

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БОЖКО Андрей Викторович

**Стационарзамещающие технологии в лечении пациентов с
трофическими язвами нижних конечностей**

14.01.17 –хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

доцент **Кательницкий**

Игорь Иванович

Ростов-на-Дону – 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Структура и объем работы	10
Глава 1. Обзор литературы.	11
1.1. Актуальные вопросы эпидемиологии ХОЗАНК	11
1.1.1. Распространенность асимптомных заболеваний периферических артерий	11
1.1.2. Распространенность критической ишемии нижних конечностей	12
1.2. Факторы риска ХОЗАНК.	12
1.3. Место лечебной физкультуры в терапии ХОЗАНК	15
1.4. Фармакологическая терапия ХОЗАНК	16
1.5. Применение компрессионной терапии у пациентов с ХОЗАНК	20
1.6. Хирургические методы лечения ХОЗАНК	20
1.7. Шунтирующие реваскуляризирующие вмешательства.	27
1.8. Результаты хирургического вмешательства	30
1.9. Экономический анализ	32
1.10. Резюме	33
Глава 2. Материалы и методы	35
2.1. Общая характеристика больных с хронической ишемией нижних конечностей	35
2.1.2. Результаты сравнения групп по уровню поражения и степени ишемии нижних конечностей	37
2.1.3. Результаты сравнения групп по факторам риска	37
2.2. Методы исследования	40
2.2.1. Биохимические анализы	40
2.2.2. Инструментальные методы исследования	40
2.3. Лечебная физическая культура	43
2.4. Магнитотерапия	44
2.5. Иммунотерапия	45

2.6. Озонотерапия	45
2.7. Оценка клинического статуса	45
2.8. Методика статистической обработки материала	46
Глава 3. Результаты лечения в исследуемых группах	48
3.1. Результаты лечения пациентов I исследуемой группы	48
3.1.1. Оценка динамики показателей биохимических маркеров	48
3.1.2. Оценка динамики состояния кровотока микроциркуляторного русла	55
3.1.3. Оценка показателей оперативной реваскуляризации и количества ампутаций	57
3.2. Результаты лечения пациентов II группы	59
3.2.1. Оценка динамики биохимических маркеров	59
3.2.2. Оценка динамики состояния кровоснабжения конечности	65
3.2.3. Оценка частоты реконструктивных операций и количества ампутаций во II групп	66
Глава 4. Сравнительная характеристика результатов лечения двух исследуемых групп	69
4.1. Сравнение исходного состояния групп	69
4.2. Сравнение клинико-биохимических показателей в группах через 1 и 2 года	69
4.3. Необходимость выполнения оперативной реваскуляризации и частота ампутаций в исследуемых группах за 1 и 2 год	109
4.4. Оценка клинических результатов	111
4.5. Экономический анализ результатов лечения больных I и II групп наблюдения	112
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	118
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБШ – Аорто-бедренное шунтирование

ДИ – Доверительный интервал

ЗПА – Заболевания периферических артерий

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

КИНК – Критическая ишемия нижних конечностей

ЛДФ – Лазерная доплеровская флоуметрия

ЛП – Липопротеиды

ЛПВП – Липопротеины высокой плотности

ЛПИ – Лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП - Липопротеины низкой плотности

ЛФК – Лечебная физическая культура

ОМС – Обязательное медицинское страхование

ПХ – Перемежающаяся хромота

САД – Систолическое артериальное давление

СРБ – С-реактивный белок

УЗДГ – Ультразвуковая доплерография

ФДЭ – Фосфодиэстераза

ФТЛ – Физиотерапевтическое лечение

ХВН – Хроническая венозная недостаточность

ХОЗАНК – Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ЧТА - Чрескожная транслюминальная ангиопластика

ВВЕДЕНИЕ

Проблема распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы, в числе которых хронические облитерирующие поражения сосудов нижних конечностей, и связанных с ними тяжелых своими последствиями осложнений, остается актуальной. В 2015 году в мире около 155 миллионов человек страдало ХОЗАНК [117]. В развитом мире ХОЗАНК затрагивает около 5,3% людей в возрасте 45- 50 лет и 18,6% людей в возрасте 85-90 лет. В Российской Федерации распространенность ХОЗАНК составляет от 1,5 до 5%, преимущественно среди лиц пожилого возраста [137].

Согласно результатам исследований наших соотечественников, в отделениях сердечно-сосудистой хирургии число операций при критической ишемии нижних конечностей (КИНК) в 2016 году составило 16313, тогда как в 2014 году этот показатель составил 13457. За 2017 год было выполнено 21625 операций ниже паховой связки по поводу ишемии нижних конечностей, тогда как за 2016 год число таких операций достигло только 20965. При этом показатель проведения высоких ампутаций составляет 6,2 процента [7, 70, 71].

Таким образом, результаты нашего исследования могут изменить суждения о стационарзамещающих технологиях у пациентов с язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей атеросклеротического генеза и позволят найти новые подходы к амбулаторному лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Актуальность

Частота развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК) у пациентов с ХОЗАНК достигает 20-70%. По данным разных авторов гангренозно-некротические поражения дистальных отделов нижних конечностей развиваются у 42–67% пациентов с установленным диагнозом КИНК. Они, в большинстве случаев, приводят к выраженному снижению качества жизни, потере трудоспособности, а в некоторых случаях и к летальному исходу. После выполнения ампутаций на разных уровнях процент летальности также достаточно велик. У больных с выполненными ампутациями на уровне стопы он достигает 6%, голени – 5-10%. При выполнении высокой ампутации количество летальных исходов в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) у пациентов с КИНК достигает 25-40%, а в сроках до 5 лет - 60-85% [58,115].

В настоящее время с целью уменьшения числа ампутаций и улучшения качества жизни пациентов с КИНК применяется большой арсенал консервативных и хирургических методов лечения. Это и открытые шунтирующие, и эндоваскулярные операции на артериях нижних конечностей, методы непрямой реваскуляризации, а также большое количество ангиотропных препаратов [18,122].

Однако, выполнение сосудистых реконструктивных операций при полиморбидной патологии может привести к серьезным осложнениям, в том числе и к летальному исходу.

В некоторых случаях (6–15%) не удается купировать явления критической ишемии, что вынуждает хирургов выполнять ампутацию конечности по вторичным показаниям, что также имеет крайне высокий риск осложнений [27,98].

Несмотря на рост положительных результатов используемых в последние годы стационарзамещающих модифицированных методов лечения больных с критической ишемией нижних конечностей, количество неудовлетворительных результатов все же остается довольно высоким [23,36].

В литературе нет четких показаний к конкретному методу терапии, а также алгоритмов лечения, профилактики развития гангрены конечности и сохранения конечности у больных с поражениями периферических артерий, сопровождающихся критической ишемией нижних конечностей.

Программа специализированной ЛФК для больных с перемежающейся хромотой рекомендуется на основе рандомизированных исследований, демонстрирующих значительные преимущества этого подхода [226, 221, 17]. ЛФК также эффективна для повышения толерантности к ходьбе, но менее эффективна, чем специализированные упражнения под наблюдением врача, что связано с необходимостью психологической поддержки [163, 77, 16].

В попытке решить вопрос целесообразности хирургических вмешательств, особенно у пожилых людей, ретроспективное исследование оценивало 88 пациентов старше 80 лет, которые подверглись реваскуляризации, в первую очередь, для сохранения конечностей, а затем наблюдались в течение 10 лет [174, 10, 38]. Шунтирование ниже паховой области выполнялось у 85%, а у 15% использовалось внеанатомическое шунтирование (например, подмышечный или бедренно-бедренный шунт). Периоперационная смертность составляла 6% при среднем пребывании в учреждении 18 дней. Следующие результаты были отмечены в течение одного и трех лет:

- Первичная проходимость трансплантата - 88 и 66%
- Сохранение конечности - 94 и 91%
- Выживаемость пациентов - 73 и 51%
- Оставшиеся в живых, находящиеся дома и амбулаторно - 100 и 84%

На основании выше сказанного можно заключить, что в группе пожилых пациентов реваскуляризация должна рассматриваться как паллиативный подход, а не как средство продления жизни или амбулаторного пребывания [66]. Таким образом, как и в большинстве случаев в медицине и хирургии, план лечения должен быть индивидуально подобран для конкретного состояния каждого пациента и сопутствующих заболеваний [61, 27, 57].

Общий прогноз пациента с ХОЗАНК зависит от многих факторов риска, особенностей сосудистого русла, наличия ишемической болезни сердца и других сопутствующих заболеваний [216, 227].

В руководящих принципах также выявлен ряд факторов, которые ускоряют потерю конечности у пациентов с хронической ишемией конечности. К ним относятся факторы, которые уменьшают микрососудистый кровоток (диабет, тяжелая почечная недостаточность или сердечная недостаточность, курение, длительное холодное воздействие, феномен Рейно) и расстройства, требующие повышенного микрососудистого кровотока (инфекции, такие как целлюлит или остеомиелит, и разрушения кожи).

Однако, проведение реваскуляризирующих операций не всегда возможно у коморбидных больных. В целом, около 25% пациентов с хронической ишемией, подверженным хроническим заболеваниям, проводят ампутацию в течение одного года [127, 193, 14]. Подавляющему большинству пациентов с хронической ишемией конечности могут быть предложены соответствующие ситуации разумные варианты сохранения конечности.

Кроме того, ампутация нижних конечностей, помимо медицинского и социального бремени, связана и с экономическими аспектами лечения больных.

В обзоре 2018 года, на основании данных Генерального тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования (ОМС), общая стоимость затрат на ампутацию составила 406 912,50 руб. Стоимость госпитализации принималась равной стоимости пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (поражение артерий нижних конечностей с поверхностными трофическими нарушениями), составляя 71 402,8 руб. [51].

Таким образом, очевидно, что ампутировать нижнюю конечность оказывается намного дороже, чем ее сохранять, выполняя реконструктивные артериальные операции. Единственная возможность избежать ампутации заключается в регулярном применении консервативных методов лечения в рамках стационарзамещающих технологий, или реваскуляризация.

Цель исследования

Повышение эффективности терапевтического лечения у полиморбидных пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей с ограниченными язвенно-некротическими изменениями, путем разработки оптимальных схем терапии в амбулаторно-поликлинических условиях.

Задачи исследования

1. Оценить результаты консервативного лечения полиморбидных больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с язвенно-

некротическими изменениями стопы согласно общепринятым стандартам и рекомендациям оказания медицинской помощи больным.

2. Определить эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 человека у пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей атеросклеротического генеза.

3. Оценить эффективность комбинированной терапии в сочетании с нефармакологическими методами в амбулаторных условиях у больных с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей атеросклеротического генеза.

4. Провести сравнительный анализ результатов стандартных и комбинированных методов лечения пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей атеросклеротического генеза с тяжелой сопутствующей патологией и высокими рисками осложнений оперативных вмешательств.

5. Определить объем комбинированной терапии и обосновать критерии отбора пациентов для ее применения в амбулаторных условиях при наличии язвенно-некротических изменений стоп ишемического генеза и полиморбидной патологии.

Научная новизна

1. Исходя из особенностей изменений в микроциркуляторном русле у больных облитерирующим атеросклерозом с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей впервые применена комбинированная методика медикаментозных и нефармакологических способов лечения;

2. На основе комплексного исследования биохимических анализов, лазердоплерфлоуметрии и лодыжечно-плечевого индекса у больных с критической ишемией нижних конечностей выработан дифференцированный подход к выбору индивидуальных методов и объемов лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Практическая значимость работы

1. Разработаны показания к выполнению иммунотерапии и нефармакологических методов лечения для того, чтобы избежать или отсрочить выполнения реконструктивных оперативных вмешательств у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, добившись устранения язвенных дефектов.

2. Впервые показана эффективность индивидуального подбора медикаментозных и нефармакологических методов лечения в амбулаторно-поликлинических условиях для сохранения конечности или снижения уровня ампутаций.

3. Обоснована необходимость применения модифицированной терапии с целью нормализации микроциркуляции ишемизированных конечностей, снижения выраженности процессов воспаления и нивелирования гиперкоагуляционных процессов.

Положения, выносимые на защиту

1. Подбор модифицированной методики, сочетающей медикаментозные и нефармакологические методы лечения оказался более эффективным для сохранения конечности или уменьшения уровня ампутации, чем методы лечения согласно рекомендациям оказания медицинской помощи больным с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

2. Выполнение стационарзамещающих комбинированных методик лечения у больных с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей при наличии полиморбидной патологии позволяет уменьшить степень ишемии, таким образом отсрочить или избежать госпитализации для выполнения реконструктивных оперативных вмешательств.

Внедрение результатов исследований в практику

1. Методические рекомендации

2. Алгоритмы лечения различных поражений при облитерирующем атеросклерозе и их комбинации.

Разработанные подходы стационарзамещающих комбинированных методик лечения у больных с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей при наличии полиморбидной патологии имеют важное прогностическое значение и могут быть применены в практике отделений сосудистой хирургии, а также в учебных обучающих программах на кафедрах хирургии.

Апробация работы

Результаты проведенных исследований всесторонне обсуждены в публичных выступлениях на V съезде хирургов Юга России (Ростов-на-Дону, 2017г.), XXV международной конференции РОАСХ (Санкт-Петербург, 2019г.), областном научном обществе хирургов Ростовской области.

Личный вклад автора

Вклад диссертанта заключался в определении целей и задач, выборе объектов и методов исследования; сборе информации при всех осмотрах; формировании электронной базы данных первичного материала; проведении его анализа, статистической обработки, обобщении и внедрении результатов. Автором разработана идея нового способа стационарзамещающих комбинированных методик лечения у больных с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей при наличии полиморбидной патологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук и один патент на изобретение.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 231 источник, из них 71 – отечественный и 160 – иностранных. Работа содержит 41 таблицу и 85 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Актуальные вопросы эпидемиологии ХОЗАНК

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в мире. В общей сложности сердечно-сосудистые заболевания привели к 17,9 миллиону смертей (32,1%) в 2015 году, по сравнению с 12,3 миллиона (25,8%) в 1990 году [224, 225]. Болезнь коронарных артерий и инсульт составляют 80% случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и 75% случаев сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [202]. В Соединенных Штатах сердечно-сосудистые заболевания преимущественно поражают пожилых людей: распространенность среди населения в возрасте 20-40 лет - 11%, в то время как у людей в возрасте 40- 60 лет - 37%, от 60 до 80 лет - 71% и старше 80 лет - 85%. Средний возраст смерти от ишемической болезни сердца в развитом мире составляет около 80 лет, тогда как в развивающемся мире около 68 лет [112]. У мужчин заболевание развивается на семь-десять лет раньше, по сравнению с женщинами [203].

Частота симптомных заболеваний периферических артерий увеличивается с возрастом: от 0,3% в год для мужчин в возрасте 40-55 лет и до 1% в год для мужчин в возрасте старше 75 лет. Распространенность ХОЗАНК значительно варьируется в зависимости от того, как выявляется ХОЗАНК. Диагноз имеет решающее значение, так как у людей с заболеваниями периферических артерий риск инфаркта или инсульта выше в 4-5 раз [199].

В Российской Федерации распространенность ХОЗАНК составляет от 1,5 до 5%, преимущественно среди лиц пожилого возраста. Особого внимания заслуживает работа Харазова А.Ф., в которой, по данным исследования 2016 года с охватом 71 миллиона человек, из всех федеральных округов РФ, было зарегистрировано 174 125 случаев симптомных заболеваний периферических артерий у людей старше 40 лет, что составило 0,51%. В то время как распространенность перемежающейся хромоты - 0,36%, и распространенность критической ишемии конечности составляет 0,13% [137].

1.1.1. Распространенность асимптомных заболеваний периферических артерий

В Роттердамском исследовании в 1998 году было показано значительное преобладание людей с асимптомным заболеванием периферических артерий над больными с перемежающейся хромотой. Распространенность заболеваний периферических артерий и перемежающейся хромоты была изучена в популяции из 7715 человек (40% мужчин, 60% женщин) в возрасте старше 55 лет. Диагноз заболевание периферических артерий ставился на основании показателя лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,90 на любой нижней конечности и данных опросника ROSE. Распространенность заболеваний периферических артерий составила 19,1% (95% ДИ от 18,1% до 20,0%): 16,9% у мужчин и 20,5% у женщин. В

свою очередь, симптомы перемежающейся хромоты были отмечены только у 1,6% (95% ДИ от 1,3% до 1,9%) исследуемой популяции (2,2% мужчин и 1,2% женщин). Авторы сделали вывод о том, что распространенность заболеваний периферических артерий у пожилых людей высока, тогда как распространенность перемежающейся хромоты довольно низкая, но явно увеличивается с возрастом. Подавляющее большинство пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА) не сообщают о симптомах перемежающейся хромоты [164, 43].

В 1999-2000 годах был проведен опрос National Health and Nutritional Examination Survey, где проанализировали данные от 2174 участника в возрасте старше 40 лет. Вновь ЗПА определяли по показателю ЛПИ менее 0,90 на любой из нижних конечностей. Распространенность заболеваний периферических артерий составляла 4,3% (95% ДИ от 3,1% до 5,5%) среди населения Соединенных Штатов в возрасте старше 40 лет. Среди лиц в возрасте старше 70 лет распространенность составила 14,5% (95% ДИ от 10,8% до 18,2%) [200].

1.1.2. Распространенность критической ишемии нижних конечностей

Средняя годовая заболеваемость ХОЗАНК 2003-2008 гг. составила 2,35% (95% ДИ [CI, 2,34% -2,36%), а частота критической ишемии конечностей составила 0,35% (95% ДИ, 0,34% - 0,35%). Средняя годовая частота ХОЗАНК составила 10,69% (95% ДИ, 10,67% -10,70%), а среднегодовая распространенность КИНК составила 1,33% (95% ДИ, 1,32% -1,34%) в исследуемой группе, а также 2/3 случаев, наблюдаемых в виде вторичной КИНК. Критическая ишемия развивалась у 11,08% (95% ДИ, 11,30% -11,13%) пациентов с ХОЗАНК. Анализ показал, что диабет, сердечная недостаточность, инсульт и почечная недостаточность являются более сильными факторами риска развития первичной, а не вторичной критической ишемии [173].

1.2. Факторы риска ХОЗАНК.

Из девяти факторов риска шкалы ASSIGN семь являются общими для ЗПА и ИБС: возраст, пол, семейный анамнез, социально-экономический статус, сахарный диабет, курение табака и систолическое артериальное давление [16]. Общими также оказались четыре биомаркера: N-концевой про-натрийуретический пептид b-типа (NT-pro-BNP), котинин, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и цистатин С.

В руководстве по ведению пациентов с ХОЗАНК Американского колледжа кардиологии 2011 (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) выделили группы риска увеличенной распространенности ЗПА и более раннего начала симптоматических ЗПА [116, 127, 193]. К ним относятся:

- Возраст старше 65 лет
- Возраст от 50 до 65 лет, с наличием в анамнезе курения или диабета

- Возраст от 40 до 49 лет, с наличием в анамнезе диабета или минимум одного фактора риска развития атеросклероза

- Симптомы в ногах, указывающие на перемежающуюся хромоту при нагрузке или ишемическую боль в состоянии покоя

- Патологии при исследовании пульса на нижних конечностях

- Выявленный атеросклероз в других локализациях (например, в коронарных артериях сердца, сонных артериях или почечных артериях)

В нескольких крупных исследованиях оценивалась частота и распространенность этих факторов по отдельности и совместно у пациентов с ХОЗАНК.

- Согласно Национальному обследованию состояния здоровья и питания США (NHANES), определено кумулятивное влияние известных факторов риска для заболевания периферических артерий: при наличии одного фактора риск для ЗПА был незначительным, а при трех факторах увеличивался в 10 раз. Курение являлось наиболее значимым фактором риска [109].

- Распространенность по гендерному признаку росла с увеличением возраста для обоих полов (так, для мужчин - 5,4 процента (45-49 лет) и 18,8 процента (86-89 лет).

- Распространенность среди мужчин была ниже в регионах с низким и средним уровнем дохода, чем в регионах с высоким уровнем дохода (например, 2,9% против 5,4% для мужчин от 45 до 49 лет, 14,9% против 18,8% для мужчин от 85 до 89 лет).

- Распространенность была выше у женщин, особенно в более молодом возрасте в регионах с низким и средним уровнем дохода (6,31% против 5,3% для женщин от 45 до 49 лет, 15,2% против 18,4% для женщин от 85 до 89 лет).

Связь между распространенностью ХОЗАНК и возрастом была проиллюстрирована в исследовании NHANES [75,203]. Распространенность ХОЗАНК (при ЛПИ $\leq 0,90$) составила:

- 0,9% в возрасте от 40 до 49 лет

- 2,5% в возрасте от 50 до 59 лет

- 4,7% в возрасте от 60 до 69 лет

- 14,5% в возрасте от 70 лет и старше

- 23,2% для лиц старше 80 лет

Различия в рисках между мужчинами и женщинами при впервые проявившемся заболевании периферических артерий были наиболее выражены для мужчин в возрасте от 50 до 59 лет, уровень риска которых в два раза превышал показатель у женщин [115].

В исследовании 847 982 женщин в постменопаузе, при оценке влияния гормонозаместительной терапии на риск развития ЗПА, несмотря на больший риск развития

атеросклероза по нескольким факторам, такие пациенты имели значительно меньшую вероятность развития ЗПА (3,3% против 4,1%) [191].

Систематический обзор, который включал 55 оригинальных исследований, проведенных в Северной Америке, Южной Америке, Европе, Австралии и Африке, оценил величину повышенного риска ХОЗАНК у курящих людей в настоящее время относительно никогда не куривших (ОШ 2,71, 95% ДИ 2,28-3,21) и бывших курильщиков относительно никогда не куривших (ОШ 1,67, 95% ДИ 1,43-1,81) [153]. Большинство исследований (47/55) использовали ЛПИ для определения ХОЗАНК; остальные использовали симптомы перемежающейся хромоты. Исследование Эрфуртской мужской когорты (ERFORT) при участии 1160 мужчин так же ассоциировало курение с повышенным риском ХОЗАНК [140].

В Соединенных Штатах распространенность гипертонии у взрослых составляет примерно 30% [136].

Изучены ассоциации нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХОЗАНК и артериальной гипертензии (АГ), включая изолированную систолическую/диастолическую АГ, в выборке более чем 1,25 миллиона пациентов в возрасте 30 лет и старше без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, и 20 процентов пациентов с имеющейся артериальной гипертензией [186]. При ХОЗАНК была сильнейшая взаимосвязь всех сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем пульсового давления (ОР 1,23, 95% ДИ 1,20-1,27). В другом крупном обзоре базы данных, который включал более 4,2 млн. человек, повышенное на 20 мм.рт.ст. систолическое артериальное давление было связано с 63% -ным риском заболеваний периферических артерий (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,59-1,66) [108].

Исследование NHANES выявило повышенный риск ХОЗАНК у пациентов с диабетом (ОШ 2,71, 95% ДИ 1,03-7,12), при уровне риска выше, чем у курильщиков (ОШ 4,46, 95% ДИ 2,25-8,84) [203].

Пациенты с некоторыми нарушениями липидного и липопротеинового профиля (общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, липопротеина (а)), имеют повышенный риск развития сердечно - сосудистых заболеваний, а также неблагоприятных сердечно - сосудистых осложнений в дальнейшем [82, 41, 54].

Следующие исследования иллюстрируют взаимосвязь между метаболическим синдромом и ХОЗАНК:

- В исследовании «Вторичных проявлений артериальной болезни» (SMART) у пациентов с метаболическим синдромом наблюдалась более высокая частота острых сердечно-сосудистых поражений (внезапная коронарная смерть, инсульт, инфаркт миокарда) по сравнению с пациентами с ХОЗАНК и без метаболического синдрома (15% против 8%) [223, 49].

●Проспективное когортное исследование, в котором 27 111 женщин без исходных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе наблюдались в среднем 13,3 года, показало, что женщины с метаболическим синдромом имеют риск развития симптоматического ЗПА в будущем на 62% выше по сравнению с теми, у кого метаболический синдром отсутствует в анамнезе [98].

Кроме того, избыточное воздействие тяжелых металлов (мышьяк, свинец, кадмий, ртуть) ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышением сердечно-сосудистой смертности, а также риском развития ХОЗАНК [76, 213].

В одном из исследований метилирование мышьяка увеличило риск поражения артерий с повышенной ригидностью (ЛПИ>1,4, ОР 2,04, 95% ДИ 1,02-3,41); однако при ЛПИ <0,9 ассоциации не наблюдалось. Кадмий в моче также значительно ассоциирован с ХОЗАНК (ЛПИ<0,9) после поправки на факторы риска сердечно-сосудистой системы, включая статус курения (ОР 1,96, 1,32-2,81 для самого высокого по сравнению с самым низким тиртилем) [169].

Повышенный уровень гомоцистеина ассоциируется с ранним развитием атеросклероза и наблюдается у 40% пациентов с ХОЗАНК [81]. Предполагается, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток, воспалению артериальной стенки и повышению уровня ингибитора активатора плазминогена, а также нарушает выделение оксида азота эндотелиальными клетками. Превышение уровня гомоцистеина в крови приводит к утолщению стенки сосудов, стенозу и образованию тромбов.

1.3. Место лечебной физкультуры в терапии ХОЗАНК

Во многих исследованиях оценивалось влияние программы реабилитации при помощи упражнений на снижение симптомов ПХ. В систематическом обзоре и мета-анализе (Cochrane) было выявлено 27 исследований, в которых сравнивались упражнения с уходом и плацебо [148]. В мета-анализе девяти исследований (391 участник) значительно повысилось расстояние безболезненной ходьбы (средняя разница (MD) 82,1 метра (269 футов), 95% ДИ 71,7-92,5) и максимальное расстояние ходьбы (MD 120,4 метров (395 футов), 95% ДИ 50,8-189,9). Упражнения не улучшали показатель ЛПИ.

Недостаточно изученной является связь способности к физической активности с выживаемостью у пациентов с ХОЗАНК [17]. В мета-анализе меньший показатель максимального расстояния ходьбы был связан с увеличением риска пятилетней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин [170]. Однако в обзоре Cochrane [104] мета-анализ пяти исследований не выявил влияния этого показателя на смертность по сравнению с плацебо или обычным уходом (относительный риск (ОР) 0,92, 95% ДИ 0,39-2,17).

Несмотря на очевидность преимуществ этого подхода, остаются вопросы в отношении подбора оптимального режима для реабилитации [114, 110]. В целом, упражнения должны выполняться как минимум 30-45 минут не менее трех раз в неделю в течение как минимум 12 недель. Во время каждой сессии должен быть достигнут уровень выполнения упражнений, имеющий достаточную интенсивность для проявления симптомов хромоты.

Программы лечебной физкультуры (под контролем врача) обычно состоят из серии сеансов на беговой дорожке продолжительностью от 45 до 60 минут. Они включают периоды разминки (разогрева) и остывания от 5 до 10 минут каждый, начальный сеанс обычно включает в себя 35 минут переменной ходьбы, чередующейся с отдыхом. Затем время увеличивается на пять минут каждый сеанс вплоть до 50 минут переменной ходьбы. В лучшем случае, пациент посещает по меньшей мере три сеанса в неделю с длительностью программы более трех месяцев [110].

Систематический обзор, оценивающий альтернативные способы тренировки (например, езда на велосипеде или упражнения для верхней конечности) или комбинации режимов с лечебной нагрузкой на нижние конечности пациентов с ПХ, не обнаружил существенных различий во влиянии на показатели максимальной дистанции ходьбы или расстояния безболевого ходьбы [149].

Относительная эффективность контролируемых/самостоятельных упражнений у пациентов оценивалась в систематическом обзоре на основе 14 рандомизированных исследований [152]. Ходьба была преимущественной формой тренировки в обеих группах. Лечебная физкультура под наблюдением продемонстрировала больший прогресс в отношении максимальной дистанции на беговой дорожке по сравнению с самостоятельной лечебной физкультурой; однако существенных различий в измеренных параметрах качества жизни не наблюдалось.

1.4. Фармакологическая терапия ХОЗАНК

Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и является прямым артериальным сосудорасширяющим средством [192, 65].

Эффективность цилостазола была продемонстрирована в нескольких мета-анализах [85, 210, 86]. В одном рандомизированном исследовании у 3718 участников с продолжительностью лечения от 6 до 26 недель сравнивали эффект терапии цилостазолом два раза в день с дозами 50 мг, 100 мг и 150 мг по сравнению с плацебо и цилостазолом 100 мг два раза в день по сравнению с пентоксифиллином 400 мг три раза в день. Показатель безболевого расстояния оказался в 2 раза выше в группе цилостазола для 100 мг и 50 мг по сравнению с плацебо [85]. В более позднем систематическом обзоре, в котором сравнивались цилостазол с

нафтидрофурилом и пентоксифиллином, цилостазол оказался несколько менее эффективным, чем нафтидрофурил, но более эффективным, чем пентоксифиллин [210].

Нафтидрофурил представляет собой антагонист 5-гидрокситриптамин-2-рецептора [222, 122, 28]. Более поздние из мета-анализов выявили, что процентное отклонение от исходного уровня для средней дистанции ходьбы увеличилось на 60 процентов по сравнению с плацебо, а безболезненная дистанция ходьбы увеличилась на 49 процентов по сравнению с плацебо [210].

В метаанализе Cochrane 2007, который оценивал пациентов с ХОЗАНК, был сделан вывод о том, что снижение уровня липидов уменьшает прогрессирование заболевания (измеряемое артериографией), помогает облегчить симптомы и улучшает общее время ходьбы и безболевою дистанцию [82].

В пяти исследованиях [83, 88] риск реваскуляризации был также снижен путем антитромбоцитарного лечения по сравнению с плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,43-0,97). В этих исследованиях использовали тиклопидин, пикотамид и индобуфен. Антитромбоцитарная терапия ассоциировалась с более высоким риском побочных эффектов, включая симптомы диспепсии (ОР 2.11, 95% ДИ от 1,23 до 3,61) и побочные эффекты, приводящие к прекращению терапии.

Термин «ангиогенез» в широком смысле означает образование новых сосудов. [9, 19, 20, 32] Цель терапевтического ангиогенеза заключается в том, чтобы стимулировать развитие новых артериальных сосудов для улучшения перфузии ишемической ткани [205, 19, 20, 45, 53, 64, 25].

Систематический обзор выявил 12 исследований, проведенных в период между 2003 и 2011 годами, три из которых содержали данные пациентов с перемежающейся хромотой, девять - пациентов с критической ишемией и одно - пациента с обеими патологиями. Использовались различные ангиогенные факторы, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), эндотелиальный клеточный локус-1 (Del-1) и гипоксия-индуцибельный фактор-1 альфа (HIF -1alpha) [123]. Метаанализ не обнаружил значительного эффекта лечения в целом для критической ишемии или перемежающейся хромоты в отношении сроков ампутации, заживления язвы или смертности от всех причин.

Кроме того, терапия стволовыми клетками из жировой ткани [96, 163, 74] и плаценты исследовалась как метод лечения ХОЗАНК [185, 215].

Лечение может быть выполнено при помощи внутриаартериальной инъекции стволовых клеток, а также внутримышечной или подкожной инъекции. Одно исследование показало, что внутримышечное или внутриаартериальное введение аутологичных стволовых клеток было также эффективно [139]. Пациенты, отвечающие на лечение, характеризовались более высоким

количеством клеток CD34 (+) в концентрате костного мозга (29 против 17×10^6), несмотря на аналогичное количество ядродержащих клеток, более низкий уровень С-реактивного белка (18 против 100 мг / л) и более низкое количество лейкоцитов ($8,3$ против $12,3 \times 10^9$ / л) по сравнению с теми, кто не отвечал на лечение.

Потенциальные преимущества аутологичной имплантации стволовых клеток костного мозга были предположены исследованиями, которые обнаружили улучшения в нескольких показателях ишемии конечностей, таких как ЛПИ, давление пальцев стопы, безболевого время ходьбы и боль после инъекций стволовых клеток костного мозга по сравнению с инъекциями у контрольной группы пациентов, не нуждавшихся в реваскуляризации (хирургической или нехирургической) [180, 178, 138, 33].

Обзор исследований внутримышечной трансплантации моноклеарных клеток Cochrane 2011 года выявил два небольших исследования ($n = 57$). В обновленном обзоре 2014 года не было найдено никаких достоверных данных для включения в обзор [166]. Каждое из включенных исследований обнаружило значительно меньшую долю участников в группе терапии стволовыми клетками, требующих ампутации.

Сообщалось о результатах нескольких последующих небольших исследований [184, 194, 217, 167, 183, 182, 111, 121, 52], а использование стволовых клеток, в основном для лечения критической ишемии, остается активно изучаемой областью, представляющей интерес для многих исследователей. В настоящее время ведется исследование использования клеток с высокой экспрессией альдегиддегидрогеназы для лечения хромоты.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) вызывают вазодилатацию по цГМФ пути. Цилостазол является ингибитором ФДЭ с селективной активностью к изоферменту типа III. Цилостазол доказал свою эффективность в лечении перемежающейся хромоты.

Два других ингибитора ФДЭ также могут быть эффективными для хромоты - NM-702 и K-134 [197, 230].

- NM-702 показан в связи с подтвержденными в исследованиях II и III фаз хорошей переносимостью и эффектом на показатели ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой [131]. Он также обладает потенциально полезным свойством ингибировать тромбоксан A₂ синтетазу.

- K-134. Аналогичным образом, испытания фазы II с использованием K-134 оценивали дозировку, эффективность и безопасность у пациентов с хромотой [94,151]. Максимальное время ходьбы увеличилось за 26-недельный период на 23 % у пациентов, получавших плацебо, 33 и 37% у пациентов, получавших соответственно 50 и 100 мг K-134, и 46 процентов у пациентов, получавших цилостазол.

Простагландины, простациклины и их аналоги улучшают кровообращение путем прямой вазодилатации, антитромбоцитарных и других реологических эффектов и также обладают противовоспалительными эффектами [190, 195, 2].

Обзор Cochrane включал 18 исследований [190]. Четыре исследования, в которых оценивали эффективность PGE1 по сравнению с плацебо, показали значительное увеличение дистанции ходьбы при использовании PGE1, эффект сохранялся даже после прекращения терапии.

В отдельном обзоре Cochrane [191] в шести исследованиях сравнивались различные препараты аналогов простациклина с плацебо.

• В исследовании, при использовании трех различных доз илопроста, безболевого и среднее расстояние ходьбы увеличивалось пропорционально дозе; однако илопрост ассоциировался с головной болью, болью, тошнотой и диареей, что приводило к более частой необходимости отмены лечения.

В двух исследованиях использовался тавростен; однако результаты не позволяют делать какие-либо выводы.

Ранолазин - препарат, одобренный для использования в Соединенных Штатах для лечения хронической стенокардии.

Экспериментальное исследование, которое включало 45 пациентов с перемежающейся хромотой, показало, что препарат хорошо переносится и значительно улучшает безболевое время ходьбы [154].

Бозентан является антагонистом вызывающих вазодилатацию рецепторов эндотелина-1 (эндотелин является мощным вазоконстриктором). Бозентан более известен как препарат лечения легочной гипертензии [126, 160, 31].

В исследовании 629 латиноамериканским испытуемым с перемежающейся хромотой случайным образом были назначены бозентан и плацебо в течение 12 недель. В группе бозентана наблюдалось выраженное увеличение дистанции ходьбы относительно исходного уровня (511 против 228 м) и изменение показателя ЛПИ (0,09 против -0,07) [102].

Исследования, оценивающие эффективность пентоксифиллина, дали противоречивые результаты [161, 196], что привело к различиям в рекомендациях по его использованию в различных руководствах [149, 126, 160]. В более позднем систематическом обзоре процентное увеличение общей дистанции ходьбы для пентоксифиллина по сравнению с плацебо варьировалось от 1,2 до 156 процентов, а для безболевого расстояния ходьбы разница составляла от 34 до 74 процентов [196].

В рекомендациях Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) сделан вывод о том, что для пропионил-L-карнитина в

лечении перемежающейся хромоты не установлено положительного эффекта [127]. Механизм действия пропионил-L-карнитина у пациентов с хромотой, как полагают, связан с усилением энергетического обмена в ишемизированной мышце [93, 95]. Исследование 245 пациентов с хромотой показало, что активная терапия приводит к умеренному увеличению максимальной дистанции ходьбы (73 против 46% с плацебо) и времени появления боли при ходьбе на беговой дорожке [93].

1.5. Применение компрессионной терапии у пациентов с ХОЗАНК

Для лечения перемежающейся хромоты была использована переменная механическая (непневматическая) компрессия голени [67]. В исследовании, где 14-ти пациентам с перемежающейся хромотой была назначена переменная компрессия, а 16-ти, в качестве контроля, медикаментозная терапия, было обнаружено значительное увеличение безболевого расстояния (66%), максимальной дистанции (42%) и постнагрузочного ЛПИ (42%) в течение одного месяца [101]. Эффекты лечения сохранялись или повышались после прекращения терапии через три месяца; постнагрузочный ЛПИ существенно не уменьшался.

1.6. Хирургические методы лечения ХОЗАНК

В исследовании BASIL 450 пациентам с тяжелой ишемией конечностей (боль в пояснице, изъязвление и / или гангрена) вследствие инфекционных заболеваний случайным образом назначалось первичное вмешательство: шунтирование или ангиопластика [92].

Основываясь на этих результатах, обновленные руководства ACC / АНА для лечения заболеваний периферических артерий рекомендуют следующее [193]:

- Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни два года или менее, или при отсутствии подходящего венозного аутооттрансплантата, баллонная ангиопластика является предпочтительной как первичное вмешательство в целях улучшения дистального кровотока.

- Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более двух лет и при наличии венозного аутооттрансплантата, целесообразно выполнять шунтирующую операцию в качестве первичного вмешательства в целях улучшения дистального кровотока.

Исследование BASIL выявило меньшую частоту осложнений при чрескожной транслюминальной ангиопластике по сравнению с хирургическим подходом [92, 50]. Однако долгосрочные результаты, по-видимому, говорят в пользу шунтирования. Поэтому в рекомендациях Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца рекомендуют первично проводить чрескожную транслюминальную ангиопластику (ЧТА) пациентам с выраженными сопутствующими заболеваниями, с вероятной продолжительностью жизни менее двух лет [193]. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более двух лет и имеющих подходящий венозный аутооттрансплантат, преимущества шунтирующей операции могут перевешивать высокий уровень послеоперационных осложнений.

Субинтимальная реканализация, также называемая чрескожной экстралюминальной субинтимальной ангиопластикой, является методом лечения хронических окклюзий [165, 15, 34, 35]. В крупном обзоре отражены следующие показатели: хирургическое шунтирование с венозным трансплантатом обеспечивает 2-летнюю проходимость 81%, по сравнению с 67% при использовании политетрафторэтиленового (ПТФЭ) трансплантата и, в лучшем случае, 67% при субинтимальной ангиопластике. Также важно признать, что риск субинтимальной реканализации не выше, чем риск ЧТА, а их показатели успешности сопоставимы [98].

В целом, эндоваскулярная терапия является методом выбора для поражения типа TASC A, а эндоваскулярное вмешательство предпочтительнее хирургического лечения при повреждениях типа B [176, 44]. Пациенты с поражениями типа C, для которых риск оперативного вмешательства достаточно высок, также могут воспользоваться чрескожным вмешательством. Сопутствующие данные пациента, предпочтения пациента после информирования и долгосрочные показатели эффективности должны учитываться при составлении рекомендаций по лечению для случаев типа B и типа C.

Чрескожное вмешательство эффективно для вызова ремиссии ХОЗАНК. Показания к вмешательству (хирургическому или чрескожному) у пациентов с перемежающейся хромотой обсуждаются, но в целом, чрескожное вмешательство может быть предложено отдельным пациентам, чья хромота ограничивает способность к работе или выполнению других важных для них видов деятельности, а также пациентам, которые не отвечают на ЛФК и фармакологическую терапию.

Основная проблема этого подхода заключается в том, что у некоторых пациентов осложнения могут ухудшать состояние и усугублять симптоматику. Рестеноз стента, перелом стента, тромбоз сосудов, инфекция и эмболизация являются осложнениями вмешательств, связанных с риском развития ишемии конечности [218].

Чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) при критической ишемии конечности в общей серии операции обеспечила 5-летнее сохранение конечности в 75,3% случаев, выживаемость в 47,5%, выживаемость без ампутации в 37,7% и отсутствие необходимости последующей реваскуляризации в 77,3% случаев [207]. Пятилетние показатели первичной проходимости при ЧТА составляют приблизительно 75% [176, 208]. Средние показатели первичной и вторичной проходимости при ЧТА составляют > 95%. [208].

Внутрисосудистые стенты могут использоваться как основной метод или в качестве вспомогательного средства для достижения оптимального результата при ангиопластике [46]. Основываясь на данных крупного обзора, первичное стентирование с использованием саморасширяющихся металлических стентов связано со значительным улучшением проходимости через 6, 12 и 24 месяца у пациентов с поражением поверхностной бедренной

артерии. Однако, эффект первичного стентирования на клиническое течение, частоту повторных вмешательств, осложнений послеоперационного периода и послеоперационных осложнений, смертности и ампутации у пациентов с поражением поверхностной бедренной артерии не наблюдается [209]. Анализ показал статистически значимое снижение риска в пользу размещения стента при ампутации нижних конечностей по сравнению с шунтированием. Однако реваскуляризация стентом и шунтирующая хирургия при ХОЗАНК имели сравнимый риск ампутации нижних конечностей. В исследовании использовалось комбинированное с лекарством устройство - биорезорбируемый стент, элюирующий лекарство (эверолимус) - для лечения поражений подвздошной или бедренной артерии [146]. При одно- и двухлетнем контроле показатели бинарного рестеноза ($> 50\%$) составили соответственно 12,1 и 16,1%, а отсутствие необходимости реваскуляризации поражения в дальнейшем составило 91,2 и 88,2% соответственно. В течение следующих двух лет не наблюдалось летальных исходов или необходимости проведения ампутации, связанных с вмешательством. Хотя эти результаты обнадеживают, необходимы прямые сравнения с баллонной техникой с элюированием лекарственных средств и металлическими стентами, покрытыми лекарственным средством, с покрытием из полимера [56].

В дополнение к своим преимуществам при локальном подвздошном стенозе, ЧТА, совместно или без стентирования, может также давать долгосрочный эффект, подобный оперативному вмешательству у пациентов с осложненным или протяженным поражением и двусторонней окклюзией подвздошной артерии [89]. Некоторые авторы выступают за первичное стентирование в данных условиях [119]. Чтобы оценить влияние тяжести поражения на результаты ЧТА и стентирования, многоцентровое исследование в Европе (исследование BRAVISSIMO) проспективно изучало 325 пациентов, подвергающихся чрескожному вмешательству при поражениях TASC A, B, C или D [89]. Первичной конечной точкой была первичная проходимость сосуда через 12 месяцев, определяемая как целевое поражение без гемодинамически значимого стеноза на дуплексном УЗИ ($>50\%$, систолическое соотношение скоростей $\geq 2,0$) и без реваскуляризации очага поражения в течение 12 месяцев. Общий коэффициент первичной проходимости сосудов составил 93,1 процента. Однолетние первичные показатели проходимости составили 94 процента при поражениях TASC A, 96,5 процента при поражениях TASC B, 91,3 процента при поражениях TASC C и 90,2 процента при поражениях TASC D. Существенных различий между группами TASC не было.

ЧТА и стентирование также используются для лечения стеноза в области бифуркации аорты [46]. Во избежание смещения через бифуркацию аорты во время баллонной ангиопластики или эмболизации через контралатеральную подвздошную артерию, используется метод «целующихся баллонов», расположенных на обеих ветвях бифуркации

аорты и одновременно раздутых. В одном исследовании из 21 пациента 6 развили симптоматический рестеноз или окклюзию после проведенного вмешательства, у 3 имела место небольшая ампутация. Первичная проходимость составила 89,6% через 1 год, 74,7% через 3 года и 64,0% через 5 лет. Вторичная проходимость составила 94,1% на 1 год, 88,2% через 3 года и 68,6% через 5 лет. Не выявлено никаких факторов риска рестеноза или окклюзии [168]. В исследовании оценки результатов стентирования у 80 пациентов со стенозом бифуркации аорты показатели первичной проходимости после вмешательства в течение пяти лет составляли соответственно 64,5 и 81,8% [72].

Комбинация ангиопластики и стентирования используется в зависимости от морфологии и локализации [48].

- Стенозы подвздошной артерии сначала подвергаются ангиопластике. При удовлетворительном результате на этом ограничиваются. Однако, если существует ограничивающая поток диссекция или стойкий стеноз, связанный с градиентом давления, рекомендуется использовать стенты для улучшения долгосрочной проходимости сосуда. Выбор стента во многом зависит от личного предпочтения, основанного на личном опыте и доступности на местах, с учетом широкого спектра материалов стентов, геометрии конструкций, систем доставки и покрытий. Шарнирно расширяемые металлические стенты без покрытия (например, Palmaz) или с покрытием (например, iCast) обычно используются для лечения поражений у истока общих подвздошных артерий. Саморасширяющиеся металлические стенты без покрытия (например, нитинол) или покрытые стенты (например, Viabahn) обычно предпочтительны для более длинных сегментов и для поражений, связанных с наружными подвздошными артериями [141].

- При устойчивых поражениях следует использовать баллонные стенты, особенно в случае наружных подвздошных артерий. Покрытые стенты следует использовать при значительно кальцифицированных поражениях [172].

Бедренно-подколенный сегмент и, в частности, подколенная артерия, могут вызывать сложности при лечении с помощью эндоваскулярного подхода из-за выраженной подвижности этого сегмента при движениях конечности [118, 198, 68]. Как и в случае с любой локализацией, варианты реваскуляризации бедренно-подколенной окклюзии включают только ангиопластику, ангиопластику с дополнительным стентированием или первичное стентирование. Первичное стентирование может быть эффективным при ведении случаев с выраженной кальцификацией или большой протяженностью [73]. Первичную проходимость улучшают с использованием саморасширяющихся стентов в локализации поверхностной бедренной артерии, но риск рестеноза не устраняется.

Несколько метаанализов рандомизированных исследований были нацелены определить предпочтительный подход, однако явного преимущества первичного стентирования не было продемонстрировано [73, 135]. В метаанализе, который включал только испытания с использованием современных гибких нитиноловых стентов (четыре исследования, 627 пациентов, 665 повреждений) и 13 исследований с использованием старых стентов, эффект был значительно выше в группе стентирования по сравнению с баллонной ангиопластикой (95,8 против 64,2 процентов) [73].

В одном ретроспективном исследовании были оценены результаты у 481 пациента с перемежающейся хромотой или критической ишемией конечности, лечившихся от 688 окклюзий (193 верхней бедренной артерии [SFA], 67 подколенных, 217 большеберцовых и 211 многоуровневых) при использовании ангиопластики, ангиопластики со стентированием или атерэктомии [113]. Не было существенных различий в показателях первичной или вторичной проходимости между различными видами лечения в течение двух лет.

Хотя ЧТА бедренно-подколенного сегмента связана с риском рестеноза, явных преимуществ первичного стентирования не было выявлено в метаанализе рандомизированных исследований [73,132]. В целом, при более протяженных поражениях, вероятно, эффективнее стентирование, но следует ли использовать саморасширяющийся металлический стент с покрытием или без него? Конструкция саморасширяющихся металлических стентов без покрытия также продолжает совершенствоваться [149]. Также была опробована локальная доставка препаратов, направленных на предотвращение стеноза с использованием стентов с лекарственным покрытием [99], а также использование биоразлагаемых стентов [228].

● В небольшом исследовании 73 пациентам случайным образом были назначены стентирование или ангиопластика без стентирования [105]. Средняя протяженность сегментов была несколько выше в группе стентирования (98 против 71). Показатели рестеноза, измеренные методом дуплексного УЗИ, составляли 2,9, 18,2 и 34,4 процента на 2, 6 и 12 месяцев соответственно в группе стентирования, что было значительно лучше, чем показатели рестеноза в группах ангиопластики - 18,9, 50,0 и 61,1 процента. Клинически, пациенты в группе стентирования показывали значительно более высокий показатель проходимости по сравнению с группой ЧТА через 6 и 12 месяцев.

● Исследование RESILIENT (рандомизированное исследование, в котором сравнивали саморасширяющийся LifeStent Эдвардса и ангиопластику при поражениях поверхностной бедренной артерии или проксимальной подколенной артерии), обнаружило лучшую первичную проходимость в течение первого года у тех, кому было проведено стентирование, по сравнению с теми, кому оно не проводилось. (81,3 против 36,7%) [144].

- Многоцентровое европейское исследование эндоваскулярного лечения атеросклеротических поражений подколенной артерии (баллонной ангиопластики в сравнении с первичным стентированием (ETAP)), 246 пациентам случайным образом были назначены баллонная ЧТА или стентирование нитиноловым стентом при атеросклеротических поражениях подколенной артерии [187, 188]. При анализе приоритетности лечения не было выявлено существенных различий в первичной проходимости между группами (нитиноловый стент: 67%, ангиопластика: 66%) в течение одного года.

Большинство исследований поражений бедренной локализации были сосредоточены на повреждениях небольшой и промежуточной протяженности. В двух исследованиях оценивали использование стентирования для более протяженных бедренно-подколенных повреждений.

- Исследование STELLA (STEnting Long de L'Artère fémorale superficielle) оценило первичное стентирование у 58 пациентов с поражением TASC C (62,9%) или TASC D (37,1%) [100]. Средняя длина обработанного сегмента составляла 220 мм, а среднее число стентов составляло 2,2. Общий уровень первичной и вторичной проходимости составил 66 процентов и 81 процент. Однолетние показатели первичной проходимости составили 77% для TASC C и 46% для TASC D-повреждений. Частота разрушения или отсоединения стента составляла 17,7%.

- В исследованиях DURABILITY (StuDu для оценки эндоваскулярного лечения при поражениях поверхностной бедренной артерии и проксимальной подколенной артерии), данные пациентов с поражениями >4 см и <18 см (303 сосуда, 287 пациентов) были обработаны с целью оценки эффективности использования саморасширяющегося нитинолового стента (EverFlex) [159, 90]. Средняя протяженность поражения составляла 89 мм, а 95% пациентов получали один стент. Через год первичная проходимость стента составила 68 процентов. Средний показатель ЛПИ увеличился на 0,25 по сравнению с исходным уровнем.

В небольшом обзоре оценивались результаты трансплантации стента с гепарином (Viabahn), установленного у 33 пациентов, для коррекции результатов неуспешной баллонной ангиопластики в бедренно-подколенном сегменте (36 процентов с перемежающейся хромотой, 64 процента с критической ишемией конечности) [147]. Средняя первичная проходимость составляла 5 месяцев, а средняя вторичная проходимость составляла 8,6 месяца. Впоследствии четыре пациента прошли операцию шунтирования и пять пациентов подверглись ампутации. Многофакторный анализ выявил TASC повреждения типа D как важный фактор риска ранней окклюзии. Позднее, в многоцентровом исследовании 83 пациентам с поверхностными поражениями бедренной артерии случайным образом назначались стандартная ангиопластика и стент-трансплантат (Viabahn) [130]. Первичная проходимость через 12 месяцев была значительно лучше в группе стентирования (74,8 против 28%).

Как и в случае поражений в бедренно-подколенном сегменте, элюирующие баллоны и стенты могут повысить проходимость в случае инфекционно-подкожных поражений. В систематическом обзоре были отмечены четыре клинических исследования и два исследования-наблюдения, в которых участвовали 544 пациента, которым проводилось стентирование стентами с лекарственным покрытием или металлическими стентами без покрытия по поводу подколенного окклюзионного поражения [80]. Первичная проходимость, отсутствие необходимости реваскуляризации и клиническое улучшение в течение одного года были значительно выше в группе стентов с лекарственным покрытием по сравнению с пациентами, которым был установлен металлический стент без покрытия; однако никаких существенных различий в показателях сохранения конечностей и общей выживаемости не наблюдалось в течение одного года между группами.

Эндоваскулярная атерэктомия с дистальной защитой должна рассматриваться как вариант лечения осложненного кальцифицированного поражения в нижних конечностях. [91, 5, 24]. Устройство Silverhawk было оценено в исследовании 131 бедренно-подколенных поражений. Уровень первичной проходимости через 12 месяцев составлял 84% при поражениях de novo и 54% при рестенозах или стентировании. Направленная эндартериоэктомия также использовалась для лечения стеноза стента [220, 60].

Исследование с участием 40 пациентов оценивало использование эндартериоэктомии эксимерным лазером в случае пациентов, у которых попытки применения обычной реканализации ЧТА не увенчались успехом [229]. Средняя длина окклюзии составляла 17,5 см. Первоначальный показатель успеха составлял 90 процентов, а первичные, первичные ассистированные и вторичные ассистированные показатели проходимости составили соответственно 59, 68 и 83 процента в течение одного года.

В рандомизированном исследовании эксимерной лазерной эндартериоэктомии (ELA) при бедренно-подколенном рестенозе стента в результате высокой эффективности, продемонстрированной в проспективном анализе, заболевание было досрочно остановлено у 250 пациентов. ELA + ЧТА продемонстрировали превосходный успех (93,5% против 82,7% у ЧТА) при значительно меньшем количестве процедурных осложнений. При ELA + ЧТА, по сравнению с обычной ЧТА, 6-месячное отсутствие поражений целевой зоны составляло 73,5% против 51,8%, а 30-дневное проявление неблагоприятных осложнений составило 5,8% против 20,5% соответственно. ELA + ЧТА ассоциировалось с 52% -ным снижением поражения целевой зоны [106].

Криопластика – это альтернативный метод ангиопластики, который, теоретически, снижает частоту отслоения, рассечения и гиперплазии интимы, в основе которого лежит воздействие очень низких температур непосредственно на сосуд с помощью

криобаллона. Криобаллон может использоваться первично для ангиопластики или в сочетании со стентированием. Имеющихся исследований, сравнивающих ангиопластику с криопластикой у пациентов с перемежающейся хромотой, немного и они, обычно, недостаточного качества [84, 201]. Они не демонстрируют существенных различий в результатах (проходимость, потребность в повторном вмешательстве, сохранении конечностей, осложнениях, смерти) [162].

1.7. Шунтирующие реваскуляризирующие вмешательства.

Аорто-подвздошное окклюзионное поражение также называется поражением путей притока [13]. Среди пациентов с нарушениями путей притока или оттока (окклюзионная болезнь НК), Американский колледж кардиологии (ACC) / Американская ассоциация сердца (АНА) рекомендуют вначале выявить притоки и при хирургическом, и при чрескожном вмешательстве [127, 193]. После этого оправдана реваскуляризация путей оттока, если есть ишемические язвы или гангренозные поражения, а показатель ЛПИ (ABI) составляет менее 0,8 [6, 30].

Аорто-бедренное шунтирование трансплантатом стало предпочтительным методом лечения окклюзионной болезни аорто-подвздошного сегмента у пациентов с низким риском [18, 4].

Показатель 30-дневной смертности при АБШ составил 0,8%, инфаркта миокарда - 1,7%, острых цереброваскулярных нарушений - 0,0% и почечной недостаточности, требующей гемодиализа, - 3,4%. АБШ ассоциировалось с увеличением частоты хирургических осложнений, включая необходимость экстренной хирургии в 6,8% случаев, инфекции / сепсиса 16,1%, переливания 16,1%, и утечка лимфы (8,5% и 0,6%, $p = 0,001$) [97]. В исследовании эффективности подхода АБШ пациенты были разделены на две когорты: прошедшие операцию с 1985 по 1999 – историческая когорта (ИК) и с 2000 по 2015 – современная когорта (СК). Тридцатидневная смертность составляла менее 1% в обеих когортах, но 10-летняя выживаемость была выше в группе СК (67,7% против 52,6%, $p = 0,02$). Пятилетняя первичная, первичная ассистированная и вторичная ассистированная проходимость были выше в группе ИК (93,3% против 82,2%, $P = 0,005$, 93,8% против 85,7%, $p = 0,02$, 97,5% против 90,4%, $p = 0,02$, соответственно [204].

В исследовании 14 пациентов с аутогенной реконструкцией при инфицированном аортальном протезе или первичном инфицировании аорты, 30-дневная смертность составила 28%. Два пациента умерли от абдоминального сепсиса, один – от цереброваскулярных осложнений и еще один – от гиповолемического шока. Один пациент умер дома через два года после операции по неизвестной причине. Четверем пациентам потребовалась повторная операция. Аутологическая венозная реконструкция аорты дает преимущества перед другими

терапевтическими подходами и заслуживает места в лечении первичного инфицирования аорты или инфицированного аортального протезного трансплантата [157, 55, 69].

Есть обстоятельства, при которых стандартное аортобифemorальное шунтирование не является подходящим вариантом, как правило, из-за высокого операционного риска или наличия инфекции в операционном поле, исключающих использование протеза в этом месте.

Аксиллобифemorальное шунтирование предлагает разумную альтернативу пациентам с высоким риском [56, 3].

С этой процедурой была достигнута кумулятивная проходимость трансплантата приблизительно в 70 процентов за пять лет [155]. Эти результаты хуже, чем при аортофemorальном шунтировании. Таким образом, аксилло-фemorальное шунтирование обычно предназначено для пациентов с высоким риском, страдающих хронической ишемией конечностей; обычно не выполняется при ПХ.

Бедренно-бедренное шунтирование эффективно у пациентов с односторонним окклюзионным заболеванием подвздошной локализации, у которых аорта и контрлатеральная подвздошная артерия не поражены [21, 58]. Бедренно-бедренное шунтирование может проводиться под местной анестезией, что является важным преимуществом для пациентов с высоким риском. В исследовании 110 пациентов с ПХ и 23 с критической ишемией конечностей, 3 пациента умерли из-за инфаркта миокарда, внутричерепного кровоизлияния и острой респираторной недостаточности в течение 30 дней после операции, а годовые показатели первичной и вторичной проходимости составили 89% и 97%, 5-летние показатели первичной и вторичной проходимости составили 70% и 85%, а 10-летние первичные и вторичные показатели проходимости были 31% и 67%. 5-летние и 10-летние показатели сохранения конечностей составили 97% и 95% соответственно [181].

Подмышечно-подколенная техника обычно используется в качестве последней возможности предотвращения ампутации [58]. Обычно выполняется, когда другие варианты недоступны из-за паховой инфекции при/без инфицирования трансплантата, обширного оперативного рубцевания или широкого вовлечения подвздошной и бедренной систем.

Профундопластика состоит из эндартерэктомии из ОБА и проксимальной части глубокой бедренной артерии. Наиболее эффективна в сочетании с аортобифemorальным или аксилло-фemorальным шунтированием. Иногда, профундопластика выполняется как изолированная процедура, когда нет возможности дистального шунтирования, что обычно происходит в результате несостоятельности трансплантата, установленного с целью сохранения конечности, даже при вовлечении в кровоток конечности меньше максимально допустимого уровня.

Фемороподколенное шунтирование показано при наблюдаемой на ангиограмме окклюзии поверхностной бедренной артерии или проксимальной подколенной артерии, наличии непрерывного сообщения доступной подколенной артерии с любой из трех ее конечных ветвей. Фемороподколенные шунтирующие трансплантаты классифицируются как над- и подколенные, что определяется расположением дистального трансплантата по отношению к анастомозу артерии.

Девятнадцать рандомизированных исследований, где в общей сложности приняли участие 3123 пациента (2547 надколенное, 576 подколенное шунтирование) [79]. В общей сложности было проведено сравнение девяти типов трансплантата (аутологичная вена, политетрафторэтилен (ПТФЭ) с - и без венозной манжеты, пупочная вена человека (HUV), полиуретан (PUR), дакрон и дакрон, покрытый гепарином (HBD), FUSION BIOLINE и Dacron с внешней поддержкой). В случае надколенного шунтирования аутооттрансплантаты вен имеют лучшую первичную проходимость по сравнению с протезными трансплантатами в течение 60 месяцев (ОШ 0.47, 95% доверительный интервал (CI) 0.28 - 0.80; 3 исследования, 269 конечностей; $P = 0.005$). Явной разницы между Дакроном и трансплантатом ПТФЭ в первичной проходимости через 60 месяцев не наблюдалось (ОШ 1.67, 95% CI 0.96 - 2.90; 2 исследования, 247 конечностей). Обнаружены данные о том, что трансплантаты Dacron улучшают вторичную проходимость в сравнении с ПТФЭ в течении 24 месяцев (ОШ 1,54, 95% ДИ от 1,04 до 2,28, 2 исследования, 528 конечностей, $P = 0,03$) Протезные трансплантаты с наружной поддержкой имели более низкую первичную проходимость через 24 месяца по сравнению с неподдерживаемыми протезными трансплантатами (ОШ 2.08, 95% CI 1.29 до 3,35; 2 исследования, 270 конечности, $P = 0,003$). Трансплантат пупочной вены показал преимущества первичной проходимости по сравнению с ПТФЭ на срок 24 месяца (ОШ 4.80, 95% ДИ от 1,76 до 13,06, 82 конечности, $P = 0,002$). Это преимущество все также наблюдалось и через 60 месяцев (ОШ 3,75, 95% ДИ от 1,46 до 9,62, 69 конечности, $P = 0,006$), однако это было оценено только в одном исследовании. Результаты были схожими для вторичной проходимости через 24 месяца (ОШ 4.01, 95% ДИ от 1,44 до 11,17, 93 конечности) и через 60 месяцев (ОШ 3,87, 95% ДИ от 1,65 до 9,05, 93 конечности). Обнаружено, что HBD имеет преимущества перед ПТФЭ в первичной проходимости через 60 месяцев при надколенном шунтировании, но эти выводы были основаны на одном исследовании (ОШ 0,38, 95% ДИ от 0,20 до 0,72, 146 конечностей). Не было никакой разницы в первичной проходимости между дакроном, покрытым гепарином, и трансплантатом пупочной вены при шунтировании в большинстве исследований. Обнаружено только одно небольшое исследование, изучающее эффективность полиуретана, и оно показало очень низкие показатели первичной и вторичной проходимости, которые уступали эффективности Дакрона. При подколенном шунтировании не наблюдалось явного

преимущества определенного типа трансплантата с точки зрения первичной проходимости, хотя одно из исследований показало лучшие показатели вторичной проходимости трансплантата пупочной вены по отношению к ПТФЭ во все моменты времени в течении 24 месяцев (ОШ 3,40, 95% ДИ от 1,45 до 7,97, 88 конечности, $P = 0,005$) [79].

Дистальное шунтирование подколенных сосудов выполняется только в ситуациях ишемии нижних конечностей, при которых выполнение бедренно-подколенного шунтирования не представляется возможным или обеспечивает приток крови в сосуды оттока [59, 8, 39].

1.8. Результаты хирургического вмешательства

В руководящих принципах Американского колледжа кардиологии 2011 (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) отмечены следующие ожидаемые показатели проходимости при различными шунтирующих операциях (аорто-подвздошная локализация) [127,78]:

- Аортобифemorальное, аортоподвздошное или аортофemorальное шунтирование - от 85 до 90 процентов через пять лет

- Бедренно-бедренное шунтирование - 70 процентов через пять лет

- Аксилло-фemorальное шунтирование - от 50 до 80 процентов в три года

- Аксилло-фemorально-бедренное шунтирование - 65 процентов через пять лет

Частота проходимости была, как правило, ниже при поражении путей оттока:

- Фемоподколенный венозный трансплантат при над- или подколенном шунтировании - 65 процентов через пять лет

- Синтетический фемороподколенный трансплантат - 50% (надколенное шунтирование) и 33% (подколенное шунтирование) через пять лет

- Феморотибиальный венозный трансплантат - от 75 до 80 процентов через пять лет

- Феморотибиальный синтетический трансплантат - 25 процентов через три года (не используются при ПХ)

В Российских рекомендация приводятся следующие данные результатов аорто-бедренных шунтирований: средняя проходимость через 5 лет составляет 58,8% (85-89%) и средняя проходимость через 10 лет - 79,4% (78-83%). [40, 47] При тщательном отборе больных и оптимальном выполнении результаты аорто-подвздошной эндартерэктомии аналогичны результатам аорто-бедренного шунтирования; проходимость после этих операций через 10 лет составила от 48 до 77%. Результаты ангиопластики унилатеральной подвздошной артерии в сочетании с бедренно-бедренным шунтированием несколько хуже: первичная проходимость через 1 год составляет 78-92% и через 7 лет - 66% [40, 26, 1, 23].

В более позднем исследовании, в котором использовались данные Medicare Соединенных Штатов из 10 784 пациентов с длительным обслуживанием, которые подверглись

реваскуляризации нижних конечностей (открытые или эндоваскулярные), исследователи стремились определить динамику функционального статуса, изменения амбулаторного статуса и выживаемость после реваскуляризации нижних конечностей у жителей дома престарелых [177]. Среди 1672 человек, находившихся в амбулаторных условиях до операции, 63 процента не были амбулаторными или умерли в первый год. Среди 7188, находившихся в амбулаторных условиях, 63 процента не были амбулаторными или умерли. Не было существенных различий в комбинированном исходе внеамбулаторного статуса или смерти при сравнении открытой и эндоваскулярной реваскуляризации.

У пациентов с перемежающейся хромотой значительно выше риск сердечно-сосудистых заболеваний. Нефатальный инфаркт миокарда или инсульт развиваются в 20% случаев, смерть от которых в течение 5 лет наступает у 15-30% пациентов. Связь между сердечно-сосудистым заболеванием и ХОЗАНК была отмечена в нескольких исследованиях [231], что подтверждает важность ХОЗАНК как маркера сосуществующей ишемической болезни сердца.

Для пациентов с перемежающейся хромотой приводится следующая оценка исходов патологии нижних конечностей в течении 5 лет [109]: стабильная перемежающаяся хромота в 70-80% случаев, ухудшение симптомов перемежающейся хромоты в 10-20% случаев и критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) в 1-2% случаев.

В свою очередь, у пациентов с наступившей критической ишемией нижних конечностей, со временем улучшается исход заболевания [211, 36], что, возможно, связано с улучшением качества медицинской помощи и применением эндоваскулярного вмешательства [120, 37]. Даже среди пациентов без возможности реваскуляризации, выживаемость без ампутации улучшалась [87]. В итоге, среди всех пациентов с КИНК, через год 45% пациентов будут живы, с обеими конечностями, 30% будут подвергнуты ампутации, а 25% погибнут. Пятилетняя выживаемость пациентов с КИНК составляет лишь 40%.

При отсутствии хирургического лечения через один год примерно 55 процентов будут живы без ампутации (ДИ 95% от 40% до 69%); 20% пациентов погибнут (ДИ 95% от 12% до 32%), а 34% подвергнутся значительной ампутации (ДИ 95% от 25% до 45%) [87, 42].

Эти усредненные данные, которые могут не соответствовать прогнозу для конкретного пациента в РФ [63]. Атеросклероз обычно имеет более агрессивное течение у пациентов с диабетом и ХОЗАНК, которые имеют показатели ампутации в пять-десять раз выше по сравнению с недиабетическими пациентами с ХОЗАНК [22, 11]. Сенсорная невропатия, повышенная восприимчивость к инфекции и продолжение употребление табака также способствуют увеличению частоты ампутации и уменьшению общей выживаемости [179, 12].

В руководящих принципах было предложено следующее распределение результатов в течение одного года у таких пациентов [127, 193]:

- Выживаемость с двумя конечностями - 50%
- Ампутация - 25%
- Сердечно-сосудистая смертность - 25%

Руководящие принципы Американской коллегии кардиологии (АКК) / Американской ассоциации сердца (АНА) определили следующие факторы риска ампутации у пациентов с хронической ишемией, угрожающей конечностям [127]:

- Значительный некроз опорных частей стопы у амбулаторных больных
- Непоправимая сгибательная контрактура
- Парез конечностей
- Ишемическая боль в пояснице
- Сепсис
- Ограниченная продолжительность жизни из-за сопутствующих заболеваний

1.9. Экономический анализ

Ампутация нижних конечностей, помимо медицинской и социальной проблем, связана и с экономическими аспектами лечения больных. Стоимость операции успешного артериального шунтирования на нижних конечностях в 3 раза дешевле первичной ампутации, произведенной без предшествующей артериальной реконструкции. Затраты на консервативную терапию больных по своим размерам вполне сопоставимы с затратами на лечение, включающими реконструктивную операцию. Однако их результаты существенно различаются, и не в пользу консервативного метода лечения. Исходя из этого, выполнение реконструктивных артериальных операций при ишемиях нижних конечностей на сегодняшний день является предпочтительным, по сравнению с ампутациями, и с экономической точки зрения [16].

В рамках многоцентрового ретроспективного исследования затрат на лечение пациентов с ХОЗАНК было выполнено 1017 эндоваскулярных процедур, 86 открытых операций и 35 ампутаций в период между 2013 и 2016 годами. В группе с ампутацией наблюдалась более высокая доля осложнений (68,6% против 13,3% против 27,9%, $p < 0,001$) и возникновения критической ишемии нижних конечностей (88,6% против 35,9% против 37,2%, $p < 0,001$), по сравнению с эндоваскулярной терапией и открытыми хирургическими вмешательствами. В группе с эндоваскулярной реваскуляризацией был короче срок пребывания в больнице и, в частности, в отделении интенсивной терапии, по сравнению с группами пациентов, где применялась открытая хирургия и ампутация (продолжительность пребывания в больнице: 3,4 против 10,0 против 20,2 дня, $p < 0,01$; отделение интенсивной терапии: 2,4 против 22,6 против 54,6 часов, $p < 0,01$). В то время, как средняя стоимость протезов и устройств была выше в эндоваскулярной группе 2770 долларов против 1658 долларов (открытая хирургия) и 1219 долларов (ампутация), $p < 0,01$], существенные различия наблюдались в затратах, связанных с

более длительным временем пребывания в операционном зале и в отделении интенсивной терапии, что привело к значительно более высоким затратам в группах с применением открытой хирургии и ампутаций [214].

В отечественном анализе литературы проблемы ампутации нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом аорто-берцового сегмента, средний койко-день больного, перенесшего ампутацию нижней конечности, также оказался больше среднего койко-дня больного, перенесшего реконструктивную операцию: $27,85 \pm 5,17$ койко-дней, против $18,09 \pm 2,12$ койко-дней. Стоимость лечения одного больного, по тарифам Фонда Обязательного Медицинского страхования, с ампутациями и реконструктивными операциями в 2008 году составляла, соответственно, $11969,54 \pm 2222,72$ и $7477,68 \pm 1876,32$ рублей. Ампутация нижней конечности оказалось «дороже» артериальной реконструкции бедренно-берцового сегмента на 4491,86 российских рублей в расчете на 1 больного [29].

В обзоре 2018 года общая стоимость затрат на ампутацию составила 406 912,50 руб, на основании данных Генерального тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Санкт-Петербурга на 2017 г:

- Выполнение хирургической операции: 18 923,1 руб.
- Анестезиологическое пособие: 7 107,70 руб.
- Аутодермопластика раны: 13 239,70 руб.
- Пребывания пациента в стационаре с поражением артерий нижних конечностей с обширными трофическими нарушениями: 237 642 руб.
- Стоимость протезирования 130 000 руб.

Кроме того, учитывался тот факт, что пациенты с ХИНК с высокой вероятностью осложнений будут часто госпитализироваться (два раза в год) для проведения консервативного лечения. Стоимость госпитализации принималась равной стоимости пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (поражение артерий нижних конечностей с поверхностными трофическими нарушениями), составляя 71 402,8 руб. [51].

Таким образом, очевидно, что ампутировать нижнюю конечность оказывается намного дороже, чем ее сохранять, выполняя реконструктивные артериальные операции. Единственная возможность отсрочить ампутацию заключается в применении консервативных методов лечения, в рамках стационар-замещающих технологий.

1.10. Резюме

● В результате повсеместного увеличения среднего возраста населения, вопрос ХОЗАНК как клинической проблемы встает все более остро. Факторы риска ХОЗАНК соответствуют общим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, гипертония, гиперлипидемия, диабет и метаболический синдром. Течение ХОЗАНК у пациентов с

первоначально асимптомным началом или с легкими или умеренными симптомами при физической нагрузке, сравнительно легкое, что противоположно быстрой динамике ухудшения состояния у тех, у кого исходно выявлялись ишемические боли в покое или изъязвления конечности.

- Неинвазивный скрининг сосудов используется для подтверждения диагноза ХОЗАНК, а также оценки стадии и степени заболевания.

- Ведение пациентов с ХОЗАНК нацелено на снижение рисков прогрессирования заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений, а также на снижение проявления симптомов. Для всех пациентов группы заболеваний ХОЗАНК рекомендуется тактика снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и ограничение дальнейшего распространения атеросклероза в будущем. Это касается тех пациентов, у которых была выявлена ЗПА при отсутствии клинических симптомов. Для пациентов с ХОЗАНК рекомендуется долгосрочная антиагрегантная терапия аспирином или клопидогрелем (класс 1А), отказ от курения, липидснижающая терапия, а также терапия диабета и артериальной гипертензии.

- При ХОЗАНК, помимо модификации рисков, прежде чем проводить хирургическое вмешательство рекомендуется физиотерапия, а также фармакотерапия как первоначальный подход (класс 1В). По возможности, пациентам рекомендуется ЛФК под наблюдением врача, а не самостоятельные упражнения (класс 2В). Для тех больных, которые, следуя рекомендациям от полугода до года не добились целевых показателей, рекомендовано проводить реваскуляризацию.

- При высоком риске ампутации конечности рекомендуется вмешательство по поводу реваскуляризации с целью восстановления кровотока и минимизации некротических процессов. В некоторых случаях показана антитромбоцитарная терапия.

- Среди пациентов с показаниями к реваскуляризации варианты включают чрескожное вмешательство, хирургический шунт или их комбинацию. Выбор подхода, при учете факторов риска и состояния больного, рекомендуется, если возможно, проводить первично чрескожное вмешательство, а не хирургическое.

В настоящее время активно внедряются новые методы лечения ХОЗАНК. Однако, остается актуальной необходимость в разработке алгоритмов предоперационной подготовки пациентов, в том числе и в амбулаторных условиях.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Общая характеристика больных с хронической ишемией нижних конечностей

В исследование вошло 145 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, которым было проведено лечение и наблюдение с оценкой отдаленных результатов терапий в сроки до 2-х лет. Все больные были разделены на 2 группы пациентов. В первой группе (76 пациентов) больные находились на диспансерном наблюдении у хирурга в поликлинике и проходили курсы консервативной терапии согласно стандартам и рекомендациям по лечению пациентов в амбулаторных условиях. Во второй группе, в которую вошли 69 пациентов, наряду со стандартной терапией применялась стимуляция физиологического ангиогенеза (тренировочная ходьба), стимуляция иммунитета для купирования воспалительных изменений у пациентов с трофическими нарушениями (введение ронколейкина), озонотерапия (у пациентов с ХОЗАНК в сочетании с ХВН). Усовершенствованная тактика предполагала применение новых препаратов, липидоснижающей диеты, лекарственной терапии с учетом стадии заболевания и наличия сопутствующей патологии, стимуляции иммунитета, воздействия магнитными полями, массажа, лазерной терапии и лечебно-физкультурных упражнений (Таблица 1).

Таблица 1.

Консервативная терапия в 1 и 2 группе.

Схема № 1:	Схема № 2:
1. Сирдалуд (мидокалм) – 300 мг № 15–20. 2. Ксантинола никотинат – 2–4 мл. 3. Трентал 5,0. 4. Физраствор (реополиглюкин) – 500 мл. 5. Симптоматическая терапия 6. Физиотерапия (магнитотерапия)	1. Цилостазол – 100 мг × 2 р. per os. 2. Дузофарм 3. Ронколейкин 0,5 мг в/в 1 р. в 2 сут. №3 4. Симптоматическая терапия. 5. Гиполипидемическая терапия. 6. Физиотерапевтическое лечение. 7. Тренировочная ходьба 8. Полиоксидоний – 6 мг 1 р. в сут. №10 9. Озонотерапия

2.1.1. Результаты сравнения групп по полу и возрасту

Согласно результатам сравнения исследуемых групп по полу и возрасту, статистически значимых различий в группах не выявлено. В первой группе распределение пациентов по гендерному признаку было представлено следующим образом: 27 пациентов женского пола (36%) и 49 пациентов мужского пола (64%), а во второй группе - 18 пациентов женского пола (26%) и 51 пациент мужского пола (74%) (Таблица 2).

Таблица 2.

Распределение больных по полу в 1 и 2 группе.

	1 N=76	2 N=69	p
Пол			
жен	27 (36%)	18 (26%)	0.3
муж	49 (64%)	51 (74%)	

Примечание: в таблице встречаемость представлена в виде частот; сравнение осуществлялось с помощью точного теста Фишера.

В первой группе средний возраст составил 69.7 ± 16 , а во второй группе 71.2 ± 11.7 (рис. 1).

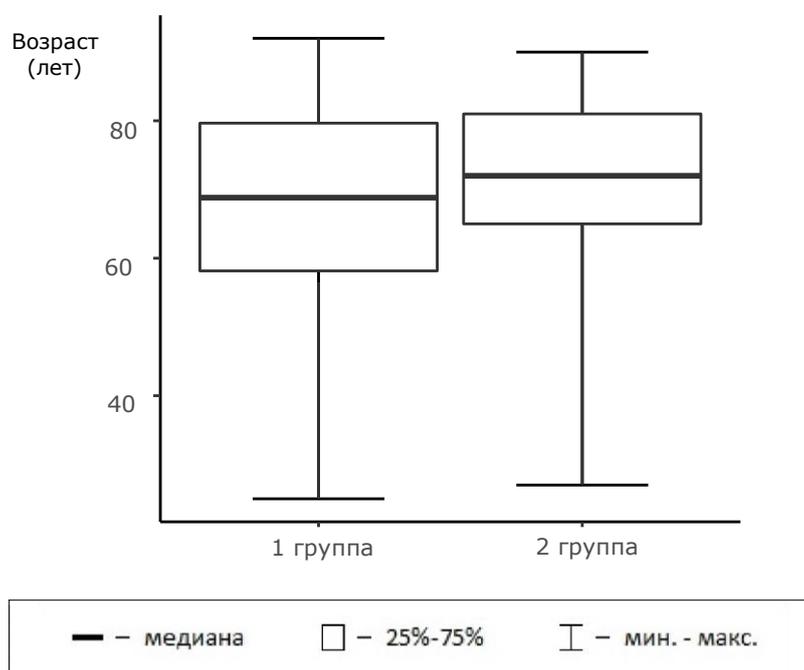


Рисунок 1. Распределение по возрастному признаку в группах.

2.1.2. Результаты сравнения групп по уровню поражения и степени ишемии нижних конечностей

В обеих группах пациенты имели IV степень исходной ишемии нижних конечностей, согласно классификации Фонтейна-Покровского. Условно, выделена IV А степень – ограниченный сухой некроз до 2-3 см в диаметре на стопе или голени. По уровню поражения нижних конечностей пациенты разделились следующим образом: в первой группе подвздошный сегмент был поражен у 9 пациентов (11%), бедренный – у 24 пациентов (32%), голень – у 43 пациентов (57%); во второй группе подвздошный сегмент поражен у 5 пациентов (7%), бедренный – у 21 пациента (31%), голень – у 43 пациентов (62%). Статистически значимых различий в группах не обнаружено (Таблица 3). Помимо этого, среди пациентов первой и второй групп у 19 и 23 человек соответственно трофические поражения были и артериального, и венозного генеза.

Таблица 3.

Уровень поражения артериального русла в группах.

Уровень поражения	1 N=76	2 N=69	Р
Подвздошный	9 (12%)	5 (7%)	0.6
Бедренный	24 (32%)	21 (30%)	
Голень	43 (57%)	43 (62%)	

2.1.3. Результаты сравнения групп по факторам риска

Кроме того, пациенты обеих исследуемых групп сравнивались по наличию таких факторов риска, как употребление табачных изделий, наличие сахарного диабета II типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания легких (ХОБЛ) и ожирение. Так, в первой группе насчитывалось 30 некурящих пациентов (39%), 22 пациента, злоупотребляющих табачными изделиями в прошлом (29%) и 24 пациента, злоупотребляющих табачными изделиями в настоящий момент (32%). Во второй группе было 34 некурящих пациента (49%), 22 пациента, в прошлом злоупотребляющих табачными изделиями (32%) и 13 пациентов, злоупотребляющих табачными изделиями в настоящий момент (19%) (рис. 2). Статистически значимых различий в группах не обнаружено. По наличию заболеваний легких и ожирения в группах также не выявлено различий (рис. 3, 4).

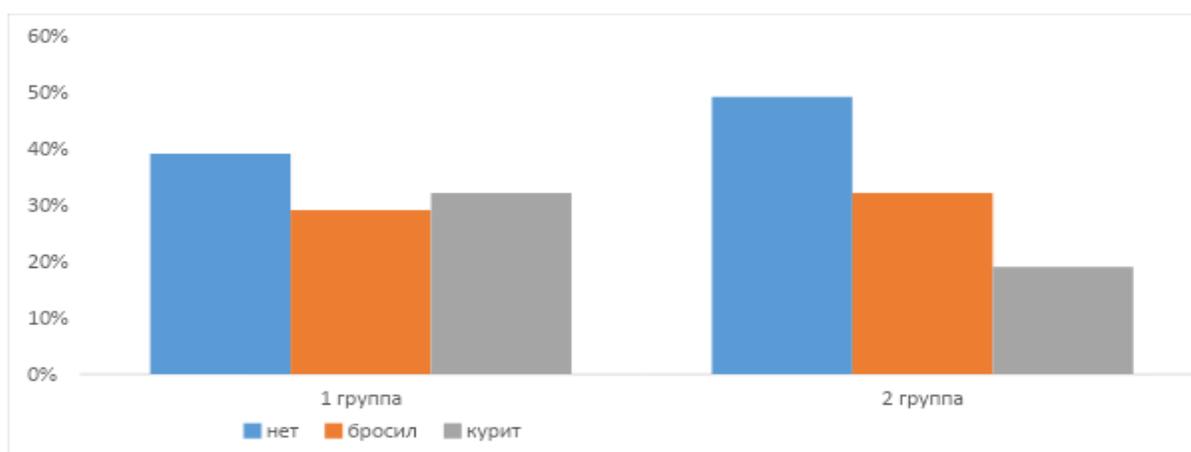


Рисунок 2. Распространенность курения в группах.

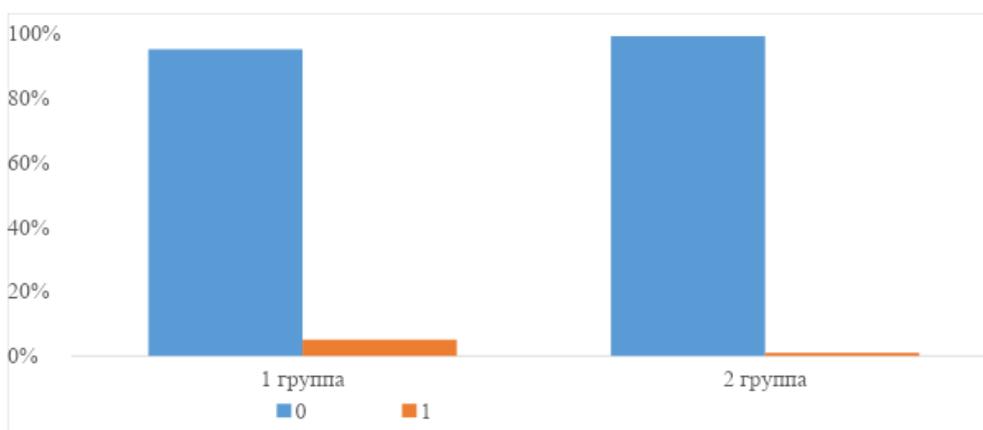


Рисунок 3. Частота встречаемости заболеваний легких в группах.

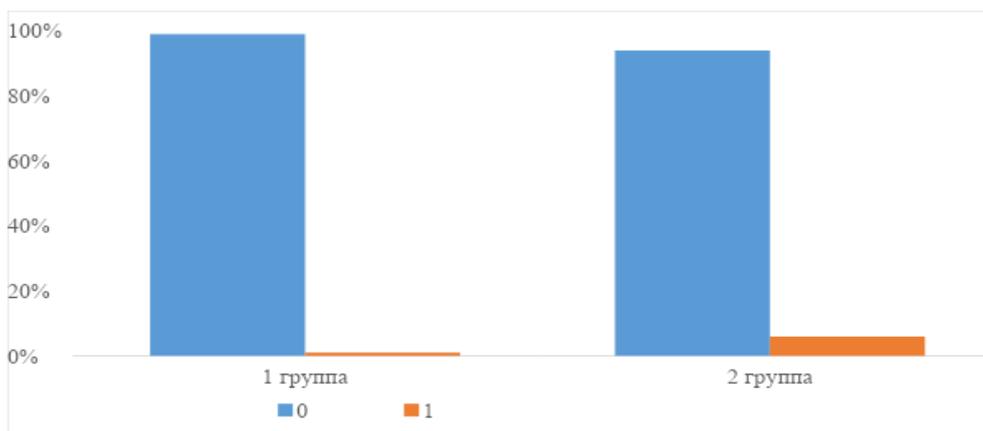


Рисунок 4. Частота встречаемости ожирения в группах.

В первой группе сахарный диабет II типа имел 51 пациент (67%), а во второй группе - 44 пациента (63%) (рис. 5).

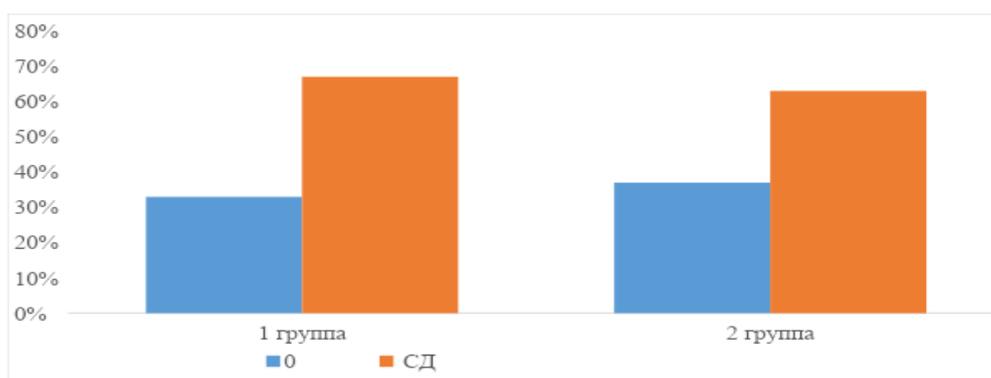


Рисунок 5. Частота встречаемости сахарного диабета II типа в группах.

В первой группе в анамнезе гипертоническую болезнь имели 35 пациентов (45%). Во второй группе гипертоническую болезнь имели 29 пациентов (41%) (рис. 6).

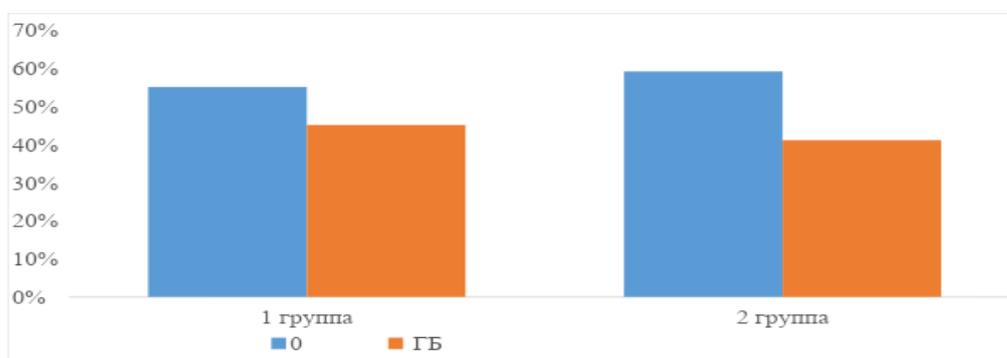


Рисунок 6. Частота встречаемости гипертонической болезни в группах.

В первой группе в анамнезе ишемическая болезнь сердца была у 25 пациентов (33%). Во второй группе ишемическая болезнь сердца отмечена у 24 пациентов (34%) (рис. 7).

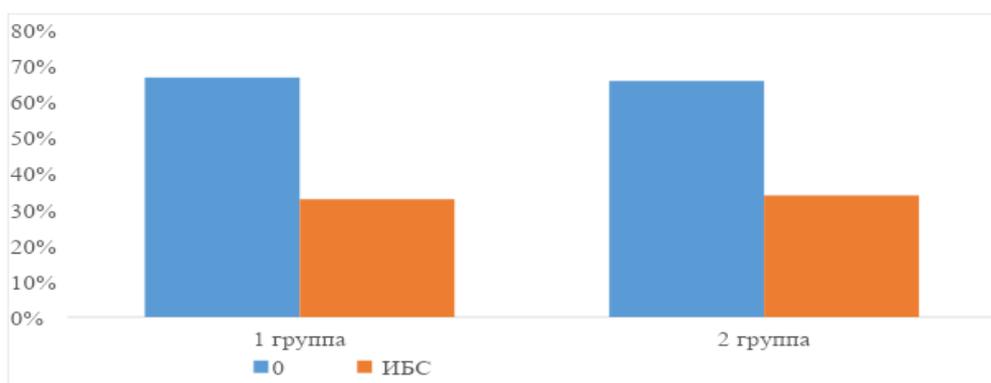


Рисунок 7. Частота встречаемости ишемической болезни сердца в группах.

В группе с добавлением стационар-замещающих методов лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей отмечено меньшее количество пациентов с наличием

сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, по сравнению с группой, где использовалась стандартная терапия.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Биохимические анализы

Для оценки динамики биомаркеров использовались 10 показателей: уровни фибриногена, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, С-реактивного белка, гемоглобина, глюкозы в крови, значение гематокрита и количество тромбоцитов. Лабораторная диагностика проводилась в исходный момент, а также по прошествии одного года и двух лет наблюдения. Для определения уровня показателей использовался биохимический автоматизированный анализатор KONELAB PRIME 60i.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

2.2.2.1. Определение лодыечно-плечевого индекса

Расчет лодыечно-плечевого индекса (ЛПИ) (рис. 8), оцениваемого при ультразвуковой доплеросфигмоманометрии в качестве обязательного метода исследования у больных с хронической ишемией нижних конечностей, является относительно простым и недорогим методом подтверждения клинического диагноза окклюзионной болезни артерий нижних конечностей. Систолическое артериальное давление, измеренное в покое на лодыжке, сравнивалось с систолическим давлением, измеренным на плечевой артерии, а отношение этих двух показателей и определяло лодыечно-плечевой индекс, позволяющий оценить степень тяжести заболевания.



Рисунок 8. Методика исследования ЛПИ

Прежде чем начать измерения, пациенту давали отдохнуть в течение 15-30 минут. Затем на лодыжку надевалась манжета, в которую нагнеталось давление до тех пор, пока не исчезал сигнал доплеровской волны выше места наложения. После, давление в манжете медленно сбрасывалось до появления сигнала, при этом фиксировалось значение САД. Аналогично проводились измерения на плечевой артерии. При асимметрии измеряемых показателей использовали более высокие из двух. Этот подход дает адекватную оценку риска развития ХИНК.

Согласно классификации, показатель ЛПИ в пределах 1,1-1,35 считается нормальным. I степень хронической ишемии нижних конечностей, при которой наблюдается появление начальных симптомов ХИНК (парестезии, онемение, чувствительность к низким температурам, боли), фиксировалась нами при значениях индекса 0,8-0,95. II А степень хронической ишемии нижних конечностей соответствовала показателю в пределах 0,6-0,8, что проявлялось симптомом перемежающейся хромоты при тяжелой физической нагрузке или ходьбе более двухсот метров. При показателе ЛПИ 0,4-0,6 мы говорили уже о II Б степени, перемежающаяся хромота наблюдалась при преодолении расстояния от 50 до 200 м, однако боли в покое отсутствовали. Она становилась выраженной при снижении индекса до 0,25-0,4, что свидетельствовало о III степени ХИНК, а при ЛПИ ниже 0,25 (IV степень), характер болей становился стабильным и сильно выраженным, также было характерно появление язвенных поражений на коже.

2.2.2.2. Лазерная доплеровская флоуметрия

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) - это неинвазивный метод оценки перфузии крови в микроциркуляторном русле. Метод был впервые введен более 30 лет назад и с тех пор постоянно совершенствуется. Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет непрерывно в реальном времени измерять уровень локального микроциркуляторного тока крови. Волоконно-оптический лазерный зонд диаметром от 0,5 до 1 мм помещается в контакт с тканью или внутри нее и направляет отраженный свет обратно на фотоприемник внутри флоуметрического датчика. Обработанный сигнал и отображает величину кровотока в этом участке. Оценка ЛДФ проводилась при помощи устройства BLF-21 Transonic Systems Inc (рис. 9).



Рисунок 9. Аппарат BLF-21 Transonic Systems Inc

2.2.2.3. Ультразвуковая доплерография

Ультразвуковое исследование является основой неинвазивного подхода к визуализации сосудов, где каждый из режимов (например, В-режим, дуплексное исследование) предоставляет определенную информацию. Ультразвуковая доплерография проводилась на аппаратах Acuson Aspen, LOGIQ P6 PRO (рис. 10).



Рисунок 10. Acuson Aspen

Ультрасонография использовалась для оценки локализации и степени сосудистого заболевания, артериальной гемодинамики и морфологии поражения.

Ультрасонография в реальном времени использует отраженные звуковые волны (эхо) для получения изображений и оценки скорости крови. Для визуализации сосудов обычно используются два режима ультразвука: режим В (brightness - яркость) и доплеровский режим (режим изображения В + обнаружение доплеровского потока = дуплексное ультразвуковое исследование). Дуплексная ультрасонография играет ведущую роль как неинвазивный метод оценки состояния периферической сосудистой сети, не требуя введения внутривенного контраста и обеспечивая точную анатомическую локализацию и оценку степени тяжести поражения.

Физической основой как в В-режиме, так и в доплеровском режиме являются импульсные звуковые волны. Технологически используется ряд кристаллов, каждый из которых поочередно посылает и принимает последовательности звуковых волн с небольшой задержкой по отношению к соседним кристаллам. Разница во времени и интенсивности передаваемых и принимаемых звуковых волн преобразуется в изображение, дающее представление о глубине и интенсивности структуры под датчиком. Это исследование позволяет также оценивать движущиеся объекты в поле излучателя, например, эритроциты, основываясь на эффекте явления изменения частоты волны, отраженной от подвижного источника.

- Нормальная форма доплеровского сигнала при исследовании артерий является трехфазной, с резким восходящим ходом, прямым током в систолу с резким систолическим

пиком, резким нисходящим ходом, обратным током в конце систолы и прямым потоком в конце диастолы.

- Двухфазный доплеровский сигнал имеет быстрый возрастающий ход, резкий пик и довольно быстрое снижение с коротким периодом антеградного тока в диастолу. Поток не виден ниже базовой линии. Двухфазная артериальная доплеровская форма волны наблюдается при одноуровневом артериальном окклюзионном заболевании.

- Монофазный доплеровский сигнал имеет медленный ход вверх, закругленный пик, медленный ход вниз, без изменения направления потока и не является пульсирующим. Монофазная артериальная доплеровская форма волны наблюдается при многоуровневой обструктивной болезни артерий.

2.3. Лечебная физическая культура

Согласно руководствам, у пациентов с симптомами перемежающейся хромоты рекомендуется проводить курсы физических упражнений под контролем врача (Уровень доказательности IA). Программы лечебной физкультуры (под контролем врача) обычно состояли из серии сеансов на беговой дорожке различной продолжительности, определяемой в каждом случае индивидуально. Они включали периоды разминки (разогрева) и остывания от 5 до 10 минут каждый, начальный сеанс обычно включал в себя 35 минут переменной ходьбы, чередующейся с отдыхом. Исходная интенсивность нагрузки устанавливалась на скорости и уровне, вызывающих у больного симптомы ПХ в интервал от 3 до 5 минут. При таком уровне нагрузки тренировка продолжалась до появления симптомов умеренной интенсивности, а затем делался короткий перерыв, стоя или сидя, пока симптомы не исчезнут. Затем время увеличивалось на пять минут каждый сеанс вплоть до 50 минут переменной ходьбы. Занятия проводились курсами минимальной длительностью 3 месяца по 3 раза (до 5-ти раз) в неделю, при этом продолжительность занятия определялась моментом непереносимости пациентом болевого синдрома, в среднем от получаса до 45 минут (Уровень доказательности IA).

Для упражнения ходьба на беговой дорожке (тредмиле), использовалась стресс-система на базе 3/6/12-канального электрокардиографа ЭК12Т-01-"Р-Д" производителя ООО «Монитор» с беговой дорожкой (тредмил) (рис. 11, 12).



Рисунок 11. Тредмил xt600



Рисунок 12. Электрокардиограф ЭК12Т-01-«Р-Д» производителя ООО «Монитор»

Существуют также методики применения упражнений с отягощением, однако в случае ХИНК этот подход возможно применять только в качестве вспомогательной нагрузки, но не замещающей ходьбу, поэтому в нашем исследовании эта методика не применялась.

2.4. Магнитотерапия

Применение воздействия магнитного поля позволяет влиять на выраженность воспаления, состояние микроциркуляторного русла, периферической гемодинамики и коагуляционного потенциала, при этом метод считается одним из самых безопасных, простым в исполнении и достаточно эффективным. В основе подхода лежит воздействие низкочастотными электромагнитными волнами, находящимися в диапазоне длины волны выше 10 км и частотой меньше 30 тысяч герц, причем при частоте ниже 100 Гц преобладает воздействие магнитными полями, проникающими в ткани организма с минимальными изменениями. Воздействие магнитных полей имеет сложную физико-химически-молекулярную природу, при этом специфических рецепторов к ЭМ полю в теле человека не обнаружено. Известно, что МП положительным образом влияет на процессы тканевого дыхания, активность систем циклических нуклеотидов, а также на регенераторный потенциал гладкомышечных клеток сосудистой системы, активность транскапиллярного метаболизма, в том числе повышая диаметр сосудов микроциркуляторного русла и скорость кровотока в них.

Для проведения курсов физиотерапевтической терапии магнитными полями использовался аппарат магнитно-лазерный Рикта (рис. 13).



Рисунок 13. Аппарат магнитно-лазерный Рикта

2.5. Иммунотерапия

Программа комплексной усовершенствованной терапии предполагала стимуляцию иммуногенеза. Для этих целей был выбран отечественный препарат рекомбинантного ИЛ-2, являющийся его восстановленной формой, «Ронколейкин», выделяемый из клеток рекомбинантного штамма бактерий вида *Saccharomyces cerevisiae*. Действующий компонент препарата, являясь полноценным структурным и функциональным аналогом эндогенного интерлейкина-2, опосредует свое воздействие путем связывания со специфическими рецепторами клеток-мишеней и дальнейшей регуляцией процессов образования, дифференцировки и уровня функциональной активности различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов, моноцитов и глиальных клеток.

Терапия предполагала капельное внутривенное введение препарата по 0,5 мг через день по 3 инъекции на курс с целью повышения эффективности заживления инфицированных ран, так как у больных ХОЗАНК имеется снижение напряженности иммунитета.

2.6. Озонотерапия

Для выработки озono-кислородной смеси путем воздействия разрядов электрического тока на кислород применялся озонатор серии «Медозонс-БМ» (рис. 14). Терапию проводили путем введения 15 мл на 5 см² поверхности кожи озono-кислородной смеси на границе между здоровыми и пораженными тканями. При повышении активности ферментов антиоксидантной защиты слюны, определяемой исходно и на следующий день после инъекций, больше чем на 50%, применение продолжалось до 5 сеансов.



Рисунок 14. Медозонс-БМ

2.7. Оценка клинического статуса

При оценке клинического статуса пациентов исследуемых групп использовалась шкала А.В. Покровского, согласно которой результаты расценивались как хорошие, удовлетворительные, а также неудовлетворительные (Таблица 4).

Шкала изменений в клиническом статусе (А.В.Покровский).

Клинический статус	Баллы	Интерпретация	Характеристика
Хороший	+3	Значительное улучшение	Заживление трофических язв и исчезновение симптомов ишемии
	+2	Умеренное улучшение	Отсутствие трофических расстройств, при сохранении симптомов ишемии. Появление болей при ходьбе на более длительные, чем до операции дистанции, то есть улучшение на одну степень ишемии. ЛПИ не нормализовался, но вырос более, чем на 0,1.
Удовлетворительный	+1	Минимальное улучшение	Нет клинического улучшения, при увеличении ЛПИ, более чем на 0.1. Клиническое улучшение без прироста ЛПИ более чем на 0.1. Малая ампутация.
Без динамики	0	Без изменений	Нет изменения в степени ишемии и нет увеличения ЛПИ.
	-1	Незначительное ухудшение	Нет изменения в степени ишемии, но ЛПИ уменьшилось больше, чем на 0.1. Ухудшение статуса без уменьшения ЛПИ на 0. 1 и более.
Неудовлетворительный	-2	Умеренное ухудшение	Усугубление ишемии минимум на одну степень.
	-3	Значительное ухудшение	Ухудшение статуса более, чем на одну степень ишемии. Большая ампутация.

2.8. Методика статистической обработки материала

Распределение пациентов по связи с употреблением табачных изделий, наличию сахарного диабета II типа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, заболеваниям легкого (ХОБЛ), ожирения, и по уровню поражения нижних конечностей оценивалось при помощи параметрического критерия Фишера для сопоставления дисперсии в группах, тогда как сравнение показателя возраста, где средние значения представлены в виде «Среднее \pm Стандартное отклонение», проводилось при использовании теста Манна-Уитни.

Сравнение показателей микроциркуляторного русла (ЛПИ, ЛДФ) осуществлялось с помощью двухвыборочного непараметрического статистического критерия Вилкоксона путем вычисления величины изменения показателя, упорядочивания по абсолютной величине и дальнейшего ранжирования. Сравнение медиан биохимических маркеров в группах

проводилось с помощью теста Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Холму (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Оценка частот ампутаций и повторных хирургических вмешательств – с помощью критерия МакНемара. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Сравнение клинических и лабораторных маркеров в группах проводилось с помощью точного теста Фишера. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Анализ выживаемости был проведен с помощью метода Каплана-Майера. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни.

Для проведения сравнительной оценки результатов терапии у 145 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей применялся дисперсионный анализ, позволяющий выявлять статистически значимое различие между изучаемыми группами по среднему уровню количественного фактора с поправкой на качественные факторы. Иными словами, ANOVA помог нам оценить влияние качественных переменных на количественные показатели. Начальная выборка была разделена на 2 группы, в зависимости от вида терапии. В первую группу в составе 76 человек вошли пациенты, которым предлагалась консервативная терапия, а вторую группу представляли 69 человек, которые проходили усовершенствованную комплексную программу, сочетающую стандартную терапию с добавлением стационарзамещающих методов лечения.

В ходе исследования по результатам, полученным через 12 и 24 месяца, оценивались изменения показателей, наблюдаемых при хронической ишемии нижних конечностей, по сравнению с исходными значениями. Фактор времени представлен информацией о моменте наблюдения (исходные значения, 1 год, 2 года).

В случае выявления достоверного различия, за ANOVA следовал так называемый апостериорный или *post hoc* анализ, представляющий собой процедуру множественных сравнений, которая позволяет проанализировать сочетания групп с целью выявить, чем именно определяются межгрупповые различия. Для *post-hoc* анализа и сравнения средних значений был использован тест Тьюки. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом. Различия признавались значимыми на уровне $p < 0,05$. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени), частот – с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Модель выбора терапии строилась с помощью дерева решений.

Расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Глава 3. Результаты лечения в исследуемых группах

3.1. Результаты лечения пациентов I исследуемой группы

Первая исследуемая группа представлена 76 пациентами, которые находились на диспансерном наблюдении у хирурга в поликлинике и проходили курсы терапии в амбулаторных условиях согласно общепринятым стандартам и рекомендациям.

3.1.1. Оценка динамики показателей биохимических маркеров

В группе, где применялась стандартная терапия, для оценки динамики биомаркеров использовались 10 показателей: уровни фибриногена, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, С-реактивного белка, гемоглобина, глюкозы в крови, значение гематокрита и количество тромбоцитов. Сравнение исходных значений и показателей за 1-й и 2-й годы позволило выявить статистически значимую динамику в 8 показателях, таких как уровни фибриногена, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, С-реактивного белка, гемоглобина, количество тромбоцитов и гематокрит.

В первой исследуемой группе медиана исходного значения фибриногена составила $3.95 \pm 0,25$ ммоль/л (интерквартильный размах от 3 ммоль/л до 4.8 ммоль/л), тогда как уже через год этот показатель равнялся 4.3 ммоль/л (интерквартильный размах от 3.2 ммоль/л до 4.9 ммоль/л), а через 2 года достиг 4.6 ммоль/л (интерквартильный размах от 3.4 ммоль/л до 5.2 ммоль/л) (рис. 15).

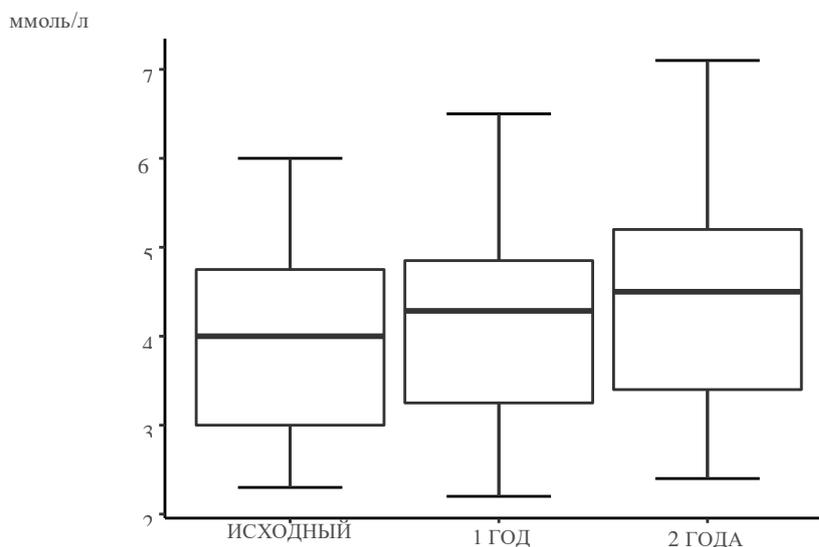


Рисунок 15. Динамика уровня фибриногена в течение двухлетнего периода наблюдения.

Достоверное увеличение показателя ($p < 0.0001$) говорило в пользу прогрессирования гиперкоагуляции с высоким риском тромбоза микроциркуляторного русла.

За период наблюдения выявлено повышение медианы показателя тромбоцитов в I группе ($p < 0.0001$), что также свидетельствовало о развитии состояния гиперкоагуляции и повышении вероятности микрососудистого тромбообразования. Так, исходный уровень составил $276 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $233 \cdot 10^9/\text{л}$ до $321 \cdot 10^9/\text{л}$), на первом году этот показатель достиг $288 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $234 \cdot 10^9/\text{л}$ до $350 \cdot 10^9/\text{л}$), а на втором году - $312 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $240 \cdot 10^9/\text{л}$ до $365 \cdot 10^9/\text{л}$) (рис. 16). Это говорит о прогрессировании атеросклеротического процесса, что приводит к увеличению стенки сосуда и как следствие прогрессированию ишемии конечности.

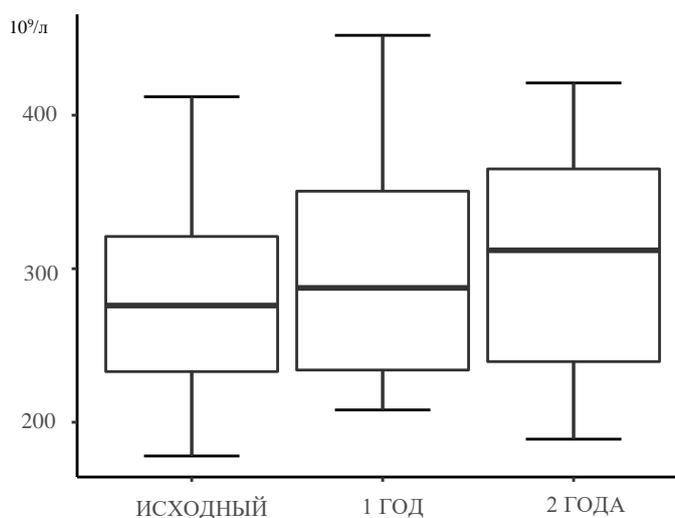


Рисунок 16. Динамика уровня тромбоцитов в течение двухлетнего периода наблюдения.

Дислипидемия, как составная часть комплекса метаболических нарушений при атеросклеротическом поражении сосудов, требует особого контроля, так как ее прогрессирование говорит о многократном повышении риска развития критического стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей. Медиана исходного уровня общего холестерина в первой группе составила 4.6 ммоль/л (интерквартильный размах от 3.8 ммоль/л до 5.2 ммоль/л). На 1-м году медиана значения общего холестерина уже была на уровне 4.8 ммоль/л (интерквартильный размах от 4 ммоль/л до 5.6 ммоль/л), а за 2-й год выросла до 5.1 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.1 ммоль/л до 5.9 ммоль/л), что как раз и отражает опасную тенденцию к росту данного показателя ($p < 0.0001$) (рис. 17).

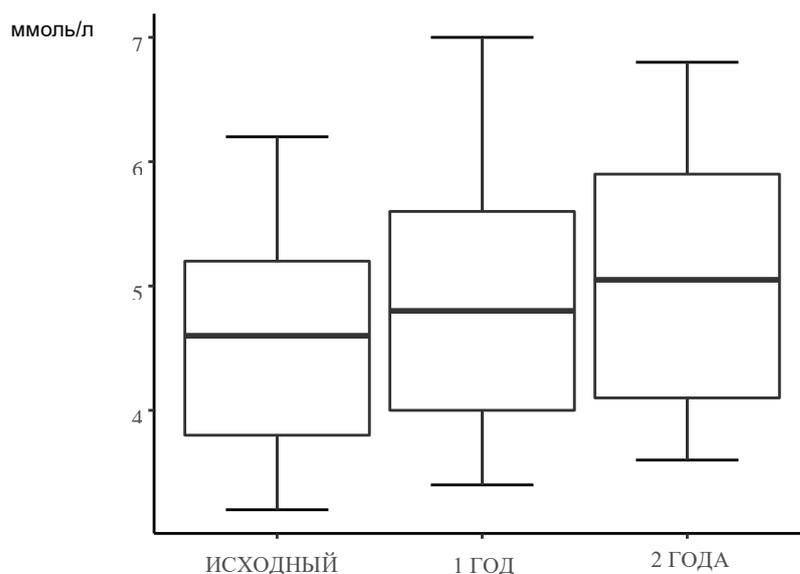


Рисунок 17. Динамика общего холестерина в течение двухлетнего периода наблюдения.

За 2 года наблюдения отмечено также повышение уровня ЛПНП ($p < 0.0001$), где, изначально, медиана составила 3.5 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.45 ммоль/л до 4.1 ммоль/л) (рис. 18).

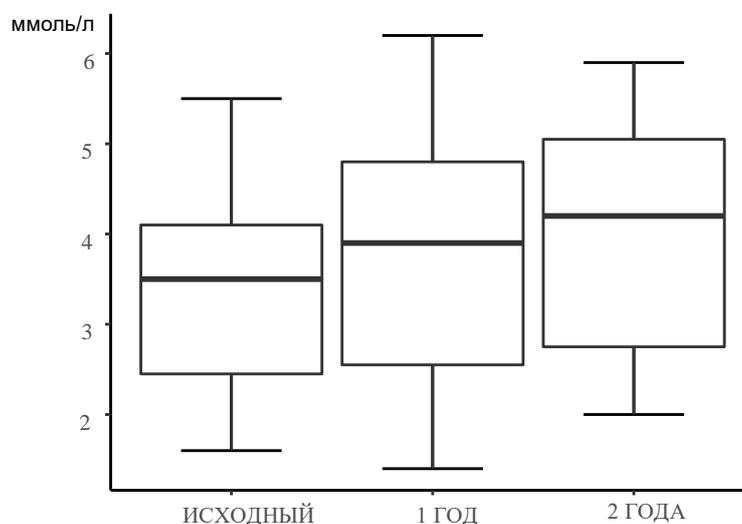


Рисунок 18. Динамика ЛПНП в течение двухлетнего периода наблюдения.

К первому году этот показатель в исследуемой группе достиг 3.9 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.55 ммоль/л до 4.8 ммоль/л), а за 2-й год возрос до 4.2 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.75 ммоль/л до 5.05 ммоль/л).

Немаловажно отметить, что уровень липопротеинов высокой плотности имел очевидную тенденцию к снижению ($p = 0.004$). Исходно, медиана значения ЛПВП в группе с применением

базовой терапии составила 1.2 ммоль/л (интерквартильный размах от 0.9 ммоль/л до 1.5 ммоль/л). За 1-й год ее значение составило 0.9 ммоль/л (интерквартильный размах от 0.7 ммоль/л до 1.4 ммоль/л), а за 2-й год - 1 ммоль/л (интерквартильный размах от 0.7 ммоль/л до 1.5 ммоль/л) (рис. 19).

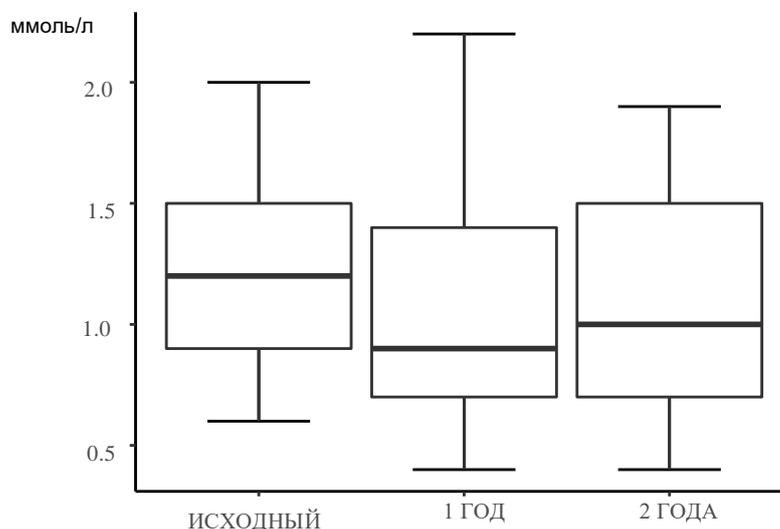


Рисунок 19. Динамика ЛПВП в течение двухлетнего периода наблюдения.

Выявленное в ходе наблюдения прогрессивное увеличение С-реактивного белка ($p < 0.0001$), как высокочувствительного показателя активности воспаления, свидетельствовало о все большем повреждении тканей при распространении некротических изменений. Таким образом, исходное значение медианы составило 2.1 мг/л (интерквартильный размах от 1.45 мг/л до 3.5 мг/л) (рис. 20).

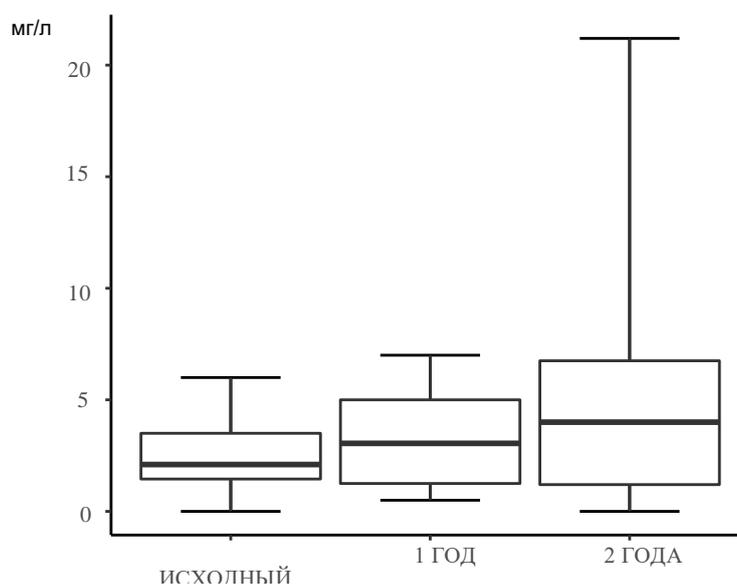


Рисунок 20. Динамика С-реактивного белка в течение двухлетнего периода наблюдения.

Через год этот показатель достиг 3.05 мг/л (интерквартильный размах от 1.25 мг/л до 5 мг/л), а за 2-й год возрос до 4 мг/л (интерквартильный размах от 1.2 мг/л до 6.75 мг/л).

При анализе данных за период исследования обращает внимание тенденция к снижению уровня гемоглобина ($p=0.018$) (рис. 21).

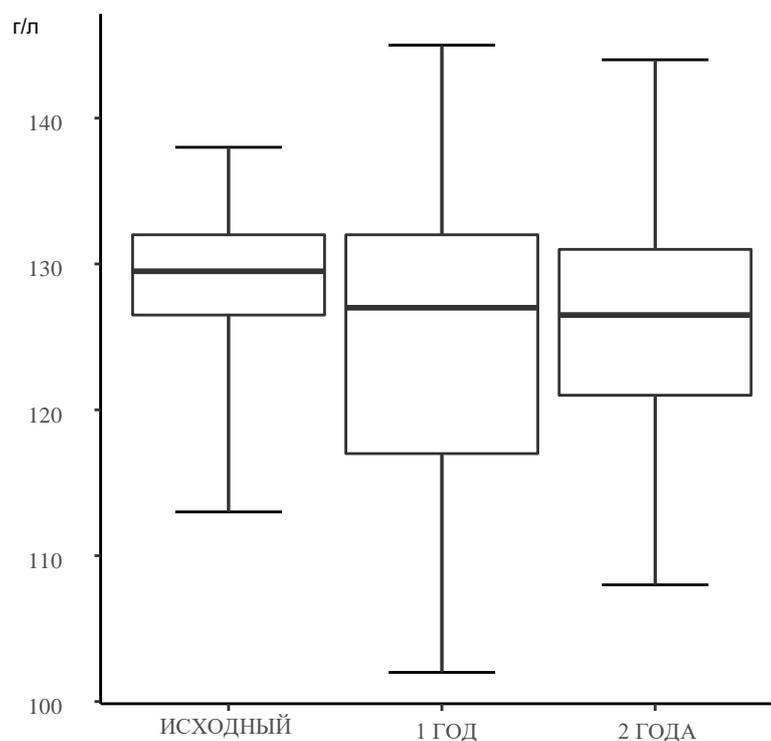


Рисунок 21. Динамика уровня гемоглобина в течение двухлетнего периода наблюдения.

Изначально, медиана показателя гемоглобина составила 130 г/л (интерквартильный размах от 126 г/л до 132 г/л). За 1-й год ее значение в группе с применением стандартной терапии снизилось до 127 г/л (интерквартильный размах от 117 г/л до 132 г/л), а за 2-й год достигло 126 г/л (интерквартильный размах от 121 г/л до 131 г/л).

Исходно, медиана величины гематокрита равнялась 45% (интерквартильный размах от 40% до 48%). Через год этот показатель опять составил 45% (интерквартильный размах от 40% до 48%). Величина гематокрита в исходный период и через год имеют одинаковые значения медианы и квартилей, однако при этом между ними зафиксированы статистически значимые различия – $p<0.05$. Это свидетельствует о том, что данные показатели различаются по характеру рассеивания отдельных значений признака вокруг этих центров (медиан). Медиана значения гематокрита за 2 год в этой группе составила 43.5% (интерквартильный размах от 40% до 45%). В течение двухлетнего периода наблюдения отмечено достоверное уменьшение показателя ($p=0.001$) (рис. 22).

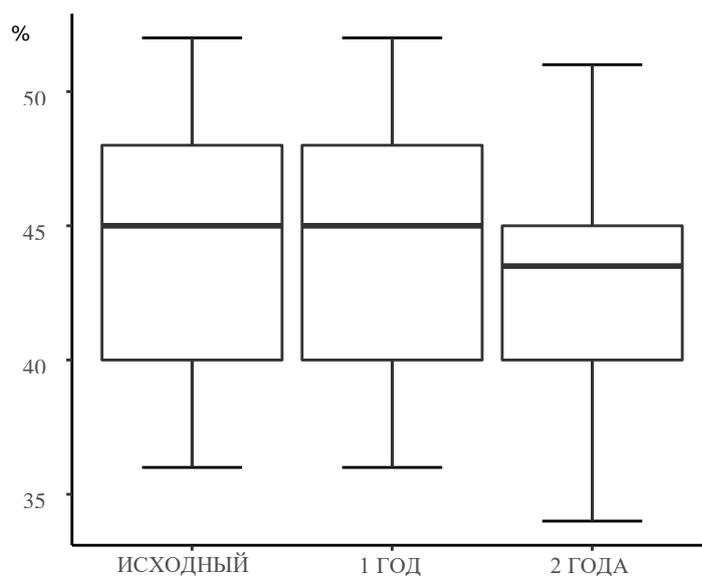


Рисунок 22. Динамика гематокрита в течение двухлетнего периода наблюдения.

Как видно из рисунков 23 и 24, достоверных различий по уровню гемоглобина и триглицеридов не получено за период наблюдения.

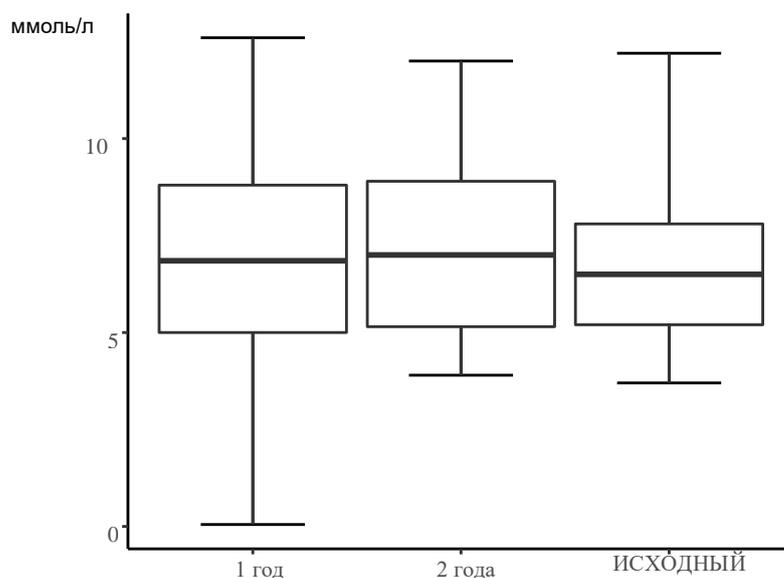


Рисунок 23. Динамика уровня глюкозы исходно, через 1 год и 2 года.

Сравнительный анализ показал достоверное снижение показателей ЛПВП, гемоглобина, гематокрита за время наблюдения, тогда как уровни фибриногена, тромбоцитов, общего холестерина, ЛПНП, С-реактивного белка имели тенденцию к достоверному росту (Таблица 5).

Сравнение медиан количественных биохимических показателей исходно, через 1 год и 2 года.

В I-й исследуемой группе				
ПОКАЗАТЕЛЬ	ИСХОДНЫЙ	1 ГОД	2 ГОДА	p
ФИБРИНОГЕН	4 ± 0,81	4,29 ± 0,62	4,5 ± 0,92	<0,0001
ТРОМБОЦИТЫ	276 ± 39	288 ± 46	312 ± 51	<0,0001
ТРИГЛИЦЕРИДЫ	3,21 ± 0,92	3,33 ± 0,83	3,38 ± 0,71	0,22
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	4,6 ± 0,61	4,8 ± 0,8	5,05 ± 0,99	<0,0001
ЛПНП	3,5 ± 0,53	3,9 ± 1,3	4,2 ± 1,2	<0,0001
ЛПВП	1,2 ± 0,3	0,9 ± 0,27	1 ± 0,45	0,004
С-реактивный белок	2,1 ± 1,3	3,05 ± 1,25	4 ± 1,23	<0,0001
ГЕМОГЛОБИН	130 ± 4	127 ± 11	126 ± 5	0,027
ГЕМАТОКРИТ	45 ± 3,5	45 ± 3,7	43,5 ± 3,2	0,001
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	6,5 ± 1,6	6,85 ± 1,5	7 ± 2,2	0,08

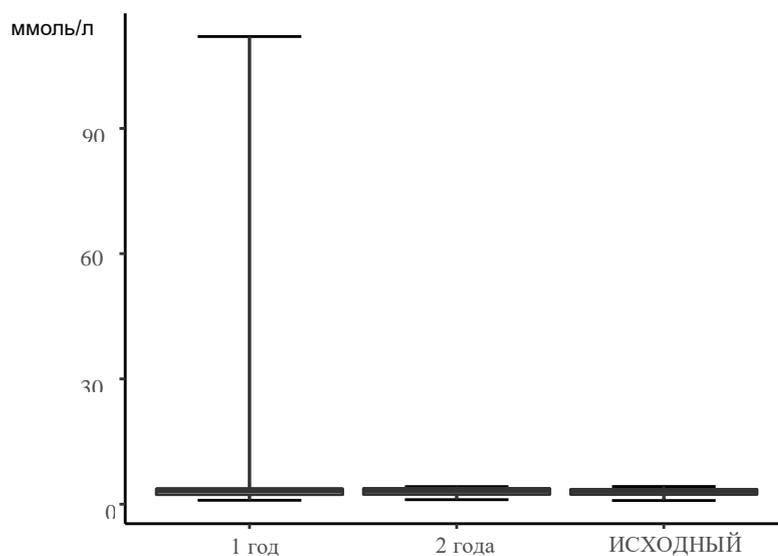


Рисунок 24. Динамика уровня триглицеридов исходно, через 1 год и 2 года.

В 6 показателях, зарегистрированных на исходный момент и через год, - уровень фибриногена, тромбоцитов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и С-реактивного белка - были обнаружены статистически значимые изменения. Аналогично, статистически значимые различия на исходный момент и через 2 года наблюдались в 5 показателях: уровни фибриногена, тромбоцитов, общего холестерина, ЛПНП и С-реактивного белка. Достоверная динамика данных 1-го и 2-го года была выявлена в 3 показателях: общий холестерин, С-реактивный белок, гематокрит (Таблица 6).

Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных биохимических показателей попарно в группах исходно, через 1 год и 2 года.

В I-й исследуемой группе			
ПОКАЗАТЕЛЬ	ИСХОДНЫЙ & 1 ГОД	ИСХОДНЫЙ & 2 ГОДА	1 ГОД & 2 ГОДА
ФИБРИНОГЕН	0,0005	<0,0001	0,07
ТРОМБОЦИТЫ	0,006	0,0002	0,59
ТРИГЛИЦЕРИДЫ	1	0,57	1
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	0,0008	<0,0001	0,009
ЛПНП	<0,0001	<0,0001	0,25
ЛПВП	0,043	0,057	0,97
С-реактивный белок	0,0002	<0,0001	0,004
ГЕМОГЛОБИН	0,1	0,22	0,87
ГЕМАТОКРИТ	0,49	0,13	0,007
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	0,32	0,29	0,97

Примечание: сравнения осуществлялись с помощью теста Фридмана-Немьни с поправкой на множественные сравнения по Холму.

3.1.2. Оценка динамики состояния кровотока микроциркуляторного русла

При оценке динамики состояния микроциркуляторного русла в ранний и поздний послеоперационный период использовались показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и прироста значения лазерной доплеровской флоуметрии за 1-й и 2-й годы соответственно.

Результаты сопоставления медиан количественного прироста показателей лазерной доплеровской флоуметрии за 1-й и 2-й годы не продемонстрировали значимой динамики (Таблица 7) (рис. 25).

Сравнение медиан количественных показателей через 1 и 2 года.

	1 ГОД	2 ГОДА	р
Лазердоплерфлоуметрия (прирост %)	10 [0 - 16]	5.5 [0 - 18]	0,84

Примечание: в таблице значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

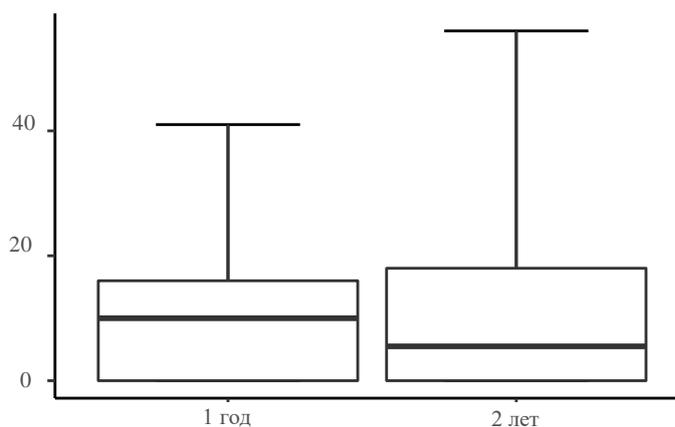


Рисунок 25. Динамика показателя ЛДФ исходно, через 1 год и через 2 года.

При анализе данных исходного количественного значения ЛПИ, а также по прошествии года и двух лет, были выявлены статистически значимые различия.

В ходе исследования было выявлено достоверное уменьшение ЛПИ с течением времени ($p < 0.0001$), что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии в группе с применением базовой терапии и прогрессировании ишемии конечности (рис. 26).

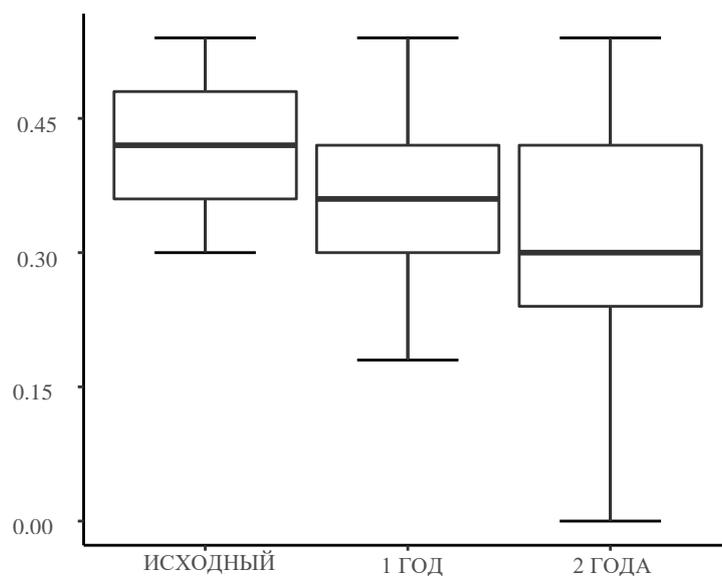


Рисунок 26. Динамика ЛПИ исходно, через 1 год и через 2 года.

3.1.3. Оценка показателей оперативной реваскуляризации и количества ампутаций

Динамика показателей частоты проведения ампутаций в группе с применением стандартной терапии оценивалась за 1-й и 2-й год наблюдения (Таблица 8).

Таблица 8.

Сравнение количества ампутаций и реконструктивных операций через 1 год и 2 года.

	1 год	2 лет	р
ОПЕРАЦИИ			
Без опер.	66 (87%)	58 (76%)	0.18
Опер.	10 (13%)	18 (24%)	
АМПУТАЦИЯ			
Без амп.	0	0	0.07
Высокая	7 (9%)	10 (13%)	
Малая	3 (4%)	0 (0%)	

Примечание: в таблице значения представлены в виде частот; сравнение осуществлялось с помощью точного теста Мак-Немара.

В ходе анализа данных ампутаций и реконструктивных операций не было выявлено статистически достоверной динамики (рис. 27 и 28).

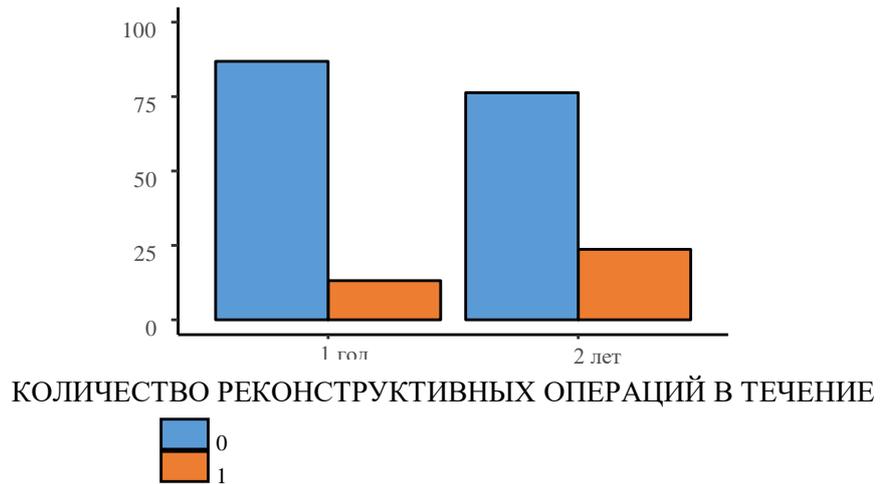


Рисунок 27. Количество операций в течение 1 и 2 года.

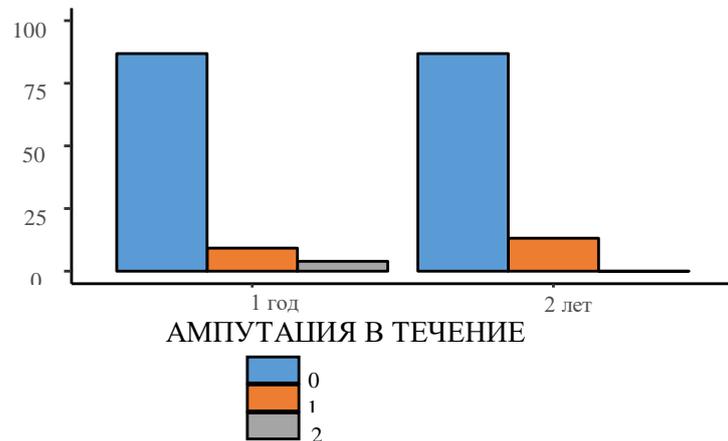


Рисунок 28. Ампутация в течение 1 и 2 года.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности существующего стандартного подхода к амбулаторному лечению у больных с ХОЗАНК. За период наблюдения выраженность поражений микроциркуляторного русла прогрессировала, что показывают отсутствие прироста значений лазерной доплеровской флоуметрии и снижение показателей ЛПИ. Оценка динамики уровней биохимических маркеров выявила заметное ухудшение показателей за время наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании трофических нарушений, а также о повышении риска развития тромбообразования вследствие гиперкоагуляции, что приводит к появлению критического стеноза или окклюзии артериальных сосудов и требует выполнения реконструктивной операции или ампутации конечности. Значимых изменений при анализе данных частоты выполнения ампутаций и операций отмечено не было.

3.2. Результаты лечения пациентов II группы

Во вторую группу вошли 69 пациентов, у которых наряду со стандартной терапией применялась стимуляция физиологического ангиогенеза (тренировочная ходьба) и стимуляция иммунитета (введение ронколейкина). Усовершенствованная тактика предполагала применение липидоснижающей диеты, лекарственной терапии, стимуляции иммунитета, воздействия магнитными полями, массажа, лазерной терапии, выполнения перевязок и некрэктомии, а также назначения препаратов, улучшающих микроциркуляцию - дузофарма и цилостазола.

3.2.1. Оценка динамики биохимических маркеров

В группе модифицированного подхода к лечению для оценки динамики биомаркеров использовались 10 показателей: уровни фибриногена, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, С-реактивного белка, гемоглобина, глюкозы в крови, значение гематокрита и количество тромбоцитов. Сравнение исходных значений и показателей за 1-й и 2-й годы позволило выявить статистически значимую динамику в 4 показателях: триглицериды, ЛПВП, гемоглобин и уровень глюкозы в крови.

Так, за период наблюдения отмечено увеличение показателя триглицеридов ($p < 0.0001$), как составной части типичного комплекса дислипидемических нарушений, наблюдаемых у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (рис. 29).

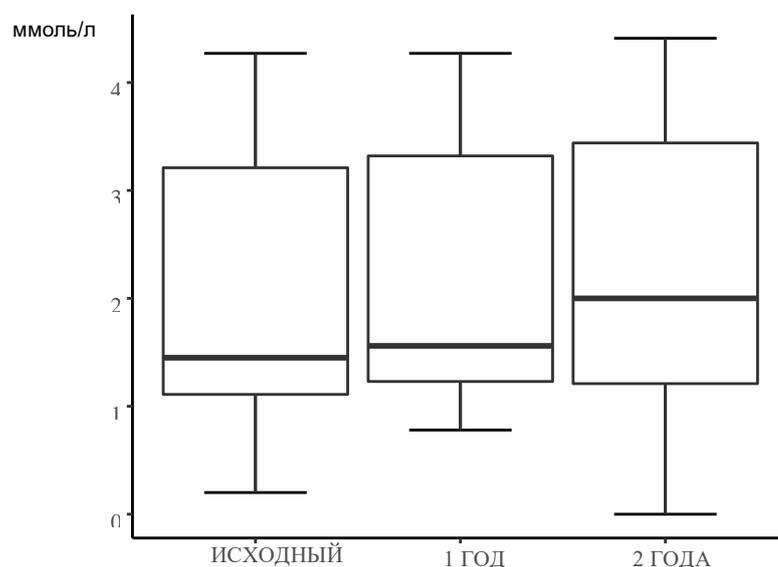


Рисунок 29. Динамика уровней триглицеридов за период наблюдения.

Изначально, медиана значения триглицеридов во II группе составила 1.45 ммоль/л (интерквартильный размах от 1.11 ммоль/л до 3.21 ммоль/л). К 1-му году показатель составил 1.56 ммоль/л (интерквартильный размах от 1.23 ммоль/л до 3.32 ммоль/л), а ко 2-му году достиг 2 ммоль/л (интерквартильный размах от 1.21 ммоль/л до 3.44 ммоль/л)

За двухлетний период наблюдения отмечался сдвиг липопротеинового спектра в сторону антиатерогенных ЛП ($p=0.021$), что свидетельствует о росте атеропротективного потенциала в этой группе больных. Так, исходная медиана значения ЛПВП составила 0.9 ммоль/л (интерквартильный размах от 0.7 ммоль/л до 1.1 ммоль/л), однако за 1-й год показатель вырос до 1 ммоль/л (интерквартильный размах от 0.8 ммоль/л до 1.2 ммоль/л), а на 2-м году составил 1.2 ммоль/л (интерквартильный размах от 0.8 ммоль/л до 1.4 ммоль/л) (рис. 30).

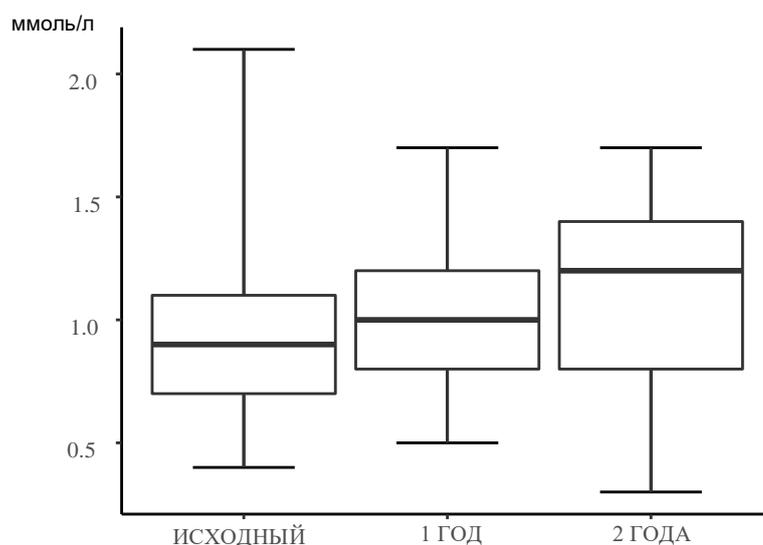


Рисунок 30. Динамика уровня ЛПВП за период наблюдения.

В ходе наблюдения показатель гемоглобина незначительно снижался ($p=0.045$) (рис. 31).

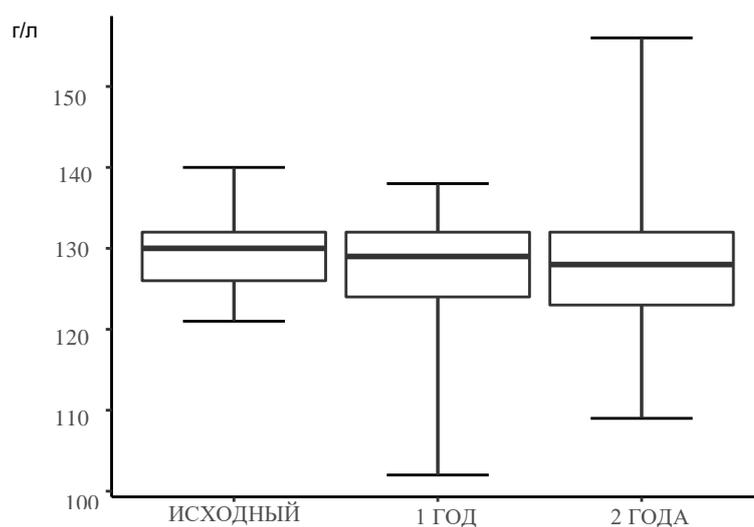


Рисунок 31. Динамика показателя гемоглобина за период наблюдения.

Таким образом, медиана исходного значения гемоглобина во II группе составила 130 г/л (интерквартильный размах от 126 г/л до 132 г/л), за первый год ее показатель снизился до 129 г/л (интерквартильный размах от 124 г/л до 132 г/л) и до 128 г/л за второй год (интерквартильный размах от 123 г/л до 132 г/л).

За двухлетний период наблюдения отмечалось увеличение медианы уровня глюкозы ($p=0.03$) (рис. 32).

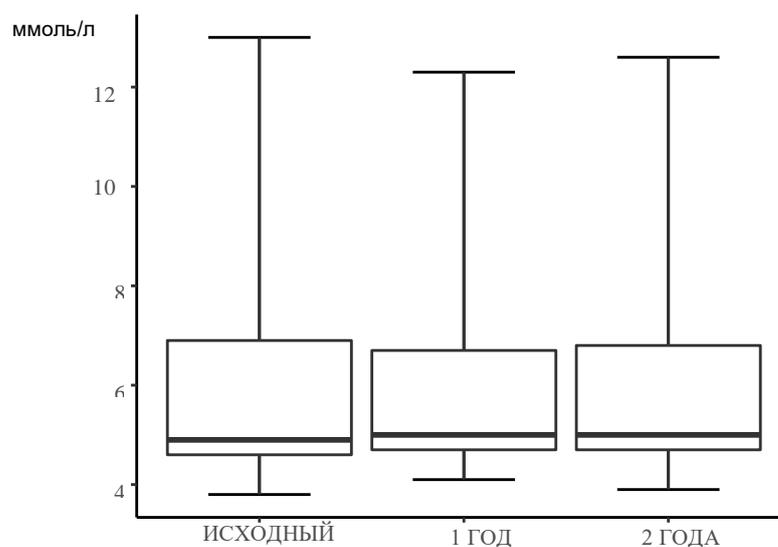


Рисунок 32. Динамика уровня глюкозы за период наблюдения.

Так, на исходный момент данный показатель составил 4.9 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.6 ммоль/л до 6.9 ммоль/л). В первый год медиана значения глюкозы в группе с добавлением амбулаторной терапии к обычной терапии составила 5 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.7 ммоль/л до 6.7 ммоль/л), а во второй год - 5 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.7 ммоль/л до 6.8 ммоль/л).

Как видно из Рисунков 33 - 38, достоверных различий в уровне фибриногена, тромбоцитов, С-реактивного белка, общего холестерина, ЛПНП и гематокрита в течение наблюдения не выявлено.

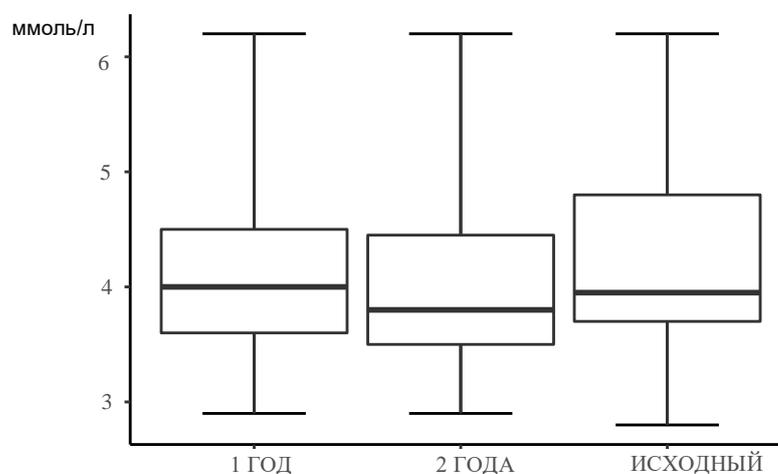


Рисунок 33. Динамика уровня фибриногена за период наблюдения.

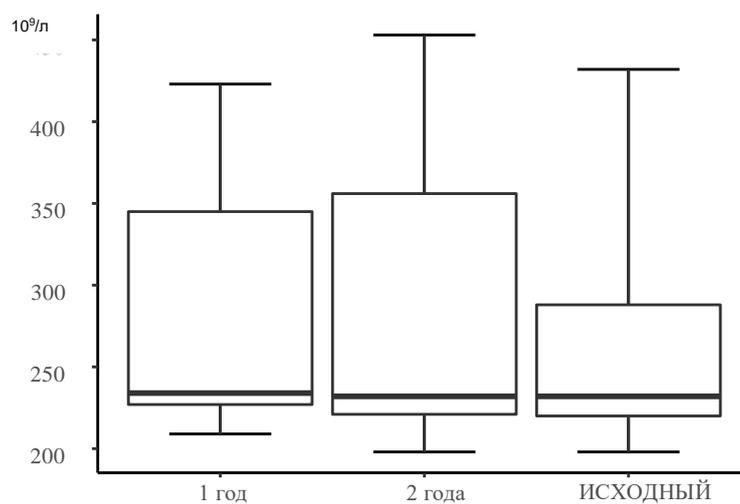


Рисунок 34. Динамика уровня тромбоцитов за период наблюдения.

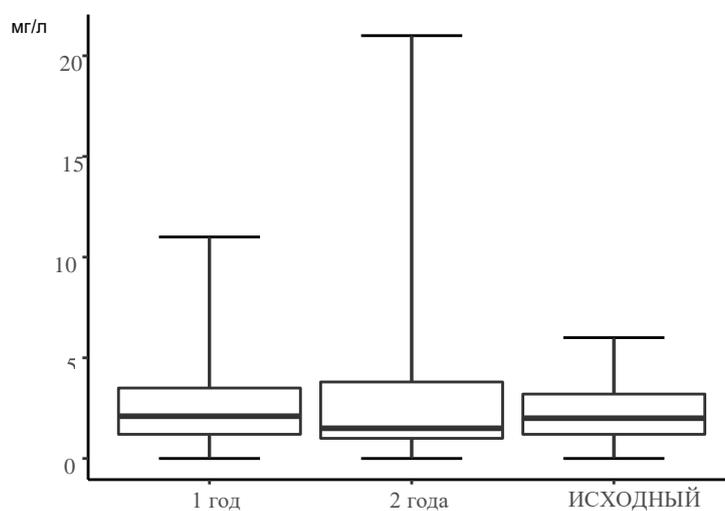


Рисунок 35. Динамика уровня С-реактивного белка за период наблюдения.

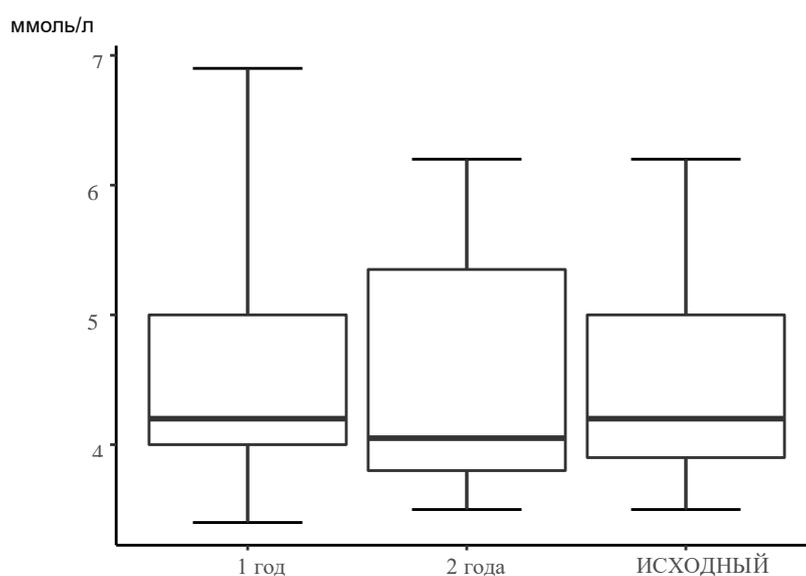


Рисунок 36. Динамика уровня общего холестерина за период наблюдения.

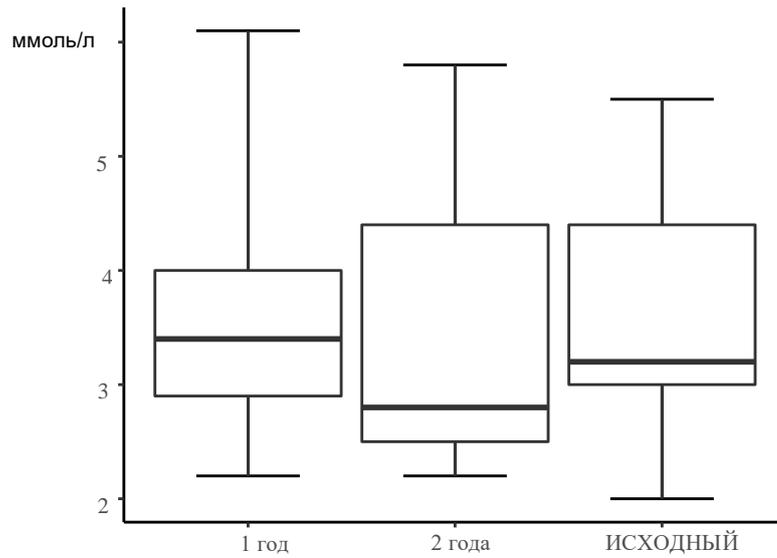


Рисунок 37. Динамика уровня ЛПНП за период наблюдения.

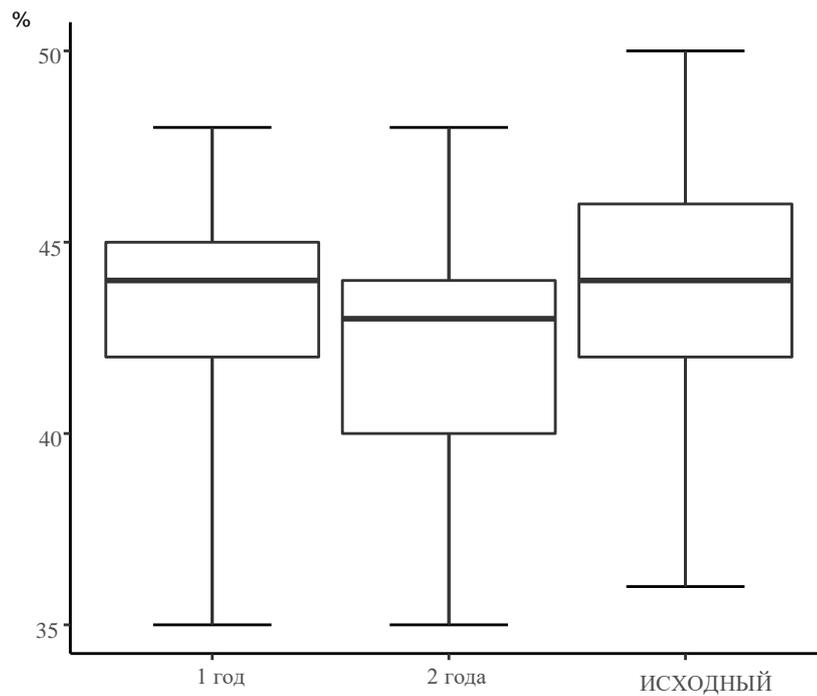


Рисунок 38. Динамика показателя гематокрита за период наблюдения.

Сравнительный анализ показателей выявил достоверное уменьшение уровня гемоглобина в крови, тогда как для уровней триглицеридов, ЛПВП и глюкозы в крови отмечалась тенденция к росту (Таблица 9).

Таблица 9.

Сравнение медиан количественных показателей исходно, через 1 и 2 года.

ПОКАЗАТЕЛИ	ИСХОДНЫЙ	1 ГОД	2 ГОДА	р
ФИБРИНОГЕН	4 ± 0,6	4 ± 0,4	3,8 ± 0,45	0,92
ТРОМБОЦИТЫ	232 ± 36	234 ± 38	232 ± 15	0,06
ТРИГЛИЦЕРИДЫ	1,45 ± 0,94	1,56 ± 0,92	2 ± 0,89	<0,0001
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	4,2 ± 0,8	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,6	0,56
ЛПНП	3,2 ± 0,5	3,4 ± 0,7	2,8 ± 0,75	0,63
ЛПВП	0,9 ± 0,2	1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,021
С-реактивный белок	2 ± 0,9	2,1 ± 1	1,5 ± 1,2	0,93
ГЕМОГЛОБИН	130 ± 3	129 ± 5	128 ± 5	0,045
ГЕМАТОКРИТ	44 ± 2	44 ± 3	43 ± 2,5	0,18
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	4,9 ± 1,5	5 ± 2,1	5 ± 2,2	0,03

Примечание: в таблице значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Фридмана-Неменьи с поправкой на множественные сравнения по Холму.

Аналитические данные, полученные путем попарного сравнения групп, представлены в Таблице 10.

Таблица 10.

Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей попарно исходно, через 1 и 2 года.

ПОКАЗАТЕЛИ	ИСХОДНЫЙ & 1 ГОД	ИСХОДНЫЙ & 2 ГОДА	1 ГОД & 2 ГОДА
ФИБРИНОГЕН	1	1	1
ТРОМБОЦИТЫ	0,17	0,55	0,72
ТРИГЛИЦЕРИДЫ	0,0002	<0,0001	0,95
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	1	1	1
ЛПНП	1	1	1
ЛПВП	0,22	0,11	0,89
С-реактивный белок	1	1	1
ГЕМОГЛОБИН	0,15	0,48	0,75
ГЕМАТОКРИТ	0,77	0,71	0,95
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	0,22	0,11	0,89

Стоит отметить, что статистически значимые различия были обнаружены в значении триглицеридов при сопоставлении показателей на исходный момент и через год, а также на исходный момент и через два года.

3.2.2. Оценка динамики состояния кровоснабжения конечности

Для оценки динамики состояния микроциркуляторного русла использовались показатели лодыжечно-плечевого индекса (далее ЛПИ) и прироста значения лазерной доплеровской флоуметрии за 1-й и 2-й годы.

В сроки наблюдения год и два при сравнении медиан количественных показателей прироста лазерной доплеровской флоуметрии не было выявлено динамики исследуемого параметра (Таблица 11) (рис. 39).

Таблица 11.

Сравнение динамики показателей ЛДФ через 1 год и 2 года.

	1 ГОД	2 ГОДА	р
Лазердоплерфлоуметрия (прирост %)	17 [12 - 21]	16 [11 - 21]	0,79

Примечание: в таблице значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

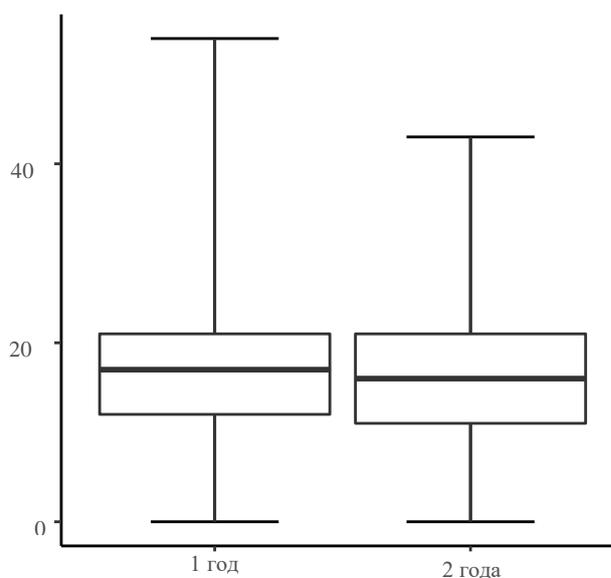


Рисунок 39. Динамика показателя лазердоплерфлоуметрии.

В то же время сравнение медиан количественных показателей ЛПИ на исходный момент, через год и два года позволило выявить статистически значимые изменения (Таблица 12) (рис. 40).

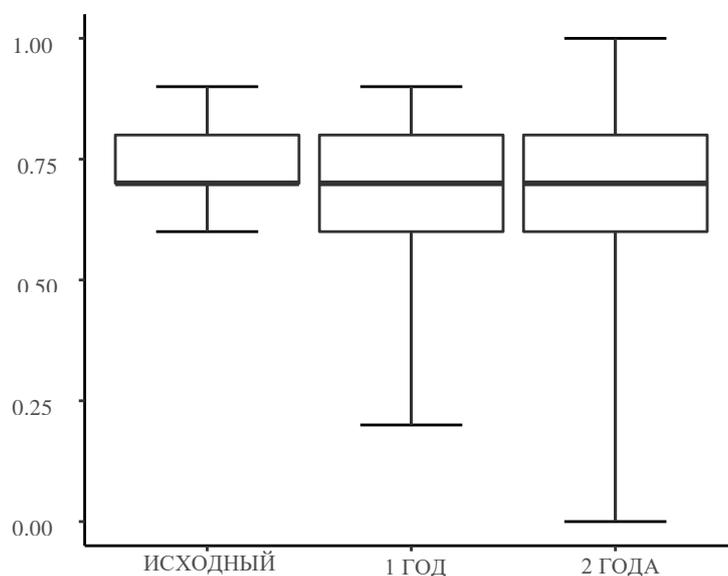


Рисунок 40. Динамика показателя ЛПИ за период наблюдения.

Стоит отметить, что в ходе исследования отсутствовало достоверное снижение показателя ЛПИ с течением времени ($p=0.033$), где уровни ЛПИ в 1 год и 2 год имели одинаковые значения медианы и квартилей.

Таблица 12.

Динамика уровня ЛПИ исходно, через 1 и 2 года.

	ИСХОДНЫЙ	1 ГОД	2 ГОДА	р
ЛПИ	0,4 ± 0,1	0,45 ± 0,1	0,38 ± 0,1	0,033

Примечание: в таблице значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Фридмана-Неменьи с поправкой на множественные сравнения по Холму.

3.2.3. Оценка частоты реконструктивных операций и количества ампутаций во II группе

Динамика частоты ампутаций и повторных хирургических вмешательств оценивалась за 1-й и 2-й год наблюдения. В ходе анализа данных ампутаций и операций не было выявлено статистически достоверной динамики (Таблица 13) (рис. 41, 42).

Частота реконструктивных операций и ампутаций во 2 группе через 1 год и 2 года.

	1 год	2 лет	p
ОПЕРАЦИИ			
без операций	62 (90%)	58 (84%)	0.48
оперировано	7 (10%)	11 (16%)	
АМПУТАЦИЯ			
без ампутаций	65 (94%)	63 (91%)	0.08
высокая	2 (3%)	2 (3%)	
малая	2 (3%)	4 (6%)	

Примечание: в таблице значения представлены в виде частот; сравнение осуществлялось с помощью точного теста Мак-Немара.

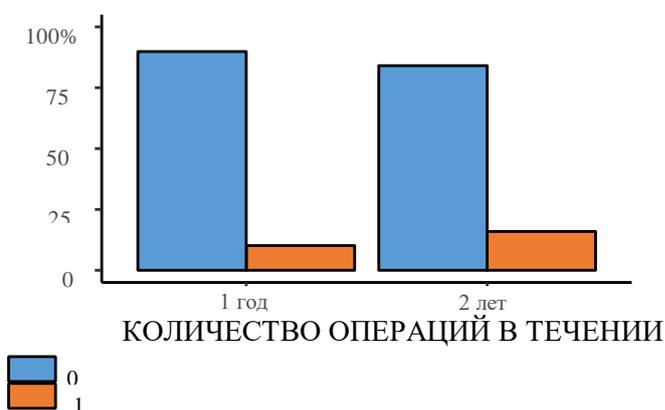


Рисунок 41. Количество операций в течении периода наблюдения.

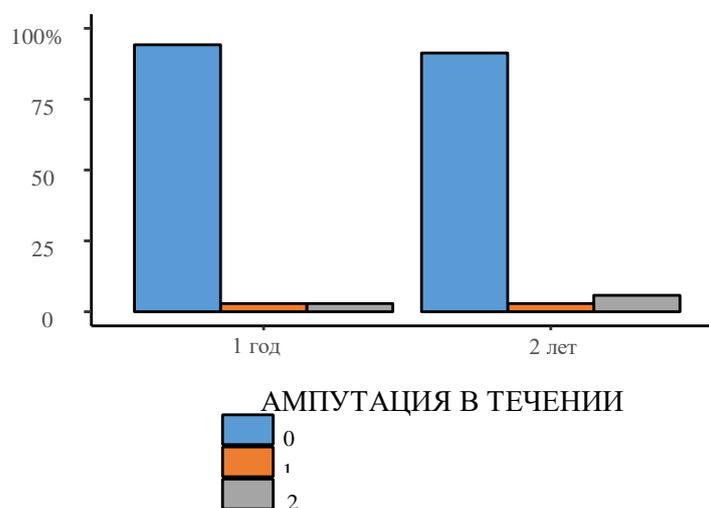


Рисунок 42. Количество ампутаций в течении всего периода наблюдения.

Обобщая вышесказанное, за период наблюдения во второй группе пациентов, в целом, динамика биохимических показателей демонстрирует нормализацию липидного обмена, а отсутствие достоверного снижения значений ЛПИ в исследуемой группе отражает положительную тенденцию изменения гемодинамических параметров. Данные направления изменений показателей позволяют говорить об эффективности проводимого лечения в этой группе больных, возможности отсрочить необходимость выполнения реконструктивных операций и избежать ампутаций у подавляющего большинства пациентов. Значимых изменений при анализе данных частоты выполнения ампутаций и операций отмечено не было.

Глава 4. Сравнительная характеристика результатов лечения двух исследуемых групп

4.1. Сравнение исходного состояния групп

Аналитическое сравнение исходного состояния участников обеих исследуемых групп показало отсутствие достоверных ($p < 0,05$) различий. Для сравнения медиан в группах применялся тест Манна-Уитни.

Сравнение значений по всем показателям наглядно представлено в Таблице 14.

Таблица 14.

Сравнение медиан количественных показателей в группах 1 и 2.

ПОКАЗАТЕЛИ	1 N=76	2 N=69	P
ЛПИ исходный	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,08	0,9
ФИБРИНОГЕН исходный	3,95 ± 0,95	3,95 ± 0,26	0,3
ТРОМБОЦИТЫ исходный	230 ± 41	232 ± 42	0,2
ТРИГЛИЦЕРИДЫ исходный	3,21 ± 0,95	3,06 ± 2,1	<0,3
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН исходный	4,6 ± 1,1	4,2 ± 0,7	1
ЛПНП исходный	3,5 ± 0,8	3,2 ± 0,7	0,4
ЛПВП исходный	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,4
С-реактивный белок исходный	2,1 ± 0,7	2 ± 0,9	0,6
ГЕМОГЛОБИН исходный	130 ± 3	130 ± 2	0,9
ГЕМАТОКРИТ исходный	45 ± 4	44 ± 2	0,2
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ исходный	5,2 ± 1,2	4,95 ± 1,3	0,3

Примечание: в таблице средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни.

4.2. Сравнение клинико-биохимических показателей в группах через 1 и 2 года

При проведении сравнительной оценки биохимического ряда пациентов обеих исследуемых групп на первом году наблюдения были отмечены статистически значимые различия по 5 показателям: ЛПИ, прирост ЛДФ, уровни тромбоцитов, триглицеридов и глюкозы в крови, а на втором году уже по 8 показателям: ЛПИ, прирост ЛДФ, уровни тромбоцитов, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, С-реактивного белка и глюкозы в крови. Сравнение групп проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Анализ значений ЛПИ за первый год наблюдения показал более высокие показатели во II исследуемой группе ($p=0.006$). У этих больных медиана значения ЛПИ составила 0.45

(интерквартильный размах от 0.35 до 0.57), а у пациентов, которые проходили курсы стандартной терапии, этот показатель был ниже - 0.37 (интерквартильный размах от 0.3 до 0.45) (рис. 43).

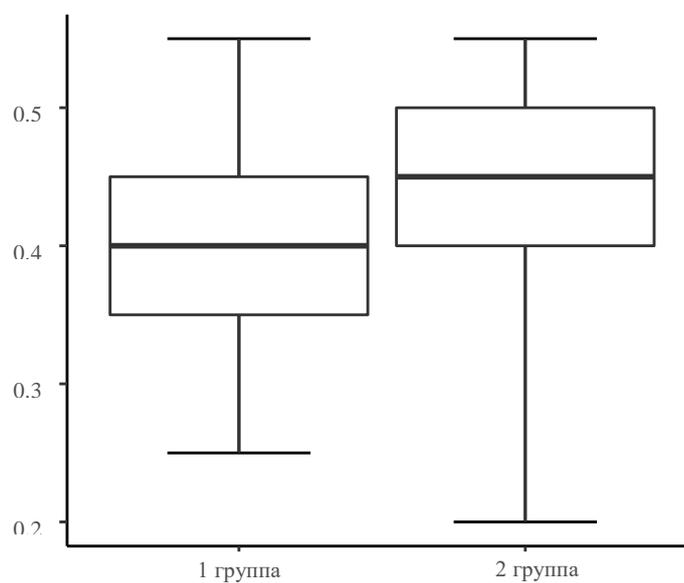


Рисунок 43. Динамика ЛПИ в исследуемых группах через 1 год наблюдения.

Во второй год были отмечены более низкие уровни показателей ЛПИ в группе стандартной терапии ($p=0.0007$) (рис. 44).

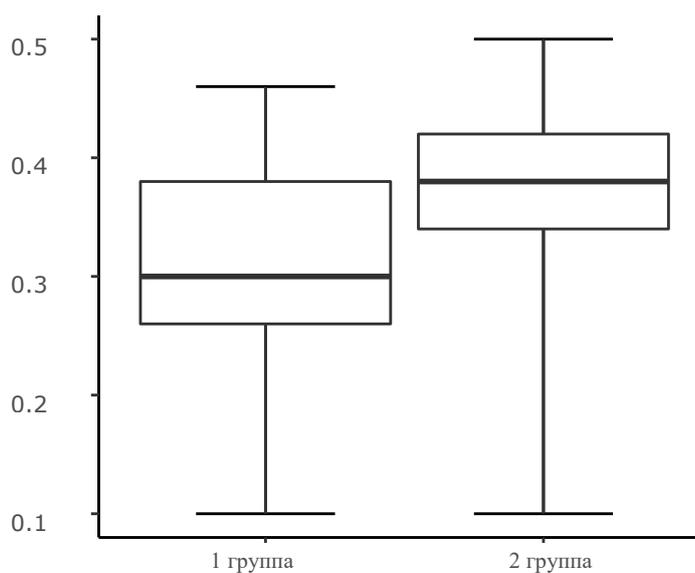


Рисунок 44. Динамика ЛПИ в исследуемых группах через 2 года.

Медиана значения индекса за второй год в I группе снизилась до уровня 0.3 (интерквартильный размах от 0.25 до 0.4), тогда как во второй группе ее показатель остался на уровне 0.38 (интерквартильный размах от 0.3 до 0.48).

Таким образом, эти данные демонстрируют нам более заметный эффект на динамику состояния микроциркуляторного русла в группе с модифицированной терапией.

В ходе многофакторного анализа ANOVA между двумя исследуемыми группами было выявлено общее статистически значимое различие динамики ЛПИ ($p=0,006$). При этом, статистическая значимость объясняется не только фактором времени ($p=0,01$), но и видом лечения ($p<0.0001$), а также взаимодействием фактора времени с видом лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.0001$) (Таблица 15).

Таблица 15.

Доля объясненной вариации изменения показателя ЛПИ во времени, в зависимости от вида лечения.

	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	0,40	1,00	0,40	7,64	0,01
Ошибка	7,57	143,00	0,05		
Время	1,38	2,00	0,69	59,13	0,00
Время*Группа исследования	0,30	2,00	0,15	12,81	0,00
Ошибка	3,35	286,00	0,01		

Дальнейший анализ был проведен с помощью процедуры попарного сравнения Тьюки. В результате, обнаружены статистически значимые различия показателей ЛПИ в исследуемых группах за второй год ($p<0.0001$) (Таблица 16).

Статистическая значимость различий уровней показателя ЛПИ во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	0,51	0,45	0,47	0,5	0,48	0,47
1	ЛПИ исходный	1		0,00	0,00	1,00	0,74	0,049
1	ЛПИ 1 год	2	0,00		0,00	0,01	0,24	0,98
1	ЛПИ 2 года	3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
2	ЛПИ исходный	4	1,00	0,01	0,00		0,41	0,00
2	ЛПИ 1 год	5	0,74	0,24	0,00	0,41		0,27
2	ЛПИ 2 года	6	0,049	0,98	0,00	0,00	0,27	

В обеих группах наблюдалась отрицательная динамика ЛПИ, это связано с прогрессированием атеросклеротической облитерации, однако в случае с группой базовой терапии она более резкая, что отображено на графике средних значений с поправкой на время (рис. 45).

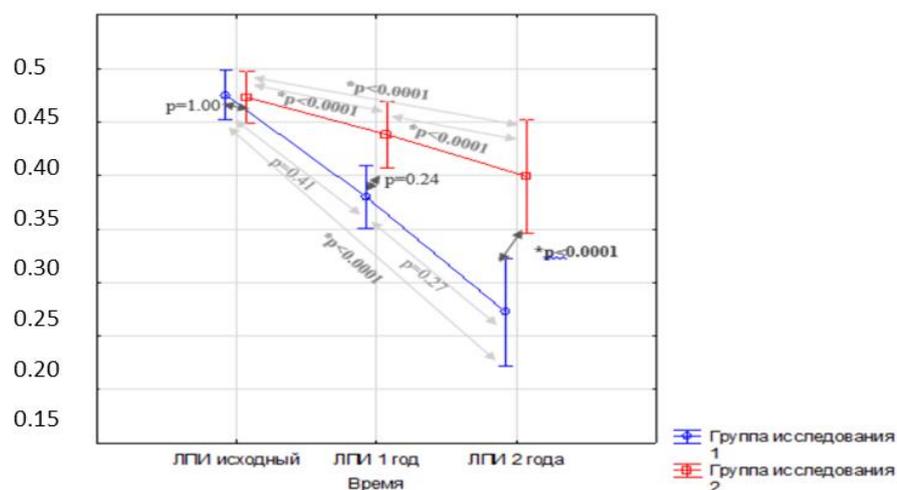


Рисунок 45. Динамика уровней ЛПИ в исследуемых группах с поправкой на фактор времени.

Вертикальные линии – 95%-ый доверительный интервал средних уровней. *обозначены статистически значимые различия.

Отмечен большой прирост показателя ЛДФ во II группе в первый год ($p < 0.0001$), так и во второй год ($p = 0.0003$) по сравнению с первой группой, что свидетельствует о более выраженном улучшении перфузии тканей, а значит и ускорении регенерации трофических расстройств. Так, в первый год медиана значения прироста ЛДФ в группе с применением стандартной терапии составила 10 (интерквартильный размах от 0 до 16), тогда как во II группе - 17 (интерквартильный размах от 12 до 21). Медиана значения прироста ЛДФ за второй год в группе с применением стандартной терапии составила 5.5 (интерквартильный размах от 0 до 18), а во II группе - 16 (интерквартильный размах от 11 до 21) (рис. 46, 47).

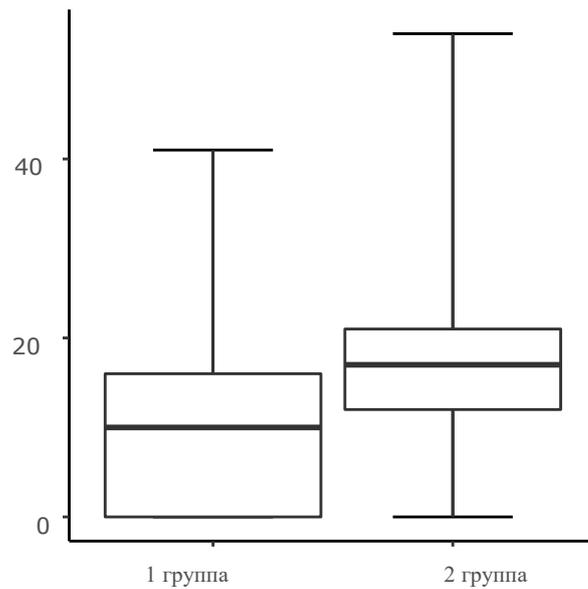


Рисунок 46. Динамика показателя ЛДФ через 1 год в исследуемых группах.

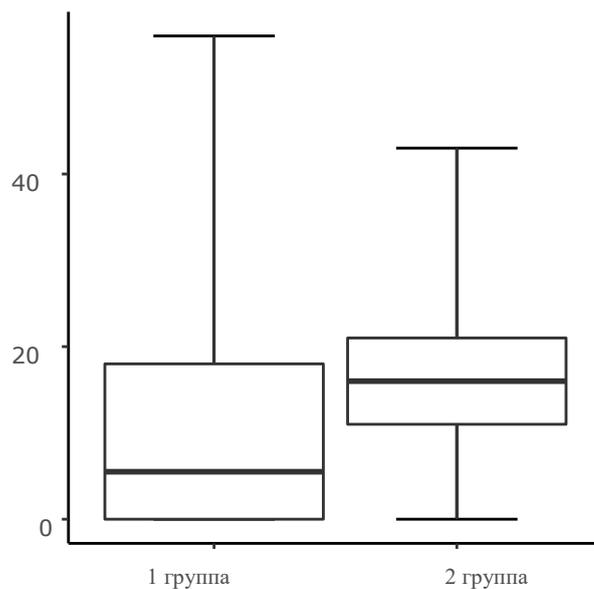


Рисунок 47. Динамика показателя ЛДФ через 2 года в исследуемых группах.

При помощи многофакторного анализа ANOVA было выявлено общее статистически значимое различие динамики прироста ЛДФ между группами лечения ($p < 0.0001$). При этом, статистическая значимость объясняется только видом лечения ($p < 0.0001$) (Таблица 17).

Таблица 17.

Доля объясненной вариации изменения показателя лазердоплерфлоуметрии во времени, в зависимости от вида лечения.

	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	2581,29	1,00	2581,29	20,10	0,00
Ошибка	18366,65	143,00	128,44		
Время	0,01	1,00	0,01	0,00	0,99
Время*Группа исследования	38,00	1,00	38,00	0,30	0,59
Ошибка	18368,47	143,00	128,45		

Дальнейший анализ, был проведен с помощью процедуры попарного сравнения Тьюки для множественных сравнений. Статистически значимые различия отмечались между показателями ЛДФ 1 года ($p < 0.0001$), и 2 года ($p = 0.03$) (Таблица 18).

При анализе средних значений изменений прироста ЛДФ - репрезентативного показателя перфузии ткани, в группе со стандартной терапией наблюдалась положительная динамика ЛДФ, в то время как в группе модифицированной терапии она отрицательная. Однако при этом средние значения ЛДФ в группе модифицированной терапии значительно выше средних значений в первой группе, что говорит о более полноценной трофике тканей конечностей и меньшей выраженности расстройств кровотока у этих пациентов (рис. 48).

Статистическая значимость различий уровня показателя ЛДФ во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4
		Средний уровень	10,32	11,03	17,01	16,28
1	Лазердоплерфлоуметрия ЧЕРЕЗ 1 год	1		0,98	0,00	0,01
1	Лазердоплерфлоуметрия ЧЕРЕЗ 2 года	2	0,98		0,01	0,03
2	Лазердоплерфлоуметрия ЧЕРЕЗ 1 год	3	0,00	0,01		0,98
2	Лазердоплерфлоуметрия ЧЕРЕЗ 2 года	4	0,01	0,03	0,98	

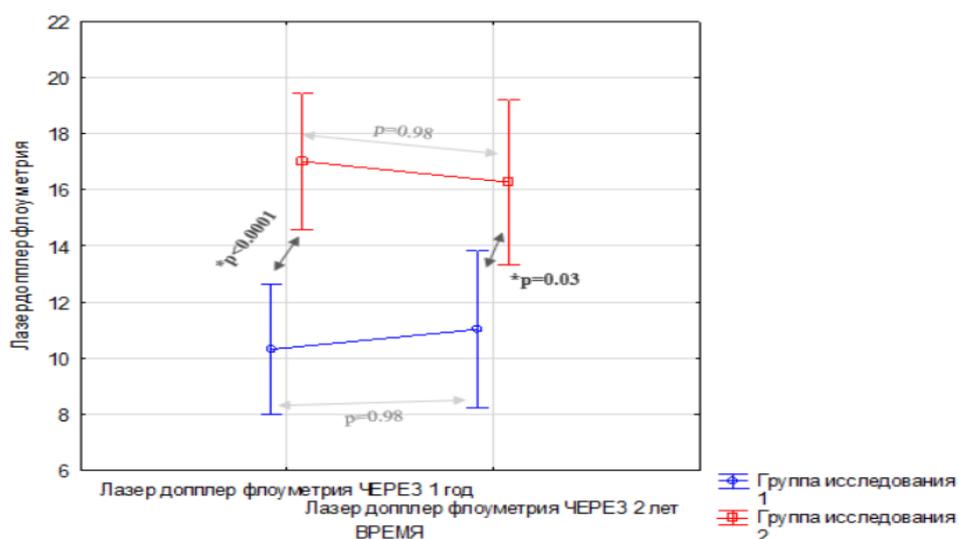


Рисунок 48. Средние уровни прироста ЛДФ в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

К первому году наблюдения показатели тромбоцитов во второй группе указывали на достоверно ($p=0.02$) менее выраженный риск тромбообразования при значении медианы $234 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $227 \cdot 10^9/\text{л}$ до $345 \cdot 10^9/\text{л}$), в то время как в группе с применением стандартной терапии этот показатель был выше - $288 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $234 \cdot 10^9/\text{л}$ до $350 \cdot 10^9/\text{л}$) (рис. 49).

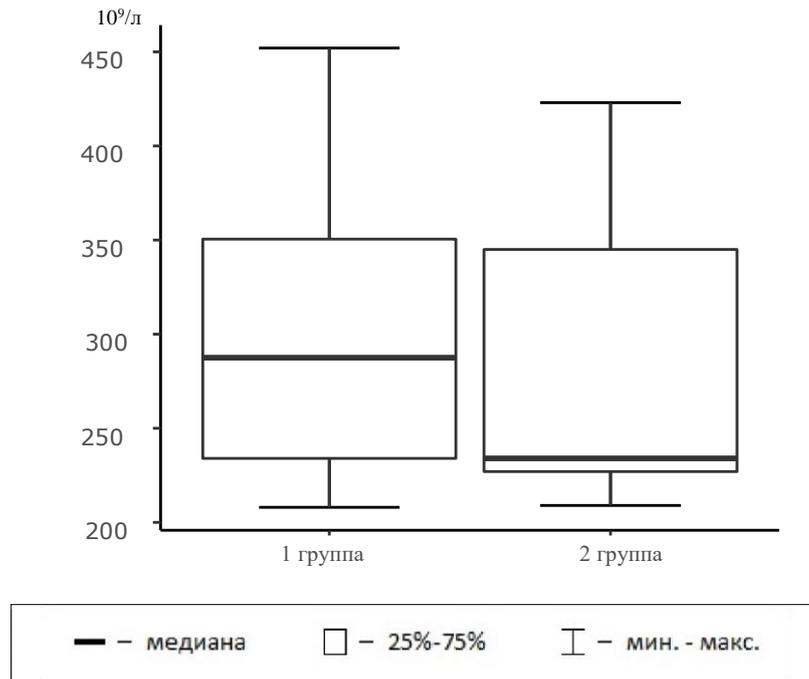


Рисунок 49. Сравнение показателей тромбоцитов у больных I и II групп через 1 год.

Еще более явные различия были выявлены в ходе 2 года наблюдения ($p=0.002$) (рис. 50).

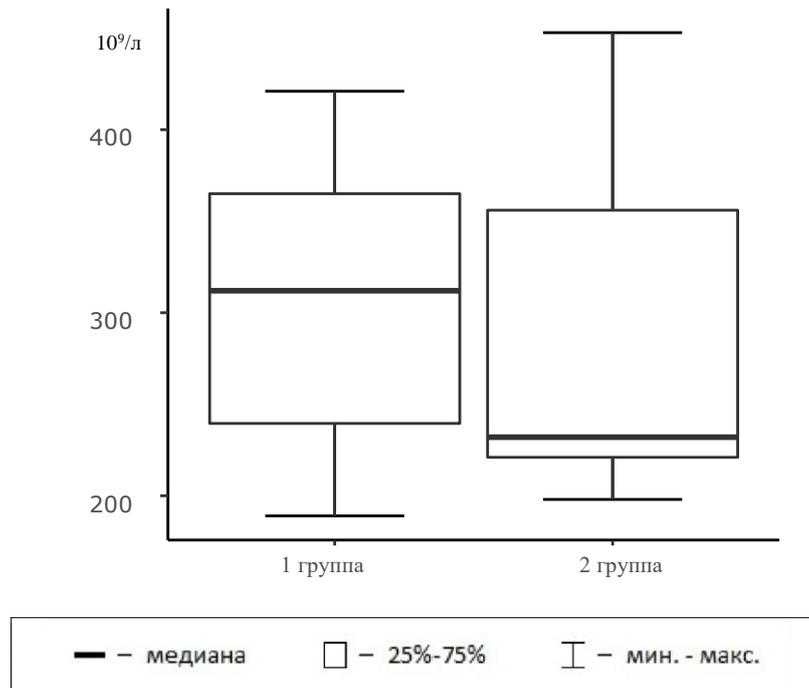


Рисунок 50. Сравнение показателей тромбоцитов в исследуемых группах через 2 года.

Медиана значения тромбоцитов за второй год в группе с применением стандартной терапии составила $312 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $240 \cdot 10^9/\text{л}$ до $365 \cdot 10^9/\text{л}$).

В группе же с применением модифицированной терапии ее значение составило $232 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильный размах от $221 \cdot 10^9/\text{л}$ до $356 \cdot 10^9/\text{л}$).

Дисперсионный анализа ANOVA выявил общее статистически значимое различие динамики тромбоцитов между группами лечения ($p=0,017$) не только по фактору времени ($p<0.0001$), но и вида лечения ($p=0.02$), а также взаимодействия фактора времени с видом лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.04$) (Таблица 19).

Таблица 19.

Доля объясненной вариации изменения показателя тромбоциты во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	71969	1	71969	5,81	0,02
Ошибка	1771486	143	12388		
Время	20758	2	10379	18,188	0,00
Время*Группа исследования	3615	2	1807	3,167	0,04
Ошибка	163209	286	571		

Более глубокий анализ, проведенный путем попарного сравнения Тьюки, не показал достоверных различий между исследуемыми группами (Таблица 20).

Статистическая значимость различий уровня показателя тромбоциты во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Показатели	Время	№	Уровень					
				1	2	3	4	5	6
			Средний уровень	282,58	300,14	305,51	264,65	272,48	273,84
1	ТРОМБОЦИТЫ исходный	1			0,000	0,000	0,595	0,945	0,971
1	ТРОМБОЦИТЫ 1 год	2		0,000		0,736	0,019	0,131	0,172
1	ТРОМБОЦИТЫ 2 года	3		0,000	0,736		0,003	0,037	0,052
2	ТРОМБОЦИТЫ исходный	4		0,595	0,019	0,003		0,387	0,211
2	ТРОМБОЦИТЫ 1 год	5		0,945	0,131	0,037	0,387		0,999
2	ТРОМБОЦИТЫ 2 года	6		0,971	0,172	0,052	0,211	0,999	

Положительная динамика отмечалась в обеих исследуемых группах больных, однако, в целом, уровни тромбоцитов были выше в группе с применением консервативной терапии, обуславливая более высокий риск тромбообразования с последующими стенозом или окклюзией сосудов конечности (рис. 51).

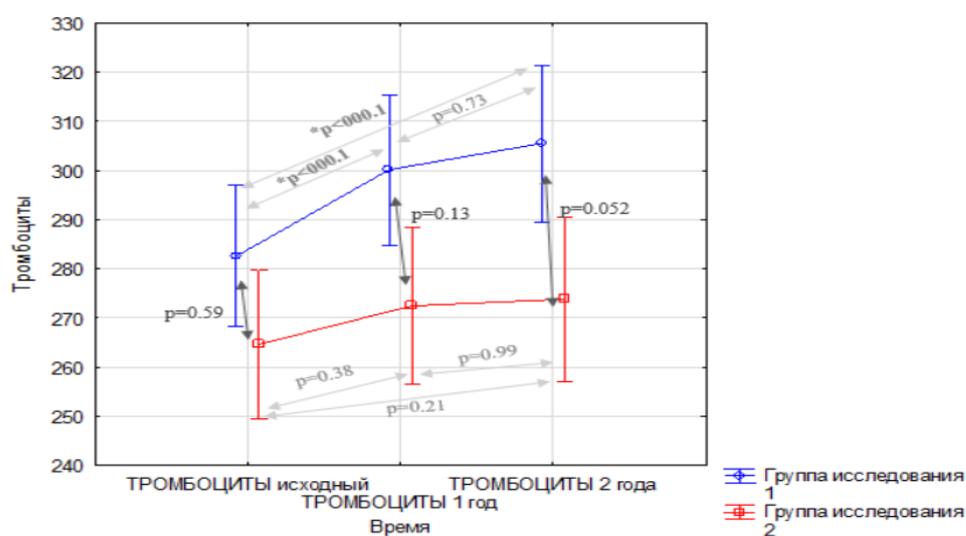


Рисунок 51. Средние уровни тромбоцитов в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Уровень триглицеридов как одного из первичных звеньев цепи реакций метаболизма холестерина, в общем, оказался гораздо ближе к целевым показателям во второй исследуемой группе, чем в группе стандартной терапии ($p < 0.0001$). Медиана значения триглицеридов за первый год в группе с применением стандартной терапии составила 3.33 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.23 ммоль/л до 3.66 ммоль/л), а во второй группе ее значение составило 1.56 ммоль/л (интерквартильный размах от 1.23 ммоль/л до 3.22 ммоль/л) (рис.52).

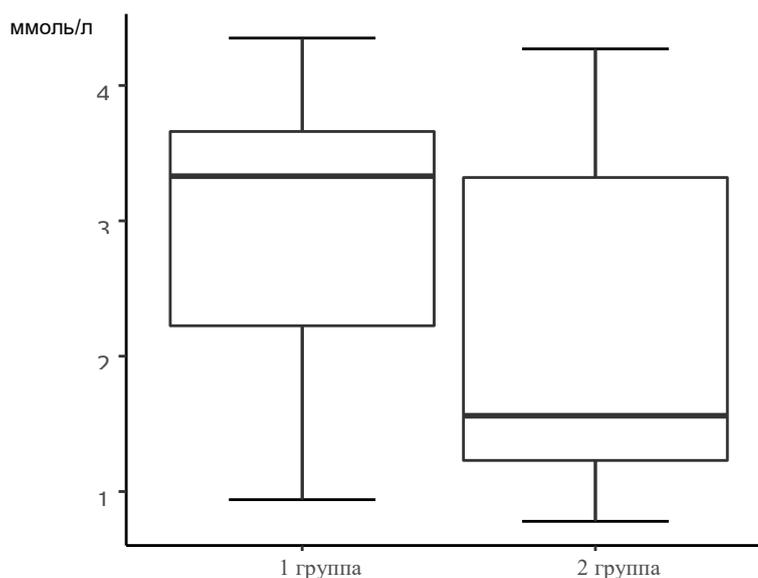


Рисунок 52. Показатели триглицеридов через год в обеих исследуемых группах.

Второй год, в целом, демонстрировал схожую тенденцию ($p < 0.0001$). Таким образом, медиана значения триглицеридов за второй год в группе с применением обычной терапии составила 3.38 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.33 ммоль/л до 3.76 ммоль/л), а за второй год в группе с применением модифицированной терапии составила 1.76 ммоль/л (интерквартильный размах от 1.21 ммоль/л до 3.43 ммоль/л) (рис. 53).

Общее статистически значимое различие динамики значений триглицеридов было выявлено между группами лечения при помощи многофакторного анализа ($p = 0.00850$), при этом отличие обусловлено только видом лечения ($p < 0.008$) (Таблица 21)

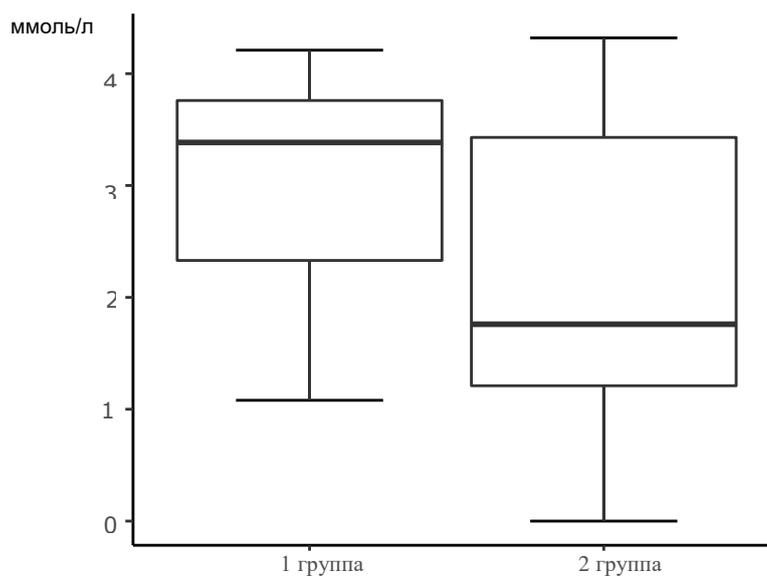


Рисунок 53. Показатели триглицеридов через два года в обеих исследуемых группах.

Таблица 21.

Доля объясненной вариации изменения показателя триглицериды во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	206,841	1	206,841	7,12	0,008
Ошибка	4033,954	139	29,021		
Время	53,495	2	26,748	0,9198	0,400
Время*Группа исследования	46,001	2	23	0,7909	0,454
Ошибка	8084,29	278	29		

Дальнейшие множественные сравнения не выявили статистически значимых различий (Таблица 22).

Статистическая значимость различий уровня показателя триглицериды во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	3,005	4,491	3,070	2,040	2,153	2,162
1	ТРИГЛИЦЕРИДЫ исходный	1		0,53	1,00	0,90	0,94	0,94
1	ТРИГЛИЦЕРИДЫ 1 год	2	0,53		0,58	0,08	0,11	0,11
1	ТРИГЛИЦЕРИДЫ 2 года	3	1,00	0,58		0,87	0,92	0,92
2	ТРИГЛИЦЕРИДЫ исходный	4	0,90	0,08	0,87		1,00	1,00
2	ТРИГЛИЦЕРИДЫ 1 год	5	0,94	0,11	0,92	1,00		1,00
2	ТРИГЛИЦЕРИДЫ 2 года	6	0,94	0,11	0,92	1,00	1,00	

В 1 исследуемой группе в первый год отмечалась тенденция к росту показателя, а к началу второго года – к спаду (рис. 54).

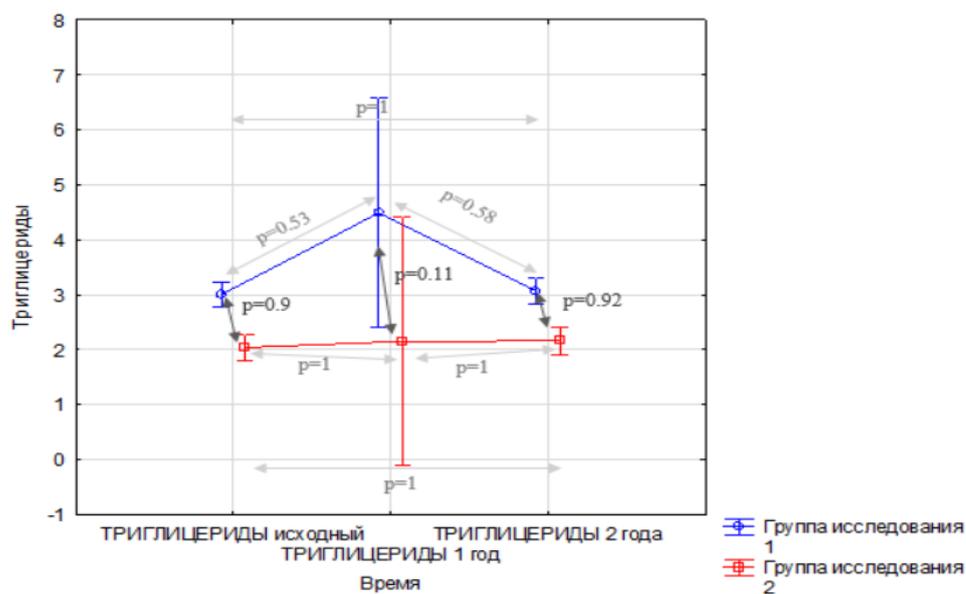


Рисунок 54. Средние уровни триглицеридов в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Во второй же группе в течение двух лет средние значения триглицеридов оставались стабильными. Важно отметить, что средние значения триглицеридов были выше во II группе, что говорит о более управляемом характере дислипидемии в случае применения усовершенствованной терапии.

Медиана значения общего холестерина за второй год в группе с применением стандартной терапии составила 5.1 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.1 ммоль/л до 5.9 ммоль/л), а у пациентов с применением обычной терапии и стационар-замещающих методов лечения - 4.05 ммоль/л (интерквартильный размах от 3.8 ммоль/л до 5.35 ммоль/л), что достоверно ниже ($p=0.001$) (рис. 55).

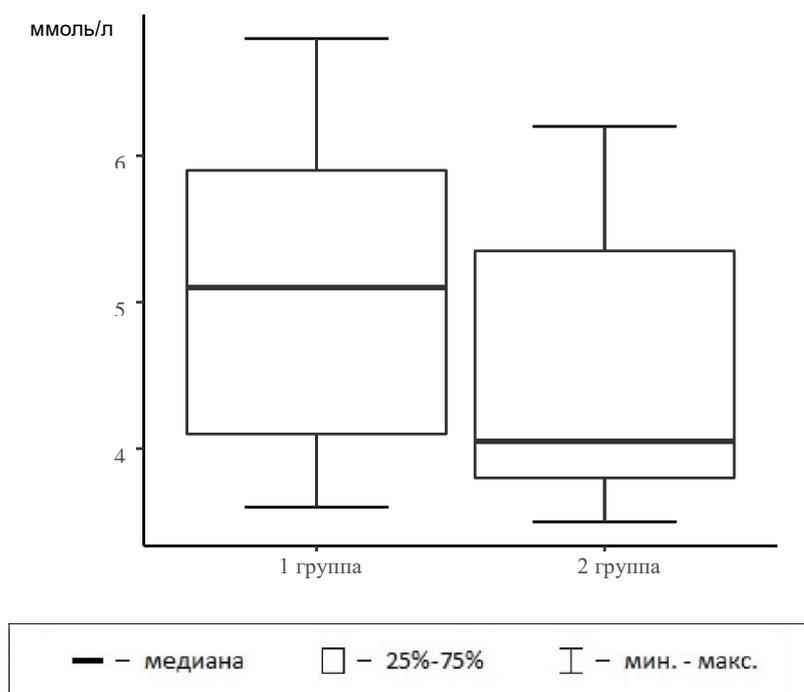


Рисунок 55. Уровни общего холестерина через два года в обеих исследуемых группах.

Многофакторный анализ ANOVA позволил выявить различие динамики показателей общего холестерина между группами лечения ($p=0,03$), а ее статистическая значимость объяснялась не только влиянием фактора времени ($p=0,001$), но и видом лечения ($p<0.032$), а также взаимодействием фактора времени с видом лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.003$) (Таблица 23).

Таблица 23.

Доля объясненной вариации изменения показателя общий холестерин во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	7,29	1,00	7,29	4,69	0,032
Ошибка	219,22	141,00	1,56		
Время	5,48	2,00	2,74	7,73	0,001
Время*Группа исследования	4,31	2,00	2,16	6,08	0,003
Ошибка	99,9	282	0,354		

Далее, была проведена процедура попарного сравнения Тьюки, в ходе которой выявлены статистически значимые различия в показателях общего холестерина двух групп на момент 2 года ($p < 0.0001$) (Таблица 24).

На графике наблюдается резко возрастающая динамика средних показателя общего холестерина в группе, где применялась стандартная терапия, в то время как во II группе она была отрицательная, средние значения незначительно снижаются. Сравнение направлений смещения липидограммы позволяет отметить предпосылки к прогрессированию атерогенеза в группе базовой терапии, чего нельзя сказать о ситуации во второй группе (рис. 56).

Статистическая значимость различий уровня показателя общий холестерин во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	4,55	4,76	5,07	4,50	4,56	4,54
1	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН исходный	1		0,25	0,00	1,00	1,00	1,00
1	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН 1 год	2	0,25		0,02	0,47	0,74	0,64
1	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН 2 года	3	0,00	0,02		0,00	0,01	0,00
2	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН исходный	4	1,00	0,47	0,00		0,99	1,00
2	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН 1 год	5	1,00	0,74	0,01	0,99		1,00
2	ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН 2 года	6	1,00	0,64	0,00	1,00	1,00	

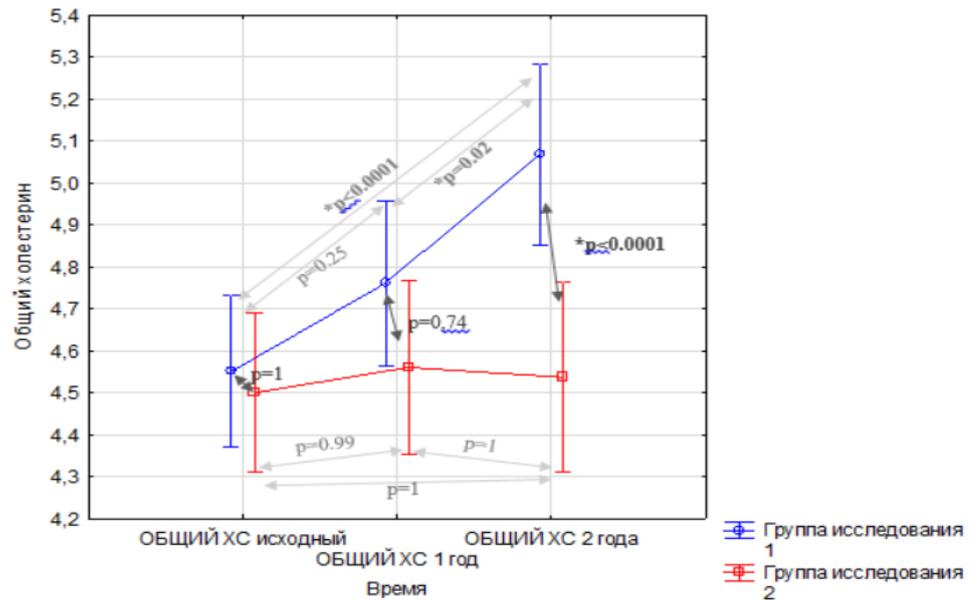


Рисунок 56. Средние уровни общего холестерина в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Подтверждал общую картину динамики проявлений дислипидемии и статистически более низкий показатель атерогенных ЛПНП за второй год в группе применения усовершенствованной методики ведения больных ХОЗАНК ($p=0.03$). Так, медиана значений ЛПНП в группе с применением стандартной терапии составила 4.2 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.75 ммоль/л до 5.05 ммоль/л), а во II группе с применением стационар-замещающих методов лечения в дополнение к обычной терапии только 2.8 ммоль/л (интерквартильный размах от 2.5 ммоль/л до 4.4 ммоль/л) (рис. 57).

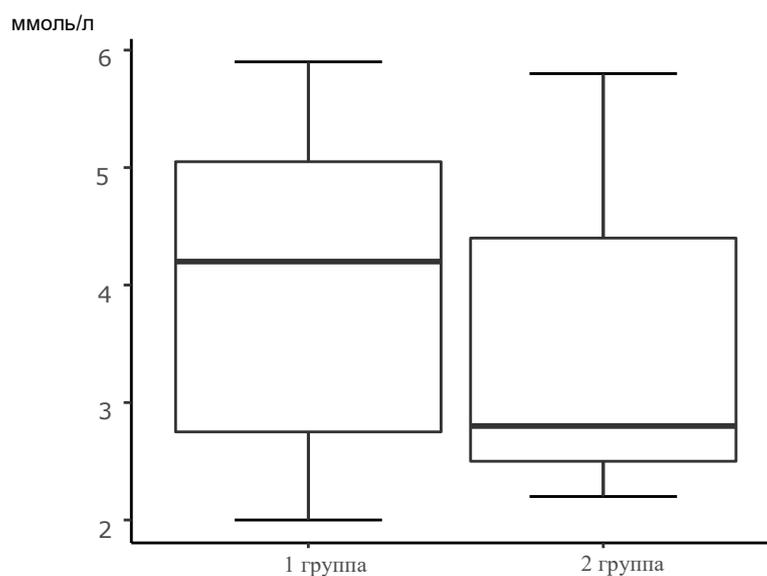


Рисунок 57. Показатели ЛПНП у больных I и II групп через 2 года.

Результаты многофакторного анализа ANOVA не выявили статистически значимых различий в динамике ЛПНП между группами лечения ($p=0,20$). Временной фактор показывает статистически значимые различия ($p=0,028$), а также это отмечается при взаимодействии фактора времени с видом лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.0001$) (Таблица 25).

Таблица 25.

Доля объясненной вариации изменения показателя ЛПНП во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	4,19	1	4,19	1,64	0,203
Ошибка	365,24	143	2,55		
Время	3,71	2	1,86	3,63	0,028
Время*Группа исследования	9,08	2	4,54	8,89	0,000
Ошибка	146,05	286	0,51		

Дальнейший анализ, был проведен с помощью процедуры попарного сравнения Тьюки для множественных сравнений. Статистически значимые различия между двумя группами отмечены в показателях ЛПНП на момент 2 года наблюдения ($p=0.03$) (Таблица 26).

Статистическая значимость различий уровня показателя ЛПНП во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	3,40	3,73	3,97	3,56	3,54	3,42
1	ЛПНП исходный	1		0,04	0,00	0,95	0,97	1,00
1	ЛПНП 1 год	2	0,04		0,31	0,92	0,89	0,52
1	ЛПНП 2 года	3	0,00	0,31		0,20	0,16	0,03
2	ЛПНП исходный	4	0,95	0,92	0,20		1,00	0,88
2	ЛПНП 1 год	5	0,97	0,89	0,16	1,00		0,93
2	ЛПНП 2 года	6	1,00	0,52	0,03	0,88	0,93	

На графике отображаются тенденции изменения средних значений ЛПНП в двух группах с поправкой на время. Так, в I группе наблюдается выраженный сдвиг липидного профиля в сторону ЛПНП, что отражает сохраняющуюся высокую степень прогрессирования атеросклероза, несмотря на проводимые курсы терапии. В то же время в группе со стационарзамещающими методами лечения динамика показателя отрицательная, средние значения незначительно снижаются (рис. 58).

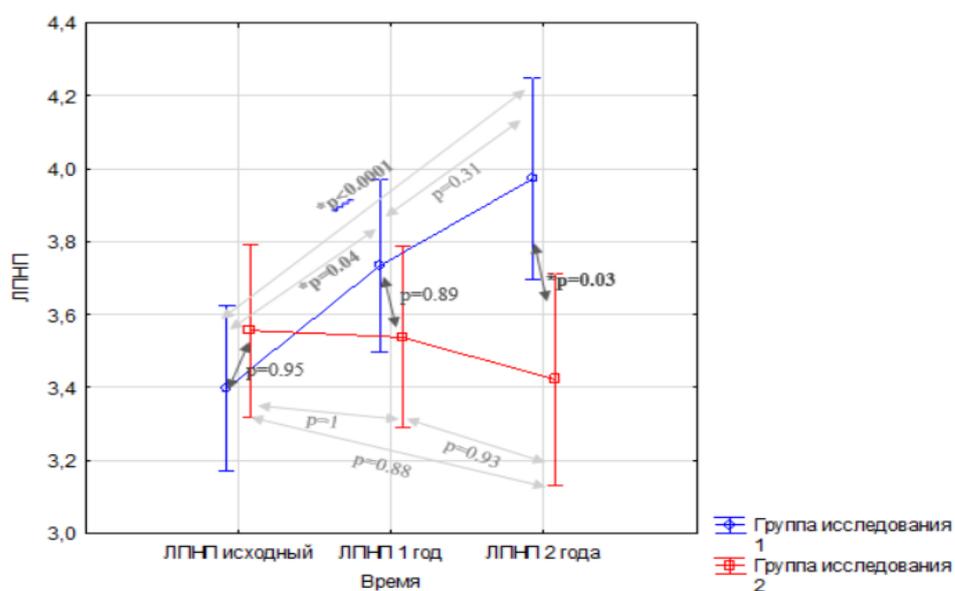


Рисунок 58. Средние уровни ЛПНП в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Сравнение показателей С-реактивного белка обеих групп за второй год демонстрирует преобладание более высоких значений в I группе (медиана значения 4 мг/л (интерквартильный размах от 1.2 мг/л до 6.75 мг/л)), чем во II группе (медиана значения 1.5 мг/л (интерквартильный размах от 1 мг/л до 3.8 мг/л)) ($p=0.005$) (рис. 59).

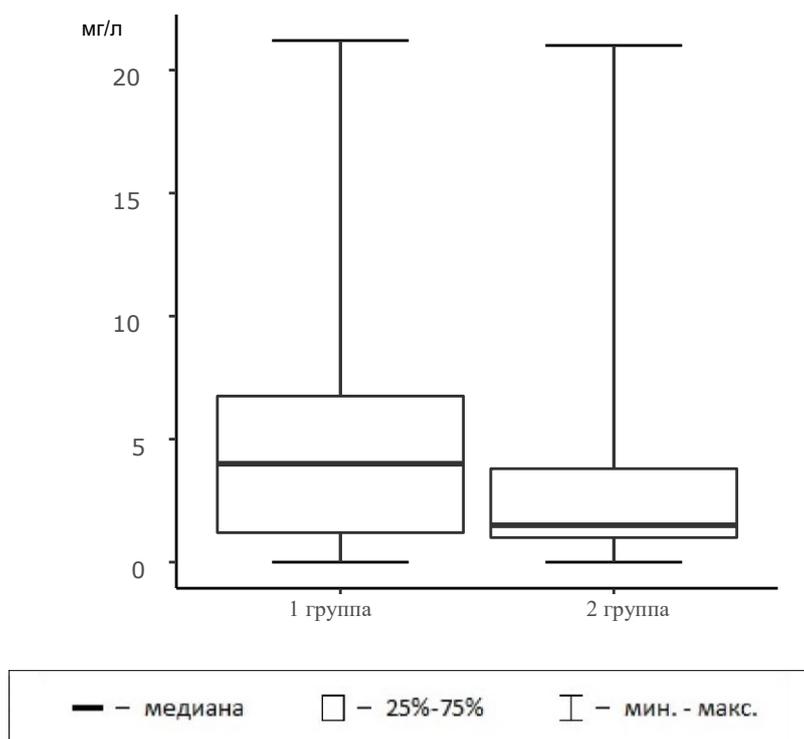


Рисунок 59. Динамика показателя С-реактивного белка за 2 год.

Эти данные свидетельствуют о снижении уровня активности неспецифических воспалительных процессов у пациентов второй группы, а, следовательно, и большей эффективности применяемой усовершенствованной тактики ведения больных.

Уровни С-реактивного белка между группами лечения при использовании MANOVA показали значимые различия по временному фактору ($p<0.0001$), а также при взаимодействии фактора времени с видом лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.022$) (Таблица 27).

Дальнейший анализ, был проведен с помощью процедуры попарного сравнения Тьюки для множественных сравнений. Статистически значимые различия обеих групп отмечаются в показателях С-реактивного белка за 2 год ($p<0.02$) (Таблица 28).

Таблица 27.

Доля объясненной вариации изменения показателя С-реактивный белок во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	57,80	1	57,80	3,40	0,067
Ошибка	2432,49	143	17,01		
Время	319,30	2	159,65	27,84	0,000
Время*Группа исследования	44,10	2	22,05	3,85	0,022
Ошибка	1639,87	286	5,73		

На графике средних значений изменения СРБ в обеих группах наблюдается положительная динамика. В группе со стандартной терапией воспалительный процесс выражен чуть острее, что отражает более резкая динамика в интервале [1;2) (рис. 60).

Таблица 28.

Статистическая значимость различий уровня показателя С-реактивный белок во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	2,45	3,14	5,21	2,39	2,59	3,63
1	С-реактивный белок исходный	1		0,47	0,00	1,00	1,00	0,19
1	С-реактивный белок 1 год	2	0,47		0,00	0,68	0,89	0,93
1	С-реактивный белок 2 года	3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,02
2	С-реактивный белок исходный	4	1,00	0,68	0,00		1,00	0,03
2	С-реактивный белок 1 год	5	1,00	0,89	0,00	1,00		0,11
2	С-реактивный белок 2 года	6	0,19	0,93	0,02	0,03	0,11	

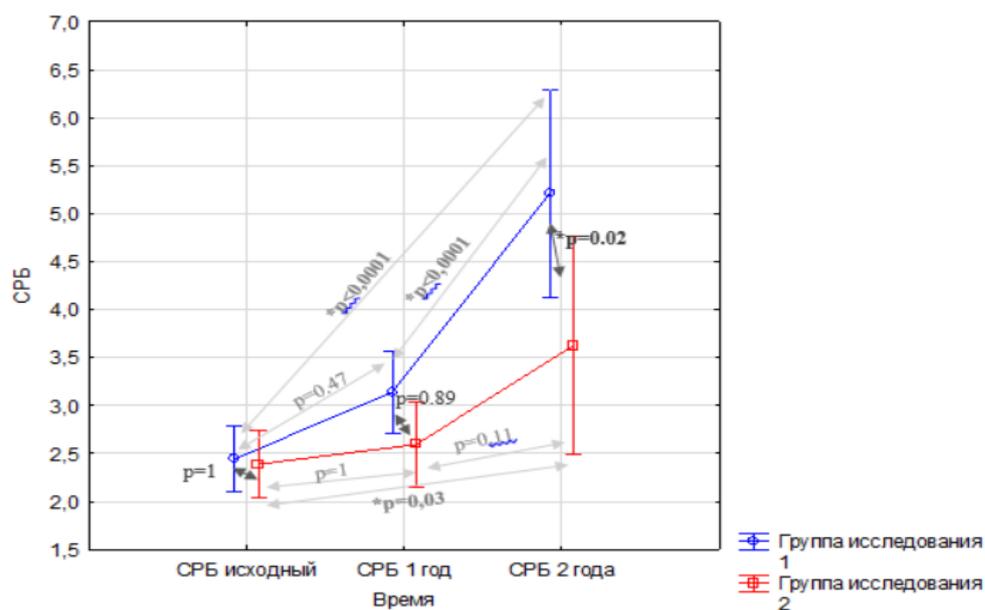


Рисунок 60. Средние уровни СРБ в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Показатель глюкозы в крови в первый год в группе с применением стандартной терапии (медиана значения уровня 6.85 ммоль/л (интерквартильный размах от 5 ммоль/л до 8.8 ммоль/л)) оказался выше ($p=0.002$), чем во второй исследуемой группе (медиана значения 5 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.7 ммоль/л до 6.75 ммоль/л)) (рис. 61).

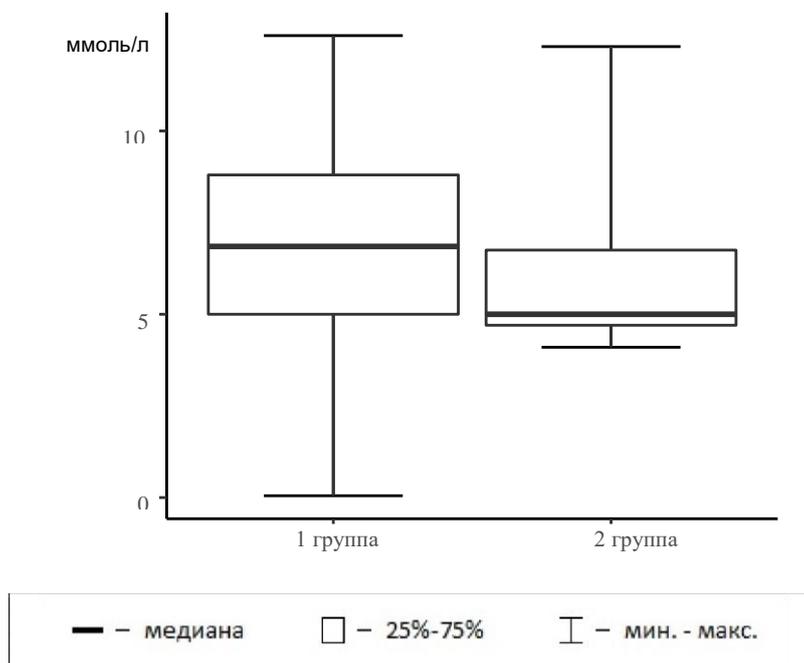


Рисунок 61. Динамика уровня глюкозы за 1 год.

Во второй год эта тенденция сохранилась ($p=0.0009$) (рис. 62).

Медиана показателя глюкозы в группе с применением базовой терапии составила 7 ммоль/л (интерквартильный размах от 5.15 ммоль/л до 8.9 ммоль/л), а во II группе - 5 ммоль/л (интерквартильный размах от 4.7 ммоль/л до 6.85 ммоль/л).

Полученные результаты позволяют нам говорить о достоверном преобладании уровня глюкозы в I группе, заметно увеличивающего сроки заживления трофических расстройств.

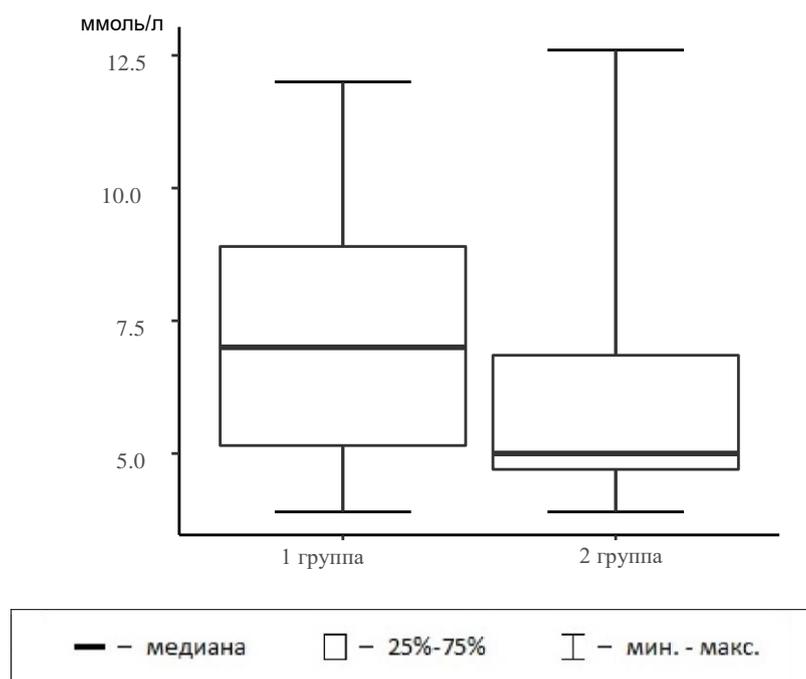


Рисунок 62. Динамика уровня глюкозы за 2 год.

Путем многофакторного анализа ANOVA было выявлено общее статистически значимое различие динамики уровня глюкозы между группами лечения ($p=0,007$). Отмечались статистически значимые различия по временному фактору ($p<0.0001$) (Таблица 29).

Дальнейший анализ, был проведен с помощью процедуры попарного сравнения Тьюки для множественных сравнений. Статистически значимые различия двух групп отмечаются в показателях уровня глюкозы за второй год ($p=0.03$) (Таблица 30).

Согласно графику средних значений показателей уровня глюкозы в обеих группах отмечалась тенденция к повышению уровня сахара в крови, однако при этом средние значения уровня глюкозы выше в группе со стандартной терапией, что говорит о повышенном воздействии повреждающего фактора, нарушающего местный гомеостаз сосудистой стенки и ее барьерную функцию, на интиму артерий конечностей у этих больных, а следовательно и сравнительно высоком риске осложнения течения заболевания, его затяжном характере и потенциальном увеличении сроков заживления пораженных участков (рис. 63).

Таблица 29.

Доля объясненной вариации изменения показателя уровень глюкозы во времени, в зависимости от вида лечения.

	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	90,04	1	90,04	7,577	0,007
Ошибка	1675,45	141	11,88		
Время	15,92	2	7,96	11,514	0,000
Время*Группа исследования	1,89	2	0,95	1,37	0,256
Ошибка	194,97	282	0,69		

Таблица 30.

Статистическая значимость различий уровня глюкозы во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	44,013	44,026	42,658	43,464	42,855	42,638
1	Уровень глюкозы исходный	1		0,005	0,000	0,29	0,70	0,81
1	Уровень глюкозы 1 год	2	0,005		0,93	0,007	0,06	0,098
1	Уровень глюкозы 2 года	3	0,000	0,93		0,002	0,02	0,03
2	Уровень глюкозы исходный	4	0,29	0,007	0,002		0,60	0,31
2	Уровень глюкозы 1 год	5	0,70	0,59	0,02	0,60		0,99
2	Уровень глюкозы 2 года	6	0,81	0,09	0,03	0,31	0,99	

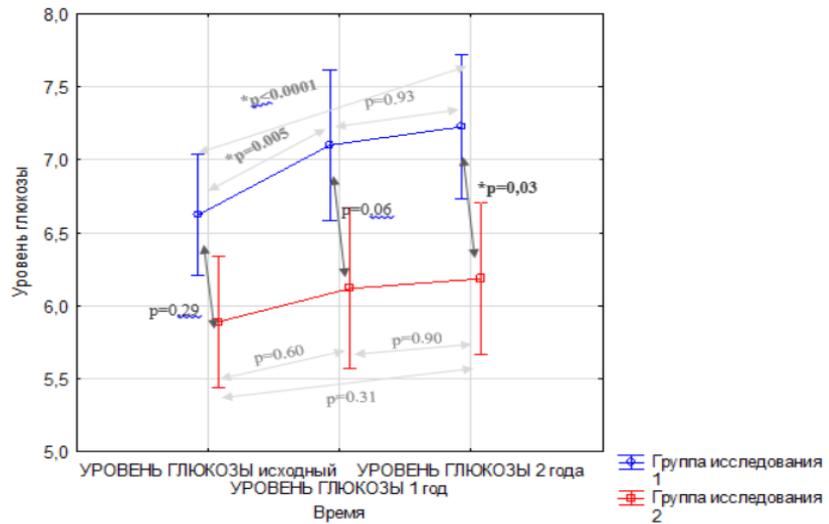


Рисунок 63. Средние уровни глюкозы в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

*Вертикальные линии – 95%-ый доверительный интервал средних уровней. *обозначены статистически значимые различия.*

Как видно из Рисунка 64, достоверных различий в показателях гемоглобина между исследуемыми группами за два года не выявлено.

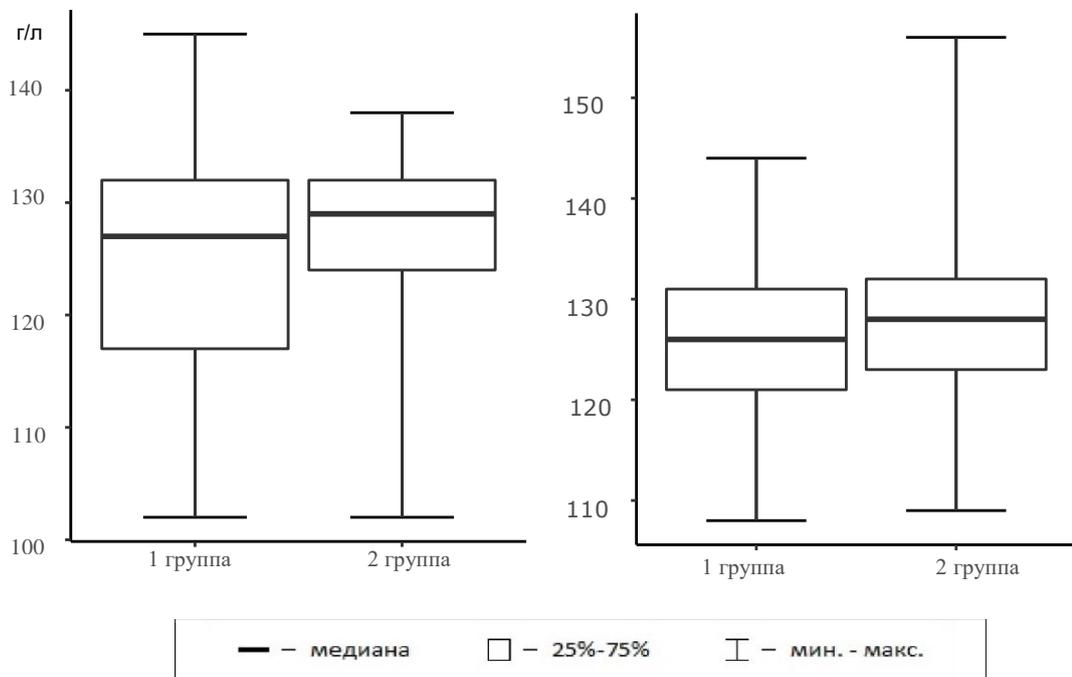


Рисунок 64. Динамика показателя гемоглобина за 1 и 2 год.

При помощи многофакторного анализа ANOVA статистически значимых различий в динамике гемоглобина между группами лечения обнаружено не было ($p=0,19$). Однако, временной фактор показывает статистически значимые различия ($p<0.0001$) (Таблица 31).

Таблица 31.

Доля объясненной вариации изменения показателя гемоглобин во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	164	1	164	1,68	0,197056
Ошибка	13433	138	97		
Время	1190	2	595	17,57	0,00
Время*Группа исследования	145	2	72	2,14	0,120026
Ошибка	9347	276	34		

Дальнейший анализ был проведен с помощью процедуры попарного сравнения Тьюки для множественных сравнений.

В первой исследуемой группе наблюдались статистически значимые различия между показателями гемоглобина в исходный момент и по состоянию на 1 ($p<0.0001$) и 2 год ($p<0.0001$). Во второй группе статистически значимые различия отмечены между изначальным уровнем гемоглобина и на момент 2 года исследования ($p=0.05$) (Таблица 32).

Статистическая значимость различий уровня показателя гемоглобин во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	129,35	124,39	124,94	129,12	127,03	126,29
1	ГЕМОГЛОБИН исходный	1		0,00	0,00	1,00	0,43	0,14
1	ГЕМОГЛОБИН 1 год	2	0,00		0,99	0,00	0,29	0,66
1	ГЕМОГЛОБИН 2 года	3	0,00	0,99		0,01	0,56	0,89
2	ГЕМОГЛОБИН исходный	4	1,00	0,00	0,01		0,28	0,05
2	ГЕМОГЛОБИН 1 год	5	0,43	0,29	0,56	0,28		0,98
2	ГЕМОГЛОБИН 2 года	6	0,14	0,66	0,89	0,05	0,98	

Оценка изменения средних значений в двух группах, график которых расположен ниже, показала, что на протяжении 2-х лет II группа демонстрировала отрицательную динамику показателя гемоглобина, в то время, как I группа показывает резко отрицательную динамику в первый год, с незначительным увеличением средних показателей гемоглобина во второй год (рис. 65).

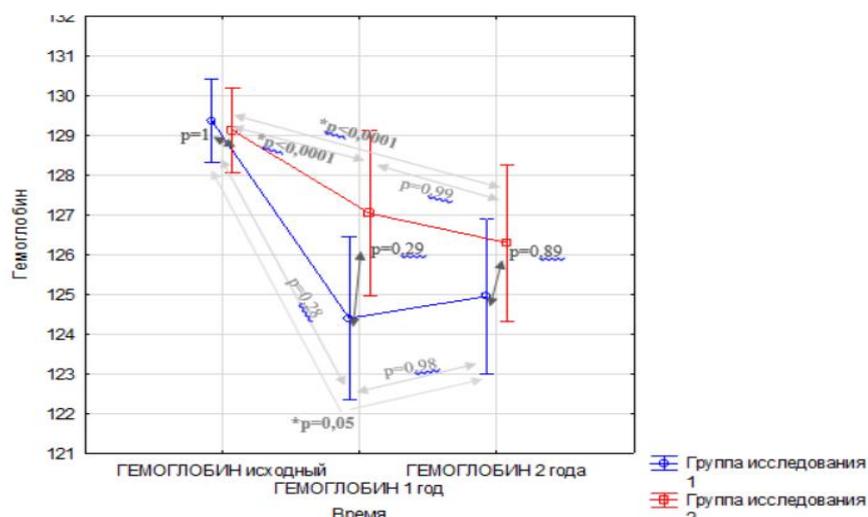


Рисунок 65. Средние уровни гемоглобина в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Как видно из Рисунков 66, 67, достоверных различий в показателях гематокрита между исследуемыми группами за два года не выявлено.

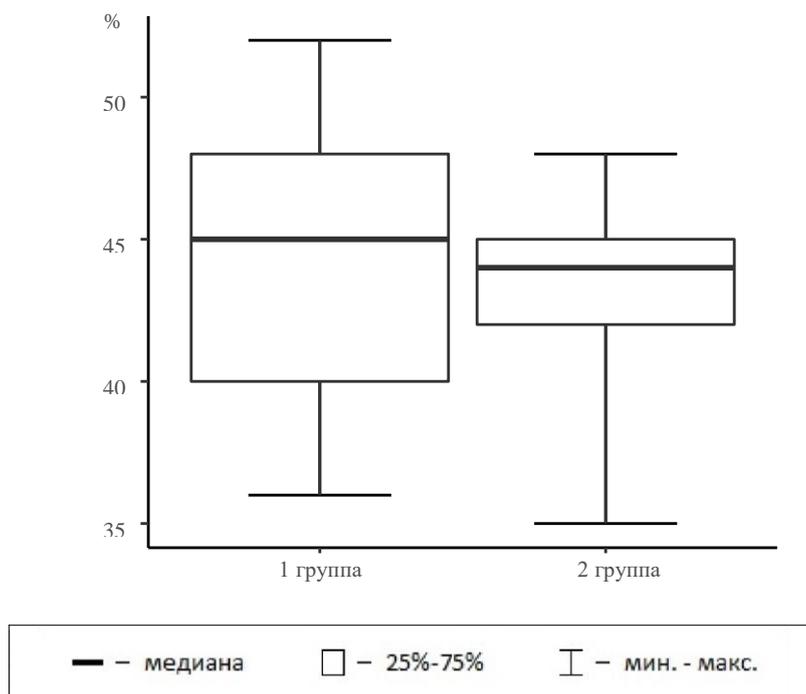


Рисунок 66. Динамика показателя гематокрита за 1 год.

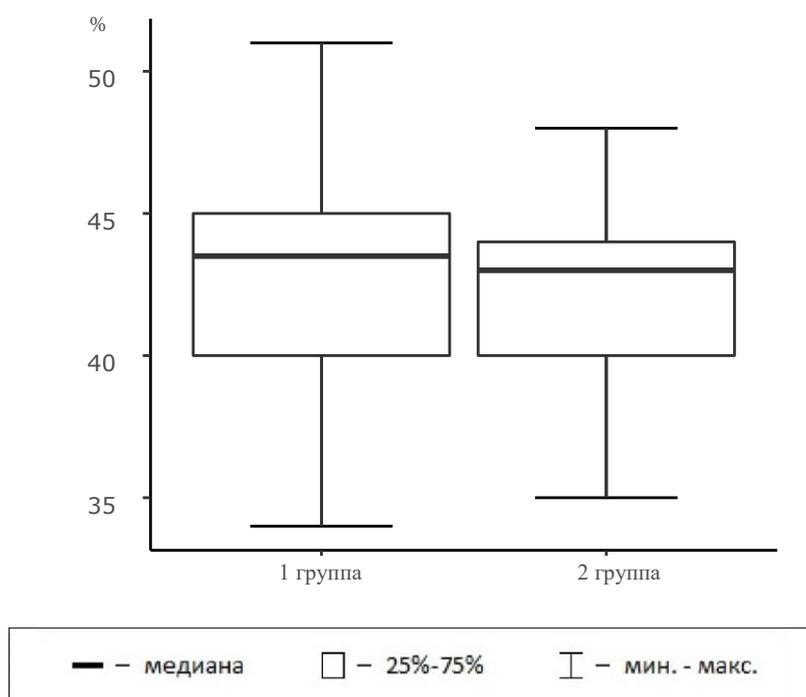


Рисунок 67. Динамика показателя гематокрита за 2 год.

В ходе многофакторного анализа ANOVA статистически значимых различий в динамике гематокрита между группами лечения обнаружено не было ($p=0,335$). Статистически значимые

различия отмечены в контексте временного фактора ($p < 0.0001$), а также при взаимодействии фактора времени с видом лечения (Время*Группа исследования) ($p < 0.047$) (Таблица 33).

Таблица 33.

Доля объясненной вариации изменения показателя гематокрит во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	36,5	1	36,5	0,94	0,335
Ошибка	5578,3	143	39		
Время	92	2	46	11,87	0,000
Время*Группа исследования	24	2	12	3,1	0,047
Ошибка	1107,4	286	3,9		

Дальнейший анализ, был проведен с помощью множественных сравнений.

Статистически значимые различия отмечены в первой группе между показателями гематокрита во второй год наблюдения, исходным значением ($p < 0.0001$) и показателем за первый год ($p < 0.0001$) (Таблица 34).

Согласно графику средних значений гематокрита, и в первой, и во второй группе наблюдалась отрицательная динамика гематокрита. Наиболее резко это проявляется во второй год наблюдения в группе применения стандартной терапии (рис. 68).

Статистическая значимость различий уровня показателя гематокрит во времени, в зависимости от вида лечения у больных I и II групп.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	44,013	44,026	42,658	43,464	42,855	42,638
1	ГЕМАТОКРИТ исходный	1		1,000	0,000	0,961	0,489	0,290
1	ГЕМАТОКРИТ 1 год	2	1,000		0,000	0,957	0,476	0,279
1	ГЕМАТОКРИТ 2 года	3	0,000	0,000		0,823	1,000	1,000
2	ГЕМАТОКРИТ исходный	4	0,961	0,957	0,823		0,455	0,134
2	ГЕМАТОКРИТ 1 год	5	0,489	0,476	1,000	0,455		0,987
2	ГЕМАТОКРИТ 2 года	6	0,290	0,279	1,000	0,134	0,987	

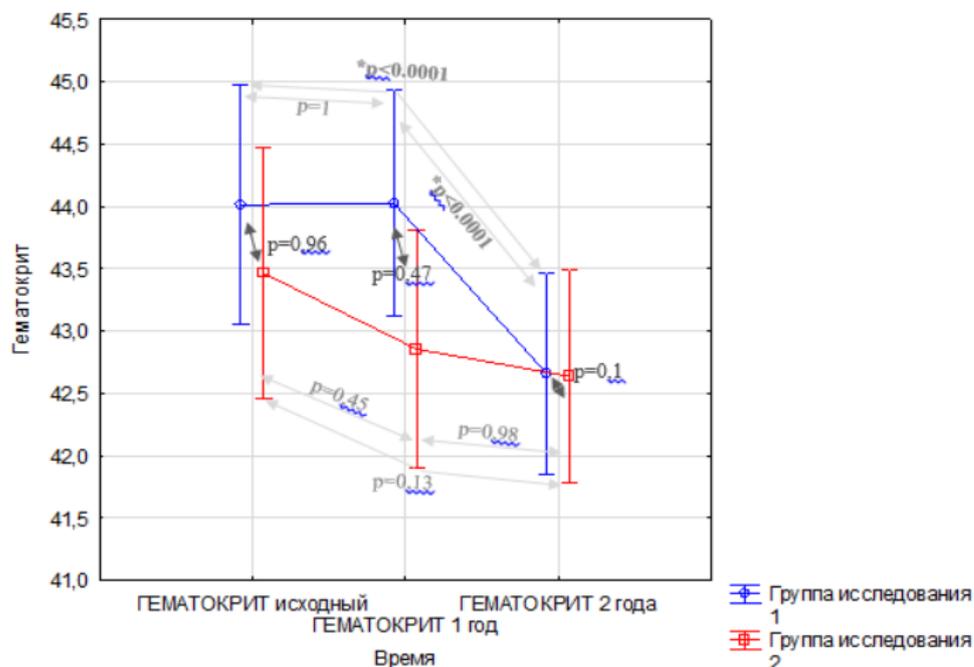


Рисунок 68. Средние уровни гематокрита в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Как видно из Рисунков 69 - 72, достоверных различий в показателях общего холестерина и ЛПНП за первый год, а также ЛПВП за два года между исследуемыми группами не выявлено.

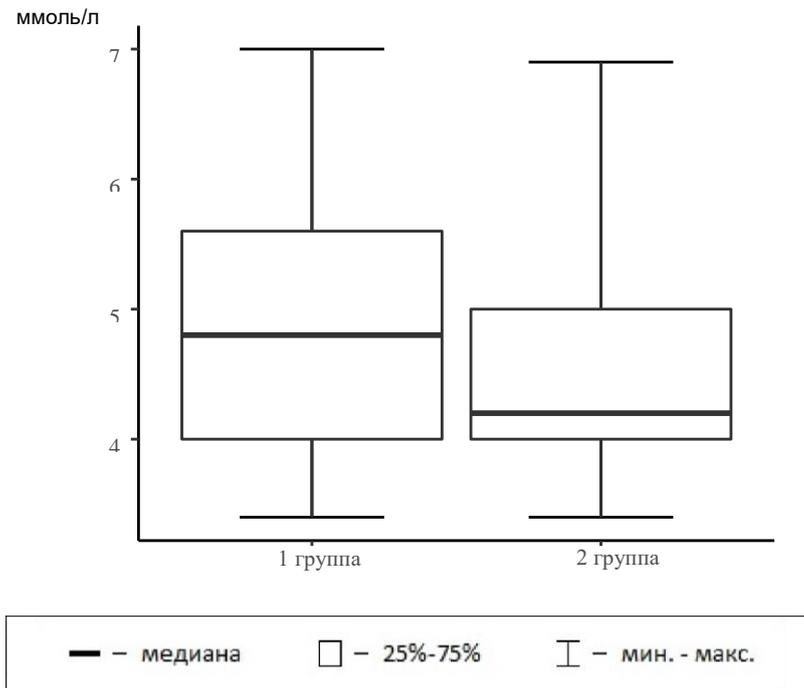


Рисунок 69. Показатели общего холестерина через 1 год у I и II групп.

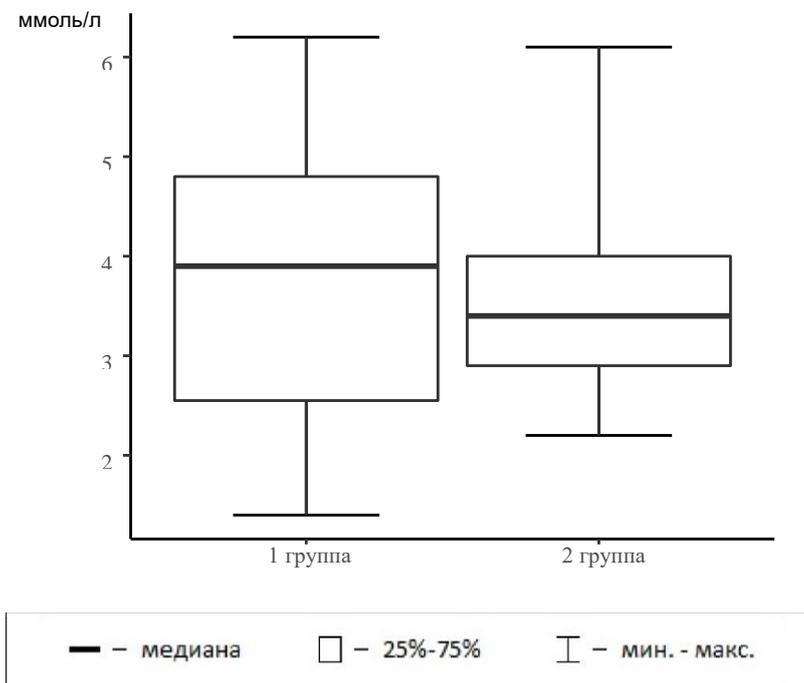


Рисунок 70. Показатели ЛПНП через 1 год у I и II групп.

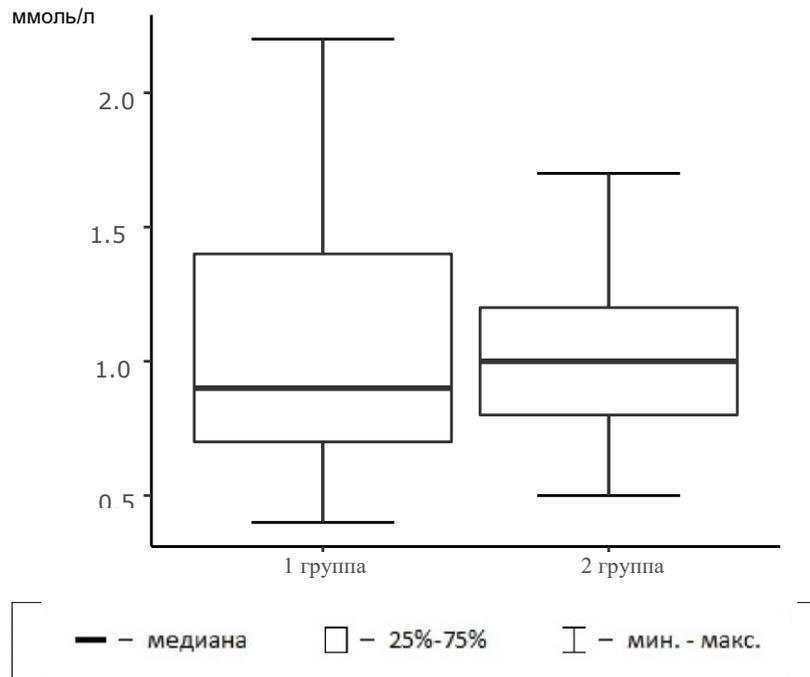


Рисунок 71. Показатели ЛПВП через 1 год у I и II групп.

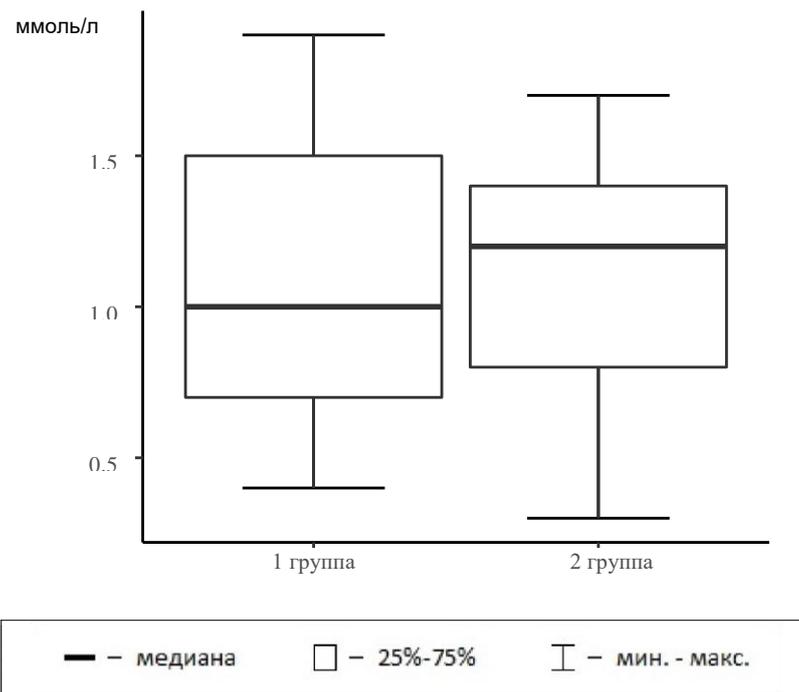


Рисунок 72. Показатели ЛПВП через 2 года у I и II групп.

Многофакторный анализ ANOVA статистически значимых различий в динамике ЛПВП между группами лечения не выявил ($p=0,13$). Статистически значимые различия отмечаются при взаимодействии факторов времени и вида лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.0001$) (Таблицы 35, 36).

Доля объясненной вариации изменения показателя ЛПВП во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации (квадрат средней ошибки) MS	F значение критерия Фишера	Уровень статистической значимости p
Группа исследования	0,68	1	0,68	2,32	0,13
Ошибка	42,12	143	0,29		
Время	0,20	2	0,10	1,70	0,18
Время*Группа исследования	1,21	2	0,60	10,50	0,00
Ошибка	16,46	286	0,06		

Таблица 36.

Статистическая значимость различий уровня показателя ЛПВП во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	1,19	1,06	1,09	0,96	1,03	1,10
1	ЛПВП исходный	1		0,01	0,12	0,00	0,12	0,74
1	ЛПВП 1 год	2	0,01		0,95	0,63	1,00	0,97
1	ЛПВП 2 года	3	0,12	0,95		0,28	0,94	1,00
2	ЛПВП исходный	4	0,00	0,63	0,28		0,48	0,01
2	ЛПВП 1 год	5	0,12	1,00	0,94	0,48		0,53
2	ЛПВП 2 года	6	0,74	0,97	1,00	0,01	0,53	

График средних значений ЛПВП в двух группах с поправкой на время представлен ниже. Так, в I группе в первый год наблюдалась отрицательная динамика, хотя к началу второго года средние значения ЛПВП незначительно повышаются, изменяя общую картину тенденции показателя (рис. 73).

В группе со стационарзамещающими методами лечения наблюдается положительная динамика, демонстрирующая четкое антиатерогенное направление изменения липидограммы больных с курсом усовершенствованной методики терапии ХОЗАНК и увеличение вероятности благоприятного течения заболевания для этой группы исследуемых пациентов.

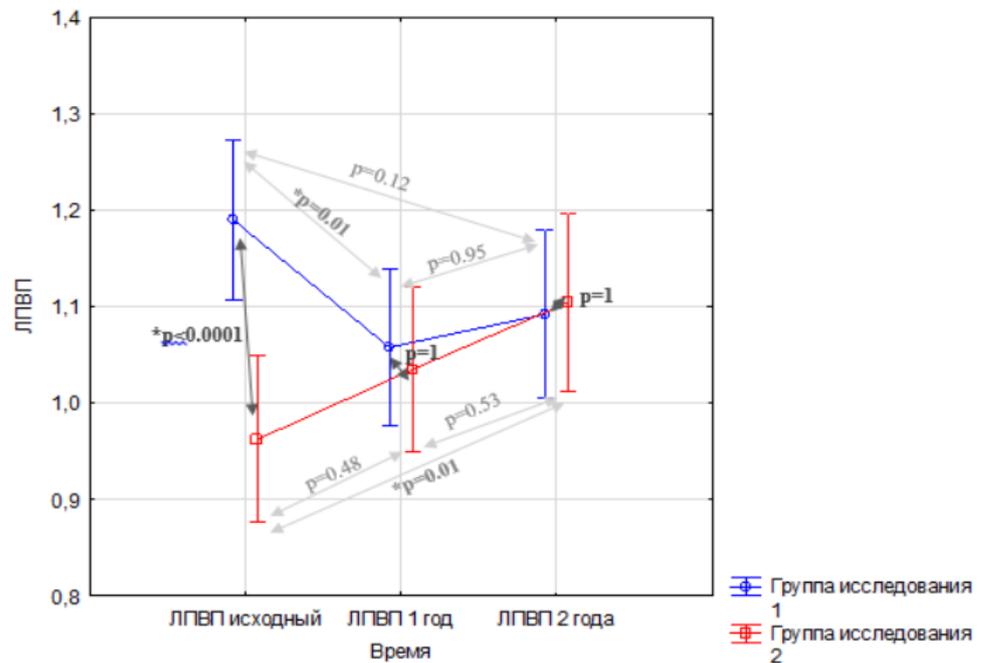


Рисунок 73. Средние уровни ЛПВП в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

Вертикальные линии – 95%-ый доверительный интервал средних уровней. *обозначены статистически значимые различия.

Как видно из Рисунков 74 – 76, достоверных различий в показателях С-реактивного белка за 1 год и фибриногена за 2 года между исследуемыми группами не выявлено.

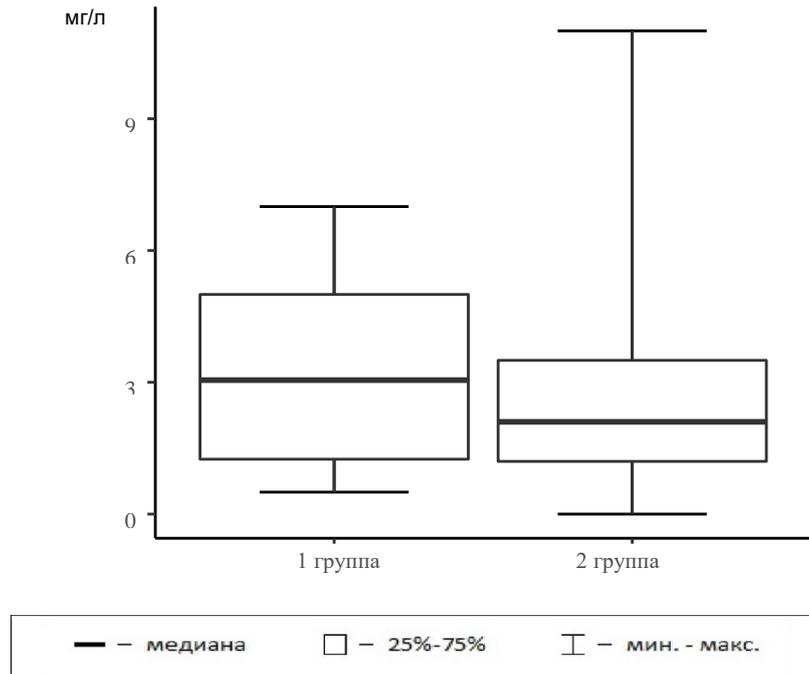


Рисунок 74. Показатели С-реактивного белка через 1 год у I и II групп.

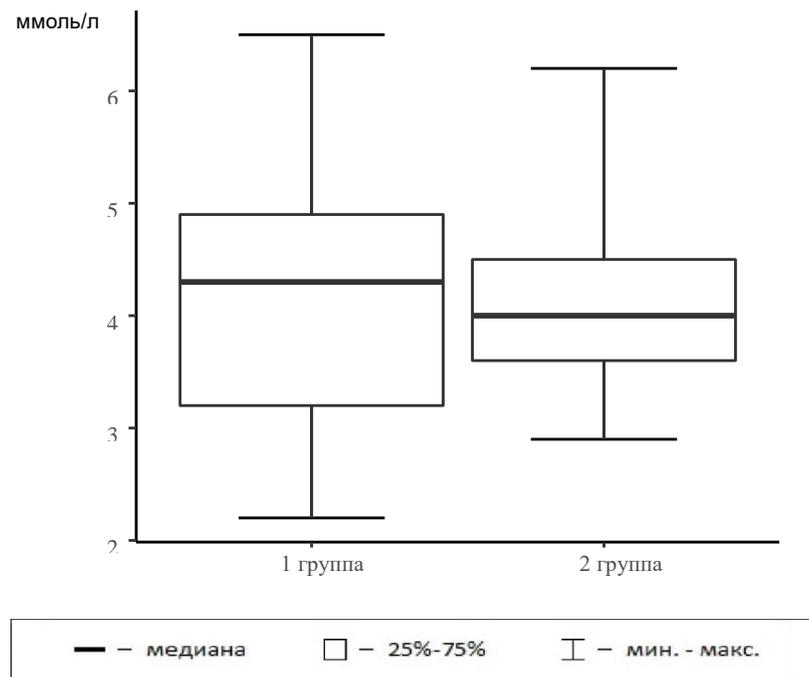


Рисунок 75. Показатели фибриногена через 1 год у I и II групп.

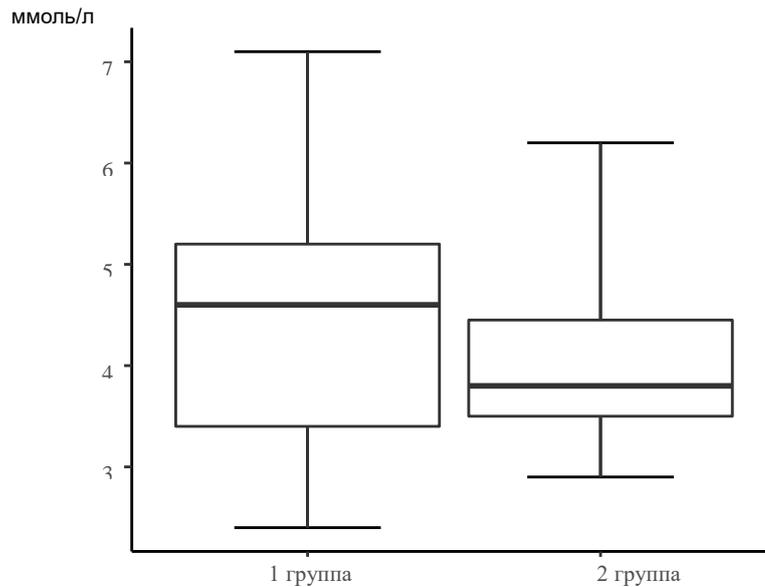


Рисунок 76. Показатели фибриногена через 2 года у I и II групп.

Анализ ANOVA не показал статистически значимого различия динамики фибриногена между группами лечения ($p=0.72$). Однако при этом, отмечалась совместная статистическая значимость влияния временного фактора и вида лечения (Время*Группа исследования) ($p<0.0001$) (Таблица 37).

Таблица 37.

Доля объясненной вариации изменения показателя фибриноген во времени, в зависимости от вида лечения.

Показатели	Сумма квадратов ошибок SS	Число степеней свободы	Оценка вариации MS	F значение критерия Фишера	Уровень р
Группа исследования	0,25	1	0,25	0,13	0,719
Ошибка	263,48	140	1,88		
Время	1,12	2	0,56	2,96	0,054
Время*Группа исследования	4,44	2	2,22	11,75	0,000
Ошибка	52,97	280	0,19		

В ходе попарного сравнения Тьюки, между исследуемыми группами статистически значимых различий также не было обнаружено (Таблица 38).

Таблица 38.

Статистическая значимость различий уровня показателя фибриноген во времени, в зависимости от вида лечения.

Группа	Время	№	1	2	3	4	5	6
		Средний уровень	3,97	4,20	4,34	4,18	4,12	4,06
1	ФИБРИНОГЕН исходный	1		0,01	0,00	0,68	0,90	0,99
1	ФИБРИНОГЕН 1 год	2	0,01		0,37	1,00	0,99	0,92
1	ФИБРИНОГЕН 2 года	3	0,00	0,37		0,89	0,67	0,38
2	ФИБРИНОГЕН исходный	4	0,68	1,00	0,89		0,96	0,53
2	ФИБРИНОГЕН 1 год	5	0,90	0,99	0,67	0,96		0,95
2	ФИБРИНОГЕН 2 года	6	0,99	0,92	0,38	0,53	0,95	

На графике отображаются средние значения изменения фибриногена в двух группах с поправкой на время. В группе со стандартной терапией наблюдается увеличение показателей фибриногена, демонстрирующая прогрессирование состояния гиперкоагуляции. (рис. 77).

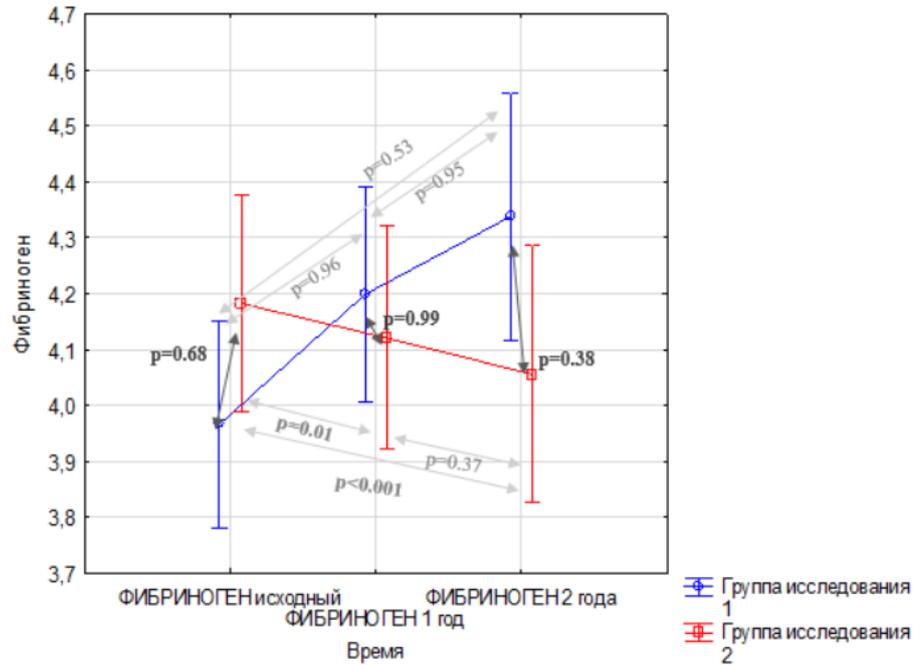


Рисунок 77. Средние уровни фибриногена в группах с разными видами лечения, с поправкой на фактор времени.

*Вертикальные линии – 95%-ый доверительный интервал средних уровней. *обозначены статистически значимые различия.*

Во II группе динамика показателя отрицательная, что отражает тенденцию к нормализации опасного своими осложнениями сдвига коагулограммы.

Полученные данные демонстрируют повышенные значения ЛПИ в 1 и 2 год, прироста ЛДФ в 1 и 2 год, и пониженные значения тромбоцитов в 1 и 2 год, триглицеридов в 1 и 2 год, общего холестерина во 2 год, ЛПНП во 2 год, С-реактивного белка во 2 год и уровня глюкозы в крови в 1 и 2 год в группе комплексной терапии, по сравнению с I группой, где использовалась обычная терапия. Таким образом, у больных, которым проводилась модифицированная терапия, наблюдалась более выраженная тенденция к нормализации, сдвиг биохимического ряда в сторону снижения выраженности процессов воспаления, нивелирования гиперкоагуляционных процессов, а также антиатерогенного характера показателей метаболизма холестерина (Таблица 39).

Динамика показателей в исследуемых группах за 2 года наблюдения.

Показатели	1 N=76	2 N=69	P
ЛПИ 1 год	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,006
ЛПИ 2 года	0,5 ± 0,13	0,7 ± 0,1	0,0007
Прирост ЛДФ через 1 год	10 ± 9	17 ± 4	<0,0001
Прирост ЛДФ через 2 года	5,5 ± 5	16 ± 5	0,0003
ФИБРИНОГЕН 1 год	4,3 ± 1	4 ± 0,4	0,4
ФИБРИНОГЕН 2 года	4,6 ± 0,9	3,8 ± 0,6	0,1
ТРОМБОЦИТЫ 1 год	288 ± 51	234 ± 72	0,02
ТРОМБОЦИТЫ 2 года	312 ± 50	232 ± 15	0,002
ТРИГЛИЦЕРИДЫ 1 год	3,33 ± 0,9	1,56 ± 0,6	<0,0001
ТРИГЛИЦЕРИДЫ 2 года	3,38 ± 0,9	1,76 ± 0,85	<0,0001
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН 1 год	4,8 ± 0,8	4,2 ± 0,6	0,3
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН 2 года	5,1 ± 0,8	4,05 ± 0,4	0,001
ЛПНП 1 год	3,9 ± 1	3,4 ± 1,1	0,4
ЛПНП 2 года	4,2 ± 1,8	2,8 ± 0,6	0,03
ЛПВП 1 год	0,9 ± 0,3	1 ± 0,2	0,7
ЛПВП 2 года	1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,7
С-реактивный белок 1 год	3,05 ± 1,5	2,1 ± 0,9	0,07
С-реактивный белок 2 года	4 ± 0,25	1,5 ± 0,7	0,005
ГЕМОГЛОБИН 1 год	127 ± 9,1	129 ± 5,2	0,3
ГЕМОГЛОБИН 2 года	126 ± 5,3	128 ± 4,1	0,5
ГЕМАТОКРИТ 1 год	45 ± 4,5	44 ± 2	0,053
ГЕМАТОКРИТ 2 года	43,5 ± 2,9	43 ± 2,1	0,8
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ 1 год	6,85 ± 1,2	5 ± 0,85	0,002
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ 2 года	7 ± 2,3	5 ± 1,4	0,0009

Примечание: в таблице средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни.

4.3. Необходимость выполнения оперативной реваскуляризации и частота ампутаций в исследуемых группах за 1 и 2 год

Для сравнения эффективности лечения в исследуемых группах были проанализированы 6 качественных показателей: ампутации в течении первого и второго года, общее количество ампутаций за весь период наблюдения, а также реконструктивных операций и общее количество реконструктивных операций за весь период наблюдения. Так как в исследование вошли пациенты с выраженной коморбидной патологией, то основной задачей лечения являлось устранение клинических проявлений ишемии нижних конечностей. Поэтому выполнение операций реваскуляризации, связанных с высоким хирургическим риском развития осложнений, мы относим к нежелательным явлениям при оценке эффективности различных методов лечения. В ходе сравнения групп по частоте ампутаций и реконструктивных операций статистически значимые различия были выявлены только в показателе ампутаций за 2 год (рис. 78, 80, 81).

У 66 пациентов (87%) первой группы за второй год не потребовалось выполнение ампутаций, а у 10 пациентов была произведена высокая ампутация нижней конечности. Во второй группе у 63-х пациентов (91%) за 2 год не было проведено ампутаций, у 2-х была произведена высокая ампутация нижней конечности (3%), а у 4-х была произведена малая ампутация (6%). Таким образом, у пациентов II группы наблюдалось достоверно меньшее количество ампутаций за 2-й год ($p=0.008$) (рис. 79).

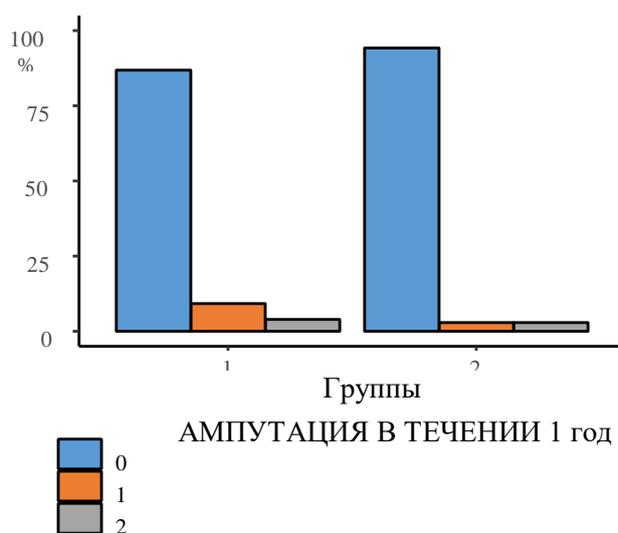


Рисунок 78. Частота ампутаций в исследуемых группах за 1 год.

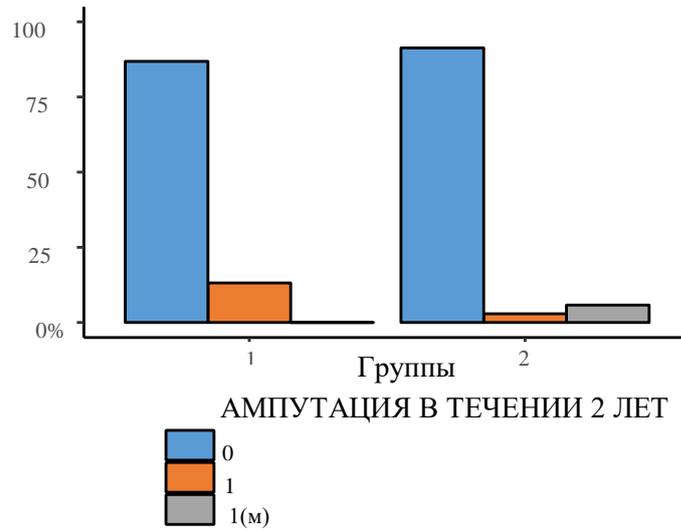


Рисунок 79. Частота ампутаций в исследуемых группах в течении 2 лет.

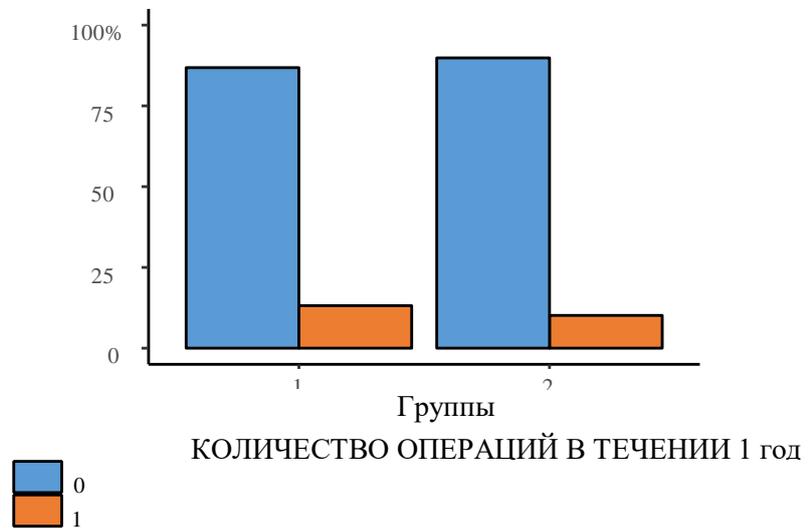


Рисунок 80. Сравнение количества операций в исследуемых группах за первый год.

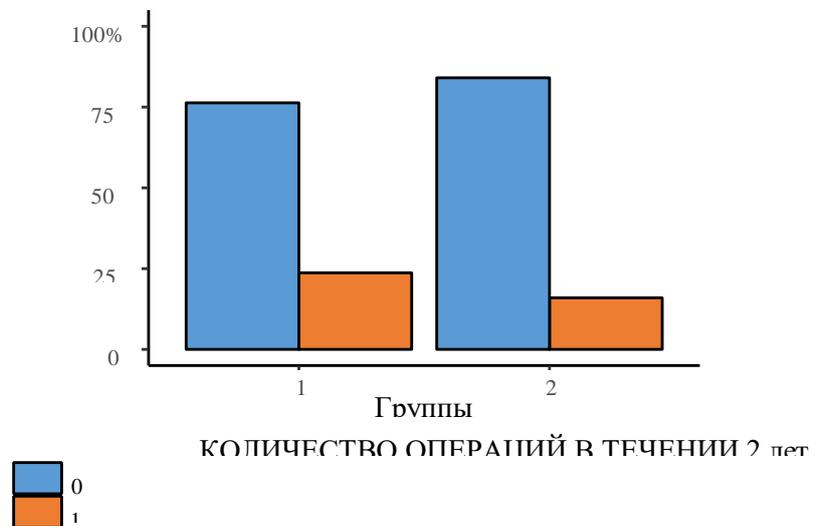


Рисунок 81. Сравнение количества операций в исследуемых группах в течении 2 лет.

Многофакторный анализ позволил выявить преимущество стационар-замещающих методов лечения пациентов с ХОЗАНК во влиянии на процессы восстановления перфузии и трофики ишемизированных тканей при заметной положительной динамике показателей микроциркуляторного русла. Отмечены тенденции к стабилизации показателей липидемии, глюкозы крови, а также к снижению воспалительных процессов в целом. Отмечено увеличение скорости и сроков заживления поражений, снижение риска ампутации конечности.

4.4. Оценка клинических результатов

Согласно шкале А.В. Покровского, хорошим результатом признавалось отсутствие ампутаций или оперативных реконструктивных вмешательств по прошествии 2 лет наблюдения, а также положительная динамика показателей биохимических маркеров и состояния микроциркуляторного русла. Как удовлетворительные расценивались результаты тех пациентов, которые перенесли малую ампутацию, а также тех, у кого не отмечалось положительной или отрицательной динамики показателей биомаркеров и состояния микроциркуляторного русла. В случае необходимости проведения реконструктивно-оперативных мероприятий или больших ампутаций, а также при отрицательной динамике биохимических показателей и ухудшении трофики микроциркуляторного русла нижних конечностей результаты признавались неудовлетворительными.

По результатам анализа клинических результатов, в первый год из 76 представителей первой группы хорошие показатели продемонстрировало 88% больных, удовлетворительные отмечались у 3%, а в 9% случаев регистрировались неудовлетворительные исходы лечения.

Во второй группе, из 69 пациентов за первый год хорошие клинические результаты продемонстрировало 94%, удовлетворительные – 3% и столько же – неудовлетворительные (рис. 82).



Рисунок 82. Клинические результаты больных I и II групп через год.

Анализ клинических результатов по истечении двух лет наблюдения показал, что в первой группе в категории хороших результатов оказалось 87% больных, удовлетворительных результатов не наблюдалось, а неудовлетворительные клинические показатели продемонстрировали 13% пациентов. Что касается второй группы, то хорошие результаты отмечались у 91%, у 6% - удовлетворительные и у 3% - неудовлетворительные (рис. 83).

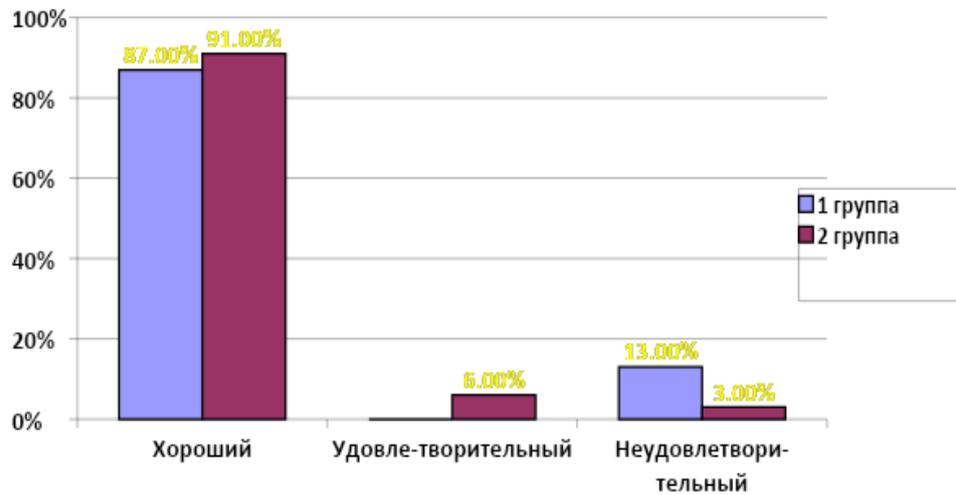


Рисунок 83. Клинические результаты через 2 года.

4.5. Экономический анализ результатов лечения больных I и II групп наблюдения

Экономический анализ рассматриваемой в данной работе стационар-замещающей терапии и ее сравнение с традиционным подходом. Так как исход терапии выражается несколькими переменными (и расстояние, которое пациент способен преодолеть без боли, и отсрочка ампутации, и масштаб ампутации и тп.) проведенный экономический анализ носит характер анализа полезности затрат (Гринхальд Т. – Основы доказательной медицины. – 2018 г.).

Затраты, ассоциированные с каждым видом терапии, приведены в Таблице 40 ниже. А экономическая полезность затрат оценивалась на основе проведенного анализа выживаемости с учетом объема когорт пациентов, избежавших негативного исхода на разных этапах после терапии.

Затраты включают 2 компоненты: *прямые* затраты (связаны непосредственно с оказанием медицинских услуг, оплатой труда персонала и расходными материалами); *непрямые* затраты (связаны с потерей трудоспособности пациента и прочими социальными последствиями).

Затраты, ассоциированные с лечением больных I и II групп со стандартной и стационар-замещающей терапией.

<i>Статья затрат</i>	<i>Стоимость, рублей</i>
Диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 р/год	1 897,5
Лечение в стационаре:	
- круглосуточный	59 527,8
- дневной	17 872
Протез голени	262 000
Протез бедра	360 000
Ампутация	
- малая	21 679,97
- ампутация	37 596,91
Размер пенсии для инвалида II группы (на 1 человека в год)	59 784
Упущенная выгода в производстве (на 1 инвалида в год)	347 165

Ниже (в таблице 41) приведен расчет средних затрат на 1 пациента, подвергнувшегося лечению консервативным и стационар-замещающим методом. Расчет затрат был произведен в 2х-летней перспективе, так как период наблюдения за пациентами составил 2 года после терапии. Часть расходов носят детерминированный характер, то есть возникают для пациента в любом случае (например, прием сосудистого хирурга), а часть – вероятностный, то есть не каждый пациент понесет такие затраты, но для каждого пациента есть определенная вероятность, что они возникнут (например, затраты, связанные с ампутацией в течение года после терапии). Таким образом, для получения средних затрат по детерминированным статьям мы брали прямые оценки этих затрат, для вероятностных – проводили статистическую оценку математического ожидания затрат как произведение величины затраты на вероятность ее наступления. Оценкой вероятности в данном случае выступала кумулятивная вероятность наступления исхода в течение двух лет после терапии, полученная в рамках анализа выживаемости.

Стоимость диспансерного наблюдения сосудистого хирурга в двух группах одинаковая. Стандартный подход требует больших затрат на лечение, в сравнении с лечением в дневном стационаре, характерном для группы 2.

Средние затраты на 1 пациента в зависимости от применяемого вида терапии в течение 2х лет после ее проведения.

<i>I группа наблюдения (N=76)</i>	<i>II группа наблюдения (N=69)</i>
Диспансерное наблюдение сосудистого хирурга (2 р/год - 1 897,5 руб.) 1 897,5 руб. * 2 года = 3 795 руб.	Диспансерное наблюдение сосудистого хирурга (2 р/год - 1 897,5 руб.) 1 897,5 руб. * 2 года = 3 795 руб.
Лечение в круглосуточном стационаре 59 527,8 руб. в год. 59 527,8 руб.*2 года = 119 055,6 руб.	Лечение в дневном стационаре 17 872 руб. в год. 17 872 руб. *2 года = 35 744 руб.
Средние ожидаемые затраты на протез голени в течение 2х лет: 0,137*262 000 руб. = 35 894 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся консервативному лечению, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость протеза голени)	Средние ожидаемые затраты на протез голени в течение 2х лет: 0,065*262 000 руб. = 17 030 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся стационар-замещающей терапии, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость протеза голени)
Средние ожидаемые затраты на протез бедра в течение 2х лет: 0,137*360 000 руб. = 49 320 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся консервативному лечению, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость протеза бедра)	Средние ожидаемые затраты на протез бедра в течение 2х лет: 0,065*360 000 руб.= 23 400 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся стационар-замещающей терапии, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость протеза бедра)
Средние ожидаемые затраты на малую ампутацию в течение 2х лет: 0,137*21 679,97 руб. = 2 970,2 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся консервативному лечению, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость малой ампутации)	Средние ожидаемые затраты на малую ампутацию в течение 2х лет: 0,065*21 679,97 руб. = 1 300,7 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся стационар-замещающей терапии, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость малой ампутации)
Средние ожидаемые затраты на ампутацию в течение 2х лет: 0,137*37 596,91 руб. = 5 150,7 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся консервативному лечению, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость ампутации)	Средние ожидаемые затраты на ампутацию в течение 2х лет: 0,065*37 596,91 руб. = 2 255,8 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся стационар-замещающей терапии, перенесет ампутацию за 2 года после терапии *стоимость ампутации)
Средняя ожидаемая сумма стоимости всех	Средняя ожидаемая сумма стоимости всех

<p>операций за 2 года (с протезом голени) на 1 человека: 2 970,2 руб.+ 5 150,7 руб.+ 35 894 руб. = 44 014,9 руб. (стоимость проведенных малых ампутаций за 2 года + стоимость проведенных ампутаций за 2 года+ затраты на протез голени за 2 года) Сумма стоимости всех операций за 2 года (с протезом бедра) на 1 человека: 2 970,2 руб.+ 5 150,7 руб.+ 49 320 руб. = 57 440,9 руб. (стоимость проведенных малых ампутаций за 2 года + стоимость проведенных ампутаций за 2 года+ затраты на протез бедра за 2 года) Сумма стоимости всех операций за 2 года (с протезом голени и бедра) на 1 человека: 2 970,2 руб.+ 5 150,7 руб.+ 35 894 руб.+ 49 320 руб. = 93 334,9 руб. (стоимость проведенных малых ампутаций за 2 года + стоимость проведенных ампутаций за 2 года+ затраты на протез голени за 2 года + затраты на протез бедра за 2 года)</p>	<p>операций за 2 года (с протезом голени) на 1 человека: 1 300,7 руб. +2 255,8 руб.+ 17 030 руб. = 20 586,5 руб. (стоимость проведенных малых ампутаций за 2 года + стоимость проведенных ампутаций за 2 года+ затраты на протез голени за 2 года) Сумма стоимости всех операций за 2 года (с протезом бедра) на 1 человека: 1 300,7 руб. +2 255,8 руб.+ 23 400 руб. = 26 956,5 руб. (стоимость проведенных малых ампутаций за 2 года + стоимость проведенных ампутаций за 2 года+ затраты на протез бедра за 2 года) Сумма стоимости всех операций за 2 года (с протезом голени и бедра) на 1 человека: 1 300,7 руб. +2 255,8 руб.+ 17 030 руб.+ 23 400 руб. = 43 986,5 руб. (стоимость проведенных малых ампутаций за 2 года + стоимость проведенных ампутаций за 2 года+ затраты на протез голени за 2 года + затраты на протез бедра за 2 года)</p>
<p>Размер пенсии для инвалида II группы (на 1 человека в год): 4 982 руб. * 12 месяцев = 59 784 руб. За 2 года: 59 784 руб. * 2 года = 119 568 руб.</p>	<p>Размер пенсии для инвалида II группы (на 1 человека в год): 4 982 руб. * 12 месяцев = 59 784 руб. За 2 года: 59 784 руб. * 2 года = 119 568 руб.</p>
<p>Средняя ожидаемая упущенная выгода в производстве ВВП (1 год 347 165 руб.) за 2 года = 347 165 руб. * 2 года = 694 330 руб. в связи с инвалидизацией рабочего населения (не малая ампутация) = 0,137*694 330 руб.= 95 123,2 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся консервативному лечению, перенесет ампутацию за 2 года после терапии * упущенная выгода в производстве ВВП за 2 года)</p>	<p>Средняя ожидаемая упущенная выгода в производстве ВВП (1 год 347 165 руб.) за 2 года = 347 165 руб. * 2 года = 694 330 руб. в связи с инвалидизацией рабочего населения (не малая ампутация) = 0,065 *694 330 руб. = 45 131,5 руб. (кумулятивная вероятность того, что пациент, подвергшийся стационар-замещающей терапии, перенесет ампутацию за 2 года после терапии * упущенная выгода в производстве ВВП за 2 года)</p>

Средняя ожидаемая стоимость ампутаций на конец наблюдения почти в 2 раза выше в группе со стандартным подходом (5 150,77 руб.), по сравнению со стационар-замещающей терапией (2 255,8 руб.).

Аналогичная ситуация со стоимостью проведенных малых ампутаций. Так, за два года средняя ожидаемая стоимость проведенных малых ампутаций почти в 2 раза выше в группе со стандартным подходом (2 970,2 руб.), по сравнению с II группой (1 300,7 руб.).

Данные для расчета потерь в величине производимого ВРП в связи с инвалидизацией населения (упущенная выгода в производстве ВРП) отсутствуют в отечественной литературе. Наиболее актуальный расчет приведен для 1999 года для страны в целом, то есть в производстве ВВП. Оценка упущенной выгоды в производстве ВРП Ростовского региона была произведена в предположении, что ежемесячный производимый человеком размер ВРП пропорционален его среднемесячной зарплате. В Ростовской области в 2018 году средняя зарплата по данным Росстата составила 28 930,4 рубля, что соответствует сумме 347 165 рублей в год (694 330 руб. за 2 года). Эта сумма пропорциональна потерям ВРП от изъятия из процесса производства 1 человека трудоспособного возраста в год по причине его инвалидизации. Так как малая ампутация не приводит к изъятию пациента из производственного процесса, данный расчет актуален для пациентов, которым была произведена более обширная ампутация, согласно анализу выживаемости, вероятность наступления ампутации за 2 года в первой группе составила 13,7%; во второй – 6,5%. Это соответствует ежегодным потерям ВРП в 95 123,2 рубля и 45 131,5 рубль соответственно.

Таким образом, **средняя ожидаемая величина затрат** на 1 пациента за 2 года, подвергшегося лечению **стандартным методом**, составляет:

- при малой ампутации (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в **круглосуточном** стационаре (2 года) 119 055,6 руб.+ стоимость малых ампутаций за 2 года 2 970,2 руб.) – **125 820,8 руб.**

- при ампутации с установкой протеза голени (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в **круглосуточном** стационаре (2 года) 119 055,6 руб. + затраты на протез голени за 2 года 35 894 руб. + стоимость ампутаций за 2 года 5 150,7 руб.) = **163 895,5 руб.**

- при ампутации с установкой протеза бедра (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в **круглосуточном** стационаре (2 года) 119 055,6 руб. +

затраты на протез бедра за 2 года 49 320 руб. + стоимость ампутаций за 2 года 5 150,7 руб.) = **177 321,3 руб.**

Для больных II группы наблюдения:

- при малой ампутации (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в **дневном** стационаре 35 744 руб. (2 года) + стоимость малых ампутаций за 2 года 1 300,7 руб.) – 40 839,7 руб.

- при ампутации с установкой протеза голени (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в **дневном** стационаре 35 744 руб. (2 года) + затраты на протез голени за 2 года 17 030 руб.+ стоимость ампутаций за 2 года 2 255,8 руб.) = 58 824,8 руб.

- при ампутации с установкой протеза бедра (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в **дневном** стационаре 35 744 руб. (2 года) + затраты на протез бедра за 2 года 23 400 руб. + стоимость ампутаций за 2 года 2 255,8 руб.) = 65 194,8 руб.

Таким образом, применение современных лечебных методик оказывается не только более эффективным в сохранении здоровья больных, но и более экономически выгодно, имея при этом преимущество в качестве жизни человека после проведенного лечения.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время с целью уменьшения числа ампутаций и улучшения качества жизни пациентов с КИНК применяется большой арсенал консервативных и хирургических методов лечения. Это и открытые шунтирующие, и эндоваскулярные операции на артериях нижних конечностей, методы непрямой реваскуляризации, а также большое количество ангиотропных препаратов [18,122].

Однако, выполнение сосудистых реконструктивных операций при полиморбидной патологии может привести к серьезным осложнениям, в том числе и к летальным исходам.

При этом, в некоторых случаях (6–15%) не удается купировать явления критической ишемии, что вынуждает хирургов выполнять ампутацию конечности по вторичным показаниям, что также имеет крайне высокий риск осложнений [27,98].

Количество неудовлетворительных результатов лечения больных с критической ишемией нижних конечностей остается довольно высоким [23,36]. В то же время отсутствуют исследования по сравнению эффективности методов лечения больных КИНК.

Однако, отсутствуют четкие показания к конкретному методу терапии, а также алгоритмов лечения, профилактики развития гангрены конечности и сохранения конечности у больных с поражением периферических артерий, сопровождающихся критической ишемией нижних конечностей.

В то же время имеются данные об эффективности специальной ЛФК в рамках лечения больных с перемежающейся хромотой на основе рандомизированных исследований, демонстрирующих значительные преимущества этого подхода [226, 221, 17]. Домашняя и общественная ЛФК также более эффективны, чем специализированные упражнения под наблюдением врача, что связано с наличием психологической поддержки [163, 77, 16].

В попытке решить вопрос целесообразности хирургических вмешательств, особенно у пожилых людей, ретроспективное исследование оценивало 88 пациентов старше 80 лет, которые подверглись реваскуляризации в первую очередь для сохранения конечностей, а затем соблюдались в течение 10 лет [174, 10, 38]. Подпаховое шунтирование выполнялось у 85%, а у 15% использовалось внеанатомическое шунтирование (например, подмышечный или бедренно-бедренный шунт). Периоперационная смертность составляла 6% при среднем пребывании в учреждении 18 дней. При этом:

- Первичная проходимость трансплантата достигла 88 и 66 процентов
- Сохранение конечности - 94 и 91%
- Выживаемость пациентов - 73 и 51%

- Оставшиеся в живых, находящиеся дома и амбулаторно - 100 и 84%

На основании выше сказанного можно заключить, что в группе престарелых реваскуляризация должна рассматриваться как паллиативный подход, а не как средство продления жизни [66]. Таким образом, как и в большинстве случаев в медицине и хирургии, план лечения должен быть индивидуально подобран для конкретного состояния каждого пациента, сопутствующих заболеваний и пожеланий [61, 27, 57].

Общий прогноз пациента с ХОЗАНК зависит от многих факторов риска, особенностей сосудистого русла, наличия ишемической болезни сердца и других сопутствующих заболеваний [216, 227].

В руководящих принципах также выявлен ряд факторов, которые ускоряют потерю конечности у пациентов с хронической ишемией конечности. К ним относятся факторы, которые уменьшают микрососудистый кровоток (диабет, тяжелая почечная недостаточность или сердечная недостаточность, курение, длительное холодное воздействие, феномен Рейно) и расстройства, требующие повышенного микрососудистого кровотока (инфекция, остеомиелит, трофические расстройства кожи).

подавляющему большинству пациентов с хронической ишемией конечности могут быть предложены разумные варианты сохранения конечности. В целом, только около 25% пациентов с хронической ишемией, подверженной хроническим заболеваниям, проходят ампутацию в течение одного года [127, 193, 14].

Кроме того, ампутация нижних конечностей, помимо медицинской и социальной проблем, связана и с экономическими аспектами лечения больных.

В обзоре 2018 года общая стоимость затрат на ампутацию составила 406 912,50 руб., на основании данных Генерального тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Стоимость госпитализации принималась равной стоимости пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (поражение артерий нижних конечностей с поверхностными трофическими нарушениями), составляя 71 402,8 руб. [51].

Таким образом, очевидно, что ампутировать нижнюю конечность оказывается намного дороже, чем ее сохранять, выполняя реконструктивные артериальные операции. Единственная возможность отсрочить ампутацию заключается в применении консервативных методов лечения, в рамках стационар-замещающих технологий.

В исследование вошло 145 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, которым было проведено лечение и наблюдение с оценкой отдаленных результатов терапий в сроки до 2-х лет. Все больные были разделены на 2 группы пациентов. В первой группе (76 пациентов) больные находились на диспансерном наблюдении у хирурга в поликлинике и проходили курсы консервативной терапии согласно стандартам и рекомендациям по лечению

пациентов в амбулаторных условиях. Во второй группе, в которую вошли 69 пациентов, наряду со стандартной терапией применялась стимуляция физиологического ангиогенеза (тренировочная ходьба) и стимуляция иммунитета для купирования воспалительных изменений у пациентов с трофическими нарушениями (введение ронколейкина). Усовершенствованная тактика предполагала применение липидоснижающей диеты, лекарственной терапии с учетом стадии заболевания и наличия сопутствующей патологии, стимуляции иммунитета, воздействия магнитными полями, массажа, озонотерапии и лечебно-физкультурных упражнений.

В обеих группах пациенты имели IV А степень исходной ишемии нижних конечностей, согласно классификации Фонтейна-Покровского. По уровню поражения нижних конечностей пациенты разделились следующим образом: в первой группе подвздошный сегмент был поражен у 9 пациентов (12%), бедренный – у 24 пациентов (32%), голень – у 43 пациентов (57%); во второй группе подвздошный сегмент поражен у 5 пациентов (7%), бедренный – у 21 пациентов (30%), голень – у 43 пациентов (62%). Статистически значимых различий в группах не обнаружено.

Аналитическое сравнение исходного состояния участников обеих исследуемых групп показало отсутствие достоверных ($p < 0,05$) различий. Для сравнения медиан в группах применялся тест Манна-Уитни.

В обеих группах наблюдалась отрицательная динамика ЛПИ, однако в случае с группой базовой терапии она более резкая. При анализе средних значений изменений прироста ЛДФ - репрезентативного показателя перфузии ткани, в группе со стандартной терапией наблюдалась положительная динамика ЛДФ, в то время как в группе модифицированной терапии она отрицательная. Однако при этом средние значения ЛДФ в группе модифицированной терапии значительно выше средних значений в первой группе, что говорит о более полноценной трофике тканей конечностей и меньшей выраженности расстройств кровотока у этих пациентов.

Положительная динамика показателя тромбоцитов отмечалась в обеих исследуемых группах больных, что отображено на графике средних значений тромбоцитов, однако показательно, что, в целом, уровни тромбоцитов были выше в группе с применением консервативной терапии, обуславливая более высокий риск тромбообразования с последующими стенозом или окклюзией сосудов конечности.

Результатами подтверждается достаточно выраженно различающийся характер динамики изменения триглицеридов в двух группах с поправкой на время. Что касается

исследуемой группы базовой терапии, в первый год в ней отмечалась тенденция к росту показателя, а к началу второго года – к спаду.

Наблюдалась резко возрастающая динамика средних показателя общего холестерина в группе, где применялась стандартная терапия, в то время как в группе со стационарзамещающими методами лечения она отрицательная, средние значения незначительно снижались. Сравнение направлений смещения липидограммы позволяло отметить предпосылки к прогрессированию атерогенеза в группе базовой терапии, чего нельзя сказать о ситуации во второй группе.

Результаты исследования отражают тенденции к изменению средних значений ЛПНП в двух группах с поправкой на время. Так, в группе с консервативной терапией наблюдается выраженный сдвиг липидного профиля в сторону ЛПНП, что отражает сохраняющуюся высокую степень прогрессирования атеросклероза, несмотря на проводимые курсы терапии. В то же время в группе со стационарзамещающими методами лечения динамика показателя отрицательная, средние значения незначительно снижаются.

При сравнении средних значений изменения СРБ в обеих группах наблюдается положительная динамика. В группе со стандартной терапией воспалительный процесс выражен чуть острее, что отражает более резкая динамика в интервале [1;2).

Согласно графику средних значений показателей уровня глюкозы в обеих группах отмечалась тенденция к повышению уровня сахара в крови, однако при этом средние значения уровня глюкозы выше в группе со стандартной терапией, что говорит о повышенном воздействии повреждающего фактора, нарушающего местный гомеостаз сосудистой стенки и ее барьерную функцию, на интиму артерий конечностей у этих больных, а следовательно и сравнительно высоком риске осложнения течения заболевания, его затяжном характере и потенциальном увеличении сроков заживления пораженных участков.

Оценка изменения средних значений глюкозы в двух группах, показала, что на протяжении 2-х лет II группа демонстрировала отрицательную динамику показателя гемоглобина, в то время, как I группа показывает резко отрицательную динамику в первый год, с незначительным увеличением средних показателей гемоглобина во второй год.

Согласно анализу динамики средних значений гематокрита, и в первой, и во второй группе наблюдалась отрицательная динамика гематокрита. Наиболее резко это проявляется во второй год наблюдения в группе применения консервативной терапии.

В группе применения консервативной терапии в первый год наблюдалась отрицательная динамика показателя ЛПВП, хотя к началу второго года средние значения ЛПВП незначительно повышаются, изменяя общую картину тенденции показателя.

В группе со стационарзамещающими методами лечения наблюдается положительная динамика, демонстрирующая четкое антиатерогенное направление изменения липидограммы больных с курсом усовершенствованной методики терапии ХОЗАНК и повышение вероятности благоприятного течения заболевания для этой группы исследуемых.

В группе со стандартной терапией наблюдается положительная динамика показателей фибриногена с поправкой на время, демонстрирующая прогрессирование состояния гиперкоагуляции.

Согласно результатам анализа клинических результатов, в первый год из 76 представителей первой группы хорошие показатели продемонстрировало 88% больных, удовлетворительные отмечались у 3%, а в 9% случаев регистрировались неудовлетворительные показатели.

Во второй же группе, из 69 пациентов за первый год хорошие клинические результаты продемонстрировало 94%, удовлетворительные – 3% и столько же – неудовлетворительные.

Анализ клинических результатов по истечении двух лет наблюдения показал, что в первой группе в категории хороших результатов оказалось 87% больных, удовлетворительных результатов не наблюдалось, а неудовлетворительные клинические показатели продемонстрировали 13% пациентов. Что касается второй группы, то хорошие результаты отмечались у 91%, у 6% - удовлетворительные и у 3% - неудовлетворительные.

Полученные в первой группе клинические данные свидетельствует о недостаточной эффективности существующего стандартного подхода к амбулаторному лечению у больных с ХОЗАНК. За период наблюдения выраженность поражений микроциркуляторного русла прогрессировала, что отражает сочетание отсутствия прироста значений лазерной доплеровской флоуметрии и снижения показателей ЛПИ. Оценка динамики уровней биохимических маркеров выявила заметное ухудшение показателей за время наблюдения, что свидетельствует о трофических нарушениях, а также о повышении риска развития тромбообразования вследствие гиперкоагуляции, что приводит к появлению критического стеноза или окклюзии артериальных сосудов. Значимых изменений при анализе данных частоты выполнения ампутаций и операций отмечено не было.

Во второй группе за период наблюдения, в целом, динамика биохимических показателей демонстрирует антиатерогенный характер, а отсутствие достоверного снижения значений ЛПИ в исследуемой группе отражает положительную тенденцию изменения гемодинамических параметров. Данные направления изменений показателей позволяют говорить об эффективности проводимого лечения в этой группе больных. Значимых изменений при анализе данных частоты выполнения ампутаций и операций отмечено не было.

Как видно из графика скорости заживления язвенных дефектов, максимальная средняя скорость эпителизации, равная 4,8% /сут., отмечена во второй группе наблюдения (рис. 84). При этом, пациенты с сочетанным генезом трофических поражений, проходившие сеансы озонотерапии, демонстрировали более высокую скорость эпителизации, чем отмечалось у таких больных в группе применения стандартной терапии.

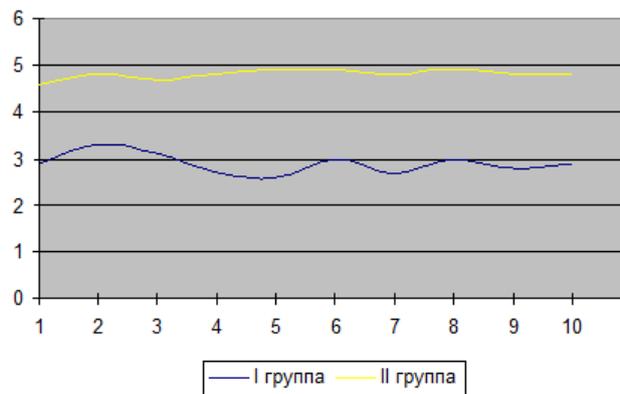


Рисунок 84. Скорость эпителизации (%/сут) у больных I-II групп наблюдения.

В зависимости от степени ишемии, наличия сопутствующей патологии, динамики ЛПИ и ЛДФ, а также уровней биохимических показателей нами был разработан прогностический алгоритм определения ожидаемого результата, который расценивался как положительный (регенерация трофической язвы), удовлетворительный (отсутствие клинической динамики ишемии конечности, малая ампутация или некрэктомия) и неудовлетворительный (большая ампутация). Такая модель позволяет быстро прогнозировать исход и выбирать соответствующую терапию, а также корректировать терапию в дальнейшем в зависимости от динамики ЛПИ и ЛДФ при проведении диагностики (рис. 85).

Подводя итог, многофакторный анализ позволил выявить преимущество стационар-замещающих методов лечения пациентов с ХОЗАНК во влиянии на процессы восстановления перфузии и трофики ишемизированных тканей при заметной динамике показателей микроциркуляторного русла; более низкий риск таких осложнений как внутрисосудистое

тромбообразование, прогрессирование стеноза и окклюзии. Исследованная группа пациентов, у которых применялся индивидуальный подход к выбору тактики лечения, характеризовалась податливым и управляемым характером течения атеросклеротических процессов вследствие большего эффекта на состояния дислипидемии, показатели глюкозы в крови, а также воспалительные процессы в целом, проявляющиеся повышенными концентрациями С-реактивного белка и фибриногена, как основных факторов, определяющих скорость и сроки заживления поражений, риска ампутации конечности, а также прогноз и качество жизни больного.

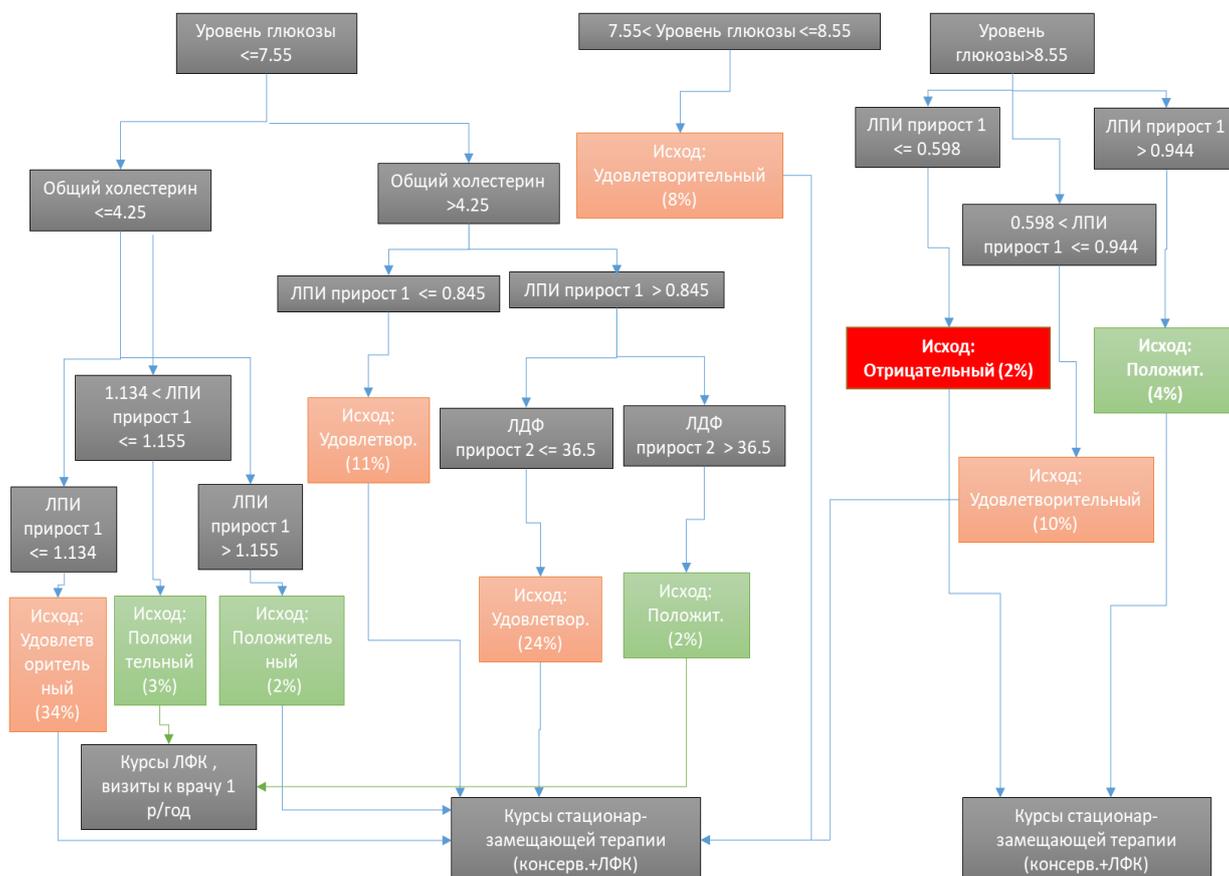


Рисунок 85. Алгоритм прогноза и выбора стационарзамещающего лечения пациентов обеих групп.

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных облитерирующим атеросклерозом при наличии язвенно-некротических изменений стопы, согласно общепринятым стандартам и рекомендациям, приводит к улучшению состояния у 87%, а у 13% положительный эффект не достигнут в течении двух лет.

2. Применение иммунотерапии у пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей приводит к ускорению процессов очищения ран и увеличению скорости их заживления до 4,8%/сутки в сравнении с 2,9%/сутки в группе с применением стандартной терапии согласно классификации Панченко.

3. Применение модифицированных комбинированных стационарзамещающих методик лечения пациентов с критической ишемией с тяжелой сопутствующей патологией приводит к улучшению состояния у 91% пациентов, снизить количество больших и малых ампутаций до 3% и 6% соответственно.

4. Использование медикаментозной терапии в сочетании с нефармакологическими методами позволяет достичь положительного эффекта у 74% пациентов с высокими рисками осложнений в течение 2 лет, а при использовании стандартных методик у 63% пациентов.

5. При наличии сопутствующей патологии, увеличивающей риск послеоперационных осложнений у больных с ограниченными язвенно-некротическими изменениями стоп показана комбинированная терапия в амбулаторных условиях, включающая иммунотерапию, применение современных вазотропных препаратов, в сочетании с немедикаментозными методами лечения (дозированная ходьба, ЛФК и ФТЛ). Данная методика экономически обоснована (71408 рублей) по сравнению с ампутацией и реабилитацией больных (406912 рублей).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с критической ишемией нижних конечностей при выполнении терапии по общепринятым стандартам и рекомендациям отмечается риск развития таких осложнений как прогрессирование стеноза, тромбообразование, нарушение микроциркуляции и как следствие прогрессирования ишемии конечности, что требует применения нефармакологических методов в амбулаторно-поликлинических условиях.

2. Пациентам с язвенно-некротическими изменениями для уменьшения воспалительных изменений и увеличения скорости регенерации трофических язв необходимо применение иммунотерапии.

3. При выявлении тяжелой сопутствующей патологии необходимо использование модифицированных комбинированных методик лечения уже на амбулаторном этапе для того чтобы избежать реконструктивных оперативных вмешательств с высокими рисками осложнений.

4. Достоверно меньшее количество ампутаций, а также уровня ампутаций у пациентов с выполненной комбинированной терапией по сравнению с группой с применением стандартной терапии экономически обосновано, а также улучшает прогноз и качество жизни больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов И.С. Отдаленные результаты полузакрытой эндартерэктомии петель из поверхностной бедренной артерии и бедренно-подколенного шунтирования / И.С. Абрамов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 147-151.
2. 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.
3. Аракелян В.С. Современная стратегия лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: трансатлантический международный консенсус / В.С. Аракелян, О.А. Демидова, С.Ю. Сергеев // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 127-133.
4. Асланов А.Д. Одномоментное многоуровневое шунтирование при полисегментарном поражении артерий нижних конечностей у больных с критической ишемией / А.Д. Асланов, О.Д. Логвина, Л.И. Таукенова [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 118-121.
5. Асланов А.Д. Опыт лечения критической ишемии нижних конечностей на фоне диффузного поражения артерий / А.Д. Асланов, О.Е. Логвина, А.Г. Куготов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 125-127.
6. Белов Ю.В. Прогнозирование результатов реваскуляризирующих операций на артериях нижних конечностей на основе методов оценки регионарного кровотока / Ю.В. Белов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 62-67.
7. Бокерия, Л.А. Актуальные проблемы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей – пути решения (состояние проблемы) [Текст] / Л.А. Бокерия, М.Б. Темрезев, В.И. Коваленко [и др.] // *Анналы хирургии.* - 2011. – 1. – С. 5–9.
8. Бокерия Л.А. Микрохирургическая реваскуляризация голени и стопы в лечение больных с критической ишемией нижних конечностей / Л.А. Бокерия, В.И. Коваленко, И.М. Калитко [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2009. – № 6. – С. 91- 95.
9. Бокерия, Л.А. Лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов неангиогенеза [Текст] / Л.А. Бокерия, М.В. Еремеева, В.С. Аракелян, О.А. Демидова // *Клиническая физиология кровообращения.* – 2013. - №1. – С.55-60.
10. Бокерия Л.А. Прямая реваскуляризация - метод выбора в лечении больных критической ишемией нижних конечностей / Л.А. Бокерия, М.Б. Темрезев, М.Х. Борсов [и др.] // *Российский медицинский журнал.* – 2011. – № 6. – С. 23-27.
11. Брискин Б.С. Лекарственная и хирургическая коррекция нарушений артериального кровообращения в нижних конечностях у больных сахарным диабетом / Б.С. Брискин, М.Д. Дибиров, Ф.Ф. Хамитов [и др.] // *Болезни сердца и сосудов.* – 2009. – № 2. – С. 29-33.
12. Васильченко, Е.М. Показатели выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий недиабетического генеза после ампутации нижней конечности. Популяционное исследование [Текст] / Е.М. Васильченко, Г.К. Золоев // *Анналы хирургии.* - 2012. - №3. - С. 48-53
13. Вачёв А.Н. Гибридные операции у больных высокого операционного риска с критической ишемией конечности при поражении аорто-подвздошного 88 сегмента / А.Н. Вачёв, М.С. Михайлов, В.В. Сухоруков [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 88-91.

14. Вачев Д.А. Малые ампутации при критической ишемии нижних конечностей / Д.А. Вачев, М.С. Черновалов, А.В. Михайлов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – Т.16, № 4. – С. 59-60.
15. Гавриленко, А.В. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом [Текст] / А.В. Гавриленко, Д.А. Воронов, А.Э. Котов, Д.А. Лоиков // *Анналы хирургии*. - 2014. - № 3. - С. 41-46.
16. Галстян, Г.Р. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения [Текст] / Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, О.Н. Бондаренко [и др.] // *Сахарный диабет*. - 2011. - №1. - С. 74
17. 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.
18. Гольцова, Е.Е. Отдаленные результаты аорто-бедренных реконструкций у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Е.Е. Гольцова, А.Н. Лебедева // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – 16 (1). – Р. 48–52.
19. Деев, Р.В. Отдаленные результаты применения р1-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза [Текст] / Р.В. Деев, Р.Е. Калинин, Ю.В. Червяков [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2015. – 8 (4). – С. 43-49
20. 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. Мжаванадзе [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, №2 (4). – С.38-48.
21. Дибиров, М.Д. Дистальные реконструкции при критической ишемии нижних конечностей у больных старших возрастных групп [Текст] / М.Д. Дибиров, А.А. Дибиров, Р.У. Гаджимурадов [и др.] // *Хирургия*. - 2009. - № 1. - С. 49–52.
22. Дибиров, М.Д. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией [Текст] / М.Д. Дибиров, Б.С. Брискин, Ф.Ф. Хамитов [и др.] // *Хирургия*. - 2009. – 2. – С. 59–63.
23. Дроздов С.А. Ближайшие и отдаленные результаты ангиопластики и стентирования артерий голени у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (клинический опыт) / С. А. Дроздов, К. В. Былов, З. А. Кавталадзе // *Болезни сердца и сосудов*. – 2011. – №1. – С. 30-37.
24. Ерошкин И.А. Клиническое применение направленной катетерной атерэктомии у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы / И.А. Ерошкин, В.Т. Карпалов, Ал. В. Ерошенко, Ан. В. Ерошенко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – Т.16, №1. – С. 71-73.
25. Зайцева Т.А. Комбинированный способ стимуляции неоангиогенеза у больных с критической ишемией нижних конечностей / Т.А. Зайцева // *Успех современного естествознания*. – 2014. – № 6. – С. 41-42.
26. 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.
27. Золкин В.Н. Способы, позволяющие улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей / В.Н. Золкин,

- А.В. Матюшкин, А.А. Лобачев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010 – Т. 16, №4, Прил. – С. 136-137.
28. Зуйкова А.А. Эффективность консервативного ведения пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы / А.А. Зуйкова, Т.Н. Петрова, Ю.А. Губарева // *Научно-медицинский вестник центрального Черноземья*. – 2009. – № 37. – С. 64-69.
29. Иоскевич Н. Н., Чмель В. Н. Медико-социальные проблемы ампутаций нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом артерий подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента // *Журнал ГрГМУ*. 2008. №1 (21).
30. Игнатович И.Н. Влияние реваскуляризации на результаты лечения хронической критической ишемии при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И.Н. Игнатович, Г.Г. Кондратенко, Г.А. Сергеев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 71-75.
31. 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.
32. Калинин Р.Е. Эффективность препарата для терапевтического ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 674-680.
33. Капутин М.Ю. Ангиографические характеристики поражения, влияющие на выбор тактики эндоваскулярной реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей / М.Ю. Капутин, С.А. Платонов, Д.В. Овчаренко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 47-51.
34. Капутин М.Ю. Баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей / М.Ю. Капутин // *Современные технологии в медицине*. – 2010. – №1-2. – С. 62-63.
35. Капутин М.Ю. Сравнительный анализ отдаленных результатов транслюминальной баллонной ангиопластики при лечении критической ишемии нижних конечностей в группах больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета / М.Ю. Капутин, Д.В. Овчаренко, С.А. Платонов, С.П. Чистяков // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – Т.16, №3. – С. 41-46.
36. Капутин, М. Ю. Отдаленные результаты эндоваскулярной реваскуляризации у больных с 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.
37. Капранов С.А. Эндоваскулярная катетерная атерэктомия – возможные области применения и перспективы / С.А. Капранов, А.А. Хачатуров, М.С. Капранов // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 53-66.
38. Каррутерс Т.Н. Современное состояние проблемы лечения подпаховой критической ишемии нижних конечностей / Т.Н. Каррутерс, А. Фарбер // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 129-133.
39. Кислов Э.Е. Результаты лечения больных с критической ишемией нижней конечности и поражением артерий дистального русла / Э.Е. Кислов // *Уральский медицинский журнал*. – 2009. – №1. – С. 50-53.

40. Клинические рекомендации: Заболевания артерий нижних конечностей. - [Электронный ресурс]. – 2016. - Режим доступа: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf>
41. 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.
42. Кулага В.А. Результаты ампутаций нижних конечностей при критической ишемии: дис. канд. мед. наук / Кулага Виталий Александрович. – СПб., 2010. – 137 с.
43. Лисин, С.В. Состояние микроциркуляции при IV стадии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей атеросклеротического генеза [Текст] / С.В. Лисин, А.П. Чадаев, А.И. Крупаткин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1.– С. 21-28.
44. Межобщественный согласительный документ по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА) (TASC II), 2007г.
45. Мжаванадзе, Н.Д. Реалии и перспективы применения генной терапии в сердечно-сосудистой хирургии [Текст] / Н.Д. Мжаванадзе, И.Я. Бозо, Р.Е. Калинин, Р.В. Деев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. 7, №2 (4). – С. 58-62.
46. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей [Текст] // Ангиология и сосудистая хирургия.–2013. – Т. 19, № 2 (Прил.). – С. 1-67.
47. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Российский согласительный документ. Часть 1. Периферические артерии. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.
48. Новые направления в лечении сосудистых больных [Текст] / Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение // Москва. – 2015 – Т. 21, № 2. – С. 311.
49. Парфенова, Е.В. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов [Текст] / Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук // Вестник РАМН. - 2012. - №1. - С. 38-44.
50. Першаков Д.Р. Эффективность хирургических методов в лечении критической ишемии нижних конечностей: дис. канд. мед. наук / Першаков Даниил Романович. – Ярославль, 2015. – 123 с.
51. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка стоимости – полезности и стоимости – эффективности генно-терапевтического препарата Неоваскулген при лечении хронической ишемии нижних конечностей // МС. 2017. №14.
52. 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.
53. Повещенко, А.Ф. Механизмы и факторы ангиогенеза [Текст] / А.Ф. Повещенко, В.И. Коненков // Успехи физиологических наук. – 2010. - Т. 41, № 2. - С. 68-89
54. 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.
55. Пшеничный В.Н. Эффективность двухуровневых инфраингвинальных реконструкций в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей / В.Н.

- Пшеничный, А.А. Штугин, А.А. Иваненко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 132-137.
56. 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.
57. Русин В.Н. Лечебная тактика при критической ишемии нижних конечностей у больных с выраженной сопутствующей патологией / В.Н. Русин, В.В. Корсак, Я.М. Попович, В.В. Русин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20. № 4. – С. 70-74.
58. Самодай, В.Г. Нестандартная хирургия критической ишемии нижних конечностей [Текст] / В.Г. Самодай, Ю.А. Пархисенко, А.А. Иванов. - М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. - 240 с.
59. 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.
60. Талов Н.А. Возможности эндоваскулярной хирургии при критической ишемии нижних конечностей с поражением дистального артериального русла: автореф. дис. канд. мед. наук / Талов Николай Алексеевич. – М., 2012. – 17 с.
61. 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.
62. Троицкий А.В. Применение петлевой эндартерэктомии из подвздошных артерий, дополненной стентированием, как этапа гибридных операций при этажных поражениях аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов / А.В. Троицкий, Р.И. Хабазов, А.Г. Бехтев // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2012. – Т.6, №1. – С. 39–48.
63. 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.
64. 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.
65. Червяков, Ю.В. Современные возможности лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в амбулаторных условиях [Текст] / Ю.В. Червяков, И.Н. Староверов, О.Н. Власенко // *Трудный пациент*. - 2017. - Том 15, №3. - С. 32-37.
66. Червяков, Ю.В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генной терапии [Текст] / Ю.В. Червяков, И.Н. Староверов, О.Н. Власенко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. –2016. – Т. 22, №1 (4). – С. 29-37.
67. Швальб, П.Г. Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на выработку оксида азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков // *Новости хирургии*. - 2011. - № 3. – С. 77-81.
68. 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.

69. Эсаналиев У.А. Артериальные реконструкции ниже пупартовой связки при критической ишемии нижних конечностей: автореф. дис. канд. мед. наук / Эсаналиев Умеджон Акрамович. – Душанбе, 2012. – 24 с.
70. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2017.
71. Покровский, А.В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2017 году [Текст] / А. В. Покровский, В. Н. Гонтаренко // Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2018.
72. Abello, N. Long-term results of stenting of the aortic bifurcation / N. Abello, B. Kretz, J. Picquet, et al. // *Ann Vasc Surg.* – 2012. – 26. – P.521.
73. Acin, F. Primary nitinol stenting in femoropopliteal occlusive disease: a metaanalysis of randomized controlled trials / F. Acin, J. de Haro, S. Bleda, et al. // *J Endovasc Ther.* – 2012. – 19. - P.585.
74. Acosta, L. Adipose mesenchymal stromal cells isolated from type 2 diabetic patients display reduced fibrinolytic activity / L. Acosta, A. Hmadcha, N. Escacena, et al. // *Diabetes.* – 2013. – 62. – P.4266.
75. Agarwal, S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004 / S. Agarwal // *Angiology.* – 2009. – 60. – P.335.
76. Alissa, E.M. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease / E.M. Alissa, G.A. Ferns // *J Toxicol.* – 2011. – 2011. - P.870125.
77. Al-Jundi, W. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication / W. Al-Jundi, K. Madbak, J.D. Beard, et al. / *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2013. – 46. – P.690.
78. Alonso-Coello, P. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / P. Alonso-Coello, S. Bellmunt, C. McGorrian, et al. // *Chest.* – 2012. - 141.
79. Ambler, G.K. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery / G.K. Ambler, C.P. Twine // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2018. - CD001487.
80. Antoniou, G.A. Meta-analysis of outcomes of endovascular treatment of infrapopliteal occlusive disease with drug-eluting stents / G.A. Antoniou, N. Chalmers, K. Kanessalingham, et al. // *J Endovasc Ther.* – 2013. – 20. – P.131.
81. Asfar, S. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature / S. Asfar, H.A. Safar // *J Cardiovasc Surg.* – 2007. – 48. - P.601.
82. Aung P.P. Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb / P.P. Aung, H.G. Maxwell, R.G. Jepson, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. - CD000123.
83. Balsano, F. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. The ADEP Group / F. Balsano, F. Violi // *Circulation.* – 1993. – 87. – P.1563.
84. Banerjee, S. Pilot trial of cryoplasty or conventional balloon post-dilation of nitinol stents for revascularization of peripheral arterial segments: the COBRA trial / S. Banerjee, T.S. Das, M.S. Abu-Fadel, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – 60. – P.1352.
85. Bedenis, R. Cilostazol for intermittent claudication / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis, et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. - 10.

86. Bedenis, R. Cilostazol for intermittent claudication / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. - CD003748.
87. Benoit, E. Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement / E. Benoit, T.F. Jr O'Donnell, G.D. Kitsios // *J Vasc Surg.* – 2012. – 55. – P.781.
88. Blanchard, J. Results of EMATAP: a double-blind placebo-controlled multicentre trial of ticlopidine in patients with peripheral arterial disease / J. Blanchard, L.O. Carreras, M. Kindermans // *Nouv Rev Fr Hematol.* – 1994. – 35. – P.523.
89. Bosiers, M. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial / M. Bosiers, K. Deloose, J. Callaert, et al. // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2013. – 54. – P.235.
90. Bosiers, M. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study / M. Bosiers, G. Torsello, H.M. Gissler, et al. // *J Endovasc Ther.* – 2009. – 16. – P.261.
91. Bracale, U.M. Use of the directional atherectomy for the treatment of femoro-popliteal lesions in patients with critical lower limb ischemia / U.M. Bracale, G. Vitale, G. Bajardi, et al. // *Transl Med UniSa.* – 2016. – 15. – P.42-47.
92. Bradbury, A.W. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy / A.W. Bradbury, D.J. Adam, J Bell, et al. // *J Vasc Surg.* – 2010. – 51. - 5S.
93. Brass, E. P. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnitine effects on exercise performance in patients with claudication / E.P. Brass, D. Koster, W.R. Hiatt // *Vascular Medicine.* – 2013. - 18(1). – P. 3–12.
94. Brass, E.P. A phase II dose-ranging study of the phosphodiesterase inhibitor K-134 in patients with peripheral artery disease and claudication / E.P. Brass, L.T. Cooper, R.E. Morgan, et al. // *J Vasc Surg.* – 2012. – 55. – P.381.
95. Brass, E.P. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnitine effects on exercise performance in patients with claudication / E.P. Brass, D. Koster, W.R. Hiatt // *Vasc Med.* – 2013. – 18. – P.3.
96. Bura, A. Phase I trial: the use of autologous cultured adipose-derived stroma/stem cells to treat patients with non-revascularizable critical limb ischemia / A. Bura, V. Planat-Benard, P. Bourin, et al. // *Cytherapy.* – 2014. – 16. – P.245.
97. Burke, Christopher R. A Contemporary Comparison of Aortofemoral Bypass and Aortoiliac Stenting in the Treatment of Aortoiliac Occlusive Disease / Burke, Christopher R. et al. // *Annals of Vascular Surgery.* - 2010 – V.24. – P.4-13.
98. BV. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease / BV, et al. // *Epidemiology.* – 2013. – 24. – P.421.
99. Dake, M.D. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies / M.D. Dake, G.M. Ansel, M.R. Jaff, et al // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – 61. – P.2417.
100. Davaine, J.M. One-year clinical outcome after primary stenting for Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) C and D femoropopliteal lesions (the STELLA "STEnting Long de L'Artère fémorale superficielle" cohort) / J.M. Davaine, L. Azéma, B. Guyomarch, et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2012. - 44(4). – P.432-41.
101. de Haro, J. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication / J. de Haro, F. Acin, A. Florez, et al. // *J Vasc Surg.* – 2010. – 51. – P.857.

102. De Haro, J. Effect of Bosentan on Claudication Distance and Endothelium- Dependent Vasodilation in Hispanic Patients With Peripheral Arterial Disease / J. De Haro, S. Bleda, C. Varela, et al. // *Am J Cardiol.* – 2016. – 117. – P.295.
103. de Vries, SO. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a metaanalysis / S.O. de Vries, M.G. Hunink // *J Vasc Surg.* – 1997. – 26. – P.558.
104. Diamantopoulos A, Katsanos K. Atherectomy of the femoropopliteal artery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Diamantopoulos, K. Katsanos // *J Cardiovasc Surg (Torino).* – 2014. - 55:655.
105. Dick, P. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions / P. Dick, H. Wallner, S. Sabeti, et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2009. – 74. – P.1090.
106. Dippel, J.E. Randomized Controlled Study of Excimer Laser Atherectomy for Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis: Initial Results From the EXCITE ISR Trial (EXCimer Laser Randomized Controlled Study for Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis) / J.E. Dippel, P. Makam, R. Kovach // *JACC: Cardiovascular Interventions.* – 2015. - V.8. – P.92-101.
107. Dormandy, J. The fate of patients with critical leg ischemia / J. Dormandy, L. Heeck, S. Vig // *Semin Vasc Surg.* 1999. – 12. – P.142.
108. Emdin, C.A. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults / C. A. Emdin, S.G. Anderson, T. Callender, et al. // *BMJ.* – 2015. - 351:h4865.
109. Eraso, L.H. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis / L.H. Eraso, E. Fukaya, E.R. Mohler 3rd, et al. // *Eur J Prev Cardiol.* – 2014. – 21. – P.704.
110. Fakhry, F. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication / F. Fakhry, K.M. van de Luijngaarden, L. Bax, et al. // *J Vasc Surg.* – 2012. – 56. – P.1132.
111. Franz, R.W. Short- to mid-term results using autologous bone-marrow mononuclear cell implantation therapy as a limb salvage procedure in patients with severe peripheral arterial disease / R.W. Franz, K.J Shah, J.D. Johnson, et al. // *Vasc Endovascular Surg.* – 2011. – 45. – P.398.
112. Fuster, V. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health / V. Fuster, BB. Kelly // National Academies Press. – 2010. - P. Chapter 2.
113. Gallagher, K.A. Endovascular management as first therapy for chronic total occlusion of the lower extremity arteries: comparison of balloon angioplasty, stenting, and directional atherectomy / K.A. Gallagher, A.J. Meltzer, R.A. Ravin, et al. // *J Endovasc Ther.* – 2011.- 18. – P.624.
114. Gardner, A.W. Optimal exercise program length for patients with claudication / A.W. Gardner, P.S. Montgomery, D.E. Parker // *J Vasc Surg.* – 2012. – 55. - P.1346.
115. George, J. How Does Cardiovascular Disease First Present in Women and Men? Incidence of 12 Cardiovascular Diseases in a Contemporary Cohort of 1,937,360 People / J. George, E. Rapsomanik, M. Pujades-Rodriguez, et al. // *Circulation.* – 2015. – 132. – P.1320.
116. Gerhard-Herman, M.D. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ M. Gerhard-Herman // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – 69. – P.1465-508.
117. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. - *Lancet.* -2015.- 388(10053). - P.1545–1602.

118. Goltz, J.P. Endovascular treatment of popliteal artery segments P1 and P2 in patients with critical limb ischemia: initial experience using a helical nitinol stent with increased radial force / J.P. Goltz, C.O. Ritter, R. Kellersmann, et al. // *J Endovasc Ther.* – 2012. – 19. – P.450.
119. Goode, S.D. STAG trial collaborators. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial) / S.D. Goode, T.J. Cleveland, P.A. Gaines // *Br J Surg.* – 2013. – 100. – P.1148.
120. Goodney, P.P. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations / P.P. Goodney, A.W. Beck, J. Nagle, et al. // *J Vasc Surg.* – 2009. – 50. – P.54.
121. Gupta, P.K. A double blind randomized placebo controlled phase I/II study assessing the safety and efficacy of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cell in critical limb ischemia / P.K. Gupta, A. Chullikana, R. Parakh, et al. // *J Transl Med.* – 2013. – 11 – P.143.
122. Haeyon. The Limits of Evidence in Drug Approval and Availability: A Case Study of Cilostazol and Naftidrofuryl for the Treatment of Intermittent Claudication Hong / Haeyon et al. // *Clinical Therapeutics.* – 2014. – V.36. – 8. – P.1290 – 1301.
123. Hammer, A. Gene therapy for therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease - a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / A. Hammer, S. Steiner // *Vasa.* – 2013. – 42. – P.331.
124. Hazarika, S. Biomarkers and Genetics in Peripheral Artery Disease / S. Hazarika et al. // *Clin Chem.* – 2017. -63(1). – P.236–244.
125. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – 360. – P.23.
126. Herrick, A.L. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications / A.L. Herrick // *Curr Opin Rheumatol.* – 2011. – 23. – P.555.
127. Hirsch, A.T. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation / A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler et al. // *Circulation.* – 2006. – 113. – P.463.
128. Hoogwegt, M.T. Smoking cessation has no influence on quality of life in patients with peripheral arterial disease 5 years post-vascular surgery / M.T. Hoogwegt, S.E. Hoeks, S.S. Pedersen, et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2010. – 40. - P.355.
129. Huxley, R.R. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / R.R. Huxley, M. Woodward. // *Lancet.* – 2011. – 378. – P.1297.
130. Iida, O. 1-Year Results of the ZEPHYR Registry (Zilver PTX for the Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery): Predictors of Restenosis / O. Iida, M. Takahara, Y. Soga, et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – 8. – P.1105.
131. Ishiwata, N. NT-702 (parogrelil hydrochloride, NM-702), a novel and potent phosphodiesterase inhibitor, improves reduced walking distance and lowered hindlimb plantar surface temperature in a rat experimental intermittent claudication model / N. Ishiwata, K. Noguchi, M. Kawanishi, et al. // *Life Sci.* – 2007. – 81. – P.970.

132. Jens, S. Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part 1: Above the knee) / S. Jens, A.P. Conijn, M.J. Koelemay, et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2014. – 47. – P.524.
133. Jepson, R.G. Garlic for peripheral arterial occlusive disease / R.G. Jepson, J. Kleijnen, G.C. Leng // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. - CD000095.
134. Jonason, T. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality / T. Jonason, R. Bergström // *Acta Med Scand.* – 1987. – 221. – P.253.
135. Kasapis, C. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Kasapis, P.K. Henke, S.J. Chetcuti, et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – 30. – P.44.
136. Katherine, T. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries / T. Katherine et al. // *Circulation.* – 2016. - 134(6). – P.441–450.
137. Kharazov, A.F. PAD prevalence in Russian Federation / A.F. Kharazov, A.O. Kalyev, A.A. Isaev // *Khirurgiia (Mosk).* – 2016. - (7). – P.58-61.
138. Kim, A.K. Stem-cell therapy for peripheral arterial occlusive disease / A.K. Kim, M.H. Kim, S. Kim, et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2011. – 42. – P.667.
139. Klepanec, A. No difference in intra-arterial and intramuscular delivery of autologous bone marrow cells in patients with advanced critical limb ischemia / A. Klepanec, M. Mistrik, C. Altaner, et al. // *Cell Transplant.* – 2012. – 21. – P.1909.
140. Kollerits, B. Intermittent claudication in the Erfurt Male Cohort (ERFORT) Study: its determinants and the impact on mortality. A population-based prospective cohort study with 30 years of follow-up / Kollerits B, Heinrich J, Pichler M, et al. // *Atherosclerosis.* – 2008. – 198. – P.214.
141. Krankenberg, H. Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents for Iliac Artery Occlusive Disease: The Randomized ICE Trial / H. Krankenberg, T. Zeller, M. Ingwersen, et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – 10. – P.1694.
142. Kullo, J. The Genetic Basis of Peripheral Arterial Disease: Current Knowledge, Challenges and Future Directions / J. Kullo // *Circ Res.* – 2015. - 116(9). – P.1551–1560.
143. Kumar, D. Chronic sodium nitrite therapy augments ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis / D. Kumar, B.G. Branch, C.B. Pattillo, et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2008. – 105. – P.7540.
144. Laird, J.R. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial / J.R. Laird, B.T. Katzen, D. Scheinert, et al. // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010. – 3. – P.267.
145. Laird, JR. Nitinol stent implantation in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the complete SE multicenter trial / J.R. Laird, A. Jain, T. Zeller, et al. // *J Endovasc Ther.* – 2014. – 21. – P.202.
146. Lammer, J. Bioresorbable Everolimus-Eluting Vascular Scaffold for Patients With Peripheral Artery Disease (ESPRIT I): 2-Year Clinical and Imaging Results / J. Lammer, M. Bosiers, K. Deloose, et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2016. – 9. – P.1178.
147. Lammer, J. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease) / J. Lammer, T. Zeller, K.A. Hausegger, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – 62. - P.1320.

148. Lane, R. Exercise for intermittent claudication / R. Lane, A. Harwood, L. Watson, G.C. Leng // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – 12. - CD000990.
149. Lauret, G.J. Modes of exercise training for intermittent claudication / G.J. Lauret, F. Fakhry, H.J. Fokkenrood, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. - CD009638.
150. Lawall, H. Efficacy and Safety of Alprostadil in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease Fontaine Stage IV: Results of a Placebo Controlled Randomised Multicentre Trial (ESPECIAL) / H. Lawall, A. Pokrovsky, P. Checinski, et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2017. – 53. – P.559.
151. Lewis, R.J. Application of adaptive design and decision making to a phase II trial of a phosphodiesterase inhibitor for the treatment of intermittent claudication / R.J. Lewis, J.T. Connor, J.R. Teerlink, et al. // *Trials.* – 2011. – 12. – P.134.
152. Li, Y. Effect of structured home-based exercise on walking ability in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis / Y. Li, Z. Li, G. Chang, et al. // *Ann Vasc Surg.* – 2015. – 29. – P.597.
153. Lu, L. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease / L. Lu, D. Mackay, J.P. Pell // *Heart.* – 2014. – 100. - P.414.
154. Ma, A. A pilot study of ranolazine in patients with intermittent claudication / A. Ma, W.T. Garland, W.B. Smith, et al. // *Int Angiol.* – 2006. – 25. – P.361.
155. Mannick, J.A. Aortoiliac occlusive disease. In: *Vascular Surgery: A Comprehensive Review*, Moore WS (Ed) / J.A. Mannick, A.D. Whittemore // WB Saunders. - 1991. - P.350.
156. Mark G. Davies. Critical Limb Ischemia: Epidemiology / Mark G. Davies // *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* – 2012. - 8(4). – P.10–14.
157. Mark. The Efficacy of Autologous Femoropopliteal Vein Reconstruction for Primary Aortic and Aortic Graft Infection Dirven / Mark et al. // *Annals of Vascular Surgery.* – 2015. – V.29. – P.1188 – 1195.
158. Markose, G. Subintimal angioplasty for femoro-popliteal occlusive disease / G. Markose, et al. // *Journal of Vascular Surgery.* - 2010. – V.52. – P.1410 – 1416
159. Matsumura, J.S. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By Using the Protégé EverFlex Nitinol Stent System II (DURABILITY II) / J.S. Matsumura, D. Yamanouchi, J.A. Goldstein, et al. // *J Vasc Surg.* – 2013. – 58. - P.73.
160. Matucci-Cerinic, M. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Matucci-Cerinic, C.P. Denton, D.E. Furst, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – 70. – P.32.
161. McCarty, M.F. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature / M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonio // *Open Heart.* – 2016. - 3(1). - e000365.
162. McCaslin, J.E. Cryoplasty for peripheral arterial disease / J.E. McCaslin, A. Andras, G. Stansby // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. - CD005507.
163. McDermott, M.M. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial / M.M. McDermott, K. Liu, J.M. Guralnik, et al. // *JAMA.* – 2013. – 310. – P.57.
164. Meijer, W.T. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study / W.T. Meijer, A.W. Hoes, D. Rutgers et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. - 18(2). – P.185-92.
165. Met, R. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review / R. Met, K.P. Van Lienden, M.J. Koelemay // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2008. - 31(4). – P.687-97.

166. Moazzami, K. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia / K. Moazzami, B. Moazzami, A. Roohi, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. - CD008347.
167. Mohammadzadeh, L. Therapeutic outcomes of transplanting autologous granulocyte colony-stimulating factor-mobilised peripheral mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischaemia / L. Mohammadzadeh, S.H. Samedanifard, A. Keshavarzi, et al. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2013. – 121. – P.48.
168. Moon, J.Y. The Results of Self-Expandable Kissing Stents in Aortic Bifurcation / J.Y. Moon, H.P. Hwang, H.S. Kwak // *Vasc Specialist Int.* – 2015. - 31(1). – P.15-9.
169. Moon, K.A. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study / K.A. Moon, E. Guallar, J.G. Umans, et al. // *Ann Intern Med.* – 2013. - 159(10). – P.649-59.
170. Morris, D.R. Association of lower extremity performance with cardiovascular and all-cause mortality in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis / D.R. Morris, A.J. Rodriguez, J.V. Moxon, et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2014. - 3.
171. Murabito, J.M. Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies / J.M. Murabito, C.C. White, M. Kavousi, et al. // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2012. – 5. – P.100.
172. Mwipatayi, B.P. Durability of the balloon-expandable covered versus bare-metal stents in the Covered versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) for the treatment of aortoiliac occlusive disease / B.P. Mwipatayi, S. Sharma, A. Daneshmand, et al. // *J Vasc Surg.* – 2016. – 64. – P.83.
173. Nehler, M.R. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population / M.R. Nehler, S. Duval, L. Diao // *J Vasc Surg.* – 2014. - 60(3). – P.686-95.
174. Nehler, M.R. Surgery for chronic lower extremity ischemia in patients eighty or more years of age: operative results and assessment of postoperative independence / M.R. Nehler, G.L. Moneta, J.M. Edwards, et al. // *J Vasc Surg.* – 1993. – 18. – P.618.
175. Nicolai, S.P. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication / S.P. Nicolai, E.J. Hendriks, M.H. Prins, et al. // *J Vasc Surg.* – 2010. – 52. – P.1226.
176. Olin, J.W. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management / J.W. Olin, B.A. Sealove // *Mayo Clin Proc.* – 2010. - 85(7). – P.678-92.
177. Oresanya, L. Functional outcomes after lower extremity revascularization in nursing home residents: a national cohort study / L. Oresanya, S. Zhao, S. Gan, et al. // *JAMA Intern Med.* – 2015. – 175. – P.951.
178. Ouma, G.O. Targets and delivery methods for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease / G.O. Ouma, R.A. Jonas, M.H. Usman // *Vasc Med.* – 2012. – 17. – P.174.
179. Ouriel, K. Peripheral arterial disease / K. Ouriel // *Lancet.* – 2001. – 358. – P.1257.
180. Pacilli, A. An update on therapeutic angiogenesis for peripheral vascular disease / A. Pacilli, G. Faggioli, A. Stella, et al. // *Ann Vasc Surg.* – 2010. – 24. – P.258.
181. Park, K.M. Long Term Outcomes of Femorofemoral Crossover Bypass Grafts / K.M. Park, Y.J. Park, Y.W. Kim, et al. // *Vasc Specialist Int.* – 2017. - 33(2). – P.55-58.
182. Perin, E.C. A randomized, controlled study of autologous therapy with bone marrow-derived aldehyde dehydrogenase bright cells in patients with critical limb ischemia / E.C. Perin, G. Silva, A. Gahremanpour, et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2011. – 78. – P.1060.
183. Perin, E.C. Randomized, double-blind pilot study of transendocardial injection of autologous aldehyde dehydrogenase-bright stem cells in patients with ischemic heart failure / E.C. Perin, G.V. Silva, Y. Zheng, et al. // *Am Heart J.* – 2012. – 163. – P.415.

184. Poole, J. Effect of progenitor cell mobilization with granulocytemacrophage colony-stimulating factor in patients with peripheral artery disease: a randomized clinical trial / J. Poole, K. Mavromatis, J.N. Binongo, et al. // *JAMA*. – 2013. – 310. – P.2631.
185. Prather, W.R. The role of placental-derived adherent stromal cell (PLX-PAD) in the treatment of critical limb ischemia / W.R. Prather, A. Toren, M. Meiron, et al. // *Cytotherapy*. – 2009. – 11. – P.427.
186. Rapsomaniki, E. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George, et al. // *Lancet*. – 2014. – 383. – P.1899.
187. Rastan, A. Stent placement versus balloon angioplasty for the treatment of obstructive lesions of the popliteal artery: a prospective, multicenter, randomized trial / A. Rastan, H. Krankenberg, I. Baumgartner, et al. // *Circulation*. – 2013. – 127. – P.2535.
188. Rastan, A. Stent placement vs. balloon angioplasty for popliteal artery treatment: two-year results of a prospective, multicenter, randomized trial / A. Rastan, H. Krankenberg, I. Baumgartner, et al. // *J Endovasc Ther*. – 2015. – 22. – P.22.
189. Ridker, P.M. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease // P.M. Ridker, M.J. Stampfer, N. Rifai. // *JAMA*. – 2001. – 285. – P.2481.
190. Robertson, L. Prostanoids for intermittent claudication / L. Robertson, A. Andras // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. - CD000986.
191. Rockman, C.B. Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women / C.B. Rockman, T.S. Maldonado, G.R. Jacobowitz, et al. // *Ann Vasc Surg*. – 2012. – 26. – P.411.
192. Rogers, K.C. *Drugs (2015)* / K.C. Rogers, C.S. Oliphant, S.W. Finks // 75. – P.377.
193. Rooke, T.W. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / T.W. Rooke, A.T. Hirsch, S. Misra, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – 61. – P.1555.
194. Royen, N. START Trial: a pilot study on STimulation of ARTERiogenesis using subcutaneous application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as a new treatment for peripheral vascular disease / N. van Royen, S.H. Schirmer, B. Atasever, et al. // *Circulation*. – 2005. – 112. – P.1040.
195. Ruffolo, A.J. Prostanoids for critical limb ischaemia / A.J. Ruffolo, M. Romano, A. Ciapponi // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. - CD006544.
196. Salhiyyah, K. Pentoxifylline for intermittent claudication / K. Salhiyyah, E. Senanayake, M. Abdel-Hadi, et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. - 1:CD005262.
197. Sasaki, Y. K-134, a phosphodiesterase 3 inhibitor, improves gait disturbance and hindlimb blood flow impairment in rat peripheral artery disease models / Y. Sasaki, H. Suzuki, S. Itoh, et al. // *Eur J Pharmacol*. – 2012. – 689. – P.132.
198. Scheinert, D. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry / D. Scheinert, M. Werner, S. Scheinert, et al. // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2013. – 6. – P.65.
199. Selvin, E. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study / E. Selvin, K. Wattanakit, M. Steffes et al. // *Diabetes Care*. – 2006. - 29(4). – P.877-82.

200. Selvin, E. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey / E. Selvin, T.P. Erlinger // *Circulation* 1999-2000. – 2004. - 110(6). – P.738-43.
201. Shammass, N.W. Percutaneous lower extremity arterial interventions using primary balloon angioplasty versus cryoplasty: a randomized pilot trial / N.W. Shammass, D. Coiner, G. Shammass, et al. // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2012. – 13. – P.172.
202. Shanthi, M. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization / M. Shanthi, P. Puska, Bo Norrving // World Health Organization. – 2011. - PP.3–18.
203. Shanthi, M., Global atlas on cardiovascular disease prevention and control (1 ed.) / M. Shanthi, P. Puska // World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. – 2011. - p. 48.
204. Sharma, Gaurav. Thirty-year trends in aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease / Sharma, Gaurav et al. / *Journal of Vascular Surgery.* – 2018. – V.68. – P.1796 – 1804.
205. Shimamura, M. Gene therapy for peripheral arterial disease / M. Shimamura, H. Nakagami, Y. Taniyama // *Expert Opin Biol Ther.* – 2014. – 14. – P.1175.
206. Sobel, M. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / M. Sobel, R. Verhaeghe // *Chest.* – 2008. – 133:815S.
207. Söderström, M.I. Infrapopliteal Percutaneous Transluminal Angioplasty Versus Bypass Surgery as First-Line Strategies in Critical Leg Ischemia / M.I. Söderström, E.M. Arvela, et al. // *A Propensity Score Analysis Annals of Surgery.* – 2010. – V.252 – P.765–773
208. Soga, Y. Contemporary outcomes after endovascular treatment for aorto-iliac artery disease / Y. Soga, O. Iida, D. Kawasaki, et al. // *Circ J.* – 2012. – 76. – P.2697.
209. Stenting for peripheral artery disease of the lower extremities: an evidence-based analysis // *Ont Health Technol Assess Ser.* – 2010. - 10(18). – P.1-88.
210. Stevens, J.W. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication / J.W. Stevens, E. Simpson, S. Harnan, et al. // *Br J Surg.* – 2012. - 99. – P.1630.
211. Suzuki, H. The efficacy of a multidisciplinary team approach in critical limb ischemia / H. Suzuki, A. Maeda, H. Maezawa, et al. // *Heart Vessels.* – 2017. – 32. – P.55.
212. Taylor SM. Current status of heroic limb salvage for critical limb ischemia / S.M.Taylor // *Am Surg.* – 2008. – 74. – P.275.
213. Tellez-Plaza, M. Cadmium and peripheral arterial disease: gender differences in the 1999-2004 US National Health and Nutrition Examination Survey / M. Tellez-Plaza, A. Navas-Acien, C.M. Crainiceanu, et al. // *Am J Epidemiol.* – 2010. – 172. – P.671.
214. C23. Tang L, Paravastu SCV, Thomas SD, Tan E, Farmer E, Varcoe RL. Cost Analysis of Initial Treatment With Endovascular Revascularization, Open Surgery, or Primary Major Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Endovasc Ther.* 2018 Aug;25(4):504-511.
215. Teraa, M. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials / M. Teraa, R.W. Sprengers, Y. van der Graaf, et al. // *Ann Surg.* – 2013. – 258. – P.922.
216. Teraa, M. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions / M. Teraa, M.S. Conte, F.L. Moll, M.C. Verhaar // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – P.5.
217. Teraa, M. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebocontrolled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation

- (JUVENTAS) trial / M. Teraa M, R.W. Sprengers, R.E. Schutgens, et al. // *Circulation*. – 2015. – 131. – P.851.
218. Thukkani, A.K. Endovascular intervention for peripheral artery disease / A.K. Thukkani, S. Kinlay // *Circ Res*. – 2015. – 116(9). – P.1599-61311
219. Treitl, K.M. Evolution of patency rates of self-expandable bare metal stents for endovascular treatment of femoro-popliteal arterial occlusive disease: Does stent design matter? / K.M. Treitl, B. Woerner, R. Schinner, et al. // *Eur Radiol*. – 2017. – 27. – P.3947.
220. Trentmann, J. Safety and efficacy of directional atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal artery / J. Trentmann, N. Charalambous, M. Djawanscher, et al. // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2010. – 51. – P.551.
221. Vemulapalli, S. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis / S. Vemulapalli, R.J. Dolor, V. Hasselblad, et al. // *Am Heart J*. – 2015. – 169. – P.924.
222. Vietto, V. Prostanoids for critical limb ischaemia / V. Vietto, JVA Franco, V. Saenz, et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – 1. – CD006544.
223. Vlek, A.L. Metabolic syndrome and vascular risk in patients with peripheral arterial occlusive disease / A.L. Vlek, Y. van der Graaf, M.A. Sluman, et al. // *J Vasc Surg*. – 2009. – 50. – P.61.
224. Wang, H. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / H. Wang // *Lancet*. – 2013. – 385(9963). – P.117-71.
225. Wang, H. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang // *Lancet*. – 2015. – 388(10053). – P.1459-1544.
226. Watson, L. Exercise for intermittent claudication / L. Watson, B. Ellis, G.C. Leng // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – CD000990.
227. Welten, G.M. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease / G.M. Welten, O. Schouten, S.E. Hoeks, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – 51. – P.1588.
228. Werner, M. Evaluation of the biodegradable peripheral Igaki-Tamai stent in the treatment of de novo lesions in the superficial femoral artery: the GAIA study / M. Werner, A. Micari, A. Cioppa, et al. // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2014. – 7. – P.305.
229. Wissgott, C. Excimer laser atherectomy after unsuccessful angioplasty of TASC C and D lesions in femoropopliteal arteries / C. Wissgott, P. Kamusella, C. Lüdtkke // *Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2013. – 54. – P.359.
230. Yoshida, H. A phosphodiesterase 3 inhibitor, K-134, improves hindlimb skeletal muscle circulation in rat models of peripheral arterial disease / H. Yoshida, S. Itoh, T. Hara, et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – 221. – P.84.
231. Zhi, K. Application of adipose-derived stem cells in critical limb ischemia / K. Zhi, Z. Gao, J. Bai, et al. // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2014. – 19. – P.768.