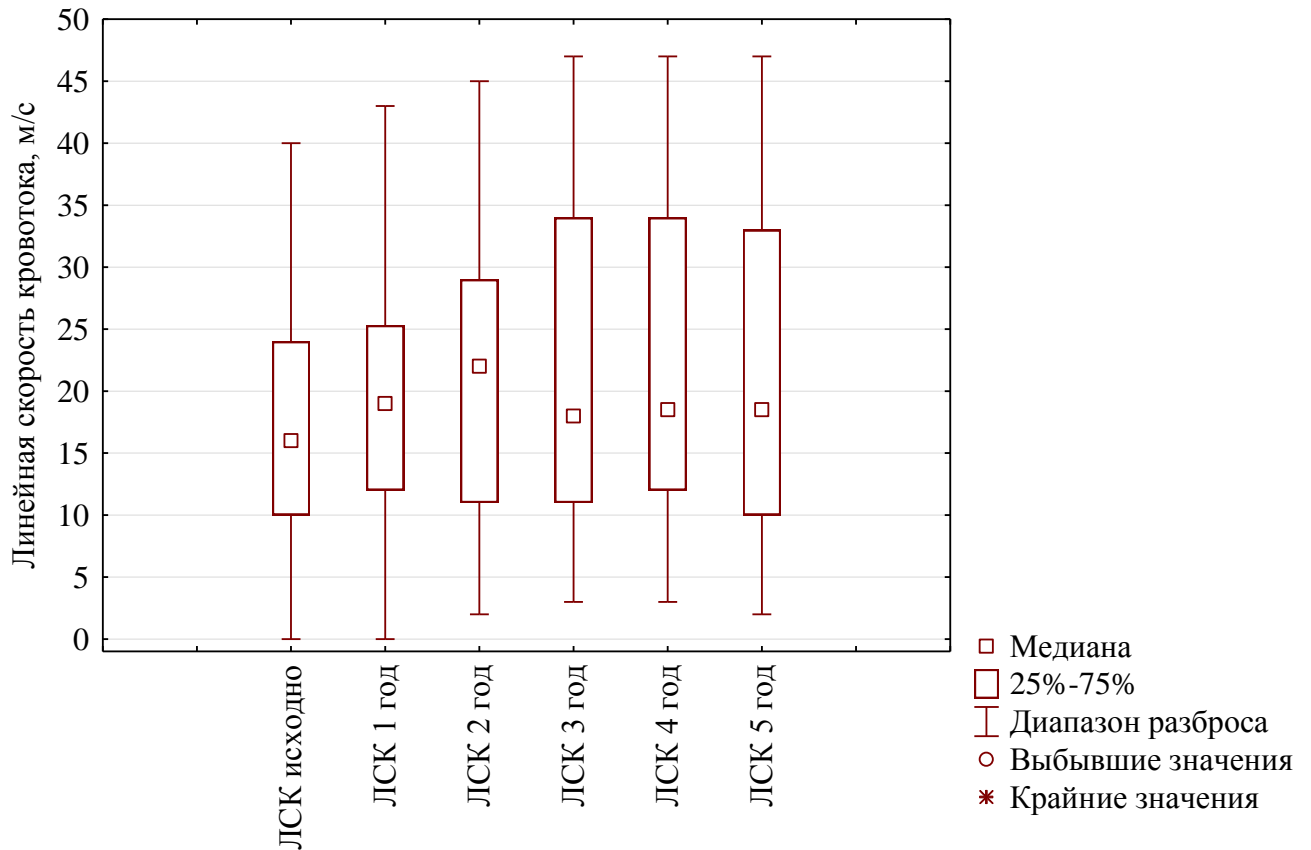


Рисунок 30 – Динамика ЛСК у пациентов 2В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппе 2В после геннотерапевтического лечения в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
ДБХ (м)	115±55	418±399*	516±472*	567±474*	529±435*	559±449*
ЛПИ	0,52±0,16	0,56±0,16*	0,59±0,16*	0,59±0,18	0,59±0,17	0,6±0,17
ЛСК (м/с)	16,9±9,8	19,6±11,2*	21,9±12,7	22,1±13,6*	22,7±13,8	21,3±14,6

*достоверно при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью метода Wilcoxon.

Сохранность конечности в подгруппе составила 97,3%. На пятом году наблюдения выполнена одна ампутация у пациента с сахарным диабетом 2 типа, на фоне формирования синдрома диабетической стопы в ишемизированной конечности. Выживаемость составила 86,5%. Двое пациентов скончались на втором году наблюдения, один на третьем, еще двое на четвертом году, все от ОИМ (рисунок 31 и 32). Только у 1 пациента (3%) к концу исследования отмечено клиническое ухудшение вследствие окклюзии подвздошной артерии с переходом в КИНК (III степень ХИНК), в анамнезе у него имелась ранее выполненная ампутация контралатеральной конечности.

Эффективность лечения в подгруппе:

- *значительное улучшение* – 59% (22 пациента);
- *умеренное улучшение* – 8% (3 наблюдения, увеличение ДБХ от 50% до 100% в течение 5 лет наблюдения);
- *удовлетворительный результат* – 14% случаев (5 человек остались с исходной степенью ХИНК без динамики по ДБХ);
- *умеренное ухудшение* – нет;
- *значительное ухудшение* – 3% (1 больной);
- *неудовлетворительный результат* – 16% (6 человек – 1 ампутация и 5 летальных исходов).

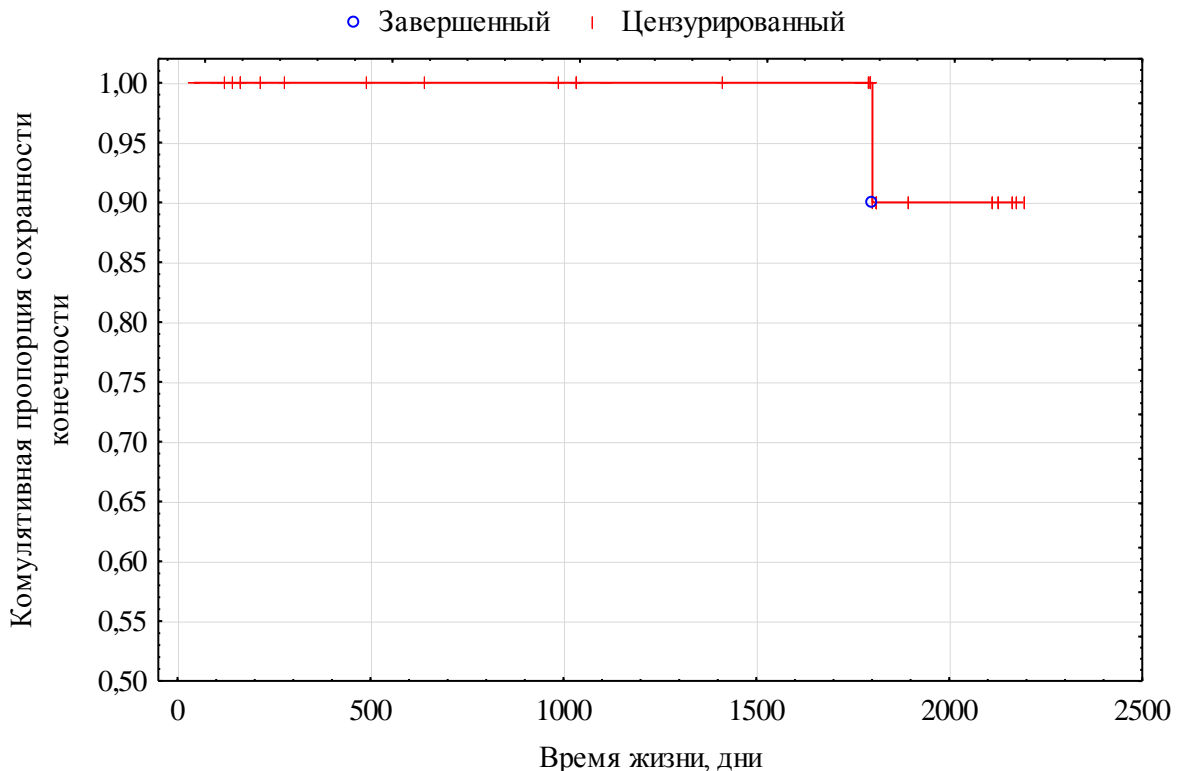


Рисунок 31 – График сохранности конечности в подгруппе 2В в зависимости от сроков наблюдения

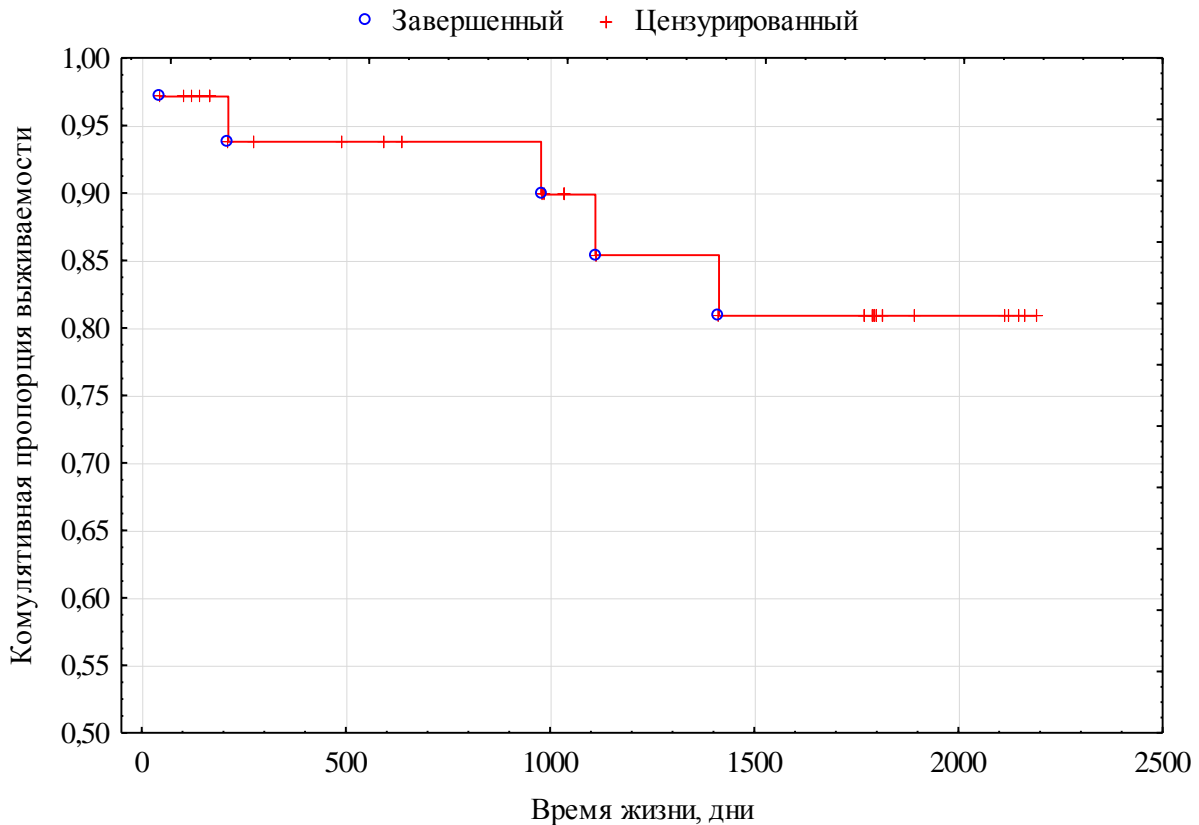


Рисунок 32 – График выживаемости пациентов в подгруппе 2В в зависимости от сроков наблюдения

4.3. Результаты лечения пациентов с III степенью хронической ишемии нижних конечностей

В подгруппу 3В с III степенью ХИНК вошло 34 человека (43% от основной группы). Мужчин 26 человек, женщин – 8, соотношение их составило 10:3. Возраст больных варьировал от 48 до 78 лет и в среднем равнялся $65,6 \pm 8,1$ лет. Средняя длительность заболевания составила 4,5 года. Курение в анамнезе у 14 пациентов более десяти лет. У трех больных в анамнезе ампутация контралатеральной конечности (более чем за 6 месяцев до включения в исследование). Из сопутствующей патологии у 27 человек выявлена гипертоническая болезнь, ИБС у 11, СД 2 типа в 6 наблюдениях, ОИМ в анамнезе у 4 пациентов, ОНМК у 3-х, заболевания легких имеется у 7 человек.

Осложнений после генного лечения отмечено не было. Исследуемые лабораторные показатели и данные обследования в пределах нормальных значений.

Уже на первом году у 30 пациентов (88%) отмечено значительное улучшение. Ишемия конечности у 15 больных (44%) уменьшилась до II Б, и еще у 15 пациентов (44%) до II А степени ХИНК. Изначально средняя ДБХ в подгруппе была равна 28 ± 15 м (медиана 27,5 м (интерквартильный размах от 20 до 50 м)). После первого года ДБХ значительно выросла и составила 211 ± 168 м (медиана 200 м (интерквартильный размах от 60 до 300 м)) (увеличение составило 183 ± 153 м), рост статистически достоверен ($p=0,028$ по критерию Wilcoxon). Через два года наблюдения средняя ДБХ еще увеличилась до 307 ± 268 м (медиана 250 м (интерквартильный размах от 70 до 450 м)) ($p=0,012$ по критерию Wilcoxon). На третьем и четвертом году ДБХ незначительно снизилась до 264 ± 145 м (медиана 200 м (интерквартильный размах от 100 до 300 м)) ($p=0,012$ по критерию Wilcoxon) и 286 ± 176 м (медиана 175 м (интерквартильный размах от 100 до 300 м)) ($p=0,012$ по критерию Wilcoxon) соответственно. На пятом году ДБХ вновь увеличилась до 326 ± 223 м (медиана 200 м (интерквартильный размах от 100 до 350 м)) ($p=0,018$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 33). Данные изменения ДБХ статистически достоверны между исходными значениями и всеми годами наблюдения (при $p \leq 0,05$).

Среднее исходное ЛПИ при включении в исследование равнялось $0,28 \pm 0,16$ (медиана 0,315 (интерквартильный размах от 0,2 до 0,38)). В первый год наблюдения ЛПИ увеличился до $0,35 \pm 0,22$ (медиана 0,355 (интерквартильный размах от 0,22 до 0,5)) ($p=0,153$ по критерию Wilcoxon). В дальнейшем значительной динамики за весь оставшийся период наблюдения не было. За второй, третий, четвертый и пятый годы он составил $0,34 \pm 0,14$ (медиана 0,39 (интерквартильный размах от 0,28 до 0,5)) ($p=0,012$ по критерию Wilcoxon), $0,35 \pm 0,12$ (медиана 0,33 (интерквартильный размах от 0,27 до 0,4)) ($p=0,017$ по критерию Wilcoxon), $0,36 \pm 0,14$ (медиана 0,325 (интерквартильный размах от 0,25 до 0,5)) ($p=0,012$ по критерию Wilcoxon) и $0,33 \pm 0,12$ (медиана 0,31 (интерквартильный размах от 0,25 до 0,34)) ($p=0,115$ по критерию Wilcoxon) соответственно (рисунок 34). Данные изменения ЛПИ статистически достоверны между исходными данными и вторым, третьим и четвертым годами наблюдения (при $p \leq 0,05$).

ЛСК исходно значилась на отметке $9,0 \pm 6,9$ м/с (медиана 10 м/с (интерквартильный размах от 5 до 12 м/с)). Через год показатель вырос до $11,5 \pm 9,1$ м/с (медиана 11 м/с (интерквартильный размах от 5 до 18 м/с)) ($p=0,079$ по критерию Wilcoxon), через два года наблюдения он равнялся $13,1 \pm 9,6$ м/с (медиана 12 м/с (интерквартильный размах от 7 до 19 м/с)) ($p=0,043$ по критерию Wilcoxon). За третий год показатель вырос еще до $15,7 \pm 13,5$ м/с (медиана 14,5 м/с (интерквартильный размах от 4 до 23 м/с)) ($p=0,043$ по критерию Wilcoxon), далее стабилизировался, на четвертом и пятом годах составил $15,7 \pm 13,6$ м/с (медиана 11 м/с (интерквартильный размах от 8 до 24 м/с)) ($p=0,079$ по критерию Wilcoxon) и $14,8 \pm 13,1$ м/с (медиана 12 м/с (интерквартильный размах от 8 до 23 м/с)) ($p=0,068$ по критерию Wilcoxon)

(рисунок 35). Данные изменения ЛСК статистически не достоверны между всем годами наблюдения, кроме второго и третьего года (при $p \leq 0,05$).

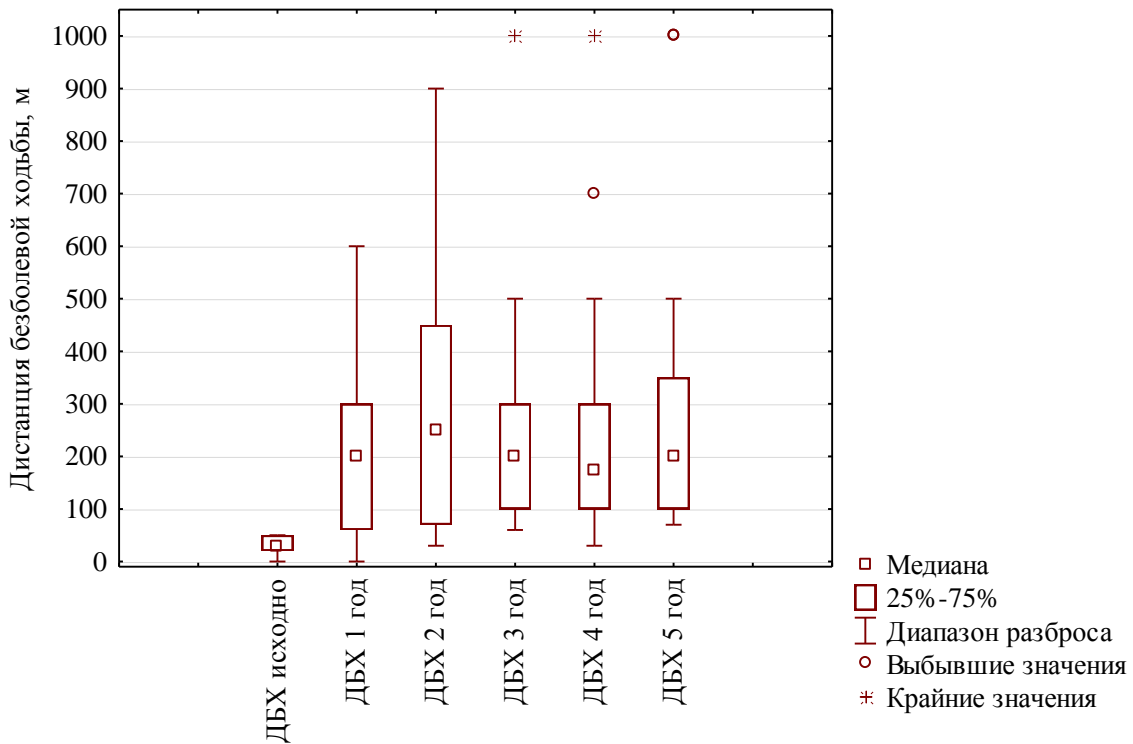


Рисунок 33 – Динамика ДБХ у пациентов 3В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

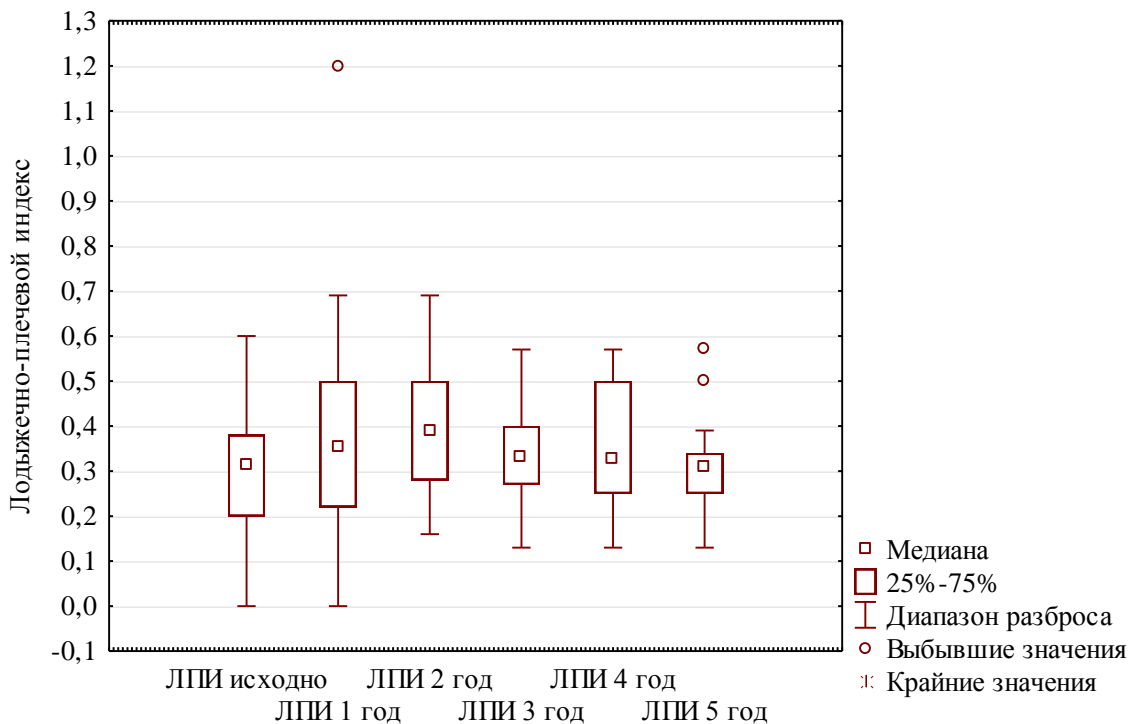


Рисунок 34 – Динамика ЛПИ у пациентов 3В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

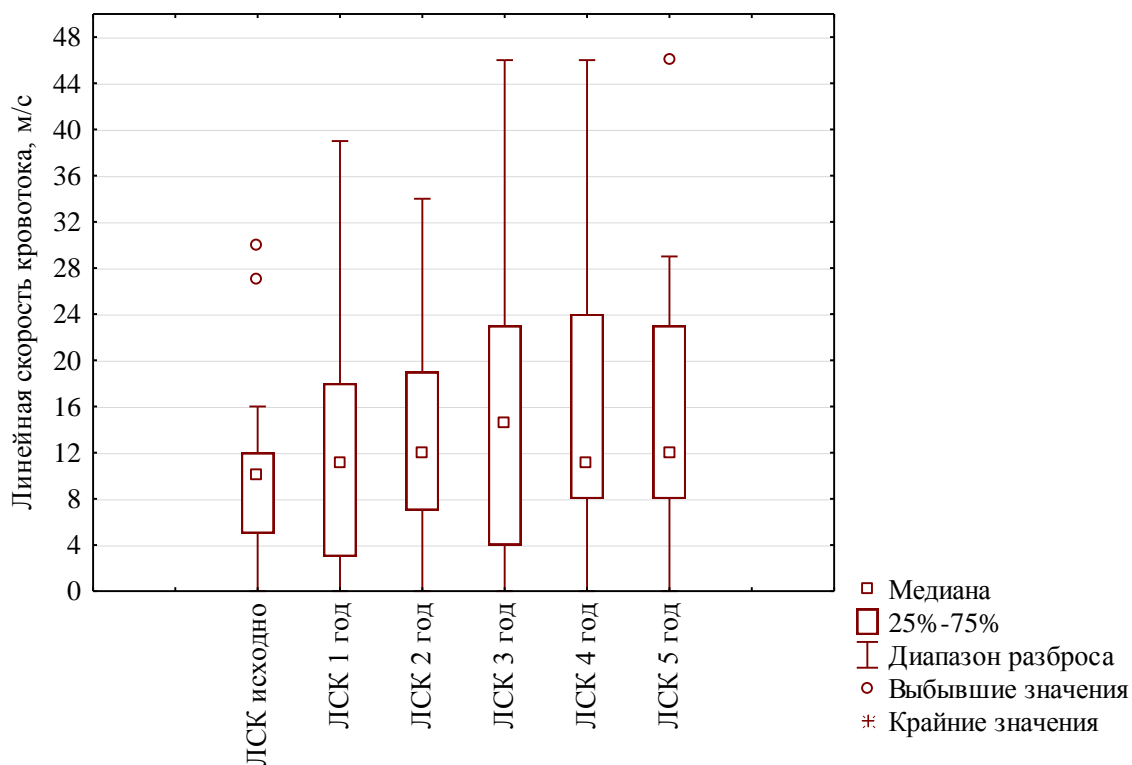


Рисунок 35 – Динамика ЛСК у пациентов 3В подгруппы в зависимости от сроков наблюдения

Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика изменений ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппе 3В после геннотерапевтического лечения в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
ДБХ (м)	28±15	211±168*	307±268*	264±145*	286±176*	326±223*
ЛПИ	0,28±0,1	0,35±0,22	0,34±0,14*	0,35±0,12*	0,36±0,14*	0,33±0,12
ЛСК (м/с)	9,0±6,9	11,5±9,1	13,1±9,6*	15,7±13,5*	15,7±13,6	14,8±13,1

*достоверно при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью метода Wilcoxon.

Сохранность конечности в подгруппе составила 88%. Выполнено 4 ампутации нижних конечностей (все на первом году наблюдения) вследствие прогрессирования заболевания и

формирования гангрены стопы. Выживаемость равна 88%. Один пациент умер на втором году после ранее выполненной ампутации нижней конечности от ОИМ, один на третьем году от ОНМК (на первом году ему была выполнена высокая ампутация исследуемой конечности), один на четвертом от онкологического заболевания (сancer правой почки с метастазами в легкие) и еще один на пятом году от ОИМ (рисунок 36 и 37).

Эффективность лечения в подгруппе:

- **значительное улучшение**– 41% (у 14 пациентов степень ХИНК уменьшилась до II А степень ХИНК);
- **умеренное улучшение** – 41% (у 14 пациентов степень ХИНК уменьшилась до II Б степень ХИНК);
- **удовлетворительный результат** – нет;
- **умеренное ухудшение** – нет;
- **значительное ухудшение** – нет;
- **неудовлетворительный результат** – 18% (6 человек – 4 ампутации, 4 смерти (две из них после ампутации)).

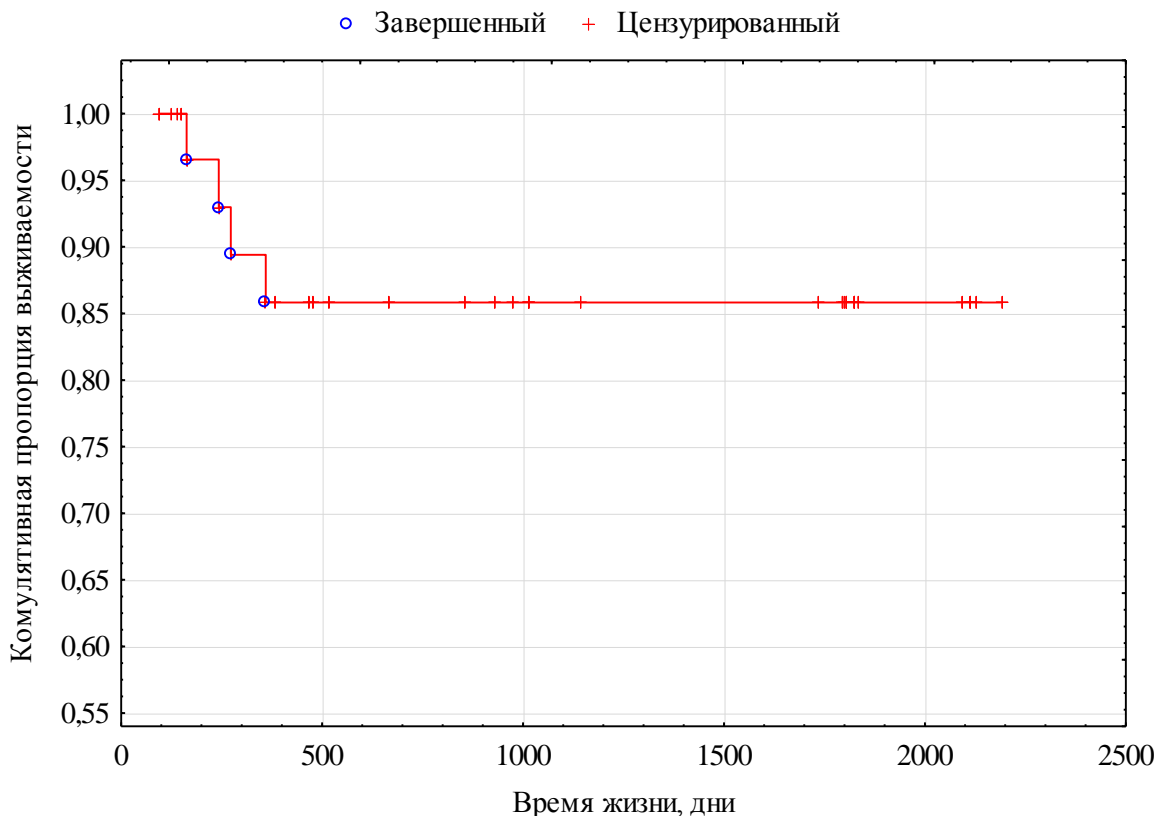


Рисунок 36 – График сохранности конечности у пациентов в подгруппе 3В в зависимости от сроков наблюдения

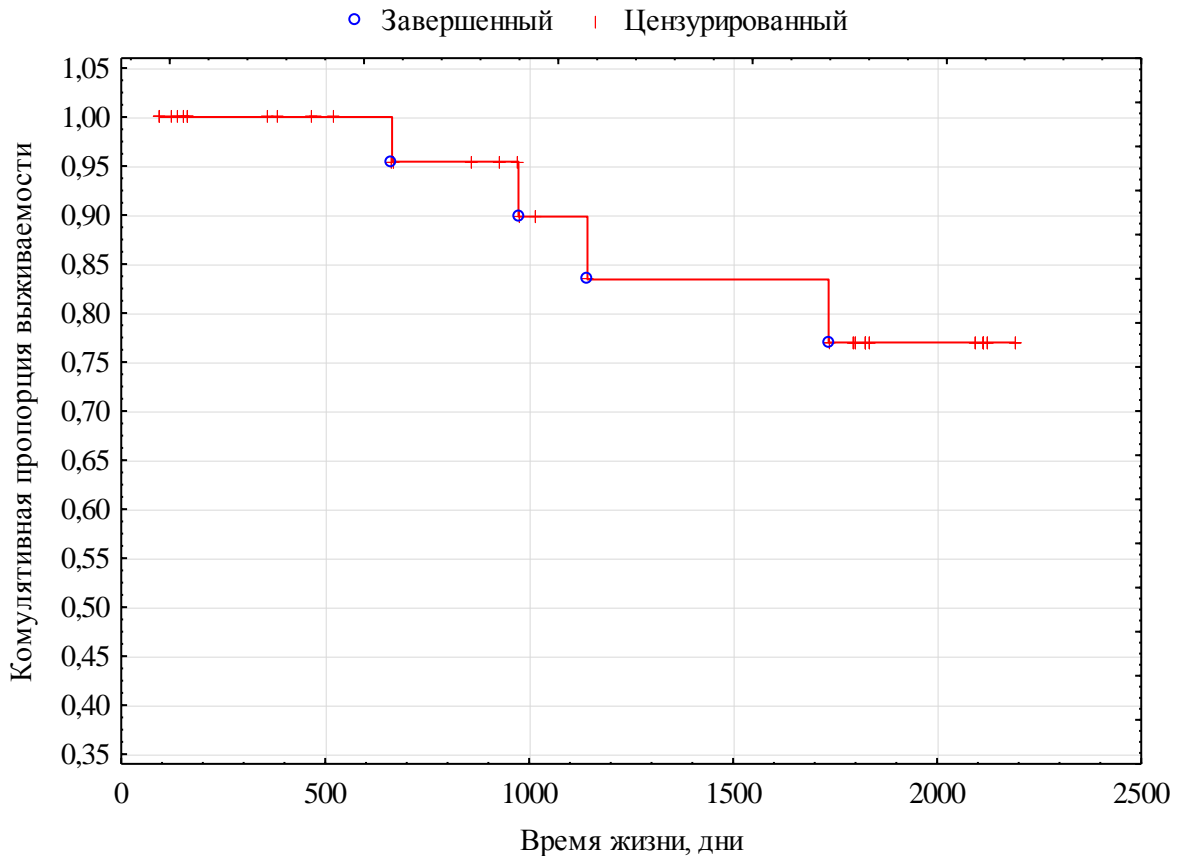


Рисунок 37 – График выживаемости пациентов в подгруппе 3В в зависимости от сроков наблюдения

4.4. Резюме

За время проведенного исследования подтверждена безопасность применения препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 на протяжении пяти лет. После проведения геннотерапевтического лечения не отмечено появления каких-либо осложнений системного или местного характера. Использование препарата проводилось посредством контроля лабораторных анализов крови и мочи, а также ФЛГ и УЗИ органов брюшной полости до исследования и ежегодно в течение пяти лет наблюдения.

На третьем году у одного пациента на фоне длительно существующей язвенной болезни желудка отмечена малигнизация язвы. Была произведена субтотальная резекция желудка по онкологическим принципам с последующим выздоровлением. Двое пациентов умерли вследствие онкологического заболевания (оба на четвертом году наблюдения), один умер от

сancer легких, у другого был выявлен сancer правой почки с метастазами в легкие, возраст больных составлял 66 и 82 года соответственно.

Наблюдение за состоянием пациентов после проведенного генного лечения в сочетании со стандартной консервативной терапией доказало его высокую эффективность как при II, так и при III степени ХИНК в отдаленные сроки наблюдения до пяти лет.

У пациентов 1В подгруппы отмечен значительный разброс медиан всех показателей (ДБХ, ЛПИ, ЛСК) в различные сроки наблюдения с отчетливой тенденцией к их росту. Это связано с разнообразием значений показателей при включении в исследование, а так же с индивидуальными особенностями компенсаторных, репаративных и патологических механизмов каждого из пациентов. В течение первых двух лет наблюдения отмечен значительный рост показателей ДБХ и ЛПИ, а затем стабилизация результата в сроки до пяти лет наблюдения. Относительно ЛСК – отмечен разброс медиан в различные сроки наблюдения, что отрицательно не повлияло на основной критерий оценки проводимого лечения. Во 2В и 3В подгруппах отмечен значительно меньший разброс медиан всех показателей, что можно объяснить изначально более однородными их значениями в обеих подгруппах. В первый год наблюдения был отмечен достоверный рост значений критериев (кроме ЛСК и ЛПИ в 3В подгруппе) с дальнейшей стабилизацией результата относительно достигнутого за первый год уровня. Все летальные исходы в отдаленном периоде были связаны с причинами, не относящимися к ХИНК (ОИМ и ОНМК).

В итоге проведенного исследования можно отметить, что значительное клиническое улучшение с уменьшением степени ХИНК отмечено у 53 пациентов группы с применением генной терапии, что составило 66%. У всех больных получены статистически достоверные значения по динамике ДБХ, говорящие о клиническом улучшении у пациентов с исходной II и III степенью ХИНК в течение всего периода наблюдения. К концу пятого года исследования у 64 пациентов (80%) из всей группы не было отмечено ухудшения исходных показателей гемодинамики и прогрессирования хронической ишемии конечности, то есть эти результаты оцениваются как значительное, либо умеренное улучшение, и удовлетворительный результат.

Максимальный рост показателей после генноотерапевтического лечения можно наблюдать в подгруппе пациентов с изначальной III степенью ХИНК. Средний прирост ДБХ составил 298 м (с изначальных 28 м до 326 м к концу пятого года наблюдения) и у 82% больных отмечено уменьшение степени ХИНК до более легкой.

В 1 случае (1%) на пятом году наблюдения отмечено ухудшение в виде прогрессирования ХИНК с II Б до III степени. Сохранность конечности в группе составила 94% (4 ампутации были выполнены в первый год наблюдения у пациентов с изначально имеющейся КИНК из-за прогрессирования патологии, еще одна на пятом году наблюдения) (рисунок 38).

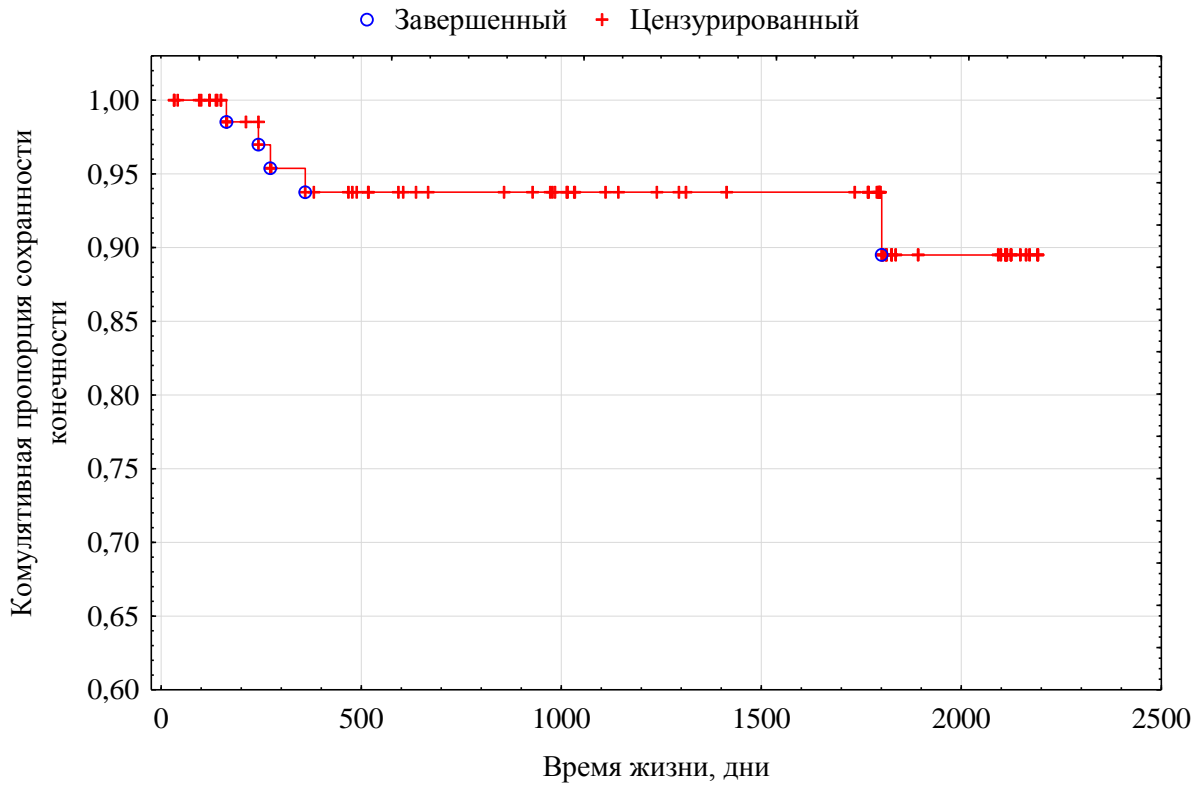


Рисунок 38 – График сохранности конечности у пациентов второй группы после проведения геннотерапевтического лечения

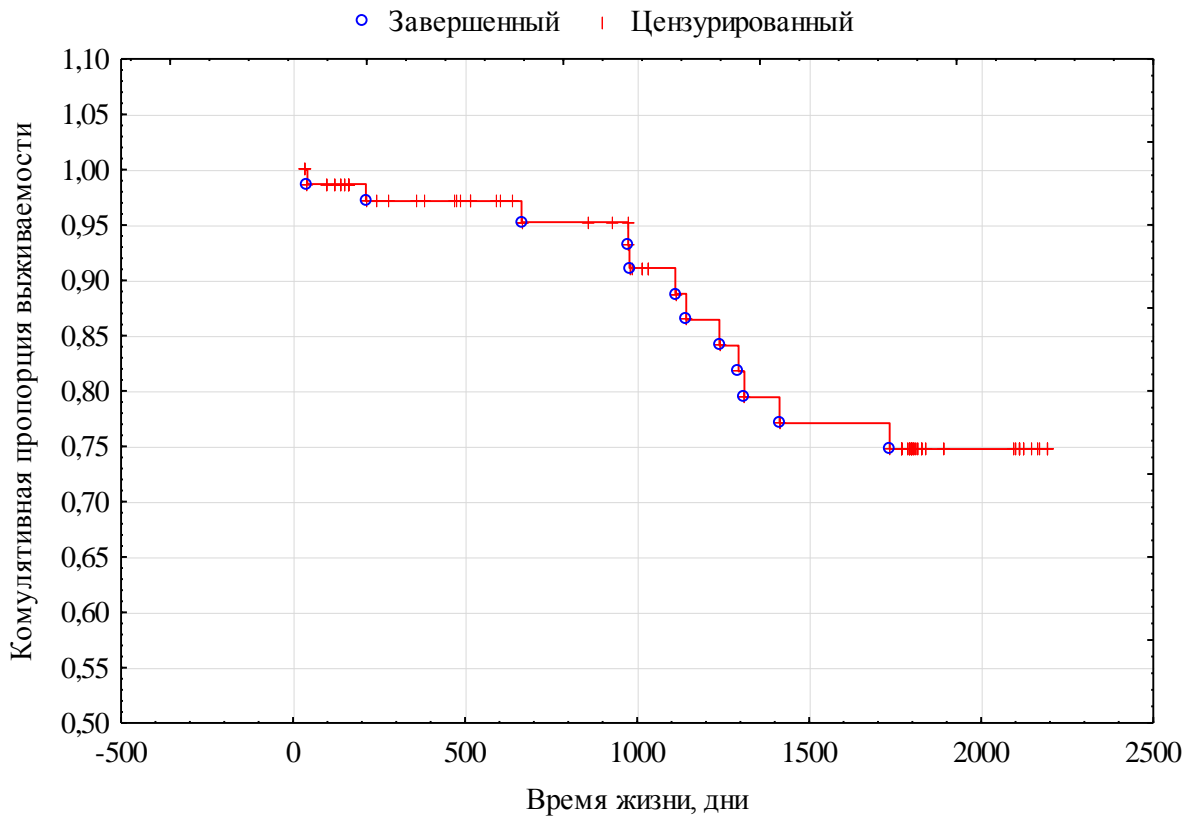


Рисунок 39 – График выживаемости пациентов второй группы после проведения геннотерапевтического лечения

Общая летальность во второй группе составила 15% (рисунок 39). В одном случае смерть после высокой ампутации нижней конечности с изначальной КИНК вследствие послеоперационных осложнений на втором году наблюдения, еще 1 пациент умер после выполненной на первом году ампутации на третий год наблюдения от ОНМК. От ОНМК также умерло еще 2 человека на четвертом году наблюдения. От ОИМ смерть в 5 наблюдениях (1 от повторного ОИМ на первом году, 2 на третьем году, 1 на четвертом и 1 на пятом годах наблюдения), 1 смерть от осложнений ХСН на первом году наблюдения. Летальность от онкологических заболеваний в 2 случаях, оба на четвертом году после лечения.

Эффективность лечения в группе с генной терапией:

- **значительное улучшение** – 66% (у 53 пациентов степень ХИНК уменьшилась до более легкой степени);

- **умеренное улучшение** – 6% (у 5 пациентов с увеличением ДБХ от 50 до 100%);

- **удовлетворительный результат** – 8% случаев (6 человек остались с исходной степенью ХИНК без динамики по ДБХ);

- **умеренное ухудшение** – нет;

- **значительное ухудшение** – 1% (у 1 больного было зафиксировано увеличение степени ХИНК с II Б до III к концу пятого года наблюдения);

- **неудовлетворительный результат** – 19% (15 человек – 5 ампутаций, 12 смертей (две после ранее выполненной ампутации)).

Таким образом, однократный курс геннотерапевтического лечения в комплексе со стандартной консервативной терапией у пациентов с II Б – III степенью ХИНК в сроки до пяти лет приводит к значительному и умеренному улучшению у большей части пациентов (72%).

**ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТАНДАРТНОЙ
КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С
ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ VEGF165 В
СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ**

За пятилетний период наблюдения за группами больных с хронической ишемией нижних конечностей II и III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна, проходившими стандартное консервативное лечение и комплексное лечение с применением геннотерапевтического препарата на основе плазмиды с геном VEGF165, была произведена оценка динамики качества их жизни. До включения в исследование и при каждом последующем визите в течение всех пяти лет наблюдения, исследуемые заполняли русскую версию опросника SF36, который был представлен ранее в главе 2.

Учитывая разнородность представленных больных в обеих группах сравнения по исходной степени ишемии, произведена оценка показателей физического и психологического компонентов здоровья по подгруппам, согласно изначальной степени ХИНК.

В подгруппах с малой выборкой пациентов (1А и 1В) статистическая оценка достоверности изменения компонентов не производилась.

При оценке изменений показателей, полученных в подгруппах пациентов с использованием только стандартного консервативного лечения, не наблюдалось значительной динамики ни в физическом, ни в психологическом компонентах здоровья.

В 1А подгруппе (10 пациентов с II А степенью ХИНК) исходный уровень физического компонента (PH) составлял $40,6 \pm 1,2$ баллов и в течение всего периода наблюдения оставался на том же уровне. Через 1 год – $40,4 \pm 1,6$, через 3 – $40,4 \pm 1,9$ баллов. К концу пятого года психологический компонент здоровья составил так же $40,8 \pm 2,4$ баллов. Данные изменения представлены в таблице I.1 в приложении.

Психологический компонент здоровья (MH) в начале исследования у 1А подгруппы равнялся $41,0 \pm 2,3$ баллов. Через 1 год он остался без существенных изменений на уровне $41,3 \pm 2,4$ баллов, на втором и третьем годах так же сохранился без динамики. На четвертом году составил $42,1 \pm 2,2$ баллов, к пятому опять вернулся к $41,9 \pm 2,5$ баллам. Данные изменения представлены в таблице I.1 в приложении.

Во 2А подгруппе (36 человек с II Б степенью ХИНК) физический компонент при включении в исследование был равен $25,9 \pm 1,9$ баллов. В течение первого года он недостоверно

увеличился до $26,3 \pm 2,0$ баллов ($p=0,614$ по критерию Wilcoxon). За второй год показатель вновь снизился до исходных значений – $25,6 \pm 2,2$ ($p=0,245$ по критерию Wilcoxon) и сохранился на данном уровне во все последующие сроки наблюдения. К концу исследования РН составил $25,5 \pm 2,8$ баллов ($p=0,475$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя РН статистически не достоверны между всем годами наблюдения и представлены в таблице I.1 в приложении.

Психологический компонент здоровья в данной подгруппе составлял при включении в исследование $29,8 \pm 2,5$ баллов. Максимальное его значение наблюдалось через 1 год исследования, оно составило $30,1 \pm 2,7$ баллов (недостоверный рост, $p=0,259$ по критерию Wilcoxon)). На втором году наблюдения он снизился до $29,5 \pm 3,1$ ($p=0,300$ по критерию Wilcoxon) и оставался на этом уровне до конца срока наблюдения. К концу исследования значение МН равно $29,7 \pm 3,1$ баллов ($p=0,854$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя статистически не достоверны между всем годами наблюдения и представлены в таблице I.1 в приложении.

В 3А подгруппе (34 пациента с III степенью ХИНК), РН при включении в исследование, был равен $22,1 \pm 1,0$ баллов. За весь период наблюдения не было отмечено роста показателя: в первый год он составил $22,5 \pm 1,1$ баллов ($p=0,014$ по критерию Wilcoxon), во второй – $22,7 \pm 1,1$ баллов ($p=0,002$ по критерию Wilcoxon), в третьей – $22,8 \pm 0,9$ баллов ($p=0,0008$ по критерию Wilcoxon), на четвертом году РН равнялся $22,8 \pm 0,8$ балла ($p=0,002$ по критерию Wilcoxon) и к концу наблюдения остался на уровне $22,6 \pm 0,9$ баллов ($p=0,002$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя, статистически достоверные между исходными данными и всеми годами наблюдения, представлены в таблице I.1 в приложении.

МН при включении в исследование в 3А подгруппе составил $22,8 \pm 1,1$ баллов. На первом году отмечена небольшая положительная динамика – $23,2 \pm 1,0$ балла ($p=0,006$ по критерию Wilcoxon), к третьему году показатель остался на уровне $23,4 \pm 1,1$ баллов ($p=0,007$ по критерию Wilcoxon), на четвертом и пятом году $23,6 \pm 0,8$ ($p=0,004$ по критерию Wilcoxon) и $23,4 \pm 0,7$ балла ($p=0,04$ по критерию Wilcoxon) соответственно. Изменения показателя статистически достоверны во все годы наблюдения, представлены в таблице I.1 в приложении.

Рассмотрим группу больных с генной терапией. В 1В подгруппе (9 человек с II А степенью ХИНК) изначальный показатель РН равнялся $40,2 \pm 3,1$ баллов. В дальнейшем отмечен стабильный рост физического компонента здоровья в течение всего периода наблюдения. Через 1 год – $51,5 \pm 4,3$ баллов, через 3 года – $54,7 \pm 6,2$ баллов и к концу пятого года составил $57,0 \pm 2,9$ балла. Изменения показателя представлены на рисунке 40.

МН при включении в исследование был равен $40,2 \pm 3,0$ баллов. В первый год наблюдения он поднялся до $55,2 \pm 4,2$ балла, на втором составил $57,4 \pm 1,4$, оставаясь на данном

уровне в течение следующих двух лет, и к концу наблюдения составил $58,8 \pm 0,8$ баллов. Изменения показателя представлены на рисунке 41.

Во 2В подгруппе (37 человек с II Б степенью ХИНК) физический компонент здоровья изначально равнялся $27,6 \pm 2,1$ балла, через 1 год наблюдения увеличился до $47,0 \pm 3,2$ баллов ($p=0,000000$ по критерию Wilcoxon), ко второму году стал $51,2 \pm 2,3$ баллов ($p=0,00001$ по критерию Wilcoxon), в третий и четвертый годы оставался достоверно стабильным на ранее достигнутом уровне. К пятому году наблюдения вырос до $55,3 \pm 2,8$ баллов ($p=0,00019$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя РН статистически достоверны между всеми годами наблюдения при $p \leq 0,05$, представлены графически на рисунке 42.

Изменения психологического компонента оказались столь же значимыми. Изначально МН равнялось $30,1 \pm 3,1$ баллов. Через год показатель вырос на 19 пунктов до $49,7 \pm 3,5$ баллов ($p=0,000000$ по критерию Wilcoxon). В дальнейшем его рост столь значительным не был, к третьему году наблюдения МН составил $53,2 \pm 2,5$ баллов ($p=0,00006$ по критерию Wilcoxon), к пятому – $58,1 \pm 3,1$ баллов ($p=0,00019$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя МН статистически достоверны между всем годами наблюдения. Значения МН представлены на рисунке 43.

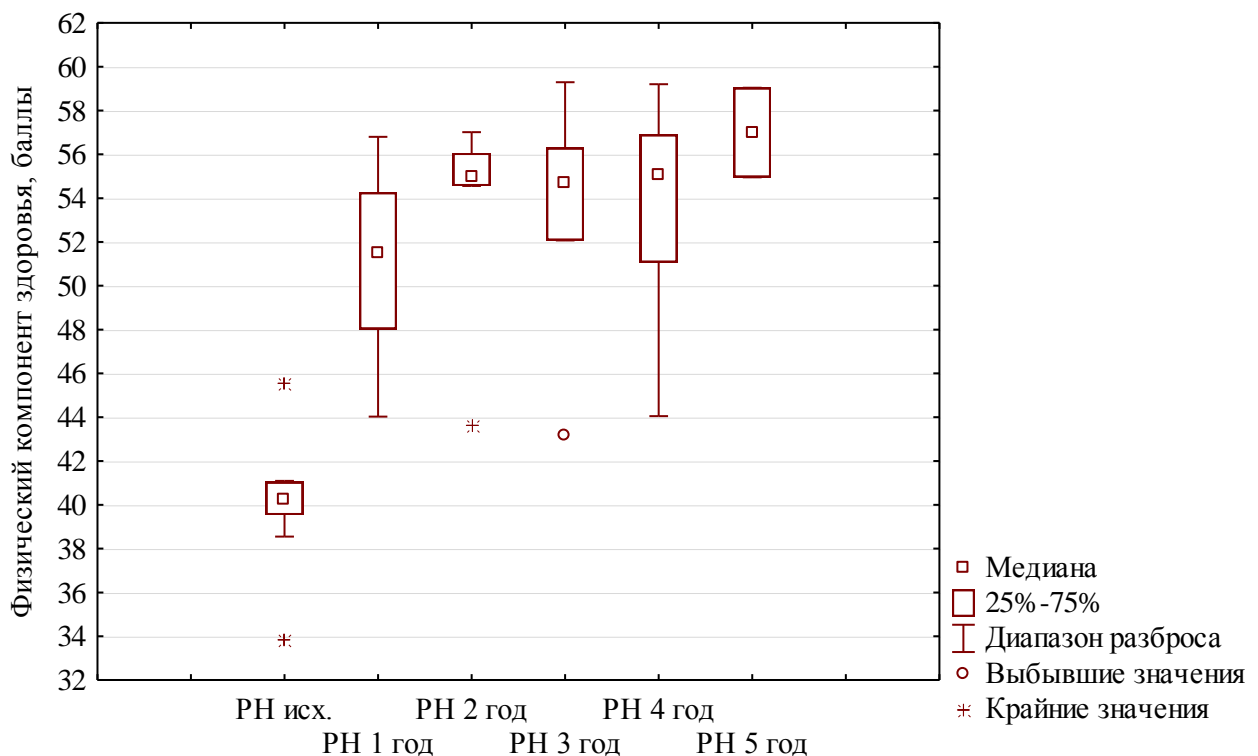


Рисунок 40 – График изменения физического компонента здоровья (РН) в 1В подгруппе в зависимости от сроков наблюдения

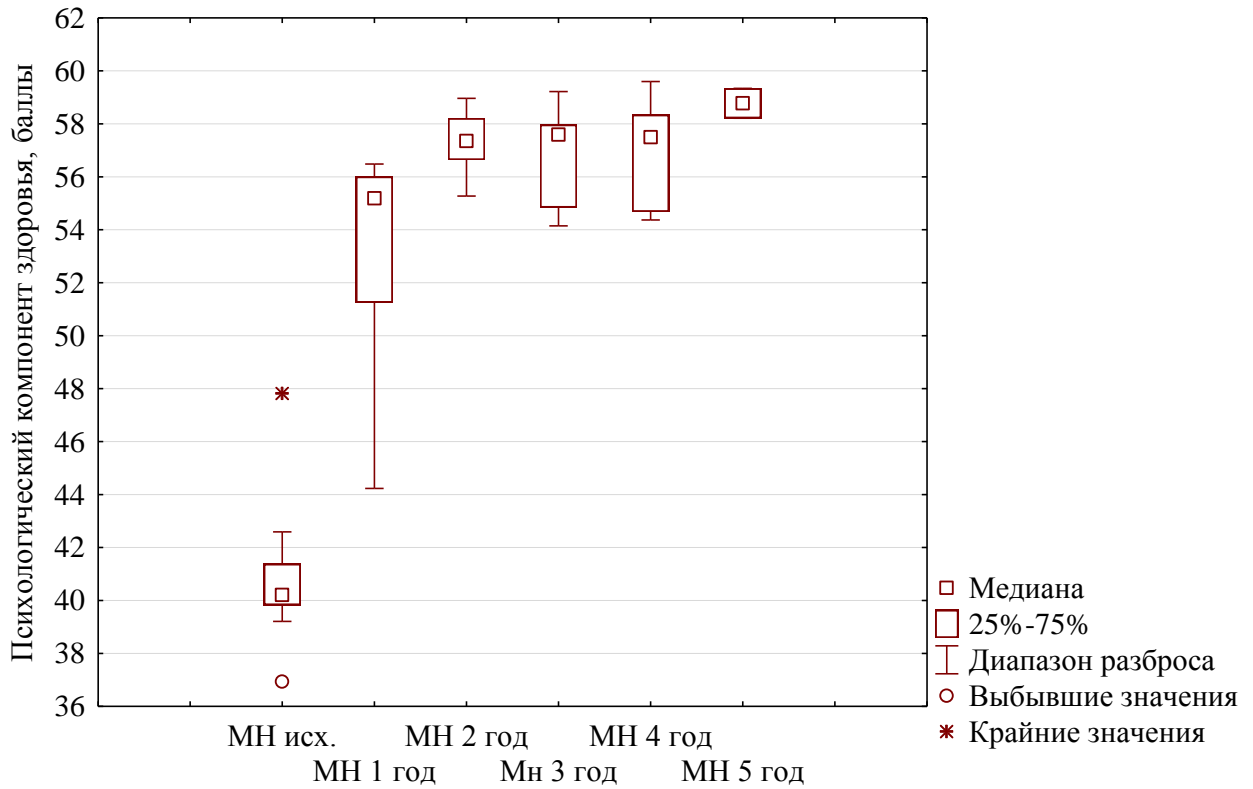


Рисунок 41 – График изменения психологического компонента здоровья (МН) в 1В подгруппе в зависимости от сроков наблюдения

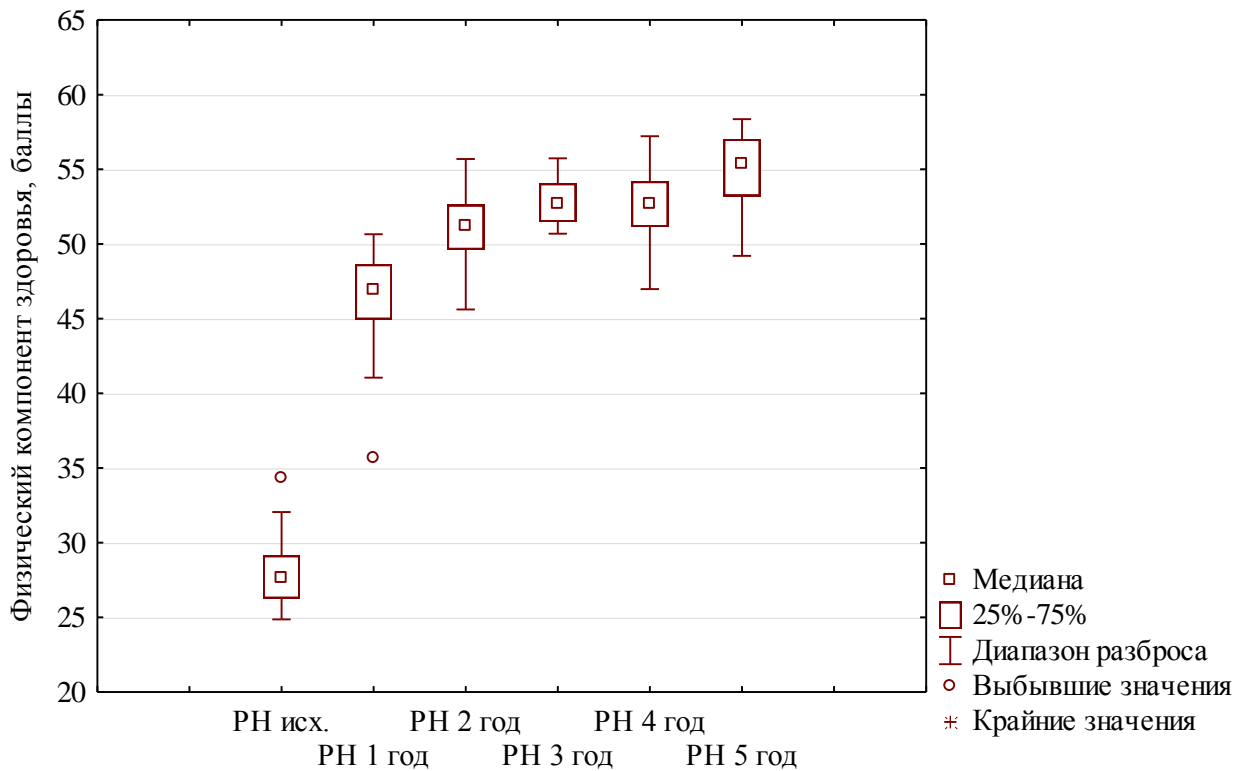


Рисунок 42 – График изменения физического компонента здоровья (РН) в 2В подгруппе в зависимости от сроков наблюдения

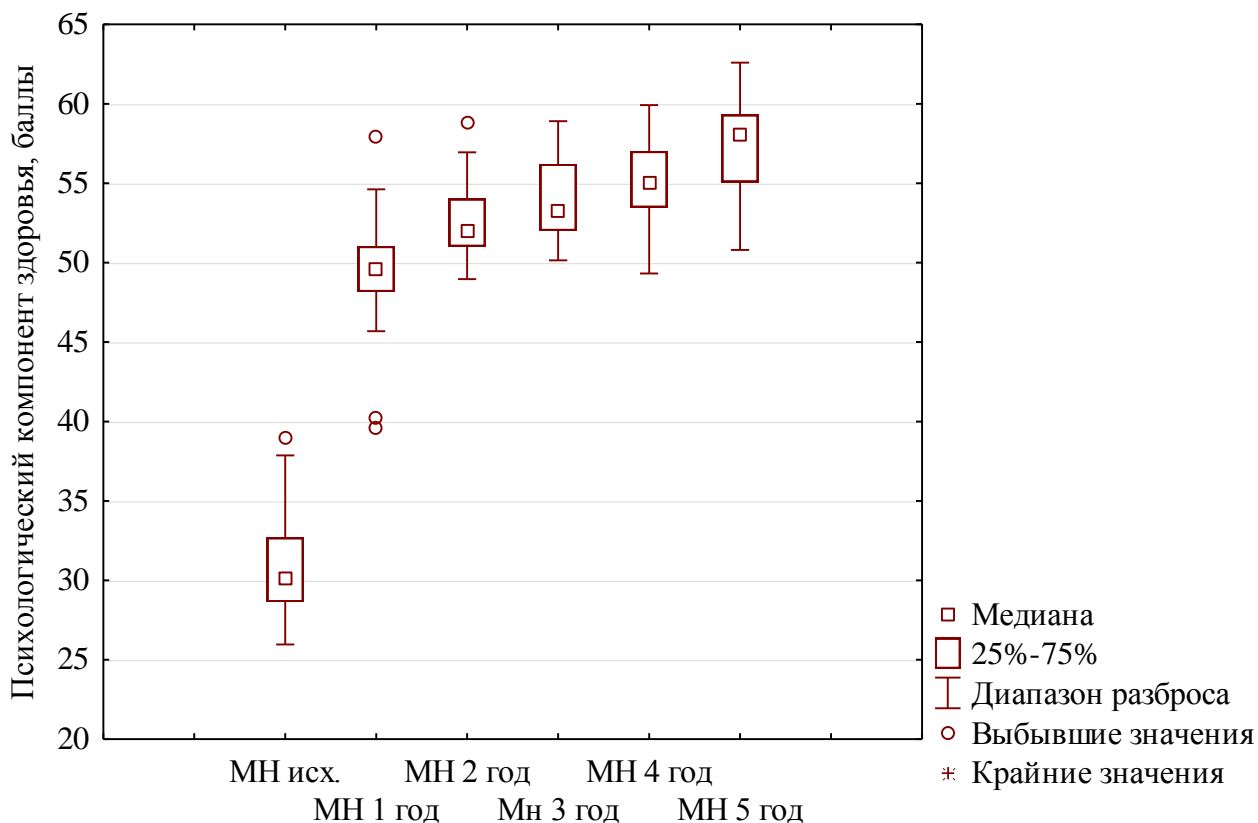


Рисунок 43 – График изменения психологического компонента здоровья (МН) во 2В подгруппе в зависимости от сроков наблюдения

В 3В подгруппе (34 пациента с III степенью ХИНК) динамика физического компонента здоровья оказалась так же значимой, как и в двух первых подгруппах. В начале исследования РН составил $22,1 \pm 1,2$, за первый год вырос на 7,3 пункта до $30,5 \pm 4,9$ баллов ($p=0,000000$ по критерию Wilcoxon), далее продолжил свой рост, в третьем году был равен $34,2 \pm 7,1$ баллов ($p=0,00098$ по критерию Wilcoxon), а к концу пятого года наблюдения составил $40,3 \pm 7,4$ баллов ($p=0,0015$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя РН статистически достоверны ($p=0,00001$ по Wilcoxon) между всем годами наблюдения при $p \leq 0,05$, представлены на рисунке 44.

Психологический компонент здоровья так же показал значительный рост. Исходно МН равнялся $23,2 \pm 3,0$ баллов, за 1 год значительно увеличился на 10 пунктов, составив $33,1 \pm 6,0$ баллов ($p=0,00000$ по критерию Wilcoxon), к третьему году достиг $41,1 \pm 11,0$ баллов ($p=0,00098$ по критерию Wilcoxon) и к пятому – $41,0 \pm 9,3$ баллов ($p=0,0015$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя МН статистически достоверны между всем годами наблюдения, представлены графически на рисунке 45.

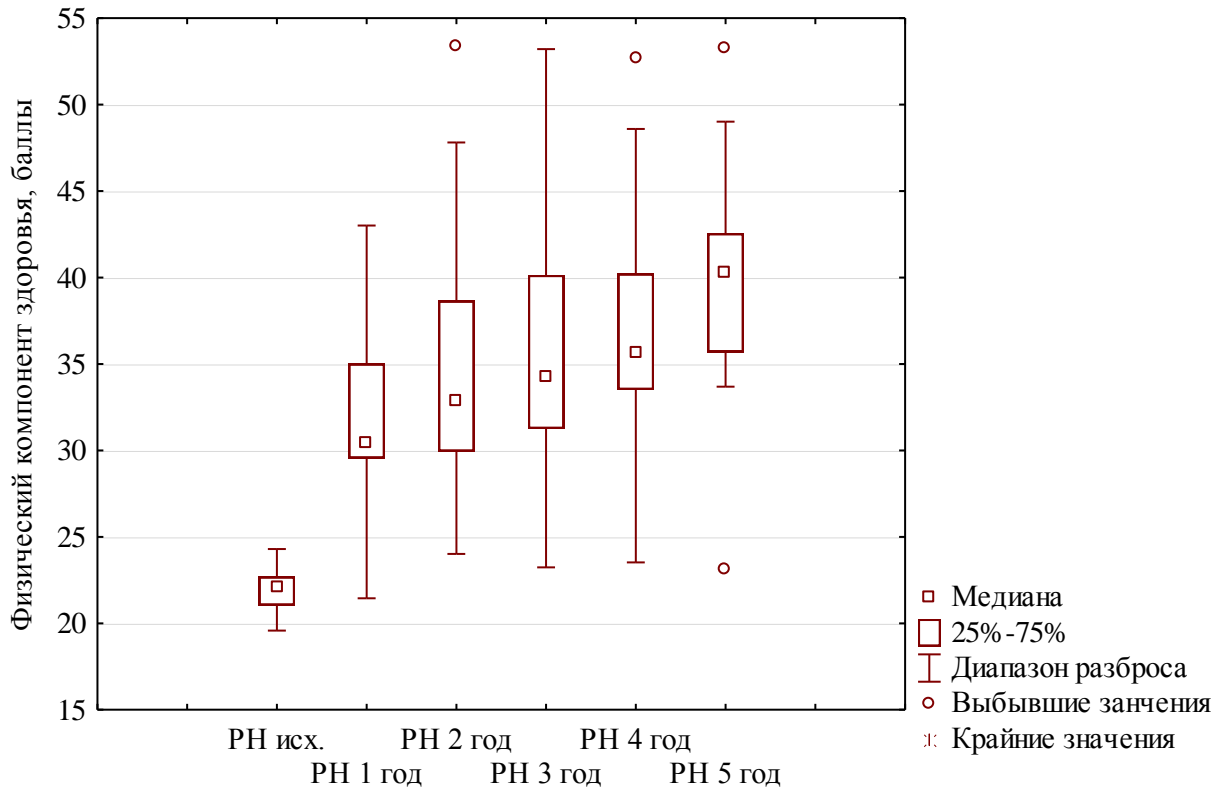


Рисунок 44 – График изменения физического компонента здоровья (РН) в 3В подгруппе в зависимости от сроков наблюдения

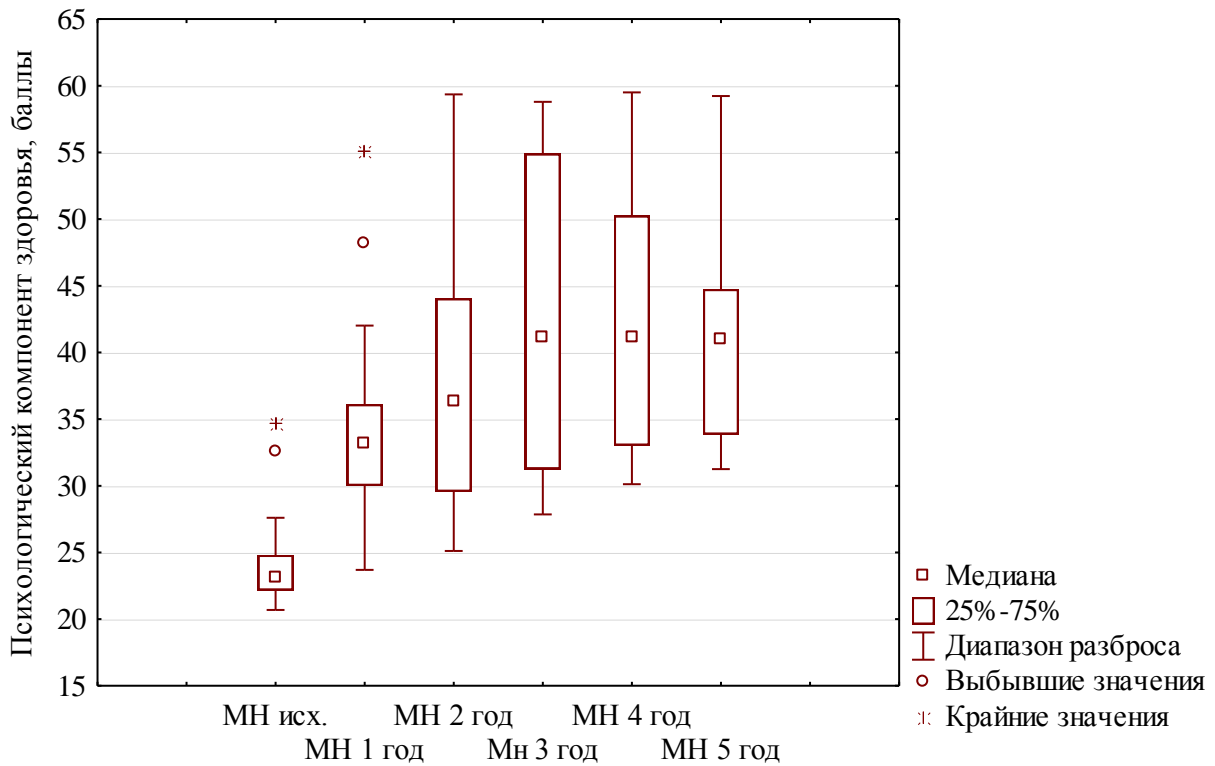


Рисунок 45 – График изменения психологического компонента здоровья (МН) в 3В подгруппе в зависимости от сроков наблюдения

Сводная таблица динамика изменений РН и МН в подгруппах первой и второй групп представлена в Приложении в таблице I.1.

В первой группе изменение качества жизни оказалось не значимым на протяжении всего срока наблюдения и сохранилось практически на одном уровне. Исходно среднее значение физического компонента здоровья составило $24,0 \pm 5,9$ баллов, в течение первого, второго и третьего годов наблюдения показатель практически не претерпел изменения ($p=0,322$, $p=0,381$ и $p=0,171$ по критерию Wilcoxon). К четвертому году недостоверно увеличился до $25,1 \pm 5,5$ баллов ($p=0,243$ по критерию Wilcoxon), к концу пятого года составил $25,6 \pm 6,1$ баллов ($p=0,499$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя РН статистически не достоверны между всеми годами наблюдения, представлены в таблице 11 и графически на рисунке 46.

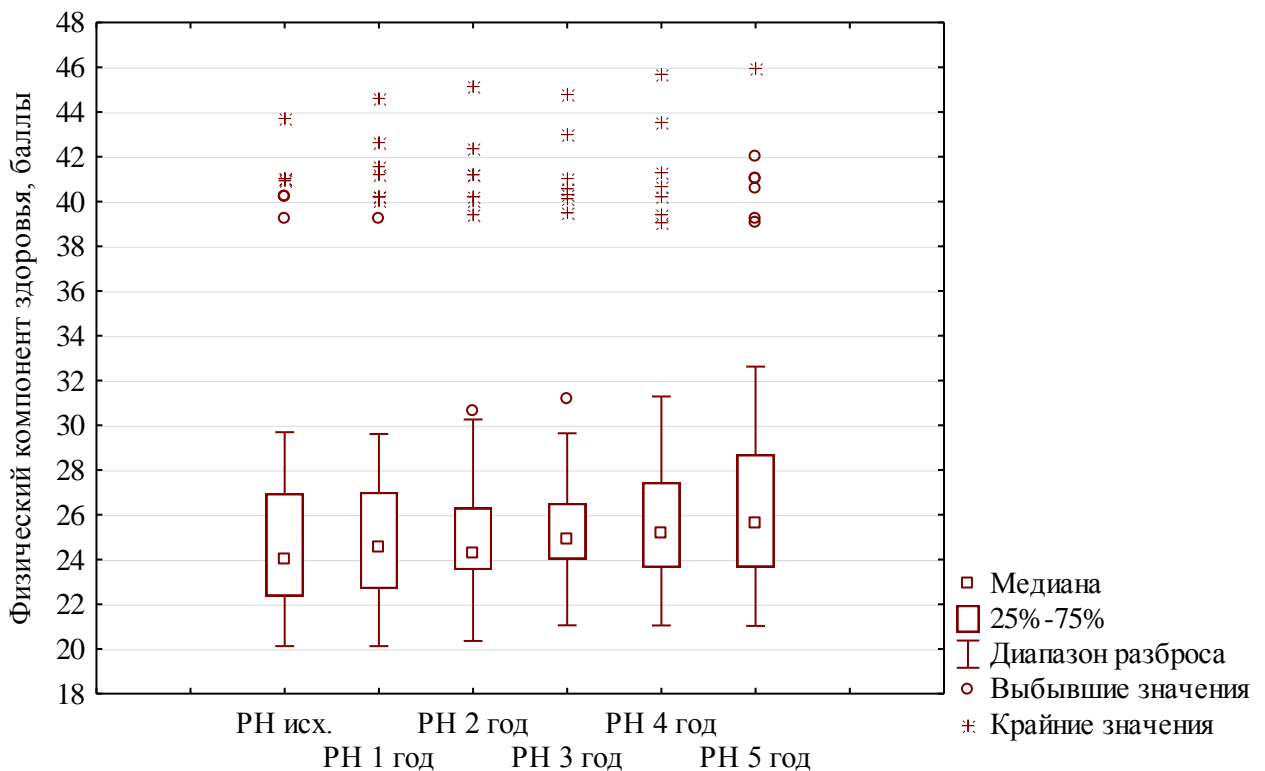


Рисунок 46 – График изменения физического компонента здоровья (РН) в первой группе в зависимости от сроков наблюдения

Исходное среднее значение психологического компонента здоровья составило $27,0 \pm 6,3$ баллов. Через 1 год наблюдения показатель недостоверно увеличился до $27,3 \pm 6,2$ баллов ($p=0,294$ по критерию Wilcoxon), на втором году не менялся ($p=0,202$ по критерию Wilcoxon). На третьем и четвертом году был в среднем $27,0 \pm 5,7$ ($p=0,282$ по критерию Wilcoxon) и $27,8 \pm 5,7$ баллов ($p=0,741$ по критерию Wilcoxon), к концу наблюдения стал незначительно выше – $29,0 \pm 6,1$ баллов ($p=0,329$ по критерию Wilcoxon). Изменения показателя МН статистически не достоверны на всех годах наблюдения, представлены в таблице 11 и графически на рисунке 47.

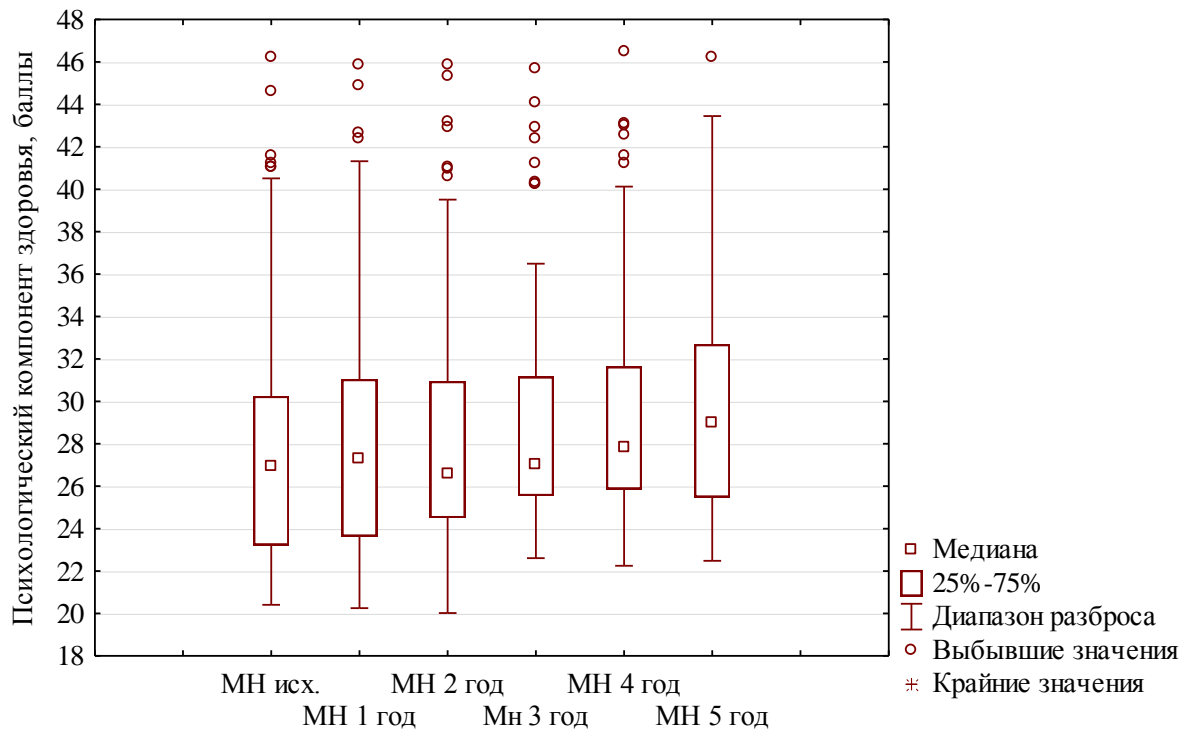


Рисунок 47 – График изменения психологического компонента здоровья (МН) в первой группе в зависимости от сроков наблюдения

При оценке показателей у всех пациентов второй группы после прохождения геннотерапевтического лечения отмечен значительный рост как физического, так и психологического компонента здоровья уже за первый год наблюдения. В дальнейшем они оставались стабильно высокими весь срок наблюдения.

При включении в исследование среднее значение РН во второй группе равнялось $25,6 \pm 5,8$ баллов, после курса генной терапии он увеличился сразу на 17,5 баллов, составив $43,1 \pm 8,7$ ($p=0,00000$ по критерию Wilcoxon), на втором году $49,6 \pm 9,6$ баллов ($p=0,00000$ по критерию Wilcoxon). На третьем году наблюдения показатель составил $51,7 \pm 9,6$ баллов ($p=0,00000$ по критерию Wilcoxon). Максимальное значение его отмечено к концу пятого года – $53,2 \pm 9,2$ балла ($p=0,00001$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 48). Изменения показателя РН статистически достоверны между исходными значениями и всем годами наблюдения, представлены в таблице 11.

Даже между первым и вторым годами наблюдения в сравнении с третьим, четвертым и пятым годами тоже отмечено достоверное различие ($p=0,000003$ и $p=0,0003$ по критерию Wilcoxon), что говорит о продолжении роста РН на всем промежутке наблюдения.

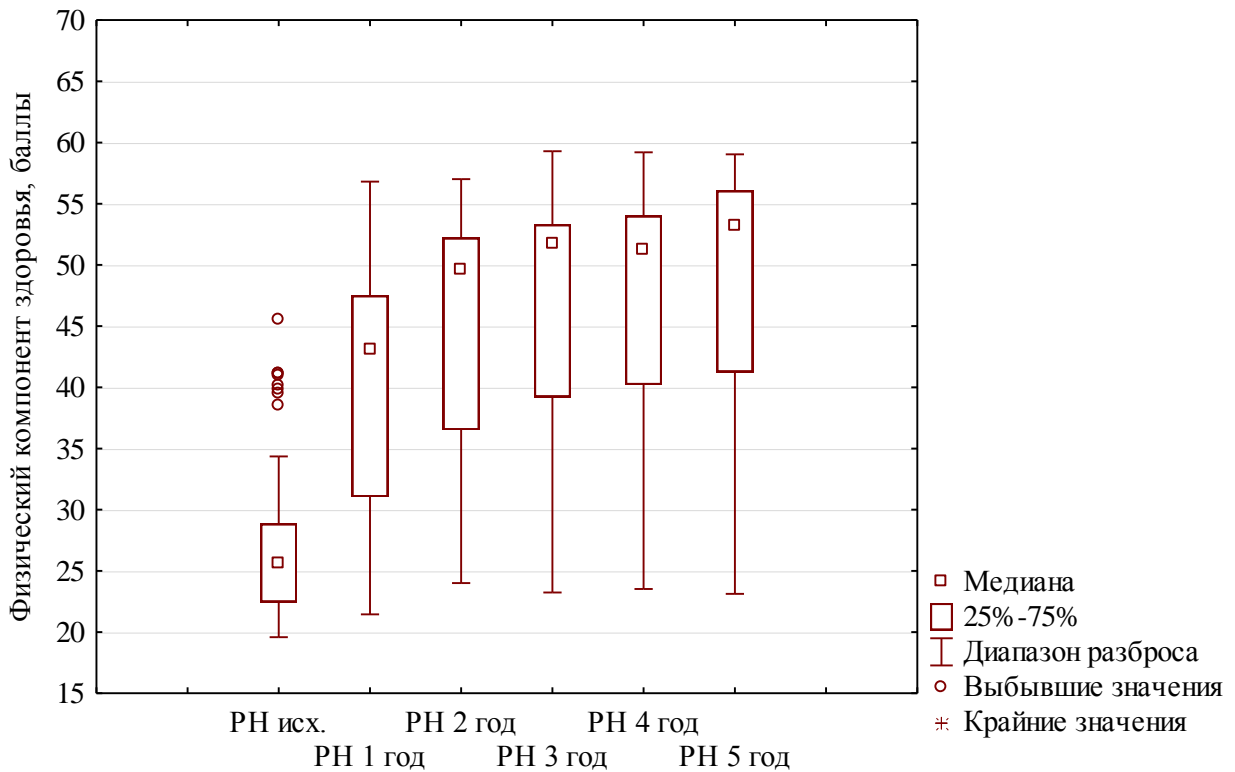


Рисунок 48 – График изменения физического компонента здоровья (PH) в группе с применением геннотерапевтического препарата в зависимости от сроков наблюдения

Среднее значение МН во второй группе при включении в исследование составило $28,1 \pm 6,1$ баллов. В первый год наблюдения он увеличился на 14 пунктов, составив $43,3 \pm 9,5$ баллов ($p=0,00000$ по критерию Wilcoxon). За следующие годы наблюдения отмечена тенденция к плавному росту показателя (таблица 11). Во второй год он составил $47,9 \pm 10,3$ баллов ($p=0,00000$ по критерию Wilcoxon), в третий и четвертый годы стабилизировался и к концу исследования стал равен $55,1 \pm 9,7$ баллов ($p=0,00001$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 49). Изменения показателя МН статистически достоверны между всем годами наблюдения.

Также, как и при оценке физического компонента можно видеть, что между первым и вторым годами наблюдения в сравнении с третьим, четвертым и пятым годами отмечено достоверное различие ($p=0,000001$ и $p=0,0001$ по критерию Wilcoxon), что говорит о продолжении роста МН на всем промежутке наблюдения.

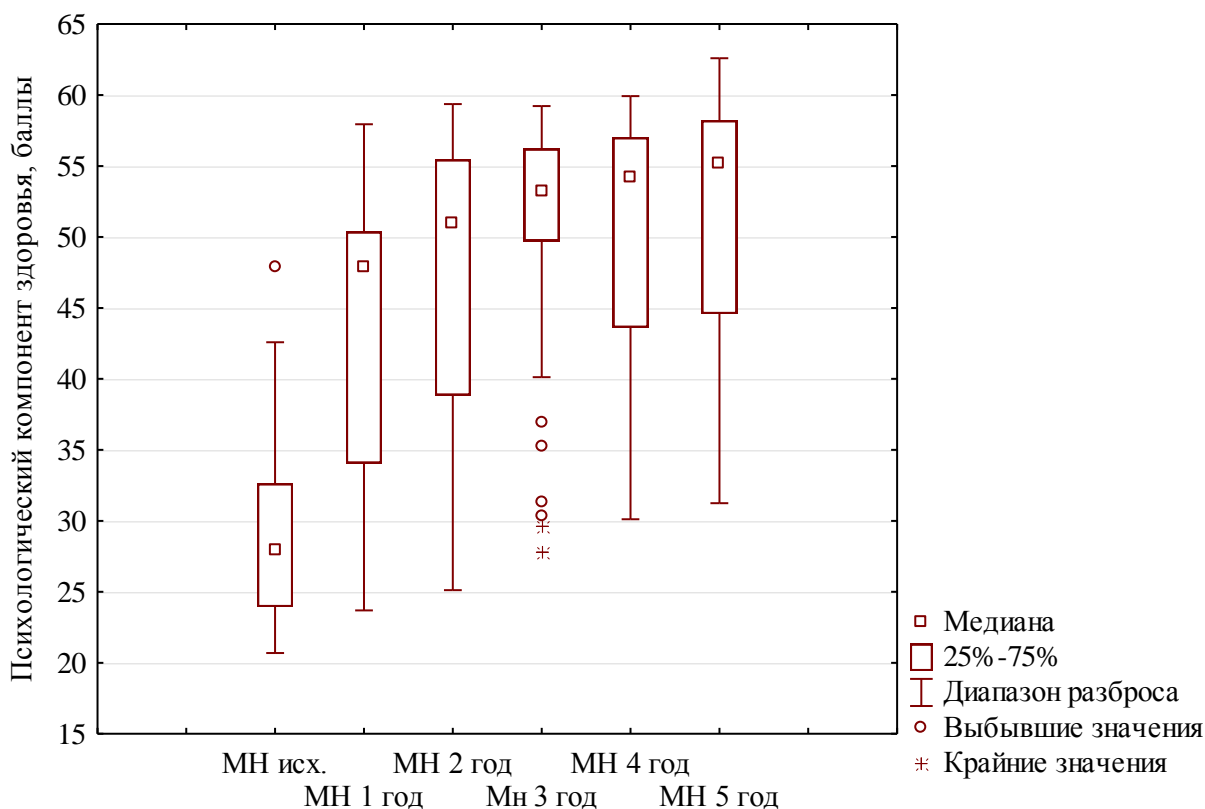


Рисунок 49 – График изменения психологического компонента здоровья (МН) в группе с применением геннотерапевтического препарата в зависимости от сроков наблюдения

Таблица 11 – Динамика изменений физического и психологического компонентов здоровья в первой (А) и второй (В) группе в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно при включении в исследование		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет	
	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В
РН	24,0±5,9	25,6±5,8	24,6±5,8	43,1±8,7*	24,3±5,4	49,6±9,6*	24,9±5,5	51,7±7,0*	25,1±5,5	51,2±8,9*	25,6±6,1	53,2±9,2*
МН	26,9±6,3	28,0±6,1	27,3±6,2	47,9±9,5*	26,6±6,0	51±10,3*	27,0±5,7	53,2±8,9*	27,8±5,7	54,1±8,9*	28,9±6,1	55,1±9,7*

*изменения статистически достоверны при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью критерия Wilcoxon.

У пациентов, получавших только консервативное лечение, увеличение показателей было не значимым во всех подгруппах на протяжении всего срока наблюдения, либо и вовсе меньше, чем при включении в исследование. Какой-либо динамики по сравнению с исходными данными у 1В подгруппы (II А степень ХИНК) не было. При II Б степени улучшений отмечено не было, и физический, и психологический компонент здоровья к концу пятого года наблюдения оставались стабильными. При III степени ХИНК отмечена небольшая положительная динамика, но без достоверно значимых изменений – физический компонент увеличился на 1,6 баллов, психологический на 1,2 балла. Из 100% больных улучшение отмечено лишь в 27,5% случаев (большая часть в группе с исходной КИНК).

Из 100% пациентов второй группы улучшение качества жизни отмечено в 93,7% как по физическому, так и по психологическому компоненту. Особенно это видно у пациентов в 2А и 3А подгруппах. Физический компонент здоровья за пять лет наблюдения увеличился на 28 баллов у пациентов с II Б степенью ХИНК, так же как и психологический компонент здоровья (+28 баллов). При исходной III степени физический компонент вырос на 19 баллов, психологический на 18 баллов. Повысилась повседневная активность пациентов, значительно уменьшилось количество жалоб, свойственных для хронической ишемии нижних конечностей.

5.1. Резюме

Используя специализированный русифицированный опросник SF36, проведена оценка влияния на качество жизни больных с ХИНК II-III степени двух вариантов консервативного лечения. Клинически и статистически значимых изменений двух показателей КЖ при проведении стандартной консервативной терапии не получено. Отмечена стабилизация физического и психологического компонентов здоровья в группе на протяжении пяти лет наблюдения. Это является удовлетворительным результатом лечения, так как, несмотря на прогрессирование заболевания, у большей части больных, практически не отмечено снижения качества их жизни.

Зафиксировано значительное и достоверное увеличение показателей РН и МН после консервативного лечения в сочетании с генной терапией (от $p=0,000000$ до $p=0,000001$ по критерию Wilcoxon). Таким образом, применение генной терапии в комплексе консервативного лечения значимо влияет на качество жизни пациентов по сравнению со стандартным консервативным лечением.

У 94% пациентов отмечено улучшение качества жизни как по физическому, так и, в большей степени, по психологическому компоненту; отмечено значительное увеличение дистанции безболевого ходьбы, а также снижение, либо отсутствие клинических проявлений ХИНК, значительно усугубляющих течение повседневной жизни пациентов. Повысилась их повседневная активность, количество выполненных дел перестало ограничиваться болями и другими жалобами, свойственными для хронической ишемии.

ГЛАВА 6. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАНДАРТНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ VEGF165 У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СРОКИ ДО ПЯТИ ЛЕТ

6.1. Пациенты с II А степенью хронической ишемии нижних конечностей

По итогам пятилетнего наблюдения у пациентов в 1А подгруппе группы со стандартной консервативной терапией с исходной II А степенью ХИНК увеличения ДБХ не было отмечено ни в одном случае. В четырех наблюдениях (40%) мы зарегистрировали удовлетворительный результат с неизменной проходимой без боли дистанцией за пять лет наблюдения (при этом, один пациент из них умер на первом году наблюдения). В трех случаях (30%) ДБХ за время наблюдения уменьшилась на 50% от исходной с переходом ХИНК во II Б степень, что расценивается как умеренное ухудшение. Неудовлетворительных результатов в подгруппе зарегистрировано 3 (30%) к концу пяти лет наблюдения.

В 1В подгруппе с II А степенью ХИНК, прошедших комплексное лечение с применением препарата на основе гена VEGF165, зарегистрировано значительное улучшение в клиническом течении заболевания у 33% больных подгруппы: у 3 пациентов ХИНК уменьшилась до I степени. Среднее расстояние, проходимое без боли у этих пациентов через пять лет составляет более 1000 м. В 2-х случаях (22%) зарегистрировано увеличение ДБХ на 100%, что расценивается как умеренное улучшение. Удовлетворительный результат лечения зафиксирован у 1 человека (11%) со стабильной за все время наблюдения ДБХ. Три пациента умерли от причин, не связанных с ХИНК, что было расценено как неудовлетворительный результат (33%).

Средняя проходимая без боли дистанция у пациентов 1А подгруппы при включении в исследование составляла 325 ± 49 м, к концу наблюдения она снизилась в среднем на 56 м, составив 269 ± 88 м. Исходное значение ДБХ в 1В подгруппе равнялось 372 ± 132 м, к пятому году наблюдения ее средняя величина достоверно увеличилась на 1673 м, составив 2000 ± 1414 м.

Динамика дистанции безболевого ходьбы в подгруппах представлена на рисунке 50.

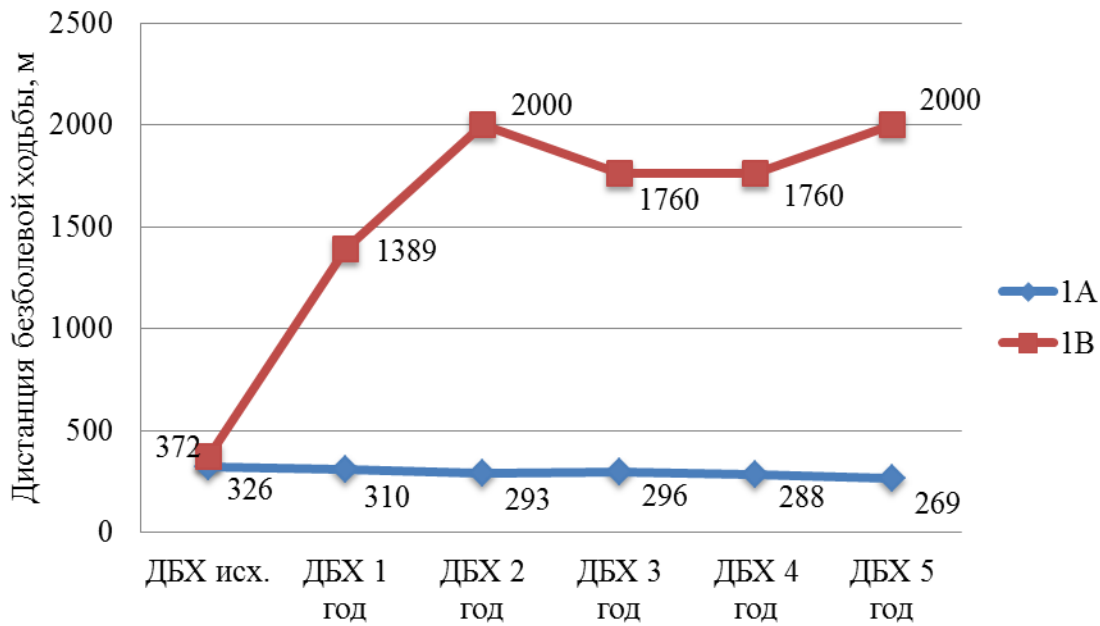


Рисунок 50 – Изменение ДБХ у пациентов с II А степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

Разброс значений вторичных критериев оценки состояния кровотока был не столь значим. В 1А подгруппе со стандартным консервативным лечением ЛПИ при включении в исследование был равен $0,69 \pm 0,1$, через пять лет снизился до $0,67 \pm 0,08$. У пациентов 1В подгруппы с комплексным лечением исходное значение ЛПИ равнялось $0,63 \pm 0,17$. К пятому году показатель вырос на 0,2, составив $0,83 \pm 0,04$.

ЛСК исходно в подгруппе 1А составляло $25,4 \pm 4,0$ м/с, к концу наблюдения, снизилось до уровня $24,6 \pm 3,4$ м/с без клинического улучшения в течении ХИНК. В 1В подгруппе ЛСК исходно составляла $23,0 \pm 8,3$ м/с, к концу исследования осталась на том же уровне $23,0 \pm 1,4$ м/с, несмотря на значительное клиническое улучшение у этих пациентов.

Статистическая достоверность изменения данных не оценивалась в виду малой выборки в подгруппах.

Сохранность конечностей в обеих подгруппах составила 100%. Выживаемость также одинаковая – по 3 смерти (66,7% в 1В и 70% в 1А за счет большего количества пациентов в 1А подгруппе).

Таким образом, генная терапия в составе комплексного лечения у больных со II А степенью ХИНК позволяет говорить о значительном клиническом улучшении в течение ХИНК и увеличении среднего значения ДБХ на 600%. Результат сохраняется стабильным на протяжении всех пяти лет наблюдения. Значимого различия по выживаемости и сохранности конечностей между подгруппами не отмечено.

6.2. Пациенты с II Б степенью хронической ишемии нижних конечностей

У пациентов с применением только стандартной консервативной терапии, умеренное улучшение отмечено лишь в 1 случае (3%), где проходима без боли дистанция увеличилась на 100 м (с 150 м исходно до 250 м к концу пятого года наблюдения). У 12 пациентов (33%) зафиксирован удовлетворительный результат без какой-либо динамики за пять лет, ДБХ осталась на том же уровне, что и при включении в исследование. В 10 наблюдениях (28%) отмечено прогрессирование заболевания с нарастанием стеноза магистральных артерий нижних конечностей либо окклюзией их, а также снижением ДБХ на 50-100%, что можно расценивать как умеренное ухудшение. Значительное ухудшение в клиническом течении отмечено у 4 пациентов (11%), у которых к концу исследования была зарегистрирована III степень ХИНК со средним значением ДБХ 20 м, то есть с формированием КИНК нижней конечности и болями в покое. Неудовлетворительных результатов при стандартном лечении получено 25% (9 человек).

У пациентов с II Б степенью ХИНК (2В подгруппа) с применением комплексного лечения в 22 наблюдениях степень ХИНК уменьшилась до II А к концу пятого года наблюдения, что составило 59% и расценивается нами как значительное улучшение. Из них I степень зарегистрирована у 4 человек (ДБХ 1000 и более метров), у 18 пациентов отмечена II А степень ХИНК (ДБХ от 250 до 700 м). Умеренное улучшение отмечено у 3 пациентов (8%) с увеличением ДБХ на 50-100%, составив при этом 200 м. В 16% наблюдений (5 пациентов) зафиксирован удовлетворительный результат лечения с сохранением той же степени ХИНК, что и при включении в исследование, без динамики по ДБХ. В одном наблюдении (2,5%) отмечено значительное ухудшение – увеличение ишемии до III степени ХИНК (в анамнезе ампутированная контралатеральная конечность до включения в исследование). Еще в одном случае у пациента с тяжелой формой сахарного диабета 2 типа возникла гангрена стопы с последующей ампутацией конечности, это расценено как неудовлетворительный результат. В итоге, неудовлетворительный результат лечения, с учетом умерших больных, составил 16% (6 человек).

Исходное значение ДБХ во 2А подгруппе при включении в исследование равнялось 128 ± 49 м, к концу пятого года достоверно уменьшилась на 49 м, составив 79 ± 51 м ($p=0,028$), изменения достоверны в третьем, четвертом и пятом годах наблюдения по критерию Wilcoxon. Исходное среднее расстояние, проходимое без боли во 2В подгруппе составило 115 ± 55 м. К концу наблюдения оно увеличилось до 559 ± 349 м ($p=0,035$) (прирост составил 444 м, изменения достоверны во все года наблюдения по критерию Wilcoxon) (рисунок 51).

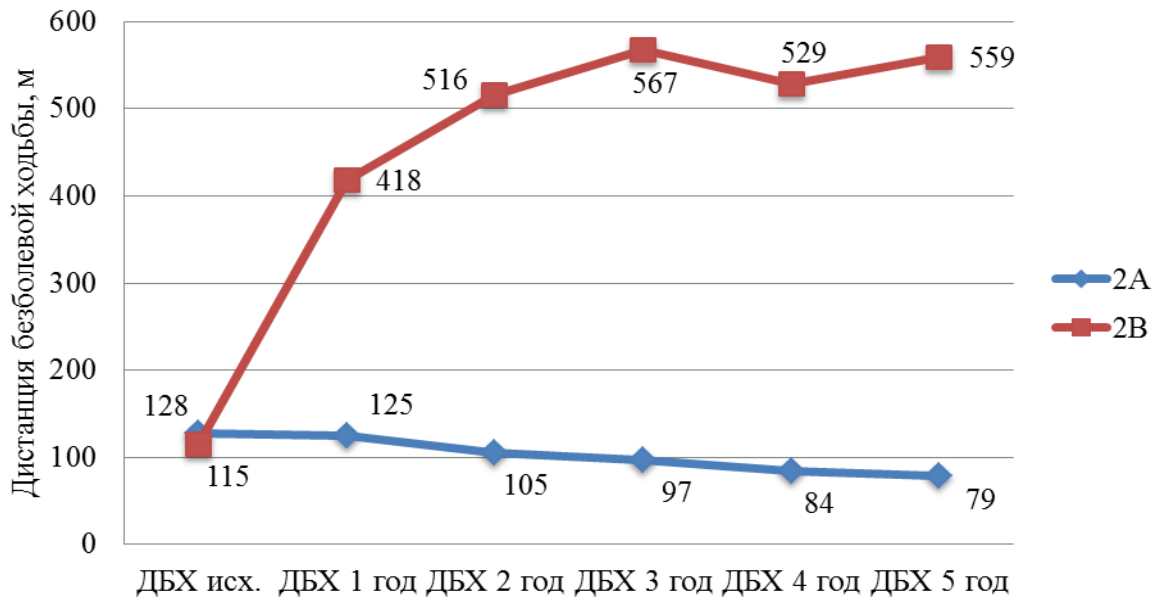


Рисунок 51 – Изменение ДБХ у пациентов с II Б степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

При оценке вторичных критериев видно, что в подгруппе 2А у пациентов без применения геннотерапевтического лечения исходно ЛПИ составило $0,56 \pm 0,11$, достоверно снизившись к концу наблюдения на 0,1, составив $0,46 \pm 0,1$ ($p=0,018$ по критерию Wilcoxon). Увеличение ЛПИ в 2В подгруппе с комплексным лечением составило 0,08 (с $0,52 \pm 0,16$ исходно до $0,6 \pm 0,17$ на пятом году наблюдения ($p=0,128$ по критерию Wilcoxon)) (рисунок 52).

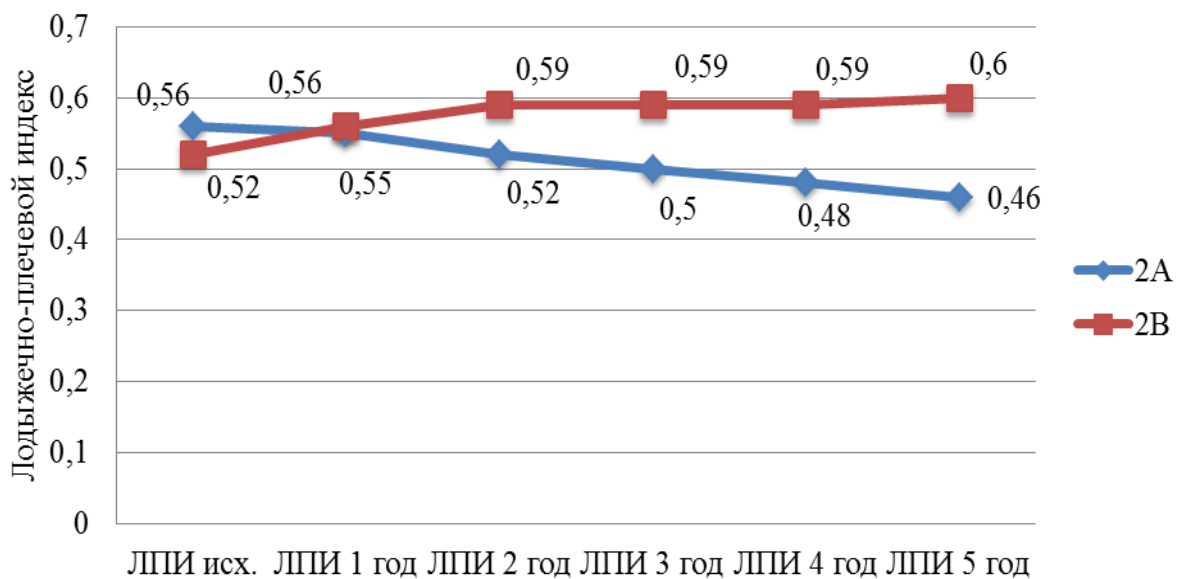


Рисунок 52 – Изменение ЛПИ у пациентов с II Б степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

Во 2А подгруппе исходно значение ЛСК составляло $21,0 \pm 4,4$ м/с, и за пять лет отмечено достоверное снижение показателя до $16,5 \pm 6,4$ м/с ($p=0,035$ по критерию Wilcoxon). В подгруппе 2В отмечено увеличение ЛСК от исходной $16,9 \pm 9,8$ м/с до $21,3 \pm 14,6$ м/с ($p=0,141$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 53).

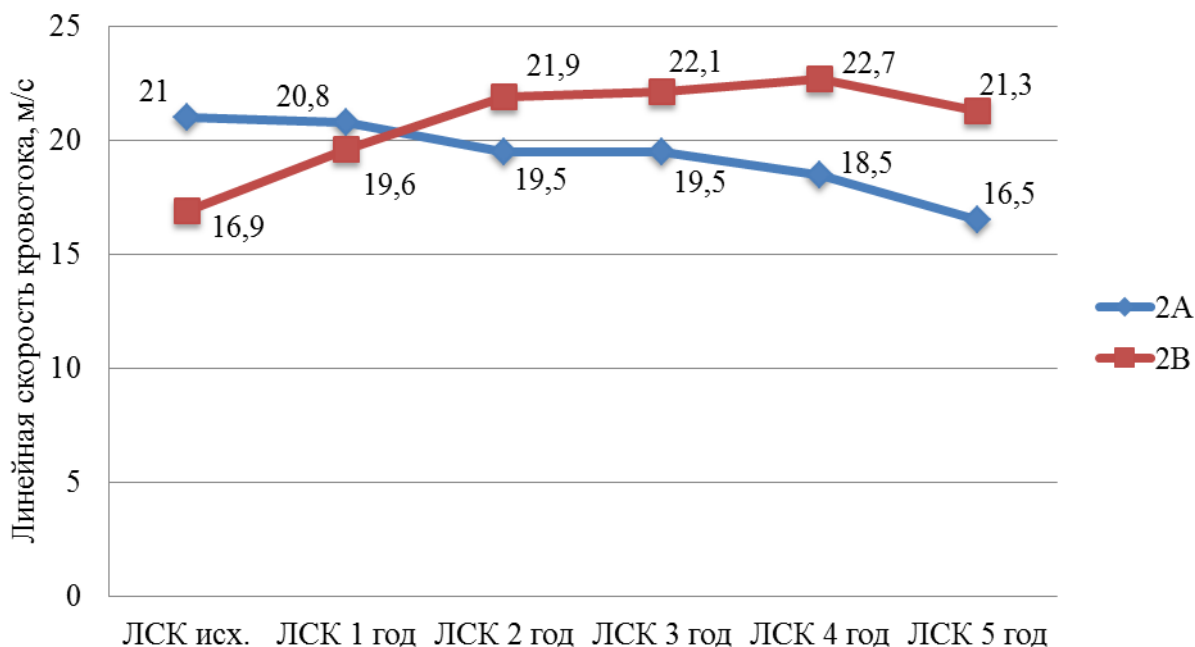


Рисунок 53 – Изменение ЛСК у пациентов с II Б степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

При сравнении количественных признаков между подгруппами пациентов с II Б степенью ХИНК с помощью U-критерия Манна-Уитни, выявлено достоверное увеличение как основного критерия (ДБХ, $p=0,000004$), так и вторичного (ЛПИ, $p=0,0028$) у пациентов с применением геннотерапевтического лечения, по сравнению со стандартной консервативной терапией к концу пятого года наблюдения. При сравнении значений ЛСК достоверного изменения к концу срока наблюдения между подгруппами выявлено не было ($p=0,606$). В обеих подгруппах было выполнено одинаковое количество ампутаций. Сохранность конечности составила 97%. Выживаемость во 2А подгруппе составила 75% (9 смертей, одна после высокой ампутации конечности), во 2В – 86,5% (5 летальных исходов).

У больных с II Б степенью ХИНК использование препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в составе комплексного лечения значимо влияет на увеличение среднего значения ДБХ (до 500%) ($p=0,007$ по критерию Wilcoxon). У большей части больных – 67%, получено значительное и умеренное улучшение, в то время как при стандартном лечении аналогичный результат получен только в 3% наблюдений. Достоверного различия по выживаемости и сохранности конечностей между подгруппами не отмечено.

6.3. Пациенты с III степенью хронической ишемии нижних конечностей

У пациентов 3А подгруппы, получавших стандартную консервативную терапию, в 8 наблюдениях (24%) отмечено умеренное улучшение с увеличением ДБХ на 50% от исходной и уменьшением ХИНК до II Б степени. В 17 случаях (50%) отмечалось периодическое кратковременное улучшение с небольшим ростом ДБХ и частыми рецидивами КИНК, но с учетом сохранения конечности результат лечения расценивается как удовлетворительный. В 9 наблюдениях (26%) отмечен неудовлетворительный результат (в 6 случаях с формированием гангрены и высокой ампутацией конечности и 4 смерти (одна после ампутации)). Значительного улучшения в подгруппе отмечено не было.

После проведения геннотерапевтического лечения у 28 пациентов (82%) из 3В подгруппы за пять лет наблюдения уменьшилась степень ишемии нижних конечностей, что расценивается нами как значительное улучшение. Неудовлетворительные результаты лечения отмечены у 18% больных (6 человек): 4 ампутации, 4 смерти (две из них после ампутации). Умеренного улучшения и удовлетворительных результатов в подгруппе зафиксировано не было. ДБХ в начале исследования у 3А подгруппы равнялось 23 ± 9 м. К концу пятого года дистанция, проходимая без боли, достоверно ($p=0,043$ по критерию Wilcoxon) увеличилась до 38 ± 12 м (но прирост составил всего 15 м). Пациентов беспокоили рецидивирующие ночные боли в конечности, что требовало повторных госпитализаций и курсов интенсивного лечения препаратами группы простагландина E1. Среднее значение ДБХ в подгруппе с генной терапией в начале исследования равнялось 28 ± 15 м. К пятому году средний показатель безболевого ходьбы достоверно увеличился до 326 ± 223 м (прирост составил 298 м, $p=0,018$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 54).

При оценке вторичных критериев видно, что в подгруппе 3А исходно ЛПИ составило $0,31 \pm 0,04$, и в течение всего периода наблюдения он оставался на том же уровне, составив к концу пятого года наблюдения $0,31 \pm 0,02$ (изменения недостоверны, $p=0,295$). Увеличение ЛПИ в 3В подгруппе с комплексным лечением составило с $0,28 \pm 0,1$ исходно до $0,33 \pm 0,12$ к пятому году, (изменения статистически не достоверны в пятый год наблюдения, $p=0,115$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 55).

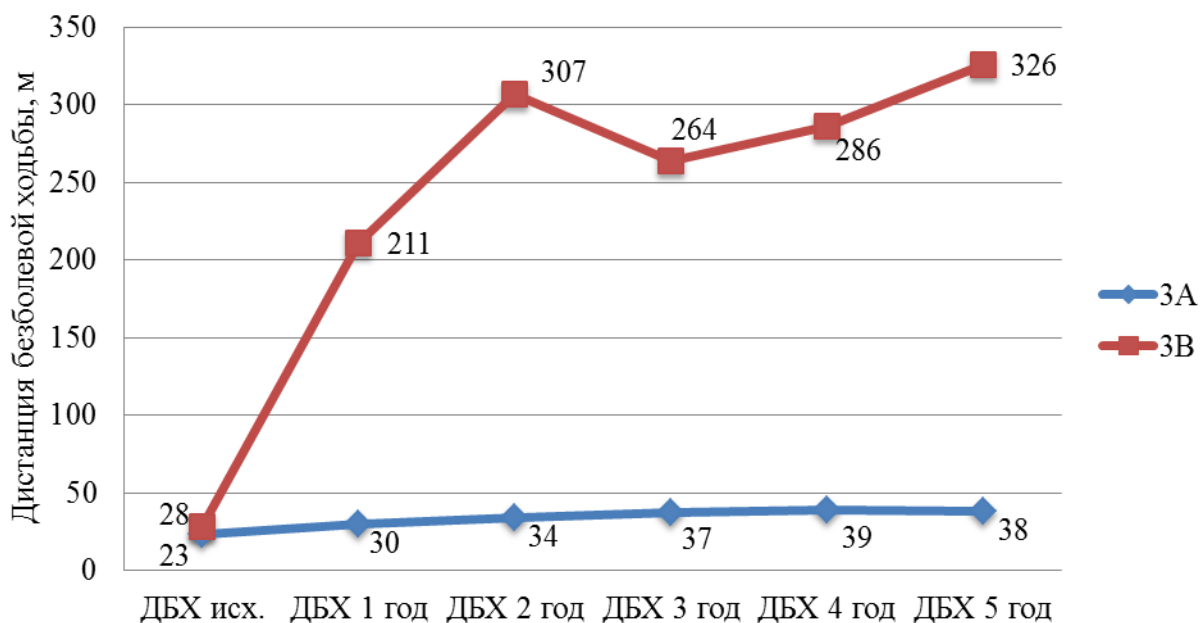


Рисунок 54 – Изменение ДБХ у пациентов с III степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

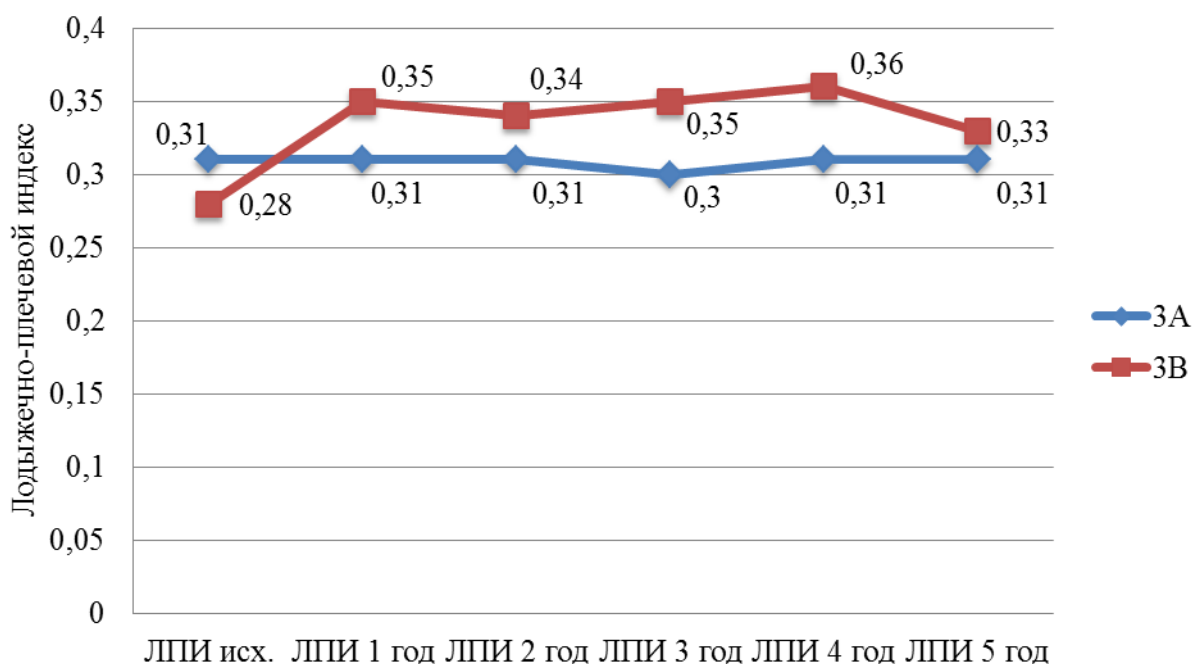


Рисунок 55 – Изменение ЛПИ у пациентов с III степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

По данным ЛСК во 3А подгруппе исходное значение составляло $13,3 \pm 3,7$ м/с, и за пять лет отмечено недостоверное снижение показателя до $12,2 \pm 3,5$ м/с ($p=0,917$ по критерию Wilcoxon). В подгруппе 3В отмечено значимое увеличение ЛСК от исходной $9,0 \pm 6,9$ м/с до $14,8 \pm 13,1$ м/с ($p=0,068$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 56).

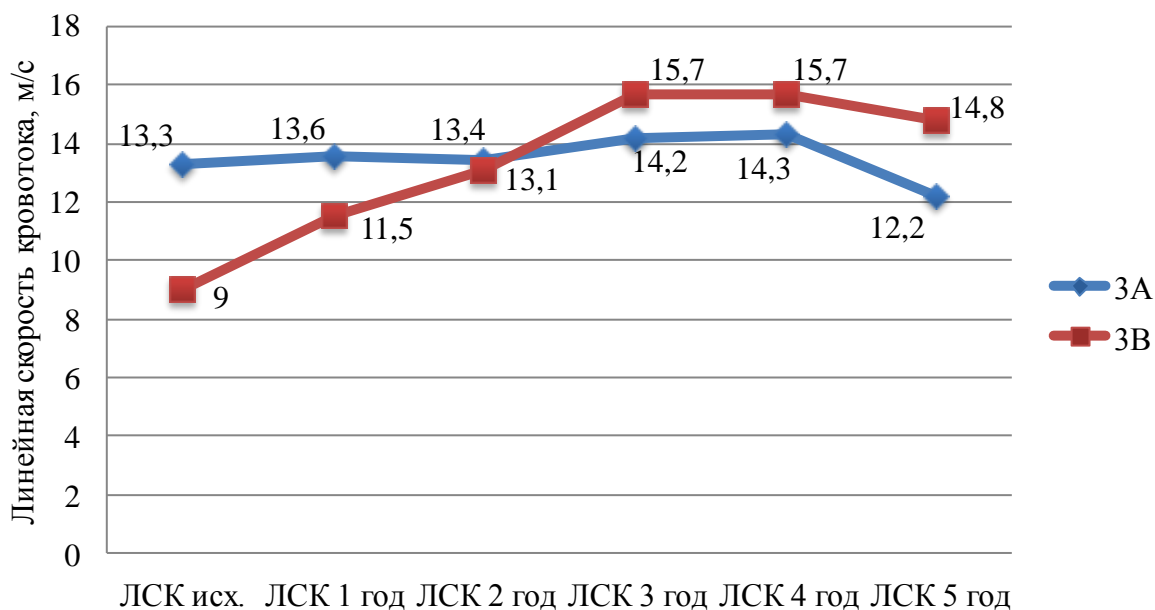


Рисунок 56 – Изменение ЛСК у пациентов с III степенью ХИНК в первой и второй группах в различные сроки наблюдения

При сравнении количественных признаков между подгруппами пациентов с III степенью ХИНК с помощью U-критерия Манна-Уитни, выявлено достоверное увеличение основного критерия (ДБХ), $p=0,000015$, у пациентов с применением геннотерапевтического лечения по сравнению со стандартной консервативной терапией к концу пятого года наблюдения. При сравнении вторичных критериев (ЛСК, ЛПИ) достоверного увеличения между подгруппами выявлено не было ($p=0,916$ и $p=0,857$ соответственно).

Сохранность конечности в 3А подгруппе составила 82% (ампутации были выполнены у 6 человек), в 3В – 88% (4 ампутации к пятому году наблюдения). Выживаемость в обеих подгруппах равна 88% (по 4 летальных случая в каждой подгруппе).

При декомпенсации кровообращения в конечности с ХИНК III степени включение в состав комплексного лечения генной терапии с высокой степенью достоверности влияет на увеличение дистанции безболевого ходьбы у значительно большинства пациентов (до 1200%) ($p=0,001$ по U-критерию Манна-Уитни). Значительное и умеренное улучшение отмечено в 82% наблюдений, что значительно выше, чем при стандартном лечении – 24%. Изменения ЛПИ и ЛСК не были статистически значимыми ни в подгруппе с геннотерапевтическим лечением, ни со стандартной консервативной терапией.

Достоверного различия по выживаемости и сохранности конечностей между подгруппами не отмечено. Изменения всех показателей в подгруппах представлены в таблице I.2 в Приложении I.

При сравнении эффективности лечения в группах видно, что при использовании стандартной консервативной терапии значительного улучшения не было зарегистрировано ни в одном случае, умеренное улучшение отмечено в 11% случаев (9 человек); удовлетворительный результат в 41% (33 больных); умеренное ухудшение – 16% (13 пациентов); значительное ухудшение – 5% (4 наблюдения); и неудовлетворительный результат в 26% (21 пациент).

При применении комплексного лечения с генной терапией значительное улучшение отмечено в 66% случаев (53 пациента), умеренное улучшение в 6% (5 человек), удовлетворительный результата в 8% (6 пациентов), значительное ухудшение у 1% (1 больной) и неудовлетворительный в 19% случаев (15 человек).

6.4. Сравнение качества жизни пациентов первой и второй группы после проведенного лечения

При оценке изменений компонентов качества жизни также отмечено положительное влияние геннотерапевтического лечения.

У пациентов с II А степенью ХИНК и стандартной консервативной терапией при включении в исследование уровень физического компонента здоровья равнялся $40,6 \pm 1,2$ баллов, к концу пятого года наблюдения составил $40,8 \pm 2,4$ баллов, то есть остался примерно на том же уровне (изменения недостоверны при $p \leq 0,05$ по критерию Wilcoxon). Психологический компонент здоровья при включении в исследование был на уровне $41,0 \pm 2,3$ баллов. Через пять лет существенных изменений отмечено не было ($41,9 \pm 2,5$ балла), изменения недостоверны при $p \leq 0,05$ по критерию Wilcoxon. У пациентов с геннотерапевтическим лечением РН исходно был равен $40,2 \pm 3,1$ баллов, к концу пятого года наблюдения составил $57,0 \pm 2,9$ баллов, достоверно ($p=0,001$ по критерию Wilcoxon) увеличившись тем самым на 16,8 баллов. Прирост МН за пять лет наблюдения составил 18,6 баллов с $40,2 \pm 3,0$ до $58,8 \pm 0,8$ ($p=0,001$ по критерию Wilcoxon).

Динамика физического и психологического компонентов здоровья представлена на рисунке 57.

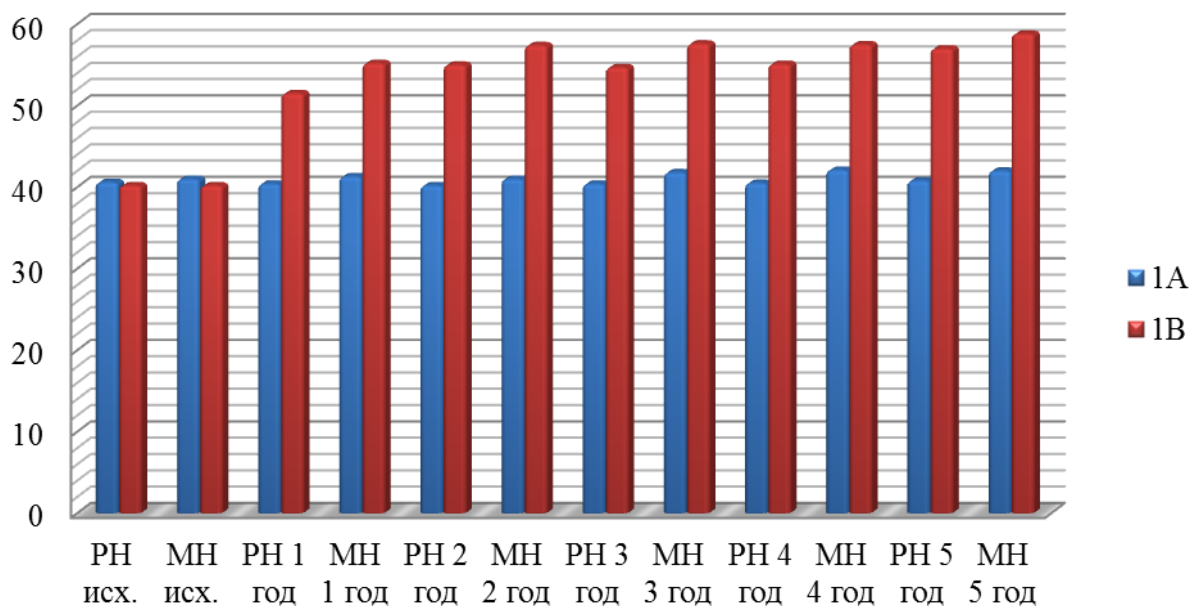


Рисунок 57 – Изменения физического (РН) и психологического (МН) компонентов здоровья в зависимости от сроков наблюдения у пациентов со II А степенью ХИНК с применением стандартной консервативной терапии (1А) и геннотерапевтического (1В) лечения

У пациентов с II Б степенью ХИНК при применении стандартной консервативной терапии изначальный уровень РН составлял $25,9 \pm 1,9$ баллов, к концу пятого года наблюдения стал равен $25,5 \pm 2,8$ баллов (изменения недостоверны при $p \leq 0,05$ по критерию Wilcoxon). МН изначально был равен $29,8 \pm 2,5$ баллов, к концу исследования остался на том же уровне ($29,7 \pm 3,1$ баллов). Изменения недостоверны при $p \leq 0,05$ по критерию Wilcoxon.

При применении генной терапии прирост РН составил 27,7 баллов ($p = 0,00001$ по критерию Wilcoxon), увеличившись с $27,6 \pm 2,1$ баллов до $55,3 \pm 2,8$ баллов. МН за пять лет наблюдения увеличился с $30,1 \pm 3,1$ баллов до $58,1 \pm 3,1$ баллов (на 28 баллов, $p = 0,00001$ по критерию Wilcoxon). Динамика РН и МН представлена на рисунке 58.

При сравнении показателей компонентов качества жизни между подгруппами пациентов с II Б степенью ХИНК с помощью U-критерий Манна-Уитни, выявлено достоверное увеличение как физического компонента здоровья у пациентов с геннотерапевтическим лечением по сравнению с консервативной терапией ($p = 0,000000$), так и психологического компонента здоровья ($p = 0,000000$) к концу пятого года наблюдения.

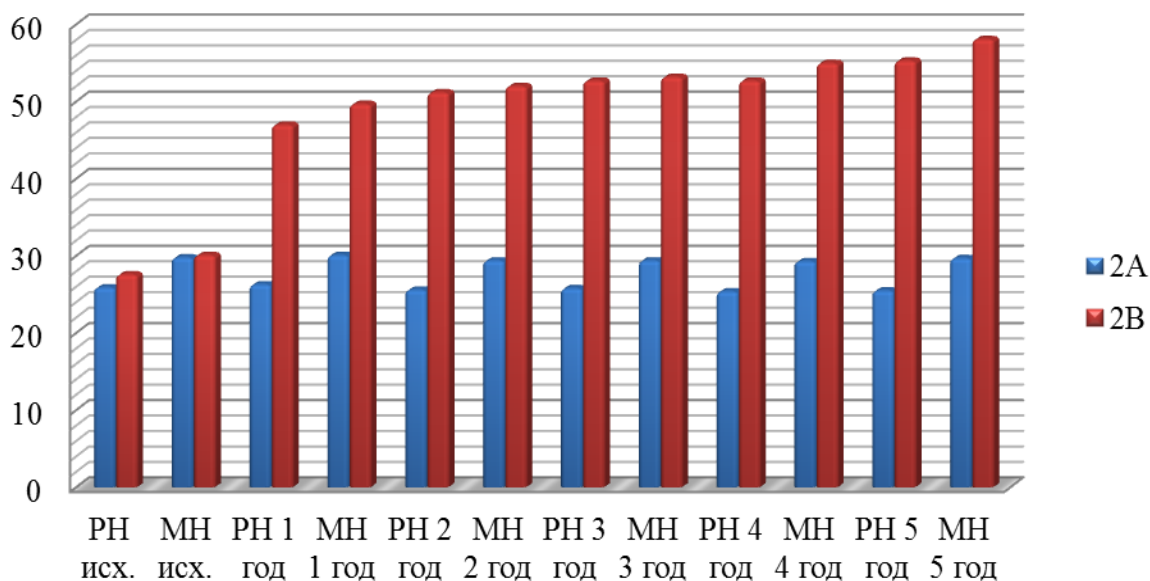


Рисунок 58 – Изменения физического (PH) и психологического (MH) компонентов здоровья в зависимости от сроков наблюдения у пациентов с II Б степенью ХИНК с применением стандартной консервативной терапии (2А) и геннотерапевтического (2В) лечения

При III степени ХИНК со стандартной консервативной терапией PH изначально был равен $22,1 \pm 1,0$ баллов, к концу пятого года наблюдения составил $22,6 \pm 0,9$ баллов (изменения статистически достоверны, $p=0,002$ по критерию Wilcoxon). MH при включении в исследование был равен $22,8 \pm 1,1$ баллов, к концу исследования составил $23,4 \pm 0,7$ баллов (изменения статистически недостоверны, $p=0,04$ по критерию Wilcoxon) (рисунок 59).

В подгруппе с геным лечением достоверный прирост PH составил 18,2 балла (с $22,1 \pm 1,2$ до $40,3 \pm 7,4$ баллов) ($p=0,00001$ по критерию Wilcoxon), MH достоверно ($p=0,0015$ по критерию Wilcoxon) вырос на 17,8 баллов с $23,2 \pm 3,0$ баллов до $41,0 \pm 9,3$. Динамика PH и MH представлена на рисунке 59.

При сравнении показателей компонентов качества жизни между подгруппами пациентов с III степенью ХИНК с помощью U-критерия Манна-Уитни, также выявлено достоверное увеличение как физического компонента здоровья у пациентов с геннотерапевтическим лечением по сравнению с консервативной терапией ($p=0,000057$), так и психологического компонента здоровья ($p=0,000017$) к концу пятого года наблюдения.

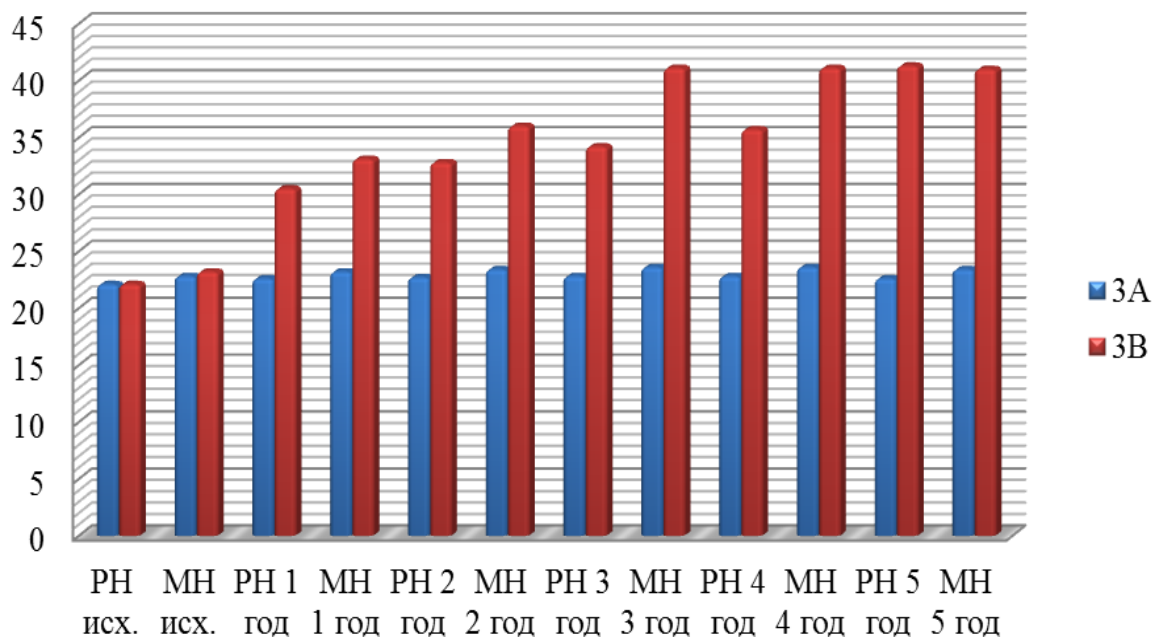


Рисунок 59 – Изменения физического (PH) и психологического (MH) компонентов здоровья в зависимости от сроков наблюдения у пациентов с III степенью ХИНК с применением стандартной консервативной терапии (3А) и геннотерапевтического (3В) лечения

В целом по первой группе с применением стандартной консервативной терапии недостоверный прирост PH составил всего 1,6 баллов за пять лет наблюдения (с $24,0 \pm 5,9$ баллов до $25,6 \pm 6,1$ баллов), MH увеличился с исходных $27,0 \pm 6,3$ баллов до $29,0 \pm 6,1$ баллов на 2,0 балла (изменения статистически недостоверны). В группе с применением геннотерапевтического лечения изменения компонентов были более выражены: PH за пять лет наблюдения достоверно ($p=0,00001$ по критерию Wilcoxon) увеличился на 27,6 баллов (с $25,6 \pm 5,8$ до $53,2 \pm 9,2$ баллов), MH также статистически достоверно ($p=0,00001$ по критерию Wilcoxon) вырос на 27 баллов (с исходных $28,1 \pm 6,1$ баллов до $55,1 \pm 9,7$ баллов). Изменения компонентов здоровья представлены на рисунках 60 и 61.

При сравнении показателей компонентов качества жизни между группами пациентов со стандартной консервативной терапией и комплексным лечением с помощью U-критерий Манна-Уитни, выявлено достоверное увеличение как физического компонента здоровья у пациентов с геннотерапевтическим лечением по сравнению с консервативной терапией ($p=0,000000$), так и психологического компонента здоровья ($p=0,000000$) к концу пятого года наблюдения.

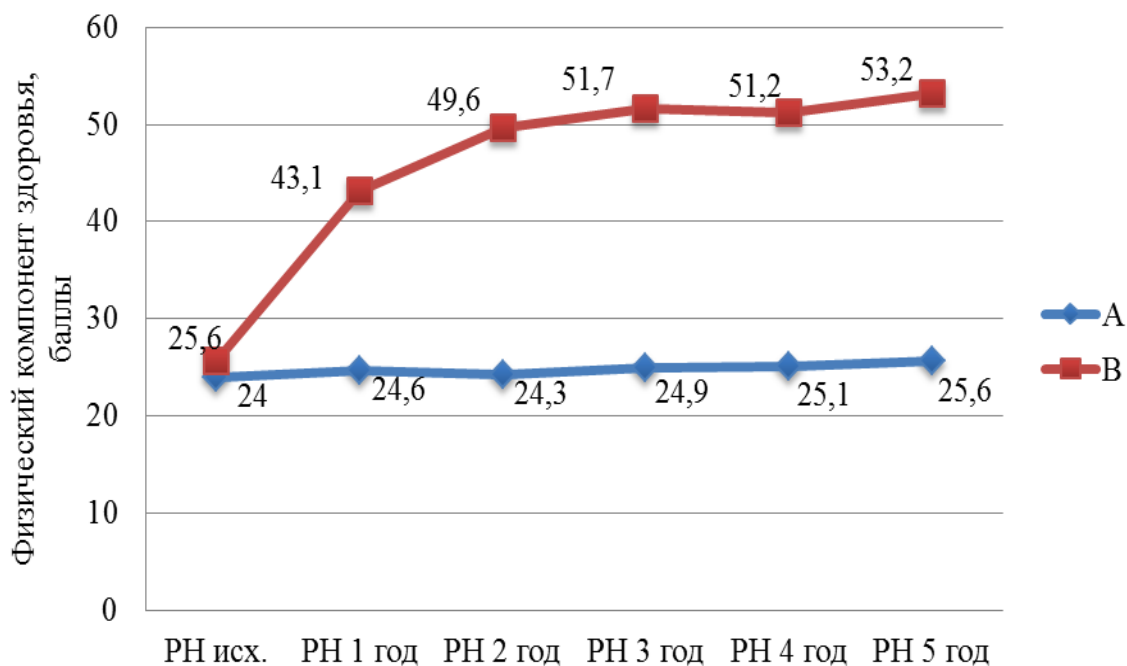


Рисунок 60 – Динамика физического (РН) компонента здоровья в зависимости от сроков наблюдения в группе пациентов с применением стандартной консервативной терапии (А) и геннотерапевтического (В) лечения

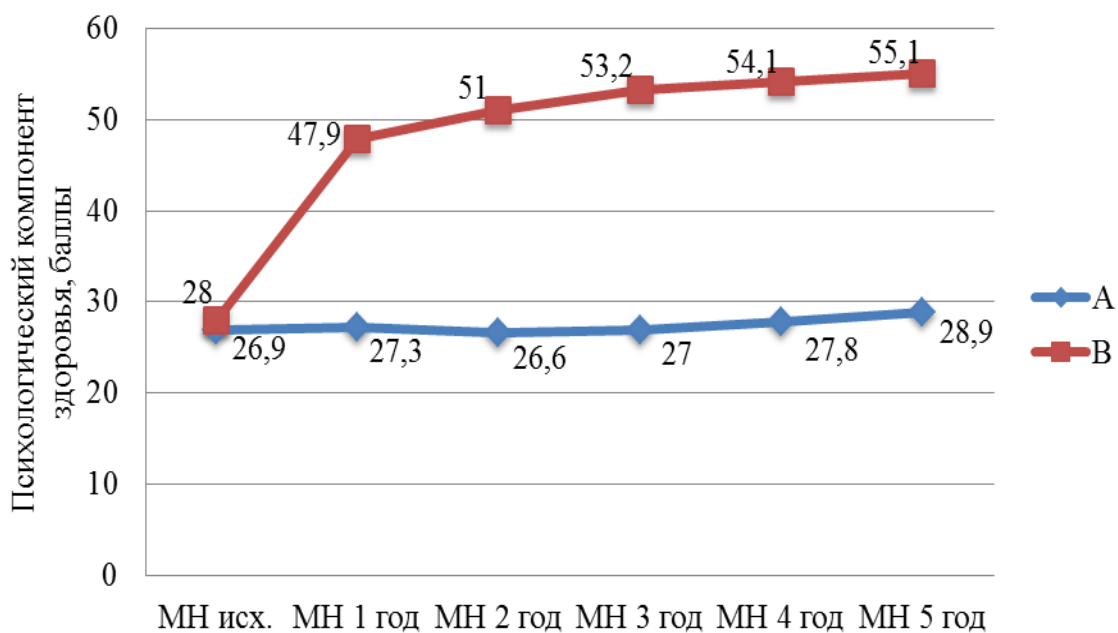


Рисунок 61 – Динамика психологического (МН) компонента здоровья в зависимости от сроков наблюдения в группе пациентов с применением стандартной консервативной терапии (А) и геннотерапевтического (В) лечения

6.5. Резюме

Таким образом, статистически оценив и сравнив все полученные данные, мы можем сказать о высоком влиянии генной терапии на купирование клинических проявлений ХИНК, а также значительного повышения как физического, так и психологического компонентов качества жизни. При II степени ишемии у пациентов зафиксировано достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы, при III степени купирование болей в конечности в покое и достоверный рост ДБХ с сохранением достигнутого уровня в течение всего периода наблюдения. В 65% наблюдений при исходной II степени и в 82% при исходной III степени отмечено уменьшение степени ХИНК до более легкой. Также отмечено улучшение течения заболевания и его прогноз в отдаленные сроки наблюдения до пяти лет.

Применение только стандартной консервативной терапии, согласно Национальным рекомендациям, позволяет замедлить прогрессирование ХИНК у значительной части пациентов (63%) при II степени ишемии в сроки до пяти лет наблюдения, но при этом не отмечено клинического улучшения в течении заболевания, а также прироста ДБХ. При исходной III степени ХИНК эффективность стандартной консервативной терапии значительно ниже: только у 29% не было отмечено рецидивов КИНК на протяжении пяти лет наблюдения, после включения в исследование, а у 59% пациентов отмечены частые рецидивы КИНК с необходимостью прохождения курса стационарного лечения.

Значимого различия влияния обоих вариантов лечения на сохранность конечностей в сроки наблюдения до пяти лет не отмечено, хотя тенденция к лучшему результату имеется у генной терапии ($p=0,07$). Выживаемость больных по материалам исследования не зависит от использованных методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз, являясь одной из основных причин мировой смертности (около 30% от всех летальных случаев), становится также одним из факторов ранней потери трудоспособности населения. Клинические проявления патологии сосудов, включающие в себя перемежающуюся хромоту, зябкость, онемение конечностей, а при переходе заболевания в состояние критической ишемии, присоединение болей покоя и значительное снижение расстояние безболевого ходьбы, приводят к снижению качества их жизни. За последние десять лет все чаще отмечается появление клинических проявлений ХИНК у пациентов трудоспособного возраста, что также отрицательно влияет на социальную ситуацию в мире в целом.

Давно выявлена тесная связь атеросклеротического поражения артерий с образом жизни и выработанными привычками человека, такими как пищевой рацион с повышенным содержанием насыщенных жиров, холестерина, калорий и поваренной соли; курение, злоупотребление алкоголем или низкая физическая активность. Сочетание этих компонентов приводит к биохимическим и физиологическим изменениям, называемыми факторами риска заболевания.

Клиническое проявление ХИНК встречается у людей в основном старше 40 лет, и составляет 2-3% населения Земли. Преобладание числа асимптомных больных над симптомными было показано в ряде работ, основанных на изменении ЛПИ при его значениях менее 0,90 на любой нижней конечности. Патология периферических артерий выявлена у 19% больных, из которых 17% мужчины и 21% женщины. В то же время о симптомах перемежающейся хромоты сообщили только 1,6% из всех опрошенных, и мужчин среди них было в 2 раза больше, чем женщин.

С ростом уровня медицинской помощи, и, как следствие, увеличения продолжительности жизни человека, растет и встречаемость ХИНК по всему миру, особенно в группе пациентов старше 60-70 лет.

Давно выявлена зависимость числа пациентов с перемежающейся хромотой от их возраста. Среди пациентов в возрасте 40 лет она составляет около 3%, а в 60 лет уже 6%. Учитывая, что наиболее часто атеросклеротической патологией страдают пациенты пожилого и старческого возрастов, у которых имеется множество сопутствующих заболеваний, требуется тщательный подход в выборе тактики лечения. По данным коллектива авторов во главе с Н.Б. Исламовым (2008) и результатам их исследования ранних и поздних осложнений артериальных

реконструкций у геронтологических больных, в раннем послеоперационном периоде, длительностью до тридцати суток, осложнения встречаются у 33% пациентов, из них осложнения местного характера составляют 28%, а системные – 6%.

В 60% случаев обращения к сосудистому хирургу с жалобами на боли в мышцах голени при ходьбе, уже имеется II Б стадия хронической ишемии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. При отсутствии должного лечения, заболевание приводит к развитию состояния, называемому критической ишемией конечности. Число ее случаев варьирует от 50 до 100 на каждые 100 тыс. населения в европейских странах и США. А по Российским статистическим данным, атеросклероз артерий нижних конечностей имеется примерно у 2 млн. человек, и ежегодно около 29 тысяч пациентов подвергается ампутации нижних конечностей вследствие развития КИНК.

Общее количество артериальных реконструкций на нижних конечностях по России достаточно низкое: за год все специализированные отделения нашей страны выполняют менее 18 тысяч операций на инфраингвинальном сегменте, что говорит о несоответствии количества больных с ХИНК и КИНК и количества выполняемых восстановительных хирургических и эндоваскулярных вмешательств на артериях.

После постановки диагноза ХИНК пациент должен полностью переосмыслить свой образ жизни и, при необходимости, изменить его. Согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2010), лечение должно быть пожизненным и включать модификацию или полное устранение факторов риска. К основным принципам консервативного лечения относится: отказ от курения, липидснижающая терапия, антигипертензивная терапия, прием антиагрегантов, лечебная физкультура, фармакотерапия ПХ, применение геннотерапевтических препаратов.

Для борьбы с симптомом перемежающейся хромоты используются различные вазоактивные препараты. В Европе, согласно Рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи, для этого рекомендованы цилостазол и нафтидрофурила оксалат, как симптоматические средства облегчения болей при перемежающейся хромоте. В нашей же стране основным препаратом для лечения артериальной патологии согласно Национальными рекомендациями по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией является пентоксифиллин. При сравнении всех вариантов лечения оказалось, что наибольшее увеличение ДБХ в сравнении с плацебо было при применении нафтидрофурила оксалата (60,3%), далее по эффективности находится цилостазол (24,6%), на последнем месте – пентоксифиллин (10,6%). Но с учетом того, что в нашей стране два первые по эффективности препарата не зарегистрированы, то выбор лекарственного средства при

лечении пациентов с преимущественно неоперабельными поражениями артериального русла не столь велик.

У больных с хронической критической ишемией на фоне дистального поражения артерий нижних конечностей чаще всего выполняется первичная ампутация. Учитывая, что 40% пациентов после ампутации конечности умирают в течение двух последующих лет, вопрос о лечении подобных поражений сосудистого русла остается открытым. Среди оперативных вмешательств при дистальном поражении артерий нижних конечностей выполняются не прямые реваскуляризации, однако они направлены на развитие коллатералей без восстановления магистрального кровотока, а прямая реваскуляризация конечности путем шунтирующих операций, учитывая высокое периферическое сопротивление, опасна развитием послеоперационного тромбоза шунта. По данным Ю.В. Червякова с соавт., при III степени ХИНК эффективность методики реваскуляризирующей остеотрепанации (РОТ) большеберцовой кости, учитывая рецидивы критической ишемии и выполненные ампутации, за 3 года наблюдения составила 46%, эффективность поясничной симпатэктомии (ПСЭК) еще меньше – 33%. С учетом полученных данных, целесообразно применять эти методы лечения только при субкомпенсированной ишемии в условиях общехирургических стационаров.

В литературе упоминаются и применение нетрадиционных способов лечения хронической ишемии (внутриклеточное введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, дискретный плазмаферез, гравитационная терапия, кардиосинхронизированная последовательная антеградная пневмокомпрессия, поляризованный полихроматический свет, озонотерапия) с неплохими клиническими результатами, однако, они не имеют стойкого и длительного эффекта.

В настоящее время основная роль в лечении окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей остается у хирургических реконструктивных операций. Но результаты сосудистых реконструкций, выполненные у пациентов с плохим состоянием дистального артериального русла и, тем более, в случаях с преимущественно дистальными формами поражения, до сих пор остаются неудовлетворительными. Консервативная терапия, проводимая в дальнейшем, также бывает малоэффективна. А ранняя послеоперационная летальность при ампутации на уровне голени составляет около 5-10%, и 15-20% после ампутации на уровне бедра.

К настоящему моменту в плане улучшения результатов лечения у пациентов с дистальными формами атеросклероза хирургические методы лечения исчерпаны. Ведется поиск новых решений данной проблемы. Например, для улучшения перфузии тканей и купирования явлений хронической ишемии еще в прошлом веке было предложено использование трансплантации больного его собственных стволовых клеток. Первое

клиническое исследование по применению стволовых клеток в лечении КИНК опубликовано в 2002 году E. Tateishi Yuyama et al., которые показали эффективность и безопасность имплантации аутологичных мононуклеарных клеток из костного мозга больным с КИНК.

Также, начиная с 90-х годов XX века, большое количество работ было посвящено возможностям терапевтического ангиогенеза. Терапевтический ангиогенез – терапия, направленная на стимуляцию роста новых сосудов в ишемизированных тканях с помощью ангиогенных факторов роста, их генов или прогениторных клеток. Для этих целей применялись факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF), ангиогенин (ang), генно-инженерные конструкции. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в ведущих центрах мира, было показано, что введение в ишемизированные мышцы или в сосуды нижних конечностей факторов роста или их генов стимулирует ангиогенез, улучшает перфузию тканей и уменьшает симптоматику, обусловленную ишемией.

Единственным зарегистрированным к настоящему времени на территории РФ геннотерапевтическим препаратом является Неоваскулген[®]. Экспериментальное исследование препарата проводилось в два этапа. Все исследования показали безопасность и эффективность применения препарата при лечении хронической ишемии у животных. По результатам клинических исследований, проведенные в 2009-2010 годах, и наблюдения за больными в сроки до 1 года был составлен итоговый отчет о безопасности и эффективности препарата, и в 2011 году он был внесен в Государственный реестр лекарственных средств.

В дальнейшем, некоторые из авторов самостоятельно изучали эффективность геннотерапевтического лечения. Например, при сравнении результатов комплексной консервативной терапии в сочетании с геннотерапевтическим лечением и консервативной терапии с использованием методов непрямого реваскуляризации (ПСЭК, РОТ) на протяжении трех лет, было получено 83% достоверных положительных результатов лечения после применения генной терапии в сравнении с непрямыми реваскуляризирующими операциями. Также была показана эффективность использования геннотерапевтического лечения в качестве изолированного метода при наличии достаточного функционального резерва микроциркуляции и использование генно-инженерных конструкций в сочетании с реконструктивными сосудистыми операциями для улучшения отдаленных результатов оперативного лечения.

Но на настоящий момент времени в специальной литературе отсутствуют данные о результатах генного лечения ХИНК в сроки свыше трех лет. Не проводилось сравнение эффективности стандартной сосудистой терапии, и ее сочетания с генной терапией в этот отдаленный период времени. Не проводилась оценка качества жизни после генного лечения ни в ближайшем, ни в отдаленном периодах.

В ходе нашего научного исследования проводилось лечение и наблюдение за 160 пациентами с ХИНК II и III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна с оценкой отдаленных результатов двух вариантов терапии. По гендерному признаку больные разделились следующим образом: 116 (72,5%) мужчин и 44 (27,5%) женщины, соотношение их составило 5:2. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе применяли только стандартную консервативную терапию, во второй группе, кроме стандартного консервативного лечения, производилось введение геннотерапевтической конструкции в мышцы ишемизированной конечности. В первой группе средний общий возраст пациентов равен $66,6 \pm 5,7$ лет, во второй $64,6 \pm 9,4$ лет.

Для сравнения результатов лечения, больные в обеих группах были разделены на подгруппы согласно исходной степени ХИНК. В 1А подгруппу пациентов с применением только стандартной консервативной терапии с II А степенью ХИНК вошли 10 человек (13%), во 2А с II Б степенью ХИНК 36 больных (45%), в 3А подгруппу с III степенью ХИНК – 34 человека (43%). Аналогично на подгруппы были разделены группа с геннотерапевтическим лечением. В 1В подгруппу с II А степенью были включены 9 пациентов (11%), во 2В подгруппу с II Б степенью ХИНК – 37 (46%), в 3В подгруппу – 34 больных с III степенью хронической ишемии (43%).

У всех пациентов поражение артериального русла при включении в исследование было разделено на 3 типа: дистальный тип, проксимальный тип и многоэтажное артериальное поражение. Всем пациентам перед включением в исследование через 1 год, и далее ежегодно в течение всех лет наблюдения проводилось обследование общего состояния здоровья для выявления сопутствующей патологии, либо острых заболеваний. Для оценки состояния артериального русла выполнялась ультразвуковая доплерография с измерением макрогемодинамических показателей тока крови: линейной скорости кровотока (ЛСК), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); ультразвуковое дуплексное ангиосканирование артерий нижних конечностей для уточнения локализации окклюзионного процесса; измерение дистанции, проходимой пациентами без боли в ногах с помощью тредмил-теста. Также при каждом посещении все пациенты заполняли русифицированный стандартный опросник SF 36 для определения качества жизни. Все полученные результаты исследований заносились в таблицы и подвергались статистической обработке.

По итогам пятилетнего наблюдения у пациентов в 1А подгруппе группы со стандартной консервативной терапией и исходной II А степенью ХИНК увеличения ДБХ отмечено не было ни в одном случае. В 40% (4 наблюдения) был зарегистрирован удовлетворительный результат с неизменной проходимой без боли дистанцией за все пять лет. В 30% (3 случаях) ДБХ за время наблюдения уменьшилась на 50% от исходной с увеличением ХИНК до II Б степени, что

расценивается как умеренное ухудшение. Неудовлетворительных результатов в подгруппе зарегистрировано 30% (3 случая) к концу пяти лет наблюдения. В 1В подгруппе с комплексным лечением с применением препарата на основе гена VEGF165 у пациентов с II А степенью ХИНК зарегистрировано значительное улучшение в клиническом течении заболевания у 33% (у 3 пациентов ХИНК уменьшилась до I степени). В 22% (2 случая) отмечено увеличение ДБХ на 100%, что расценивается как умеренное улучшение. Удовлетворительный результат лечения зафиксирован в 11% (у 1 пациента) со стабильной за все время наблюдения ДБХ. Смерть от причин, не связанных с ХИНК, зарегистрирована в 33% (3 пациента), что было расценено как неудовлетворительный результат. Сохранность конечностей в обеих подгруппах составила 100%. Выживаемость – по 3 смерти в обеих подгруппах (66,7% в 1В и 70% в 1А подгруппе).

У пациентов с II Б степенью ХИНК при стандартной консервативной терапии, умеренное улучшение отмечено лишь в 3% наблюдений (1 больной). У этого пациента проходимость без боли дистанция увеличилась на 100 м. У 33% (12 пациентов) зафиксирован удовлетворительный результат без какой-либо динамики за пять лет, ДБХ осталась на том же уровне, что и при включении в исследование. В 28% (10 наблюдений) отмечено прогрессирование заболевания с нарастанием стеноза магистральных артерий нижних конечностей либо окклюзией их, а также снижением ДБХ на 50-100%, что можно расценивать как умеренное ухудшение. Значительное ухудшение в клиническом течении отмечено в 11% (у 4 пациентов). У них к концу исследования была зарегистрирована III степень ХИНК со средним значением ДБХ 20 м, то есть с формированием КИНК нижней конечности и болями в покое. Неудовлетворительных результатов при стандартном лечении получено в 25% наблюдений (9 человек). У пациентов 2В подгруппы с II Б степенью с применением комплексного лечения, у 59% (22 человека) степень ХИНК уменьшилась до II А к концу пятого года наблюдения, что расценивается как значительное улучшение. Умеренное улучшение отмечено у 8% (3 пациента) с увеличением ДБХ на 50-100%. В 16% наблюдений (5 пациентов) зафиксирован удовлетворительный результат лечения с сохранением той же степени ХИНК, что и при включении в исследование, без динамики по ДБХ. В 2,5% (одно наблюдение) отмечено значительное ухудшение – прогрессирование ишемии до III степени (в анамнезе ампутированная контралатеральная конечность до включения в исследование). Еще в одном случае у пациента с тяжелой формой сахарного диабета 2 типа возникла гангрена стопы с последующей ампутацией конечности, это расценено как неудовлетворительный результат. В итоге, неудовлетворительный результат лечения, с учетом умерших больных, составил 16% (6 человек). Сохранность конечности составила 97%. Выживаемость в 2А подгруппе составила 75% (9 смертей, одна после высокой ампутации конечности), во 2В – 86,5% (5 летальных исходов).

У пациентов 3А подгруппы, получавших стандартную консервативную терапию, в 24% наблюдений (8 пациентов) отмечено умеренное улучшение с увеличением ДБХ на 50% от исходного значения и уменьшением тяжести ХИНК до II Б степени. У 50% наблюдаемых больных (17 пациентов) отмечалось периодическое кратковременное улучшение с небольшим ростом ДБХ и частыми рецидивами КИНК, но с учетом сохранения конечности результат лечения расценивается как удовлетворительный. В 26% (9 наблюдений) отмечен неудовлетворительный результат (в 6 случаях с формированием гангрены и высокой ампутацией конечности и 4 смерти (одна после ампутации)). Значительного улучшения в подгруппе отмечено не было. После проведения генной терапии у 82% больных (28 пациентов) из 3В подгруппы за пять лет наблюдения уменьшилась степень ишемии нижних конечностей, что расценивается нами как значительное улучшение. Неудовлетворительные результаты лечения отмечены у 18% больных (6 человек). Умеренного улучшения и удовлетворительных результатов в подгруппе зафиксировано не было. Сохранность конечности в 3А подгруппе составила 82% (ампутации были выполнены у 6 человек), в 3В – 88% (4 ампутации к пятому году наблюдения). Выживаемость в обеих подгруппах составила 88% (по 4 летальных случая в каждой подгруппе).

При оценке изменений компонентов качества жизни также отмечено положительное влияние генного лечения. В целом по первой группе с применением консервативной терапии достоверный прирост РН за пять лет составил всего 1,6 баллов (с $24,0 \pm 5,9$ баллов до $25,6 \pm 6,1$ баллов), МН увеличился с исходных $27,0 \pm 6,3$ баллов до $29,0 \pm 6,1$ на 2 балла (изменения статистически недостоверны). В группе с применением геннотерапевтического лечения РН за пять лет наблюдения достоверно увеличился на 27,6 баллов (с $25,6 \pm 5,8$ до $53,2 \pm 9,2$ баллов), МН также статистически достоверно вырос на 27 баллов (с исходных $28,1 \pm 6,1$ баллов до $55,1 \pm 9,7$ баллов).

Таким образом, статистически оценив и сравнив все полученные данные, можно достоверно говорить о положительном влиянии генной терапии на уменьшение проявлений клинических симптомов ХИНК, а также значительном повышении качества жизни. При II степени ишемии у пациентов зафиксировано достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы, при III степени отмечено купирование болей в конечности в покое и достоверный прирост ДБХ с сохранением достигнутого уровня в течение всего периода наблюдения.

Применение стандартной консервативной терапии не дает столь значимых результатов лечения, улучшения клинических проявлений ХИНК и увеличения ДБХ, однако, позволяет замедлить прогрессирование ХИНК у значительной части пациентов при II степени ишемии в сроки до пяти лет наблюдения. При исходной III степени ХИНК только у 29% не было

отмечено рецидивов КИНК на протяжении пяти лет наблюдения, что говорит о незначительной эффективности стандартной консервативной терапии у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Стандартное консервативное лечение при хронической ишемии нижних конечностей II степени на протяжении пяти лет эффективно в 37% наблюдений (в 2% наблюдений степень ишемии уменьшилась до более легкой, в 35% осталась на исходном уровне). Оно позволяет сохранить конечность у 98% больных, но значимо не влияет на дистанцию безболевого ходьбы. У большей части выживших пациентов (57%) сохранилась исходная дистанция безболевого ходьбы.

2. При хронической ишемии нижних конечностей III степени консервативное лечение имеет низкую эффективность. В большинстве случаев (59%) наблюдаются рецидивы критической ишемии, для купирования которых пациентам необходимо проходить дополнительные курсы стационарного лечения. Уменьшение степени хронической ишемии нижних конечностей до более легкой (II Б) отмечено в 24% наблюдений. Сохранность конечности в сроки до пяти лет составила 82%. Изменения дистанции безболевого ходьбы были статистически малозначимы.

3. Комплексное лечение с использованием препарата на основе гена VEGF165 у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей II степени в сроки до пяти лет эффективно в 78% случаев. У 54% пациентов степень хронической ишемии нижних конечностей уменьшилась до I, либо II А степени; у 11% осталась исходная степень ишемии но с увеличением дистанции безболевого ходьбы на 100% и более ($p=0,035$). Только у 13% больных не отмечено достоверного увеличения проходимого без боли в ногах расстояния с сохранением исходной степени ишемии нижней конечности. Сохранность конечностей составила 98%.

4. Генная терапия при III степени хронической ишемии нижних конечностей имеет высокую эффективность. Значительное и умеренное улучшение зарегистрировано у 82% пациентов. В 41% наблюдений степень хронической ишемии нижних конечностей уменьшилась до II Б степени, еще у 41% больных даже до II А степени ($p=0,018$) без рецидивов критической ишемии за весь период наблюдения. Сохранность конечности составила 88%.

5. Комплексное лечение с использованием препарата на основе гена VEGF165 у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей как II, так и III степени значительно превосходит по эффективности стандартную консервативную терапию. Значимого влияния на сохранность конечности в сроки наблюдения до пяти лет не отмечено, хотя тенденция к лучшему результату имеется у генного лечения ($p=0,07$). Не зафиксировано различий по выживаемости больных в данный временной период между обоими способами лечения.

6. Определено высокое влияние геннотерапевтического метода лечения хронической ишемии нижних конечностей как II, так и III степени на качество жизни пациентов в отдаленном периоде до пяти лет в отличие от стандартной консервативной терапии. У 94% пациентов зафиксировано значительное достоверное увеличение показателей физического и психологического компонентов здоровья после консервативного лечения в сочетании с генной терапией (от $p=0,00098$ до $p=0,000000$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Генная терапия является малоинвазивной процедурой, не требует госпитализации, проводится амбулаторно.

2. В понятие «неоперабельный» больной необходимо включать не только пациентов с критической ишемией, которым показано оперативное лечение, но оно по различным причинам невыполнимо, но и больных в стадии перемежающейся хромоты, когда нет показаний для хирургического вмешательства, но страдает качество их жизни.

3. Наиболее целесообразно проводить генную стимуляцию ангиогенеза у больных с II степенью хронической ишемии нижних конечностей в качестве превентивного лечения, не дожидаясь значительного снижения качества жизни пациентов, развития критической ишемии.

4. Для достижения максимального эффекта от генной терапии рекомендуем дробное паравазальное введение препарата в ишемизированные мышцы голени по ходу задней и передней большеберцовых артерий.

5. После курса генного лечения необходимо рекомендовать пациентам тренировочную ходьбу от 2 до 5 км в день в зависимости от исходной степени хронической ишемии на протяжении 6 месяцев.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Таблица I.1 – Динамика изменений физического и психологического компонентов здоровья в подгруппах первой (А) и второй (В) групп в зависимости от сроков наблюдения

	Исходно (при включении в исследован ие)		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет	
	1А	1В	1А	1В	1А	1В	1А	1В	1А	1В	1А	1В
РН	40,6±1,2	40,2±3,0	40,4±1,6	51,5±4,3	40,2±3,9	55,0±5,4	40,4±1,8	54,7±6,1	40,5±2,4	55,1±5,9	40,8±2,4	57,0±2,9
МН	41,0±2,3	40,2±3,0	41,3±2,4	55,2±4,2	41,0±2,5	57,4±1,4	41,8±2,0	57,6±2,2	42,1±2,2	57,5±2,3	42,0±2,5	58,8±0,8
	2А	2В	2А	2В	2А	2В	2А	2В	2А	2В	2А	2В
РН	25,9±1,9	27,6±2,1	26,3±2,0	47,0±3,2*	25,6±2,2	51,2±2,3*	25,8±2,5	52,7±1,5*	25,4±2,4	52,7±2,6*	25,5±2,8	55,3±2,8*
МН	29,8±2,5	30,1±3,1	30,1±2,7	49,7±3,5*	29,4±3,0	52,0±2,6*	29,4±2,8	53,2±2,5*	29,3±2,9	55,0±2,8*	29,7±3,1	58,1±3,0*
	3А	3В	3А	3В	3А	3В	3А	3В	3А	3В	3А	3В
РН	22,1±1,0	22,1±1,2	22,6±1,1*	30,5±4,9*	22,7±1,1*	32,8±7,0*	22,8±0,9*	34,2±7,5*	22,8±0,8*	35,7±7,5*	22,6±0,9*	41,3±7,4*
МН	22,8±1,1	23,2±3,0	23,2±1,0*	33,1±6,0*	23,4±1,1*	36±10,5*	23,6±0,8*	41,1±9,8*	23,6±0,7*	41,1±11*	23,4±0,7*	41,0±9,3*

*изменения статистически достоверны при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью критерия Wilcoxon.

Таблица I.2 – Изменения ДБХ, ЛПИ и ЛСК в подгруппах с консервативной терапией (1А, 2А, 3А) и использованием геннотерапевтического лечения (1В, 2В, 3В)

Группы	Сроки наблюдения, значения показателей					
	исходно	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год
Дистанция безболевого ходьбы, м						
1А	326±49	310±39	293±72	296±89	288±74	269±88
2А	128±49	125±58	105±60	97±53*	84±52*	79±51*
3А	23±9	30±12*	34±16	37±14*	39±15	38±15*
1В	372±133	1389±1058	2000±1061	1760±1210	1760±1210	2000±1414
2В	115±55	418±399*	516±472*	567±474*	529±435*	559±449*
3В	28±15	211±168*	307±268*	264±145*	286±176*	326±223*
Лодыжечно-плечевой индекс						
1А	0,69±0,1	0,69±0,1	0,68±0,11	0,71±0,06	0,68±0,07	0,67±0,08
2А	0,56±0,11	0,55±0,1	0,52±0,12	0,5±0,1*	0,48±0,1*	0,46±0,1*
3А	0,31±0,04	0,31±0,04	0,31±0,05	0,30±0,03	0,31±0,03	0,31±0,02
1В	0,63±0,17	0,73±0,16	0,81±0,09	0,83±0,05	0,84±0,04	0,83±0,04
2В	0,52±0,16	0,56±0,16*	0,59±0,16*	0,59±0,18	0,59±0,17	0,6±0,17
3В	0,28±0,1	0,35±0,22	0,34±0,14*	0,35±0,12*	0,36±0,14*	0,33±0,12
Линейная скорость кровотока, см/с						
1А	25,4±3,9	24,2±4,4	24,2±4,2	25,5±2,9	25,4±3,2	24,6±3,4
2А	21,0±4,4	20,8±4,9	19,5±5,7*	19,5±5,3*	18,5±5,6*	16,5±6,4*
3А	13,3±3,7	13,6±4,2	13,4±5,0	14,2±4,8	14,3±4,3	12,2±3,5
1В	23,0±8,3	25,8±7,5	29,0±6,7	27,6±7,6	29,8±6,1	23,0±1,4
2В	16,9±9,8	19,6±11,2*	21,9±12,7	22,1±13,6*	22,7±13,8	21,3±14,6
3В	9,0±6,9	11,5±9,1	13,1±9,6*	15,7±13,5*	15,7±13,6	14,8±13,1

*изменения статистически достоверны при $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными данными с помощью критерия Wilcoxon.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева, М. В. Фармакоэкономические аспекты терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей [Текст] / М. В. Авксентьева, И. С. Крысанов, А.В. Чупин и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, №4 (4). – С. 16-20.
2. Аронов, Д. М. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот при коронарной болезни сердца, атеросклерозе и дислипидемии [Текст] / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Фарматека. – 2012. – №14(247). – С.20-26.
3. Асланов, А. Д. Одномоментное многоуровневое шунтирование при полисегментарном поражении артерий нижних конечностей у больных с критической ишемией [Текст] / А. Д. Асланов, О. Е. Логвина, Л. И. Таукенова и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №1 (4). – С. 118-120.
4. Бокерия, Л. А. Динамика показателей гемореологии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в результате стимуляции ангиогенеза [Текст] / Л. А. Бокерия, М. В. Еремеева, Н. Н. Самсонова и др. // Креативная кардиология – 2013. – №1. – С.66-73.
5. Бокерия, Л. А. Клеточные и интерактивные технологии в лечении врожденных и приобретенных пороков сердца и ишемической болезни сердца [Текст] / Л. А. Бокерия, Г. П. Георгиев, Е. З. Голухова и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – №9. – С.48-55.
6. Бокерия, Л. А. Лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов неоангиогенеза [Текст] / Л. А. Бокерия, М. В. Еремеева, В. С. Аракелян, О. А. Демидова // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. - №1. – С.55-60.
7. Бокерия, Л. А. Современное состояние и перспективы использования ангиогенеза в лечении ишемической болезни сердца [Текст] / Л. А. Бокерия, М. В. Еремеева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. - №2. – С.57-61.
8. Бримкулов, Н. Н. Исследование качества жизни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Н. Н. Бримкулов, А. А. Абдуллина // Вестник КРСУ. – 2002. – С. 65-71.
9. Буланников, А. С. Повышение эффективности костной пластики при использовании богатой тромбоцитами плазмы для восполнения дефектов костной ткани челюстей [Текст] / А. С. Буланников, В. П. Семенов // Медицинская помощь. – 2007. – № 1.- С. 22-25.

10. Гавриленко, А. В. Комплексное лечение пациентов с ХИНК с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты [Текст] / А. В. Гавриленко, Д. А. Вороново, Н. Л. Бочков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, №3 (4). – С. 84-88.
11. Гавриленко, А. В. Отдаленные результаты бедренно-подколенных аутовенозных шунтирований реверсированной веной и по методике «in situ» [Текст] / А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, №3 (4). – С. 120-124.
12. Гавриленко, А. В. Сочетание реконструктивных сосудистых операций с генно-инженерными технологиями стимуляции ангиогенеза: современная стратегия улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей [Текст] / А. В. Гавриленко, Д.А. Воронов, Б. А. Константинов, Н. П. Бочков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №4 (4). – С. 49-53.
13. Гавриленко, А. В. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей [Текст] / А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев. – Москва, 2005 – 176 с.
14. Галкин, Р. А. Гравитационная терапия в лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей [Текст] // Р. А. Галкин, И. В. Макаров // Самара. – 2006. – 198 с.
15. Гзогян, М. Н. Амбулаторный аспект восстановительного влияния физических тренировок на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда, ассоциированный с сахарным диабетом [Текст] / М. Н. Гзогян, А. Т. Тепляков, Л. К. Исаков, Т. В. Кузнецова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, №2, выпуск 1. – С.99-104.
16. Григорян, А. С. Возможные молекулярные механизмы функционирования плазмидных конструкций, содержащих ген VEGF [Текст] / А. С. Григорян, К. Г. Шевченко // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, №3 (4). – С. 24-28.
17. Деев, Р. В. Рецензия на монографию Ю.Л. Шевченко и С.А. Матвеева «Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии [Текст] / Р. В. Деев, И. В. Потапов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – №2 (4). – С. 68.
18. Деев, Р. В. Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А-3 стадии [Текст] / Р. В. Деев, И. Я. Бозо, Н. Д. Мжвандзе и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, №2 (4). – С. 38-48.
19. Драгунов, А. Г. Применение внутритканевого введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами при лечении ишемии нижних конечностей [Текст] / А. Г. Драгунов, Ю. В. Александров, С. А. Хрипунов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №4 (4). – С. 17-19.

20. Дрожжин, Е. В. Озонотерапия и фототерапия поляризованным полихроматическим светом в лечении больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей [Текст] / Е. В. Дрожжин, О. Н. Сидоркина // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18, №4 (4). – С. 23-26.
21. Ефименко, А. Ю. Влияние возраста на ангиогенные свойства мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани [Текст] / А. Ю. Ефименко, Е. Е. Старостина, Н. И. Калинина и др. // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. – 2011. – Т. 6, №3 (4). – С. 48-57.
22. Затевахин, И. И. Отдаленные результаты ангиопластики с использованием баллонов с лекарственным покрытием при поражении бедренно-подколенного сегмента [Текст] / И. И. Затевахин, В. Н. Шиповский, С. Б. Турсунов и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, №4 (4). – С. 64-68.
23. Затевахин, И. И. Отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных операций в коррекции окклюзионно-стенотических поражений артерий бедренно-подколенного сегмента [Текст] / И. И. Затевахин, В. Н. Шиповский, В. Н. Золкин и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17, №3 (4). – С. 59-62.
24. Исламов, Н. Б. Ранние и поздние осложнения артериальных реконструкций у геронтологических больных [Текст] / Н. Б. Исламов, А. В. Веснин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14, №1 (4). – С. 122-125.
25. Исмаилов, Н. Б. Лечебная и диагностическая тактика при атеросклеротическом окклюзионно-стенотическом поражении артерий нижних конечностей у геронтологических больных [Текст] / Н. Б. Исмаилов, А. В. Веснин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14, №4 (4). – С. 27-30.
26. Калинин, Р. Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [Текст] / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, №3 (4). – С. 17-22.
27. Капутин, М. Ю. Отдаленные результаты эндоваскулярной реваскуляризации у больных в критической ишемией нижних конечностей, находящихся в гемодиализе [Текст] / М. Ю. Капутин, С. А. Платонов, Д. В. Овчаренко и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, №3 (4). – С. 48-52.
28. Капутин, М. Ю. Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей [Текст] / М. Ю. Капутин, Д. В. Овчаренко, В.В. Сорока и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2009. – Т. 15, №1 (4). – С. 142-146.
29. Карпов, Р. С. Современные проблемы атеросклероза: взгляд клинициста [Текст] / Р. С. Карпов // *Актовая лекция. Бюллетень сибирской медицины*. – 2003. – №1.

30. Константинов, Б. А. Хирургическое лечение хронической критической ишемии нижних конечностей при несостоятельности дистального русла [Текст] / Б. А. Константинов, Н. О. Миланов, А. В. Гавриленко. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – №3.

31. Корымасов, Е.А. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования эффекта лечения аутогенными прогенеторными клетками костного мозга больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / Е. А. Корымасов, О. В. Тюмина, А. В. Казанцев и др.// Клеточная и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, №3 (4). – С. 1-7.

32. Костюченко, А. Л. Эфферентная терапия (в комплексном лечении внутренних болезней) [Текст] / СПб.: Фолиант, 2003. – 432 с.

33. Краткая версия Российских рекомендаций [Текст]: Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / V пересмотр. – Москва, 2012.

34. Кривошекаво, Е. П. Психотерапевтическая реабилитация больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей [Текст] / Е. П. Кривошекаво, И. А. Немченко, Л. И. Мостовая // Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 216-217.

35. Кузнецов, М. Р. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля при периферическом атеросклерозе [Текст] / М. Р. Кузнецов, Н. А. Сергеева, В. М. Кошкин и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, №1 (4). – С. 8-13.

36. Макаревич, П. И. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста – VEGF, HGF и ангиопоэтина-1 [Текст] / П. И. Макаревич, А. Я. Шевелев, И. Н. Рыбалкин и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. 5, №1 (4). – С. 47-52.

37. Макаров, И. В. Применение гравитационной терапии и дискретного плазмафереза в лечении облитерирующего атеросклероза [Текст] / И. В. Макаров, Е. С. Лопухов, А. В. Лукашова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, №4 (4). – С. 49-52.

38. Маслянюк, О. В. Поиск оптимального варианта клеточной терапии критической ишемии конечностей в эксперименте [Текст] / О. В. Маслянюк, В. Н. Александров, В. С. Чирский и др.// Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, №3 (4). – С. 41-45.

39. Мжванадзе, Н. Д. Реалии и перспективы применения генной терапии в сердечно-сосудистой хирургии [Текст] / Н. Д. Мжванадзе, И. Я. Бозо, Р. В. Калинин и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. 7, №2 (4). – С. 58-62.
40. Мизаушев, Б. А. Вазапостан в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом [Текст] / Б. А. Мизаушев, О. Е. Логвина, А. З. Батов и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №2 (4). – С. 32-35.
41. Мишалов, В. Г. Окклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня? [Текст] / В. Г. Мишалов, В. А. Черняк, А. А. Богомольца // Практична ангиологія. – 2011. – №2(41). – С.10-16.
42. Новик, А. А. Оценка качества жизни больного в медицине / А. А. Новик, С. А. Матвеев, Т. И. Ионова и др. // Клиническая медицина. – 2000. – № 2. – С. 10-13.
43. Новые направления в лечении сосудистых больных [Текст] / Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение // Москва. – 2015 – Т. 21, № 2. – С. 311.
44. Парфенова, Е. В. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы [Текст] / Е. В. Парфенова, В. А. Ткачук // Кардиологический вестник – 2007. – № 2(2). – С.5-15.
45. Плотников, М. В. Отдаленные результаты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных с заболеваниями периферических артерий [Текст] / М. В. Плотников, А. В. Максимов, И. И. Шамсутдинова и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2013. - Т.: 8, № : 3. - С. 133-136. - Библиогр.: 6 назв.
46. Погожева, А. В. Современные подходы к немедикаментозной коррекции гиперхолестеринэмии [Текст] / А. В. Погожева // Кардиология. – 2010. – Т.50, №4. – С.86-91.
47. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей [Текст] / А. В. Покровский // М.: Медицина, – 1979. – 324 с.
48. Покровский, А. В. Клиническая ангиология [Текст] / А. В. Покровский. – М.: Медицина, 2004. – 2т. 39
49. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2011 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2012.
50. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2013.

51. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2013 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2014.
52. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2014 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2015.
53. Покровский, А. В. Что изменилось в терапии сосудистых больных (роль статинов и бета-адреноблокаторов) [Текст] / А. В. Покровский, А. Л. Головюк // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, №2 (4). – С. 7-11.
54. Поляков, П. И. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей у лиц старческого возраста / П. И. Поляков, С. Г. Горелик, Е. А. Железнова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX, № 1.
55. Почепцова, Е. Г. Атеросклероз артерий нижних конечностей и ишемическая болезнь сердца [Текст] / Е. Г. Почепцова, Л. Н. Яковлева // Фармакотерпія. – 2014. – №9(185). – С.62-68.
56. Российские рекомендации [Текст]: Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий / Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2010. – С. 155.
57. Российский согласительный документ [Текст] : Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / ред. совет: А. В. Покровский [и др.]. – Москва, 2013. – 70 с.
58. Руда, М. М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения [Текст] // М. М. Руда, Е. В. Парфенова, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 66-73.
59. Савельев, В. М. Критическая ишемия нижних конечностей [Текст] / В. М. Савельев, В. М. Кошкин – М.: Медицина, 1997. – 160 с.
60. Савельев, В. С. 50 лекций по хирургии [Текст] / под ред. В. С. Савельева // Media Medica. – 2003. – С. 37-46.
61. Савельев, В. С. Лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики [Текст] / В. С. Савельев // М.: Медицина, 2005. – 28 с.
62. Сафарова, Г. Л. Региональная дифференциация показателей старения населения России [Текст] / Г. Л. Сафарова, Н. Косолапенко, В. Арутюнов // Успехи геронтологии. – 2005. – Т. 16. – С. 7 – 13.

63. Сергеев, В. С. Рецензия на книгу А.Б. Смолянинова и соавт. «Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний» [Текст] / В. С. Сергеев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2006. – №4 (6). – С. 66-68.
64. Смолянинов, А. Б. Клеточные технологии в лечении терминальной стадии хронической ишемии нижних конечностей [Текст] / А. Б. Смолянинов, Е. В. Пыхтин, Д. В. Булгин и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, №3 (4). – С. 40-46.
65. Смолянинов, А. Б. Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / А. Б. Смолянинов, Е. В. Жарова, К. Л. Козлова, Д. А. Кириллова // М.: Москва. – 2005.
66. Соловьева, Л. Г. Возможности плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), при пластике дефектов челюстей [Текст] / Л. Г. Соловьева, А. И. Ушаков // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 5. – Р. 12-15.
67. Сударев, А. М. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [Текст] / А. М. Сударев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, №1 (4). – С. 26-31.
68. Сумин, А. Н. Физические тренировки при периферическом атеросклерозе. Проблемы и пути решения [Текст] / А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, №3 (4). – С. 161-170.
69. Сулковатых, Б. С. Лечение критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста с тяжелыми соматическими заболеваниями [Текст] / Б. С. Сулковатых и др. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 8. – С. 12-16.
70. Сытин, Л. В. Реабилитация инвалидов с нарушением функции опоры и движения [Текст] / Под ред.: Л. В. Сытина, Г. К. Золоева, Е. М. Васильченко. – Новосибирск, 2003 – 384 с.
71. Талицкий, К. А. Терапевтический ангиогенез в лечении ишемии нижних конечностей / К. А. Талицкий, Ю. А. Карпов, Е. В. Парфенова // Кардиология. – 2007. – Т. 12. – № 81-4. – С. 89-98.
72. Талицкий, К.А. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей [Текст] / К. А. Талицкий, О. С. Булкина, Т. И. Арефьева и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, №3 (4). – С. 89-98.
73. Тезисы 22 международной конференции [Текст] / Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение // Москва. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 216.

74. Терещенко, С. Н. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту [Текст] / С. Н. Терещенко, Н. А. Джиани // Трудный пациент. – 2008; – Т. 11, №6.

75. Тетерин, Г. В. Отдаленные клинические результаты после реконструкции магистральных артерий в инфраингвинальной позиции [Текст] / Г. В. Тетерин, А. Г. Кайдорин, В. С. Руденко и др. // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, №2. – С. 219-225.

76. Турсунов, С. Б. Результаты эндоваскулярных вмешательств при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента [Текст]: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.26) / Турсунов Сардор Бахтинурович; МЗ РФ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И Пирогова. – Москва, 2015. – 120 с.

77. Харазов, А. Ф. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования илоprostа при лечении критической ишемии нижних конечностей [Текст] / А. Ф. Хазов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, №3 (4). – С. 27-32.

78. Червяков, Ю. В. Влияние генной терапии на качество жизни и изменение объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с периферическим атеросклерозом [Текст] / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, О. Н. Власенко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. VIII, №4 (4). – С. 318-324.

79. Червяков, Ю. В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генотерапии [Текст] / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, О. Н. Власенко и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, №1 (4). – С. 29-37.

80. Шевченко, Ю.Л. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии / Ю. Л. Шевченко, С. А. Матвеева // М.: Медицина, 2005.

81. Шиповский, В. Н. Эндоваскулярные вмешательства на артериях подколенно-берцового сегмента [Текст] / В. Н. Шиповский, В. Н. Золкин, Ш.Г. Магомедов, Н.В. Максимов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №3 (4). – С. 107-111.

82. Шойхет, Я. Н. Клеточные технологии в лечении заболеваний периферических артерий [Текст] / Я. Н. Шойхет, Н. Г. Хорев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, №3 (4). – С. 15-23.

83. Юдин, М. А. Оценка системного распределения и ангиогенного эффекта рI-VEGF165 в модели ишемии конечности [Текст]: М. А. Юдин, И. Л. Плакса, Н. Д. Мжванадзе и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, №4-2. – С. 33-42.

84. Атеросклероз сосудов нижних конечностей [Электронный ресурс] / Медицинский сайт RuDok. – 2015 – . – Режим доступа: <http://rudok.ru/zabolevaniya/serdce-i-sosudy/ateroskleroz-sosudov.html#ixzz3lANbXKG9>.

85. Кательницкий, И. И. Методы лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при критической ишемии [Электронный ресурс] / И. И. Кательницкий, Е. С. Ливадняя // Электронный научный журнал. Современные проблемы науки и образования. – 2014.- № 3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13206>

86. Неоваскулген. Инструкция по применению, протипоказания, состав, цена [Электронный ресурс] / Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. – 2000-2016 . – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48857.htm.

87. Новости медицины и фармации [Электронный ресурс] / Новостной сайт Remedium. – 2015 . – Режим доступа: <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=62225>.

88. Пандемия ишемии нижних конечностей – новый вызов экономике РФ [Электронный ресурс] / Новостной сайт ishemii.net. – 2016 . – Режим доступа: <http://ishemii.net/novosti/novosti-kompanii/Pandemiya-ishemii-nizhnih-konechnostej-novyyj-vyzov-ekonomike-RF>.

89. Патогенез развития атеросклеротической бляшки [Электронный ресурс] / Портал медицинских лекций. – 2015 – . – Режим доступа: <http://medlec.org/lek-121996.html> .

90. Распространенность, эпидемиология, статистика заболеваний периферических артерий [Электронный ресурс] / Медицинский сайт Surgeryzone. – 2010. – Режим доступа: <http://surgeryzone.net/info/info-hirurgia/rasprostranennost-epidemiologiya-statistika-zabolevanij-perifericheskix-arterij.html>.

91. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / Информационный бюллетень. / Всемирная организация здравоохранения. – 2015. – №317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

92. Статистика атеросклероза [Электронный ресурс] / Медицинский сайт Surgeryzone. – 2010 . – Режим доступа: <http://surgeryzone.net/info/obshhemedicinskaya-informaciya/statistika-ateroskleroza.html>.

93. Цилостазол, нафтидрофурил оксалат, пентоксифиллин и инозитола никотинат в терапии перемежающейся хромоты у пациентов с болезнью периферических артерий [Электронный ресурс] / Медицинский сайт Eskopharma. – Режим доступа: eskopharma.ru/pdf/angiologia2.pdf

94. Balzer, K. Reduction of ischemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease – a double blind placebo controlled trial with Iloprost // K. Balzer, G. Bechara, H. Bisler et al. // *Int. Angiology*, 1991. – V.10 (4). – P. 229-232.
95. Belch, J. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia / J. Belch, W. R. Hiatt, I. Baumgartner et al. // *Lancet*. – 2011. – V. 1929—37. – P. 377.
96. Bliss, B. Treatment of limb threatening ischemia with intravenous Iloprost: a randomized double-blind placebo controlled study / B. Bliss, D. Wilkins, W. B. Campbell et al. // *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1991. – V. 5. – P. 511-516.
97. Buschmann, I. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis) / I. Buschmann, W. Schaper, J. Pathol // 2000. – V. 42. – P/ 190.
98. De Vriese, A. S. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells for limb ischemia in a caucasian population with atherosclerosis obliterans [Text] / A. S. De Vriese, J. Billiet, J. Van Droogenbroeck et al. // *J. Intern. Med.* – 2008. – №263. – P. 395-403.
99. Deepak, L. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis / L. Deepak, G. Steg, E. Ohman et al. // *JAMA*. 2006. – №295 (2). – P. 180-189.
100. Diehm, C. Metabolic syndrome and peripheral arterial occlusive disease as indicators for increased cardiovascular risk / C. Diehm, H. Darius, D. Pittrow, J. R. Allenberg, R. L. Haberl, M. Mahn, H. G. Tepohl, H. J. Trampisch, S. Lange // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2007. – 132(1-2). – P. 15-20.
101. Folkman, J. Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs [Text] / J. Folkman // *Circulation*. – 1998. – №97. – P.1108-1110.
102. Guilmot, J-L. Treatment of lower limb ischemia due to atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients with Iloprost, a stable analogue of prostacyclin: result of the French multicenter trial / J-L. Guilmot, E. Diot. // *Drug Investigation*, 1991. – V. 3(5). – P. 351-359.
103. Gupta, R. Human studies of angiogenic gene therapy / R. Gupta, J. Tongers, D. W. Losordo // *Circ. Res.* – 2009. – V.105(8). – P. 724-36.
104. Heilmann, C. Collateral growth: cells arrive at the construction site / C. Heilmann, F. Beyersdorf, G. Lutter // *Cardiovascular Surgery*. – 2002. – V. 10, I. 6. – P. 570–578.
105. Hirsch, A. T. ACC/AHA guidelines for the management of patient with peripheral arterial disease [Text] / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzler et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 47(6)/ - P.312.

106. Ishida, A. Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia [Text] / A. Ishida, Y. Ohya, H. Sakuda et al. // *Circ. J.* – 2005. – №69. – P.1260-5.
107. Isner, J Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischemic limb [Text] / J. Isner, A. Pieczek, R. Schainfeld et al. // *Lancet.* – 1996. – 348. – P.370-372.
108. Kawamura, A. Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation [Text] / A. Kawamura, T. Horie, I. Tsuda et al. // *Ther. Apher. Dial.* – 2005. – №9. – P.59-63.
109. Kipshidze, N. Angiogenesis in a patient with ischemic limb induced by intramuscular injection of vascular endothelial growth factor and fibrin platform [Text] / N. Kipshidze, V. Checanov, P. Chawla et al. // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2000. – №27(2). – P.196-200.
110. Kukuła, K. Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF- CAD) [Text] / K. Kukuła, L. Chojnowska, M. Dąbrowski et al. // *Am. Heart J.* – 2011. - 161(3). – P.581-9.
111. Kusumanto, Y. H. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial [Text] / Y. H. Kusumanto, van Weel V., N. H. Mulder et al. // *Hum Gene Ther.* – 2006. – 17(6). – P. 683-91.
112. National Institute for Health and Clinical Excellence [Text]: Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. – 2011. – p.69.
113. Nikol, S Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia [Text] / S. Nikol, I. Baumgartner, E. Van Belle et al. // *Mol. Ther.* – 2008. – 16(5). – P.8.
114. Powell, R. J. Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration: result of the HGF-0205 trial [Text] / R. J. Powell, P. Goodney, F. O. Mendelsohn et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – 52(6). – P.30.
115. Rustemeyer, P. Optimized flow cytometric analysis of endothelial progenitor cells in peripheral blood [Text] / P. Rustemeyer, W. Wittkowski, K. Jurk et al. // *J Immunoassay Immunochem.* – 2006. – 27(1). – P.77-88.

116. Sakamoto, S. Patients with peripheral artery disease who complete 12-week supervised exercise training program show reduced cardiovascular mortality and morbidity / S. Sakamoto, N. Yokoyama, Y. Tamori et al. // *Circ. J.*, 2009. – V.73(1). – P. 167-173.
117. Shigematsu, H. Transfection of human HGF plasmid DNA improves limb salvage in Buerger's disease patients with critical limb ischemia [Text] // H. Shigematsu, K. Yasuda, T. Sasajima et al. // *Int Angiol.* – 2011. – 30(2). – P.9.
118. Sieveking, D. P. Cell therapies for therapeutic angio-genesis: back to the bench [Text] / D. P. Sieveking, M. K. Ng // *Vasc. Med.* – 2009. – 14(2). – P.153-66.
119. Sprengers, R. W. Progenitor cell therapy in patients with critical limb ischemia without surgical options [Text] / R. W. Sprengers, D. J. Lips, F. L. Moll, M. C. Verhaar // *Ann. Surg.* – 2008. – 247(3). – P.20.
120. The WHOQOL Group. What Quality of Life? // *World Health Forum.* – 1996. – V. 17. – P. 354-356.
121. Traktuev, D. O. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle [Text] / D. O. Traktuev, Z. I. Tsokolaeva, A. Y. Shevelev et al. // *Mol. Ther.* – 2007. – 15(11). – P.46.
122. Vajanto, I. Antegrade flow and peripheral resistance determine the level of endogenous arterio-genesis in patients with superficial femoral artery occlusion [Text] / I. Vajanto, P. Korpisalo, J. Karjalainen et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – V.3, № 9(12). – P.1048-54.
123. Wahlberg, E. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia [Text] / E. Wahlberg // *Journal of Vascular Surgery.* – 2003, July. – 38(1). – P.198-203.
124. Williams, P. D. Development of viral vectors for use in cardiovascular gene therapy [Text] / P. D. Williams, P. Ranjzad, S. J. Kakar // *Viruses.* – 2010. – Vol. 2. – P. 334–371.
125. Wolfe, J. H. Critical and subcritical ischaemia / J. H. Wolfe, M. G. Wyatt // *Eur. J. Vase Endovasc. Surg.* – 1997. – V.13. – P. 578-582.
126. Yia-Hertulla, S. Cardiovascular gene therapy [Text] / S. Yia-Hertulla, J. Martin // *Lancet/* - 2000, №355. – P. 213-222.
127. Dimmeler, S. 1. Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy [Электронный ресурс] / S. I. Dimmeler, A. Leri. – 2008. – Режим доступа: <http://circres.ahajournals.org/content/102/11/1319.long> .