

Шейко Геннадий Евгеньевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
НЕЙРОПАТИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Нижний Новгород – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Кудыкин Максим Николаевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Белова Анна Наумовна**

Официальные оппоненты:

Кузнецов Максим Робертович, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сучков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 999.052.02 на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь объединенного

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) представляют собой актуальную проблему современной медицины ввиду высокого уровня заболеваемости, нетрудоспособности и смертности по причине данной группы заболеваний (Покровский А.В., Ивандяев А.С., 2017). В России ХОЗАНК страдает от 3 до 7,5% населения (Кондрашин С.А., Кобликов В.В., 2014; Покровский А.В., Ивандяев А.С., 2017). У 5% больных ХОЗАНК в течение 5 лет после появления первых признаков заболевания развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) (Покровский А.В., А. Головюк А.Л., 2010). По данным Л.А. Бокерия (2013), КИНК встречается у 30-40% больных с ХОЗАНК (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2013). Согласно международным рекомендациям TASC II, частота КИНК составляет 500–1000 случаев на 1 млн. населения в год (Молера Э.Р. 2010; Савельев В.С., 2010; Бокерия Л.А., 2011; Norgren L. et al. 2007). Прогноз КИНК, согласно TASC II, сравним с исходами тяжелых онкологических заболеваний. Лишь 50% больным с КИНК проводится реваскуляризирующее оперативное вмешательство, 25% пациентам выполняется первичная ампутация бедра или голени, остальные получают консервативное лечение (Norgren L. et al. 2007). Наиболее инвалидизирующими для пациентов являются ампутации голени или бедра, которым подвергаются более 25-30% пациентов с КИНК (Волошин В.Н., 2015; Кательницкий И.И. с соавт., 2014; Faglia E. et al., 2010). 25% пациентам с КИНК выполняется первичная ампутация нижней конечности без предварительной попытки реваскуляризации (Бокерия Л.А. с соавт., 2011; Norgren L. et al. 2007). На данный момент не существует точной информации касательно прогноза КИНК при выполнении неудачной попытки реваскуляризации пациентам, которым впоследствии проведена ампутация нижней конечности по сравнению с пациентами, которым выполнена первичная ампутация.

Поражение периферических нервов, а также расстройства микроциркуляции отягощают течение КИНК (Vincent A.M., 2011; Wukich D.K. et al., 2015; Дедов И.И., 2017). Нервное волокно обнаруживает парадоксальный контраст между его физиологической устойчивостью к ишемии и повышенной восприимчивостью к морфологической ишемии (Nukada H., 2014). Тем не менее, остается невыясненным роль ишемии в поражении периферических нервов у больных с КИНК, в том числе на

фоне сахарного диабета. На данный момент остается мало изученным течение и динамика поражения периферических нервов у больных с КИНК при проведении реваскуляризирующих оперативных вмешательств.

Современные возможности реваскуляризирующих оперативных вмешательств на периферических сосудах увеличивают число спасенных конечностей и продолжительность жизни (Egorova N.N. et al., 2010; Setacci C., 2013). Тем не менее, проблема сохранения конечности и выбора тактики лечения пациента с КИНК, несмотря на развитие медицины, до сих пор не решена. Так для эндоваскулярного лечения артерий голени не существует критериев выбора объема реваскуляризирующего вмешательства (Norgren L. et al. 2007; Казаков Ю.И., 2015). Именно для группы больных с мультифокальным поражением артерий голени характерен самый высокий риск потери конечности и снижения продолжительности жизни (Gray V.H. et al., 2010). Единственным показанием для проведения реваскуляризации является КИНК, с желательным восстановлением прямого кровотока до стопы, при этом степень поражения не оговаривается (Гавриленко А.В. с соавт., 2016; Казаков Ю.И., 2015; Norgren L. et al., 2007).

Для оценки эффективности купирования КИНК на сегодняшний день не существует однозначно принятых критериев, методов инструментальной диагностики. Клинические и инструментальные методы диагностики имеют ряд критических недостатков, их результаты могут расходиться с данными других обследований (Кондрашин С.А., Кобликов В.В., 2014; Norgren L. et al., 2007). При этом технически успешное реваскуляризирующее оперативное вмешательство не может гарантировать купирования КИНК (Калинин Р.Е. с соавт., 2014). Таким образом, данные проблемы определили цель и задачи диссертационного исследования.

Цель исследования: снижение частоты и уровня ампутаций нижних конечностей у больных с критической ишемией и периферической нейропатией на основе применения новых лечебно-диагностических подходов.

Задачи исследования

1. Провести анализ выживаемости пациентов с критической ишемией нижней конечности после выполненной первичной или вторичной ампутации.

2. Изучить частоту и характер поражения периферических нервных стволов у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

3. Разработать методику выбора целевой артерии для проведения реваскуляризации нижней конечности у пациентов с критической ишемией на основании исследований электронейромиографических показателей состояния нервных стволов голени и оценить её эффективность.

4. Изучить возможность оценки успешности купирования критической ишемии на основе анализа электронейромиографических показателей состояния нервных стволов голени.

Научная новизна

1. Впервые у пациентов с критической ишемией нижних конечностей проведена оценка частоты и характера поражения периферических нервных стволов. Доказано наличие облигатного поражения периферических нервных стволов голени у пациентов с критической ишемией нижней конечности, которое носит характер демиелинизирующего процесса и является потенциально обратимым.

2. Впервые разработана и научно обоснована новая тактика реваскуляризации при критической ишемии нижней конечности, основанная на оценке состояния периферических нервов с помощью проведения электронейромиографии.

3. Впервые изучена возможность объективной оценки успешности купирования критической ишемии на основе анализа электронейромиографических показателей состояния нервных стволов голени.

Практическая значимость

Снижение количества ампутаций, а также снижение ранней послеоперационной смертности больных с критической ишемией при проведении реваскуляризирующих оперативных вмешательств обосновывает обязательность включения данного вида вмешательств в лечебные мероприятия.

На основании полученных результатов показана целесообразность определения у пациентов с критической ишемией нижней конечности целевой артерии для проведения реваскуляризации артерий голени на основании данных электронейромиографии. Определение целевой артерии проводится на основании сравнения скорости распространения возбуждения по малоберцовому и большеберцовому нервам голени.

Полученные данные доказали, что у пациентов с критической ишемией нижней конечности после проведенной реваскуляризации целесообразно проводить электронейромиографическое исследование с измерением скорости распространения возбуждения с целью объективной оценки успешности купирования критической ишемии.

Полученные результаты дают основание рекомендовать включение электронейромиографического обследования в комплекс диагностических мероприятий у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение периферических нервных стволов является облигатным признаком критической ишемии нижних конечностей.

2. Выбор целевой артерии для проведения реваскуляризации нижней конечности у пациентов с критической ишемией может проводиться с учётом показателей скорости распространения возбуждения по данным электронейромиографии.

3. Проведение хирургической реваскуляризации с учётом выбора целевой артерии на основании показателя скорости распространения возбуждения, полученных при проведении электронейромиографии позволяет снизить частоту и уровень ампутаций нижних конечностей при критической ишемии.

4. Объективную оценку купирования критической ишемии, угрожающей потерей нижней конечности, возможно проводить на основе анализа скорости распространения возбуждения по данным электронейромиографии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30», ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска», Университетской клиники ФГБОУ ВО «НиЖГМА» Минздрава России г. Нижнего Новгорода. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «НиЖГМА» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Первый Съезд хирургов Центрального федерального округа» 27-29 сентября 2017г. (г.

Рязань), на Межрегиональной научно-практической конференции «Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее» (г. Казань), на VII Межрегиональной научно-практической конференции «Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее» (г. Нижний Новгород). Аprobация диссертации состоялась 28.12.2017г. на ученом совете ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 76 иностранных и 87 отечественных источников. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 53 рисунками.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК - 4.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн (80%) и выполнены все этапы ретроспективного и проспективного исследования (80%). Автор принимал участие во всех этапах лечения больных. Автором проведено клиническое обследование и наблюдение больных в до- и послеоперационном периоде (100%). Автором осуществлен сбор и анализ информации из первичной медицинской документации (100%). Проведен статистический анализ полученных данных (100%), формулирование выводов и основных положений, выносимых на защиту.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование включало ретроспективное и проспективное наблюдение. Работа выполнена на базе отделения ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и интервенционной радиологии ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России г. Нижнего Новгорода в период с 2015 г. по 2017 г. В исследование включено 3 группы

пациентов с КИНК, всего 327 пациентов, из них 171 больной в группу I, 36 больных в группу II и 120 больных в группу III.

Группа I

Проведен ретроспективный анализ выживаемости больных (n=171) после выполненной первичной или вторичной ампутации. В исследование включали больных с КИНК, которым выполнены ампутации на различном уровне за период 2012-2013 гг. в условиях крупных специализированных хирургических стационаров Нижегородской области. Изучаемая группа разделена на две подгруппы. В 1 подгруппу включено 88 больных, которым была выполнена первичная ампутация конечности. 2 подгруппу составили 83 пациента, которым выполнялась вторичная ампутация после проведения попытки хирургической реваскуляризации нижней конечности.

Пациенты двух подгрупп статистически значимо не различались по основным клинико-демографическим показателям ($p > 0,05$). Возраст больных 1 подгруппы составил 66 [63;76,3] лет, 2 подгруппы - 66 [61,8;74] лет. Лица мужского пола преобладали в обеих подгруппах, в 1 подгруппе - 60 (68%), во 2 подгруппе - 51 (61%) пациентов мужского пола.

В 1 подгруппе показанием к проведению ампутации являлась гангрена конечности, невозможность выполнения реваскуляризирующей операции. У всех больных выявлено распространенное поражение с мультифокальными окклюзиями артерий бедра и голени, что в целом соответствовало типу D поражения по классификации TASC II (Norgren L. et al., 2007).

Во 2 подгруппе показания к ампутации определялись в соответствии с TASC II (Norgren L. et al., 2007): критическая ишемия, сопровождающаяся распространением инфекции и угрожающая жизни больного; некупирующиеся боли в покое с распространенным некрозом всей стопы при невозможности повторной реваскуляризации.

В зависимости от объема выполненной ампутации больных распределяли на три под-подгруппы: пациенты, которым выполнена надколенная ампутация; пациенты, которым выполнялась ампутация на уровне голени; пациенты с так называемыми малыми ампутациями, у которых операция ограничивалась вмешательством на стопе.

Оценивалась продолжительность жизни в период от 24 до 48 месяцев после выполнения ампутации.

Группа II

В группе II (n=36) проводилось проспективное изучение возможности оценки успешности купирования КИНК на основе анализа электронейромиографических показателей состояния нервных стволов голени. Средний возраст пациентов составил $62 \pm 7,8$ лет. Пациентов мужского пола было преобладающее количество - 22 (61%) больных. Также для изучения частоты развития и характера поражения периферических нервов у пациентов с КИНК группа II была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа (СД). 1 подгруппа включала 10 (28%) пациентов без СД, 2 подгруппа включала 26 (72%) пациентов с сопутствующим СД. Подгруппы не различались по основным клинико-демографическим показателям ($p > 0,05$).

Для установления диагноза, а также для оценки купирования КИНК применялся экспертный метод, который заключался в оценке КИНК тремя специалистами на основании клинических и инструментальных данных (Бешелев С.Д., Гурвич Ф.Г., 1980; Орлов А.И., 2014).

Обследование больных включало осмотр сосудистого хирурга, общего хирурга, невролога и терапевта.

Для определения стадии хронической артериальной недостаточности (ХАН) использовалась классификация Покровского-Фонтейна. У всех пациентов поражение артериального русла нижней конечности соответствовало типу D согласно классификации TASC II (Norgren L. et al., 2007).

Невролог проводил клиническое исследование нарушения иннервации нижних конечностей путем оценки жалоб и неврологического статуса с использованием 10 балльной визуально-аналоговой шкалы, шкалы общих неврологических симптомов и шкалы нейропатического дисфункционального счета.

Для интегральной оценки выраженности периферической нейропатии у пациентов КИНК была использована классификация Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group (TDNEG-2010) (Tesfaye S. et al., 2010). Согласно данной классификация периферическую нейропатию разделяли на возможную, вероятную, подтвержденную, субклиническую, нейропатию тонких волокон (Tesfaye S. et al., 2010).

Среди методов инструментальной диагностики применялось ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС), выполненное на ультразвуковой системе «Acuson X300 Siemens» (Германия), прямая ангиография - на ангиографе «Siemens AXIOM ARTIS ZEE FLOOR» (Германия), части большим транскутанная оксиметрия – на транскутанном оксиметре Radiometer (Дания), мультиспиральная компьютерная томография на томографе «Toshiba Aquilion 32» (Япония) с контрастным усилением.

Для исследования функционального состояния периферических нервов ишемизированной конечности всем пациентам выполнялась электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей с помощью 4-канального компьютерного электронейромиографа «Нейро-МВП-4» и программного обеспечения на платформе.NET. Нормой являлись следующие значения: амплитуда М-ответа - $\geq 3,5$ мВ, резидуальная латентность (РЛ) - ≤ 3 мс, скорость распространения возбуждения (СРВ) - ≥ 40 м/с (Николаев С.Г., 2010). ЭНМГ и УЗАС выполнялись за день до реваскуляризации и спустя 2 недели после реваскуляризации.

Предварительный анализ данных ЭНМГ показал, что наиболее информативным показателем, показавшим статистически значимое нарастание после проведения реваскуляризации является СРВ. Рассчитаны чувствительность (Ч) и специфичность (С) показателя изменения СРВ. Изменения СРВ рассчитывалось как разница между значениями СРВ, измеренными за день до операции реваскуляризации и через 2 недели после её проведения, выраженная в % к исходному значению. Пороговым значением изменения СРВ, свидетельствующим о купировании КИНК, был принят 20% прирост СРВ в сравнении с его исходным уровнем. Истинно положительными (ИП) считались те случаи, при которых у пациентов с купированной КИНК наблюдался прирост СРВ $\geq 20\%$ по сравнению с исходными данными хотя бы по одному нервному стволу. К ложноотрицательным (ЛО) относили случаи, при которых было выявлено отсутствие прироста СРВ $\geq 20\%$ у пациентов с купированной КИНК. Истинно отрицательными (ИО) считались те случаи, при которых не было выявлено прироста СРВ $\geq 20\%$ хотя бы по одному нервному стволу у пациентов с некупированной КИНК. К ложноположительным (ЛП) относились случаи, при которых у пациентов некупированной КИНК по данным ЭНМГ был выявлен прирост СРВ $\geq 20\%$.

Группа III

В группу III было включено 120 человек для проспективного исследования - разработки методики выбора целевой артерии для проведения реваскуляризации нижней

конечности у пациентов с КИНК на основании исследований показателей ЭНМГ состояния нервных стволов голени.

Пациенты группы III были разделены на 3 подгруппы. В 1 подгруппу были включены 39 больных, у которых определение целевой артерии выполнялось на основании данных ЭНМГ. В данной подгруппе средний возраст больных составил 66 [61,5;76,25] лет, из них мужчин – 23 (59%). Во 2 подгруппу включен 41 пациент, у которых выбор целевой артерии для реваскуляризации был основан на интраоперационной оценке протяженности окклюзии, выраженности кальциноза, состояния путей оттока и входа в окклюзированный сегмент. Средний возраст больных составил 66 [61;72,5] лет, из них мужчин - 23 (56%). В 3 подгруппу включено 40 пациентов, которым проводилась реваскуляризация всех доступных артерий голени и стопы. Средний возраст больных составил 69 [60,5;75,5] лет, из них мужчин - 25 (62,5%). Пациенты трёх подгрупп статистически значимо не различались по основным клиничко-демографическим показателям, за исключением сопутствующего хронического гастрита ($p=0,0212$).

Обследование больных включало осмотр сосудистого хирурга, общего хирурга, невролога и терапевта.

Для определения стадии ХАН использовалась классификация Покровского-Фонтейна, в которой III и IV стадии ХАН соответствуют критической ишемии. У всех пациентов поражение артериального русла нижней конечности соответствовало типу D согласно классификации TASC II (Norgren L. et al., 2007).

Среди методов инструментальной диагностики применялось УЗАС с вычислением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), выполненное на ультразвуковой системе «Acuson X300 Siemens» (Германия), прямая ангиография - на ангиографе «Siemens AXIOM ARTIS ZEE FLOOR» (Германия), части больным транскутанная оксиметрия - транскутанный оксиметр Radiometer (Дания), мультиспиральная компьютерная томография на томографе «Toshiba Aquilion 32» (Япония) с контрастным усилением.

Пациентам 1 подгруппы до проведения эндоваскулярного реваскуляризирующего оперативного вмешательства для исследования функционального состояния периферических нервов ишемизированной конечности выполнялась ЭНМГ нижних конечностей с помощью 4-канального компьютерного электронейромиографа «Нейро-МВП-4» и программного обеспечения на платформе.NET. Нормой являлись следующие

значения: амплитуда М-ответа - $\geq 3,5$ мВ, РЛ - ≤ 3 мс, СРВ - ≥ 40 м/с (Николаев С.Г., 2010).

После проведения реваскуляризирующего оперативного вмешательства наблюдение всех пациентов группы II осуществлялось в сроки 2 недели, 1,3,6 и 12 месяцев. Оценивалась первичная проходимость сосудистого русла в зоне вмешательства, выживаемость и сохранность нижней конечности. Конечной точкой при оценке первичной проходимости было принято считать реокклюзию реваскуляризированной артерии.

Предложенная тактика определения целевой артерии при планировании реваскуляризации при КИНК и распространенном мультифокальном окклюзионном поражении подколенной артерии и артерий голени включала проведение ЭНМГ нижних конечностей по больше- и малоберцовому нервам. Полученные данные измерений для больше- и малоберцового нервов сравнивали между собой. Предварительный анализ данных ЭНМГ показал, что наиболее информативным показателем, показавшим статистически значимое нарастание после проведения реваскуляризации является СРВ. При выявлении большего снижения СРВ по большеберцовому нерву (5% и более), по сравнению с малоберцовым нервом, проводилась реваскуляризация ЗББА. При выявлении большего снижения СРВ по малоберцовому нерву (более 5%), таргетной артерией считали ПББА. При выявлении сопоставимых (разница в показателях по исследуемым нервным стволам менее 5%) результатов, степень выраженности артериальной недостаточности в сосудистых бассейнах признавалась равнозначной, что требовало реваскуляризации ПББА и ЗББА. В своей работе мы придерживались разделения артерий голени на два основных сосудистых ствола (ПББА и ЗББА). Малоберцовую артерию в нашем исследовании было принято считать ветвью ЗББА (Николаев А.В., 2009).

Методы лечения в группе II и III

Пациентам группы II и III было проведено эндоваскулярное реваскуляризирующее оперативное вмешательство. Всем больным выполнялась катетерная баллонная ангиопластика по артериям голени и стопы с использованием ангиографического комплекса «*Siemens AXIOM ARTIS ZEE FLOOR*» (Германия). При наличии интраоперационной диссекции интимы, ограничивающей движение крови, выполнялось стентирование подколенного-берцового сегмента. Успешной реваскуляризацией считали восстановление магистрального или магистрально-

измененного кровотока, подтвержденного данными ангиографии и контрольного дуплексного сканирования, а также сохранение стабильного кровотока на протяжении 2 недель после операции. Для эндоваскулярных вмешательств на подколенно-берцовом сегменте использовался антеградный трансфemorальный (бедренный) доступ. Дополнительно эндоваскулярно устранялись гемодинамически значимые стенозы подвздошной и бедренной артерий. Оперативное вмешательство выполнялось под проводниковой анестезией. Накануне больному назначалась нагрузочная доза клопидогреля - 300 мг перорально с последующим приемом в дозе 75 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг ежедневно. Во время вмешательства внутривенно вводился гепарин в дозе 100 ЕД на кг веса.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы *Statistica 6.0* ("StatSoft Inc.", USA) (Реброва О.Ю., 2006), *MedCalc Statistical Software* и *Microsoft Office Excel*, 2010.

Чувствительность и специфичность рассчитывались по следующим формулам (Банерджи А., Леонов В.П., 2007; Пятова Е.Д., Иорданская Н.А., 2009):

$$Ч = \frac{ИП}{ИП+ЛО} \times 100$$

$$С = \frac{ИО}{ИО+ЛП} \times 100$$

Применяли следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Выборочные параметры, приводимые далее, имеют следующие обозначения: Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль, n – объем анализируемой подгруппы, p – величина статистической значимости различий. В виде Mean±SD представлены: Mean – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение. Статистическое сравнение средних значений в группе выполняли с помощью методов параметрической статистики: парного t-теста Стьюдента (для связанных выборок), метод дисперсного анализа с коэффициентом корреляции Пирсона (для несвязанных выборок). Использовали непараметрические методы: для анализа несвязанных выборок критерий Манна-Уитни, для сравнения различий между связанными выборками критерий Вилкоксона. При сравнении количественных величин в трёх независимых группах применялся критерий Краскелла-Уоллиса. Для проверки гипотезы о зависимости качественных и порядковых признаков использовался критерий χ^2 Пирсона

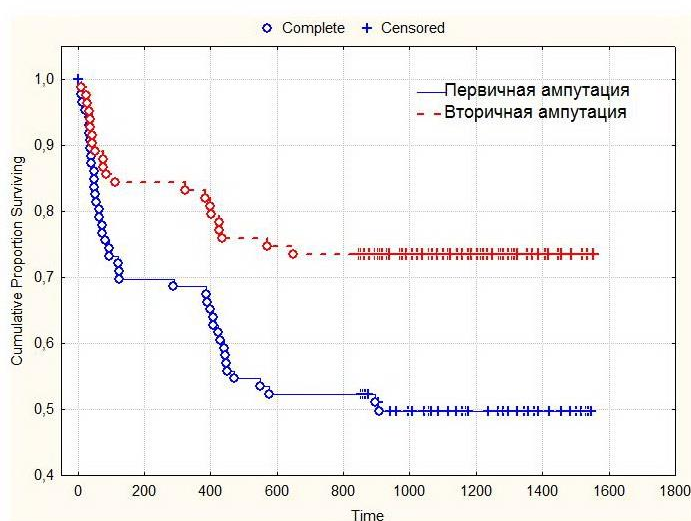
для таблиц сопряженности. Данный критерий считался правильным, если значения во всех ячейках таблицы ожидаемых частот были хотя бы не нулевые, а количество ячеек, где ожидаемые частоты меньше 5, не превышало 20%. В случае возникновения риска смещения результатов, полученных с использованием критерия χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности, для проверки нулевой гипотезы использовался точный критерий Фишера путем попарного сравнения данных анализируемых групп в четырёхпольных таблицах, при этом учитывалась поправка Бонферрони для множественных сравнений. Анализ первичной проходимости, выживаемости и сохранения конечности осуществляли методом Каплана-Мейера, сопоставление групп больных по времени до наступления изучаемого исхода проводили при помощи лог-рангового критерия. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ выживаемости больных с первичной и вторичной ампутацией

Проведённое ретроспективное исследование показало, что через 18 месяцев после выписки из стационара в живых осталось только 42 (48%) больных, перенесших первичную ампутацию, что статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем во второй подгруппе ($n=59$; 71% больных), где выполнялась вторичная ампутация.

В обеих подгруппах отмечено снижение продолжительности жизни, однако выявленные различия по этому признаку между группами были статистически значимы ($p=0,0023$) в пользу вторичных ампутаций (рисунок 1).



По оси времени указаны дни после операции ампутации

Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость больных с критической ишемией нижних конечностей после первичной и вторичной ампутации

Обращает на себя внимание тот факт, что во 2 подгруппе причиной смерти чаще являлось острое нарушение мозгового кровообращения 12 (50%) ($p=0,0348$), а в 1 подгруппе превалировала кардиальная патология 24 (52,2%) ($p=0,0417$).

Очевидно, что стремление выполнить реконструктивное вмешательство, обеспечивающее восстановление адекватного кровотока в пораженной конечности, позволяет не только сохранить конечность, но и увеличить продолжительность жизни по сравнению с больными, которым выполнена первичная ампутация. Таким образом, первичная ампутация у больных с КИНК не приводит к увеличению продолжительности жизни, тогда как вторично выполненная ампутация (после неудавшейся попытки реваскуляризации, тромбозе шунта, повторной окклюзии другого генеза с прогрессированием ишемии и развитием гангрены) ведет к увеличению продолжительности жизни.

Анализ частоты и характера поражения периферических нервных стволов голени при критической ишемии нижней конечности

В исследовании частоты и характера поражения периферических нервных волокон у 36 больных (группа II) с КИНК выявлено, что дисфункция периферических нервов голени является облигатным проявлением КИНК у пациентов с ХОЗАНК, при этом поражение периферических нервных волокон при критической ишемии носит преимущественно демиелинизирующий характер. Дисфункция нервных стволов проявляется как минимум в одном из нервов голени и характеризуется клиническими симптомами и/или снижением СРВ по двигательным волокнам по данным ЭНМГ. Выявленные клинические симптомы в сравниваемых группах у пациентов с СД и без статистически значимо не различались, что говорит о ведущей роли ишемии в развитии поражения периферических нервных волокон (оценки по шкалам: визуально-аналоговая шкала, $p=0,7031$; шкала общих неврологических симптомов, $p=0,3957$; нейропатический дисфункциональный счет, $p=0,4350$). По данным ЭНМГ выявлено нарастание показателя СРВ после реваскуляризации по малоберцовому (1 подгруппа: $p=0,0078$; 2 подгруппа: $p=0,0013$) и большеберцовому нервам (1 подгруппа: $p=0,0391$; 2 подгруппа: $p=0,0001$) по сравнению с показателями СРВ до реваскуляризирующего вмешательства. Статистически значимого прироста амплитуды М-ответа (1 подгруппа: n. peroneus, $p=0,9453$, n. tibialis, $p=0,3828$; 2 подгруппа: n. peroneus, $p=0,6639$, n. tibialis, $p=0,3945$) и РЛ (1 подгруппа: n. peroneus, $p=0,0781$, n. tibialis, $p=0,2969$; 2 подгруппа: n. peroneus,

$p=0,7810$, п. tibialis, $p=0,2736$) по данным ЭНМГ после реваскуляризации не наблюдалось, что, на наш взгляд, может быть связано с наличием отека конечности и трофических нарушений. Таким образом, такие показатели как амплитуда М-ответа и РЛ по данным ЭНМГ не использовались в дальнейшем для выбора целевой артерии и оценки успешности купирования КИНК.

Выбор целевой артерии для реваскуляризации у больных с критической ишемией нижней конечности

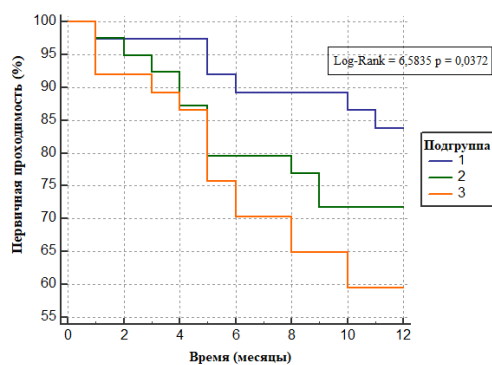
Технический успех в результате операции реваскуляризации у пациентов в группе III в 1 подгруппе был достигнут у 37 (95%) пациентов, во 2 и 3 подгруппах соответственно у 39 (95%) и 37 (92,5%) пациентов. В 1 подгруппе у 4 (10%) пациентов, во 2 подгруппе у 5 (12%), в 3 подгруппе у 5 (12,5%) пациентов проведение баллонной ангиопластики интраоперационно осложнилось развитием диссекции интимы, что потребовало проведения стентирования.

В 1 подгруппе у 18 (46%) пациентов наиболее пораженным был малоберцовый нерв ($p<0,0001$). Соответственно, реваскуляризацию проводили по ПББА. У 15 (38%) – большеберцовый нерв ($p=0,0001$). В данном случае реваскуляризовали ЗББА. У 6 (15%) были выявлены сопоставимые нарушения ($p=0,2188$). В таком случае реваскуляризацию проводили по ПББА и ЗББА.

Среднее значение ЛПИ у больных с технически успешной реваскуляризацией в 1 подгруппе составило до операции $0,28\pm 0,04$ и после (спустя 2 недели) $0,76\pm 0,07$. Показатели ЛПИ во 2 подгруппе составили до операции $0,29\pm 0,04$ и после $0,73\pm 0,06$. В 3 подгруппе $0,27\pm 0,04$ и $0,74\pm 0,06$ соответственно. Спустя 2 недели после технически успешного реваскуляризирующего оперативного вмешательства наблюдается статистически значимое нарастание показателей ЛПИ во всех трех группах ($p<0,0001$).

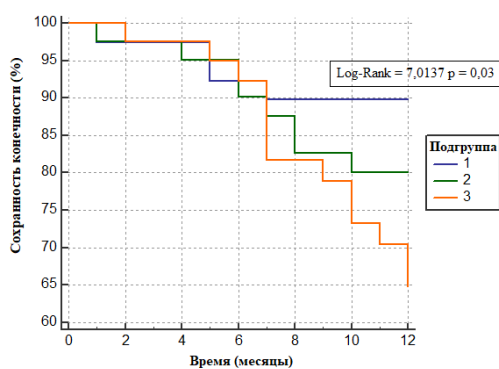
У больных 1 подгруппы после эндоваскулярной реваскуляризации проходимость зоны реконструкции в сроки до 12 месяцев составила 84,5%, во 2 подгруппе – 73%, в 3 подгруппе – 60%, что является статистически значимым (Log-Rank Test = 6,5835; $p=0,0372$). Сохранность нижней конечности составила в 1 подгруппе – 90%, во 2 подгруппе – 80%, в 3 подгруппе – 65%, что также является статистически значимым (Log-Rank Test = 7,0137; $p=0,03$). Выживаемость составила 87%, 88% и 80% соответственно и была сопоставима высокой в трёх подгруппах (Log-Rank Test = 1,3037;

$p=0,5211$). Кумулятивные кривые первичной проходимости, сохранности конечности и выживаемости представлены на рисунке 2-4.



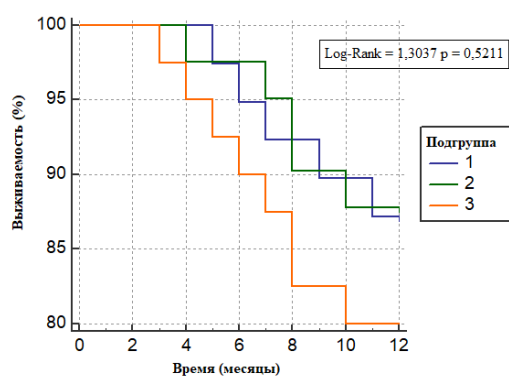
По оси времени указаны месяцы после операции реваскуляризации

Рисунок 2. Первичная проходимость зоны ангиопластики у больных с критической ишемией нижних конечностей после операции реваскуляризации



По оси времени указаны месяцы после операции реваскуляризации.

Рисунок 3. Сохранность нижних конечностей у больных с критической ишемией нижних конечностей после операции реваскуляризации.



По оси времени указаны месяцы после операции реваскуляризации.

Рисунок 4. Выживаемость больных с критической ишемией нижних конечностей после операции реваскуляризации.

Необходимо заметить, что все пациенты поступали к нам на операцию эндоваскулярной реваскуляризации после консультации общих хирургов, которые, в свою очередь, констатировали необходимость проведения ампутации ишемизированной нижней конечности на уровне бедра. Поэтому любое снижение уровня и объема ампутации рассматривали, как положительный результат лечения. Сохранение опороспособности конечности рассматривалось, как значительное снижение уровня ампутации. После проведенного эндоваскулярного оперативного вмешательства всем пациентам с трофическими нарушениями с IV стадией ХАН проводились экзартикуляции пальцев и малые ампутаций (в пределах стопы). При наличии обширных трофических дефектов проводились кожно-пластические операции, направленные на заживление язвенного дефекта и формирования по показаниям опороспособной культи стопы.

Таким образом, предложенная нами тактика выбора целевой артерии для проведения реваскуляризации нижней конечности у пациентов с КИНК на основании анализа показателей СРВ по малоберцовому и большеберцовому нервам по данным ЭНМГ позволяет статистически значимо снизить число реокклюзий реконструированного сосудистого русла ($p=0,0372$), сохранить конечность ($p=0,03$) и снизить уровень ампутаций нижних конечностей в отдаленный период наблюдения по сравнению с наиболее распространенными методами определения целевой артерии для выполнения реваскуляризирующего оперативного вмешательства.

Оценка успешности купирования критической ишемии нижних конечностей на основании показателей поражения нервных стволов голени

В результате операции реваскуляризации первичная проходимость области реконструированного сосудистого русла была достигнута у 29 (81%) оперированных больных (1 подгруппа). У 7 (19%) купирование КИНК не было достигнуто вследствие невозможности реканализации пораженных артерий (2 подгруппа). Интраоперационных осложнений и осложнений в раннем послеоперационном периоде зафиксировано не было.

При сравнении во взаимосвязанных выборках до и после операции наблюдалось статистически значимое нарастание показателя СРВ в 1 подгруппе по малоберцовому ($p=0,000003$) и большеберцовому нервах ($p=0,000003$). Во 2 подгруппе статистически значимых различий по малоберцовому ($p=0,5$) и большеберцовому нервам ($p=0,67$) до и после операции реваскуляризации выявлено не было (таблица 1).

Изменения СРВ до и после операции реваскуляризации. Достоверность послеоперационных изменений

Нерв	1 подгруппа до реваскуляризации, n=29, СРВ, м/с	1 подгруппа после реваскуляризации, n=29, СРВ, м/с	2 подгруппа до реваскуляризации, n=7, СРВ, м/с	2 подгруппа после реваскуляризации, n=7, СРВ, м/с
n. Peroneus	35,2 [32,8;38,5]	42,3 [39,4;45,1]	26,3 [23,5;32,7]	27,5 [24,2;35,5]
p	0,000003		0,5	
n. Tibialis	35,2 [32,2;37,6]	43,2 [41,1;45,1]	31,2 [27,5;36,5]	32,2 [26,4;36,4]
p	0,000003		0,67	

Пороговым значением изменения СРВ, свидетельствующим о купировании КИНК, был принят 20% прирост СРВ в сравнении с его исходным уровнем хотя бы по одному нервному стволу. Повышение СРВ $\geq 20\%$ от исходного через 2 недели после операции реваскуляризации было выявлено у 24 (83%) пациентов с купированной КИНК. У 5 (17%) пациентов с купированной КИНК по данным ЭНМГ увеличение СРВ отсутствовало либо было менее 20%. Мы считаем, что это связано с наличием сопутствующего СД. У 7 пациентов с некупированной КИНК не было выявлено прироста СРВ $\geq 20\%$ хотя бы по одному нервному стволу. Чувствительность и специфичность изменения СРВ по двигательным волокнам в качестве метода оценки купирования КИНК отражена в таблице 2.

Чувствительность и специфичность Δ СРВ, как метода оценки купирования КИНК

Параметры	1 подгруппа, n=29	2 подгруппа, n=7
Абсолютные числа	ИП, n=24	ИО, n=7
	ЛО, n=5	ЛП, n=0
	Ч=83%	С=100%

Примечание: ИП – истинно положительные; ИО – истинно отрицательные; ЛП – ложно положительные; ЛО – истинно отрицательные, Ч – чувствительность, С – специфичность.

Таким образом, проведение исследования изменения СРВ по двигательным (малоберцовому и большеберцовому) нервам нижних конечностей по данным ЭНМГ после операции ревазуляризации у больных с КИНК является чувствительным (83%) и специфичным (100%) методом оценки успешности купирования критической ишемии нижней конечности.

ВЫВОДЫ

1. Вторично выполненная ампутация у больных с критической ишемией после неудавшейся попытки ревазуляризации, тромбозе шунта, повторной окклюзии другого генеза с прогрессированием ишемии и развитием гангрены ведет к увеличению продолжительности жизни по сравнению с первичной ампутацией (71,1% и 47,7% соответственно, $p=0,0023$).

2. Поражение периферических нервных волокон голени является облигатным проявлением критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей, носит преимущественно демиелинизирующий характер, характеризуется клиническими симптомами и снижением скорости распространения возбуждения как минимум по одному нерву голени (малоберцовый нерв – 35,2 м/с [32,8;38,5]; большеберцовый нерв – 35,2 м/с [32,2;37,6]). Данные нарушения могут быть частично обратимы при эффективном купировании критической ишемии нижней конечности.

3. Выбор целевой артерии для проведения реваскуляризации нижней конечности у пациентов с критической ишемией целесообразно проводить на основании электронейромиографического анализа скорости распространения возбуждения по основным нервным стволам голени, в соответствии с наиболее пораженным нервом. Применение операций реваскуляризации целевой артерии, выбранной на основании электронейромиографии, позволяет снизить число реокклюзий реконструированного сосудистого русла ($p=0,0372$) и снизить частоту ($p=0,03$) и уровень ампутаций нижних конечностей при критической ишемии нижней конечности.

4. Исследование изменения скорости распространения возбуждения по двигательным нервам нижних конечностей после операции реваскуляризации у больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей является чувствительным (83%) и специфичным (100%) методом оценки успешности купирования критической ишемии нижней конечности. Для подтверждения эффективности реваскуляризации целесообразно проводить не только ультразвуковое исследование, транскутанную оксиметрию, но и электронейромиографическое исследование нижних конечностей с анализом показателей скорости распространения возбуждения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с критической ишемией нижней конечности целесообразно выбирать целевую артерию для реваскуляризации на основании данных электронейромиографии, проводя сравнение состояния нервов голени по скорости проведения возбуждения. В случае выявления по данным электронейромиографии более выраженного снижения скорости распространения возбуждения (разница 5% и более) по малоберцовому нерву по сравнению с большеберцовым нервом, целевой артерией считается передняя большеберцовая артерия. При более выраженном (разница 5% и более) поражении большеберцового нерва по сравнению с малоберцовым нервом выбирается задняя большеберцовая артерия для реконструирования сосудистого русла. При выявлении сопоставимых нарушениях (разница менее 5%) реваскуляризируются обе артерии.

2. Проведение электронейромиографии помогает выявить поражение нервных стволов, что напрямую связано с выраженностью поражения доминирующей ангиосомы. Данное обследование помогает определить тактику и объем дальнейшего реваскуляризирующего вмешательства.

3. У пациентов с проведенной реваскуляризацией по поводу критической ишемии нижней конечности целесообразно проводить электронейромиографию с оценкой скорости распространения возбуждения с целью оценки успешности купирования критической ишемии. Пороговым значением изменения скорости распространения возбуждения, свидетельствующим о купировании критической ишемии, принят 20% прирост скорости распространения возбуждения в сравнении с его исходным уровнем.

4. Установленная в работе роль нарушений иннервации нижних конечностей в прогрессировании критической ишемии нижних конечностей обосновывает обязательность включения в диагностические мероприятия электронейромиографию. Снижение количества ампутаций с критической ишемией при проведении эндоваскулярных реваскуляризирующих оперативных вмешательств обосновывает обязательность включения данного вида вмешательств в лечебные мероприятия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пути совершенствования помощи пациентам с синдромом диабетической стопы / Кудыкин М.Н., Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Шейко Г.Е. // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2015. - № 2. - С. 5-8.

2. Диабетическая периферическая нейропатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Белова А.Н., Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е. // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2016. - № 4 (24). - С. 139-151.

3. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей / Кудыкин М.Н., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Шейко Г.Е., Маклахов И.В. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2017. - № 2 (23). - С. 126-129.

4. Электронейромиография, как новый способ оценки эффективности реваскуляризации / Шейко Г.Е., Кудыкин М.Н., Белова А.Н., Лоскутова Н.В., Дерябин Р.А., Кузнецов А.Н., Целоусова Л.М. // Журнал «Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова». - 2018. - №1.

5. Новое в выборе тактики эндоваскулярного лечения критической ишемии / Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н., Дерябин Р.А., Бесчастнов В.В., Васягин А.Н., Лоскутова Н.В., Целоусова Л.М., Кутлаева М.А. // Хирург. – 2018. - №1

6. Заявка на патент на изобретение: Способ определения целевой артерии для хирургической реваскуляризации больных с критической ишемией нижних конечностей. Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н., Лоскутова Н.В., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Целоусова Л.М.

Приоритетная справка №026822, регистрационный № 2017115456 от 02.05.2017г.

7. Заявка на патент на изобретение: Способ оценки эффективности, проведенной хирургической реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижней конечности. Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н., Лоскутова Н.В., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Целоусова Л.М.

Приоритетная справка № 053044, регистрационный № 2017130469 от 28.08.2017

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ИО – истинно отрицательный

ИП – истинно положительный

КИНК – критическая ишемия нижней конечности

ЛО - ложноотрицательный

ЛП - ложноположительный

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ПББА – передняя большеберцовая артерия

РЛ – резидуальная латентность

С - специфичность

СД – сахарный диабет 2 типа

СРВ – скорость распространения возбуждения

УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

Ч - чувствительность

ЭНМГ – электронейромиография