МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ГОНІ САМХА-КАТЕРИНА ТАХІРІВНА

УДК: 616.137.83/. 93:616.147.3/.39]-005.4-0.36.12-036.65-089-035(043.3)

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК З ДИСТАЛЬНОЮ ФОРМОЮ УРАЖЕННЯ СУДИННОГО РУСЛА**

14.01.03 – хірургія

медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ С.-К.Т. Гоні

Науковий керівник: Ігор Андрійович Криворучко завідувач кафедри хірургії № 2, лауреат Державної премії України в галузі науки та техніки, д.мед.н., професор,

Харків - 2018

**АНОТАЦІЯ**

*Гоні С.-К.Т.* Оптимізація хірургічного лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження судинного русла. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 «хірургія» - Міністерство охорони здоров’я України, Харківський національний медичний університет, Харків, 2018.

Проблема облітеруючих захворювань судин не перестає бути актуальною, щорічно діагностується з частотою 500-1000 випадків на 1 млн осіб в Європі і Північній Америці. Поширеність хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок (ХКІНК) сягає 3 % населення планети, в осіб у віці більше 50 років в 9–10 % випадків, а в осіб старших за 60 років — 35–50 % [1, 51]. При цьому кількість осіб з ХКІНК невпинно зростає та найближчі роки складатиме 5–7 % серед населення [43, 96].Частота ампутацій при судинній патології як в Україні, так і за її межами досягає 59 %, а показник летальності доходить до 48 %. При цьому хвороба в переважній більшості випадків неухильно прогресує [25]. За даними TASCII, серед пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок від 10 до 30 % живуть не більше 6 місяців, і 25-30 % пацієнтів може знадобитися «велика» ампутація [104, 110, 135].

Розумно вибрана тактика хірургічних втручань направлена на поліпшення кровопостачання кінцівки, дозволяє сподіватись не лише на дисталізацію рівня ампутації, але й на збереження кінцівки. Це ж веде до повернення пацієнта до звичайного життя [95, 165].

Прямі артеріальні реконструкції не вирішують повністю проблеми реваскуляризації ішемізованної кінцівки у зв'язку з частим багатоповерховим ураженням артеріального русла. У всіх випадках, коли немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки реконструктивною операцією, з метою поліпшення кровообігу у кінцівці можливе використання непрямих методів реваскуляризації [82, 174]. Найбільш часто вживаним методом стимуляції ангіогенезу є внутрішньом'язова трансплантація клітин в зону ураження [79, 88, 108, 128, 168, 187]. Показання до тих чи інших методів непрямої реваскуляризації на цей час ще не досить розроблені, а комбіноване застосування декількох метод не розповсюджене, проте вдало підібране поєднання двох або більше методів дозволяє досягти кращого результату у лікуванні хворих даної групи за рахунок додавання ефектів [119, 147].

Робота заснована на ретро- та проспективному аналізі результатів хірургічного лікування 105 хворих на ХКІНК.

Хворих було проліковано у клініці Комунального закладу охорони здоров’я «Харківська обласна клінічна лікарня - Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», яка є клінічною базою кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету, та Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева АМН України», яка також є клінічною базою ХНМУ за період з 2013 по 2016 рр. (105 хворих основної групи та групи порівняння).

Усі хворі були розділені на дві групи – основну та группу порівняння. Основна група – 55 хворих, що знаходилися на лікуванні з березня 2015 по травень 2016 років. З них було проліковано ендоваскулярно – 23 хворих, оперовані відкритим методом – 4 хворих; консервативне лікування було проведено – 24 хворим, та виконано хімічну симпатектомію – 4 хворим. Групу порівняння склали 50 хворих, що знаходилися на лікуванні з листопада 2014 по березень 2015 та лікувалися згідно показань: були оперовані ендоваскулярно – 11 хворих, у тому числі хворі з гібридними втручаннями (ендоваскулярно та відкритим методом) – 3; хворі, 6 хворих, що були оперовані відкритим методом; 26 - отримували консервативне лікування; 7- було виконано поперекову симпатектомію. Контрольні показники лабораторних досліджень були визначені у крові 15 умовно здорових людей.

Критерії включення хворих до дослідження складали наявність у хворого хронічної критичної ішемії нижніх (однієї або двох) кінцівок (3 та 4 ступінь хронічної ішемії за Покровським) з дистальною формою ураження судинного русла за рекомендаціями TASK II (2007).

Критеріями виключення хворих були наявність пухлинних захворювань, гострих порушень мозкового та коронарного кровообігу, небажання хворого брати участь у дослідженні.

Середній вік хворих склав 63 ± 11,3 роки (від 38 до 86 років). Хворі, що брали участь у дослідженні розподілилися за ступенем ішемії наступним чином – хворих з III ступенем було 35 (33,3%), а з IV – 70 (66,6%).

Для визначення типу та вираженості ураження судинного русла нижніх кінцівок виконували ультразвукову допплерографію та\або ультразвукове дуплексне сканування, ангіографію аорти та судин нижніх кінцівок, КТ у судинному режимі з наступною тривимірною реконструкцією судин.

Аналіз плазми крові хворих на рівень фібриногену виконувався за уніфікованою методикою, СРБвизначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем IMMULITE 2000 High Sensitivity CPR (catalog number L2KCRP2), а також відбір плазми для подальшого аналізу на рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) та васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові, які визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «ELISA» JBL International corporation (Germany, JP 27 165) та «VEGF Eagle Biosciences Inc.» (USA, catalog number VGF 31- K 01) відповідно. Температурний режим кінцівок визначався за допомогою інфрачервоного термометру «Heaco DT-8806S» на етапах лікування – до і після лікування та спостереження через 6 та 12 місяців після виписки – на обох нижніх кінцівках у режимах вимірювання температури поверхні та температури тіла у 14 точках передньої та задньої поверхні гомілки та стопи. Транскутанне напруження кисню визначалося на стопі за допомогою одноканального порціометру «Radiometr Dania TCM4». Якість життя хворих визначали за допомогою опитувача SF-36. Інтенсивність болю визначали за допомогою стандартної візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Стимуляцію неоангіогенезу хворим основної групи проводили методом одноразової ін’єкції у 5 точках у латеральну та медіальну голівки литкового м’язу збагаченої тромбоцитами аутоплазми, отриманої за допомогою м’якого центрифугування цільної крові безпосередньо перед введенням.

Усі хворі при виписці отримували рекомендації у вигляді листівки, у якій було відмічено необхідність дотримуватися дієти та контролювати рівень глікемії (для хворих на ЦД), розписані фізичні навантаження, які необхідно виконувати для закріплення ефекту лікування та стимуляції неоангіогенезу фізіологічним чином.

У всіх підгрупах спостерігалось зниження середнього рівня ЕТ-1 протягом року спостереження, що свідчить про покращення вазомоторної функціїї ендотелію під впливом лікування, проте рівень показника, що вивчався, залишався підвищеним у порівнянні з контролем (р<0,001), що свідчить про його вплив на прогресування основного захворювання. Рівень ЕТ-1, як показника вазомоторної функції ендотелію, не залежить від стадії ішемії.

Аналізуючи вихідні данні VEGF, слід зазначити, що у хворих з ІІІ стадією ішемії відзначався найвищий рівень цього показника та на 156% був вищим, ніж у хворих з IV стадією (р<0,001); також максимальний рівень VEGF спостерігається при III стадії ішемії через 6 міс. від початку лікування (р=0,039), що свідчить про більшу проліферативну активність ендотелію у цих хворих. Також, спостерігалася різниця в залежності від наявності супутнього ЦД: на 67,8 % був вищим показник у хворих без ЦД при вихідному дослідженні (р<0,05). Проведені дослідження довели, щорівень VEGF у плазмі крові, як показника проліферативної активності ендотелію, залежить від стадії ішемії, а також від проведеного лікування, а саме успішної реваскуляризації. При зниженні рівня ішемії у хворих з IV стадією ішемії при виконанні реваскуляризації (відкритої або ендоваскулярної) рівень VEGF у плазмі підвищувався на 46,4 % та 32,0 % відповідно у строк до 6 місяців по відношенню до вихідного рівня, та на 17,64 % та 10,35 % відповідно у строк до 12 місяців по відношенню до вихідного показника.

Динаміка зміни показника СРБ у крові пацієнтів основної групи показала, що у всіх хворих відмічається зниження СРБ протягом року спостереження в середньому на 47,4 % у строк до 6 місяців у порівнянні з вихідними даними (р=0,000) та на 42,4 % у строк до 12 місяців у порівнянні з вихідними даними (р=0,000), що свідчить про зниження рівня інтенсивності запальних процесів під впливом лікування, але не їх невілювання, що також є ознакою прогресування первинного захворювання. Дані динаміки рівнів СРБ свідчать про залежність прозапальної функції ендотелію від стадії ішемії та, відповідно, від проведеного лікування, що також корелює з даними визначення якості життя хворих на ХКІНК.

У хворих з IV стадією ішемії та консервативною терапією помітна динаміка до підвищення фібриногену протягом всього періоду спостереження, що свідчить про прогресування основного захворювання та запальних процессів. Хворі з проведеною реваскуляризацією (черезшкірною балонною ангіопластикою (ЧБА) та стегново-підколінним шунтуванням (СГШ)) мали динаміку до зниження цих показників. Загалом, рівень фібриногену, як показника прозапальної та гемостатичної функцій ендотелію, корелював з якістю життя хворих.

Досліджені показники ендотеліальної дисфункції та динаміка їх змін в залежності від стадії ішемії та методу проведеного лікування показали, що рівні ЕТ-1, VEGF, СРБ та фібриногену залежать від результатів лікування хворих на ХКІНК та можуть бути об’єктивними показниками результативності лікування та корекції ендотеліальної дисфункції у цієї групи хворих.

Проведене дослідження температурного режиму нижніх кінцівок хворих основної групи показало, що після лікування хвора кінцівка була в середньому на 1,09 о С (3,3 %) тепліша контрольної (р=0,012), а у строк через 12 міс. – на 0,7 о С (2,1%) (р=0,000), а в режимі вимірювання температури тіла – на початку лікування (вихідний рівень) хвора гомілка була в середньому на 1,1 о С (2,9 %) холоднішою контрольної (р=0,001), а через 12 міс. – на 0,7 о С (2 %) (р=0,000). Температура хворої ступні у режимі вимірювання температури поверхні (шкіри) на вихідному рівні була в середньому на 1,2 о С (4,2 %) холоднішою контрольної (р=0,002), а в режимі температури тіла – на 1,3 ° C (4 %) холоднішою контрольної (р=0,005). Подальші порівняння показали невірогідну різницю між хворою та контрольною кінцівками, що говорить про зрівняння температур обох кінцівок, а отже й регресію ішемії.

Таку динаміку можна пояснити поступовим зниженням ефекту від ангіопластики протягом року спостереження та поступовим розвитком колатерального кровообігу.

Дані рівня якості життя (ЯЖ) хворих на ХКІНК, що лікувалися за допомогою ЧБА мали найвищі показники ЯЖ у більш ранні строки, та значно відрізнялися від відповідних показників у хворих, що лікувалися іншими методами, а також між двома групами – у хворих з основної групи на 100 % нижче рівень болю, на 1,1 % вище фізичне функціонування (ФФ), на 14,7 % вище психічне функціонування (ПФ) та на 11,8 % більша дистанція безбольової ходи (ДБХ) у порівнянні з групою порівняння у строк до 12 місяців. Найгіршими результатами лікування характеризувались хворі з консервативною терапією та відкритою симпатектомією. При порівнянні обох груп хворих у строк до 12 місяців після лікування свідчить, що у хворих основної групи, що лікувалися консервативно, відмічався на 45,8 % нижче рівень болю, на 51,8 % вище ФФ, на 43,8 % вище ПФ та на 113,2 % більша дистанція безбольової ходи. Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що стимуляція неоангіогенезу має сенс як допоміжний метод лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження.

**Ключові слова:** хронічна критична ішемія нижніх кінцівок, дисфункція ендотелію, лікування, якість життя, стимуляція неоангіогенезу, багата тромбоцитами аутоплазма

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Гоні С.-К.Т. Перші результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок із дистальною формою ураження методом стимуляції ангіогенезу /І.А. Криворучко, В.О. Прасол, С.-К.Т. Гоні//Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина» -2015.- №2(52)- С.49-50. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
2. Гоні С.-К.Т. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок/І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, І.М. Лодяна// Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина» -2014.- №1(49)- С.115-117. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
3. Гоні С.-К.Т. Хірургічне лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок залежно від спектру вегетуючої флори /С.-К.Т. Гоні, І.А. Криворучко, І.М. Лодяна// Харківська хірургічна школа.- 2014.-№2(65).- С. 90-93. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті)
4. Гоні С.-К.Т. Перші дані з оцінки якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження при лікуванні з та без стимуляції ангіогенезу /І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, // Харківська хірургічна школа.- 2016.-№3(78).- С. 94-96. За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2016) (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку, доповідь)
5. Гоні С.-К.Т. Показники дисфункції ендотелію у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок / С.-К.Т. Гоні //Journal of Education, Health and Sport.- 2016.-№6(10).- Р.485-492. eISSN 2391-8306.
6. Гоні С.-К.Т. Сучасні методи стимуляції неоангіогенезу при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок /І.А.Криворучко, С.-К.Т.Гоні, І.М.Лодяна// Харківська хірургічна школа.- 2015.-№2(71).- С. 123-125. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
7. Гоні С.K. Т. Динаміка деяких показників дисфункції ендотелію у хворих за хронічної критичної ішемії тканин нижніх кінцівок залежно від проведеного лікування / І.А. Криворучко, С.К.Т. Гоні, С.А.Т. Гоні, С. А. Андреєщев // Клінічна хірургія.- 2017.-№4(900).- С. 35-38. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Goni S.-K.T. The optimal method of obtaining PRP for treatment of chronic limb ischaemia. / S.-K.T. Goni // Abstract book of 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist Kharkiv.2015.- Р.110
2. Goni S.-K.T. Plasmotherapy as an additional therapeutic method in surgical and non-surgical therapy of critical limb ischemia patients/ S.-K.T. Goni, V.I. Sirikh, K.V. Poradiuk //Abstract book of 9 th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist Kharkiv.2016.- Р.401
3. Гоні С.-К.Т. Cпосіб стимуляції неоангіогенезу при критичній ішемії нижніх кінцівок за допомогою збагаченої тромбоцитами аутоплазми / С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, В.О.Прасол, С.Н.Зюзько та ін.//Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я №110 – 2017, Київ, випуск 7 з проблеми «Хірургія»
4. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу в лікуванні ішемії кінцівок людини/ С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, О.А Балач та ін..//Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я №109 – 2017, Київ, випуск 6 з проблеми «Хірургія»

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу при критичній ішемії нижніх кінцівок за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми / С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, В.О.Прасол, С.Н.Зюзько та ін.// Патент України на корисну модель, № 111896, від 25.11.2016
2. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу в лікуванні ішемії кінцівок людини / С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, О.А Балач та ін.// Патент України на корисну модель, № 111490 від 10.11.2016.

**SUMMARY**

*Goni S.-K.T*. Optimization of surgical treatment of patients with chronic critical limb ischemia with distal form of vascular lesion. - Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate's degree (PhD) in specialty 14.01.03 "surgery" - Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2018.

The problem obliterating vascular disease ceases to be relevant and annually diagnosed with a frequency of 500-1000 cases per 1 million people in Europe and North America. The prevalence of chronic critical lower limb ischemia (CCLI) reaches 3 % of the population in those aged over 50 years in 9-10 % of cases and in population older than 60 years - 35-50 % [1, 51]. The number of people is increasing and CCLI in coming years will reach 5-7 % of the population [51, 104] . The rate of amputations in case of vascular pathology in Ukraine and abroad reaches 59% and the mortality rate reaches 48 %. This disease in most cases is steadily progressing. [16] According to TASCII, among patients with critical lower limb ischemia between 10 and 30 % live less than 6 months, and 25-30% of patients may need a "big" amputation [104, 110, 133].

Reasonably chosen tactics of surgical procedures aimed at improving blood supply of the limb and decrease amputation level, but also to preserve the limb. The same returns the patient to normal life [96, 165].

Direct arterial reconstruction do not solve the problem completely due to frequent multi-level arterial lesions. In all cases where there is no possibility to achieve adequate compensation of circulation by only reconstructive surgery, to improve blood circulation in the limb is possible to use indirect methods of revascularization [82, 185]. The most commonly used method of stimulation of angiogenesis is intramuscular transplantation of cells to the affected area [79, 88, 108, 128, 168, 187]. Indications of various methods of indirect revascularization at this time is not yet sufficiently developed, and the combined use of methods is not widespread, but well-chosen combination of two or more methods can achieve better results in patients of this group by summation effects [119, 147].

The work is based on the retro and prospective analysis of the results of surgical treatment of 105 patients with CCLI.

Patients were treated at the "Kharkiv Regional Hospital - Center of emergency medical care and disaster medicine", which is the clinical base of the Department of Surgery № 2 of Kharkov National Medical University and the State Institution "Institute of General and Emergency Surgery V.T.Zaytseva of Academy of Medical Sciences of Ukraine ", which is a clinical base of KhNMU in the period from 2013 to 2016 (105 patients of the main group and the comparison group).

All patients were divided into two groups - main group and the comparison group. The main group - 55 patients who were treated from March 2015 to May 2016. From them by endovascular procedure - 23 patients, operated by open method - 4 patients; conservative treatment was conducted to 24 patients and performed chemical sympathectomy - 4 patients. Comparison group consisted of 50 patients who were treated from November 2014 to March 2015 and treated according to testimony - were operated endovascular procedure - 11 patients, including patients with hybrid surgery (open and endovascular method) - 3 patients; patients that were operated by open method - 6 patients; patients receiving conservative treatment - 26; patients who underwent lumbar sympathectomy - 7. Benchmarks laboratory studies were identified in the blood of 15 relatively healthy people.

Inclusion criteria consisted of the presence in patients of CCLI (one or two) with distal lesion form of the vascular bed by the recommendations TASK II (2007).

Exclusion criteria were patients with the presence of tumor diseases, acute cerebral and coronary circulation disorders, patient reluctance to participate in the study.

The average age of patients was 63 years (from 38 to 86 years). Patients in the study were divided by the degree of ischemia as follows - patients with III degree was 35 (33,3 %) and with IV - 70 (66,6 %).

To determine the type and severity of vascular lesion of lower limbs Doppler ultrasound was performed and \ or ultrasonic duplex scanning, angiography of the aorta and blood vessels of the lower extremities, CT in the vascular mode, followed by three-dimensional reconstruction of vessels.

Analysis of blood plasma of patients with fibrinogen implemented a unified methodology CRP was determined by ELISA using test kits IMMULITE 2000 High Sensitivity CPR (catalog number L2KCRP2), as well as the selection of plasma for further analysis of the level of ET-1 and vasculoendotelial growth factor (VEGF) in serum, which was determined by ELISA using test kits «ELISA» JBL International corporation (Germany, JP 27,165) and «VEGF Eagle Biosciences Inc.» (USA, catalog number VGF 31- K 01), respectively. Temperature limbs was determined using an infrared thermometer «Heaco DT-8806S» on the stages of treatment - before and after likuvannya- and surveillance - after 6 and 12 months after discharge - in both lower limbs in measurement mode surface temperature and body temperature at 14 points of the front and the back of the leg and foot. Transcutaneous oxygen tension was determined on the foot by using single-channel portiometr «Radiometr Dania TCM4». Quality of life in patients was determined by interviewer SF-36. The intensity of pain was determined using standard visual analog scale (VAS).

Stimulation of neoangiogenesis in the main group of patients was performed by single injection into 5 points in the lateral and medial head of the gastrocnemius muscle of platelets rich plasma, obtained using soft centrifugation of whole blood immediately prior to administration.

All patients received discharge recommendations in the form of cards, in which it was noted the need to diet and control the level of glucose (for diabetic patients), described exercise to consolidate the treatment effect and stimulation of neoangiogenesis by physiological way.

In all subgroups decreased the average level of ET-1 in the year of observation, indicating that improve endothelial vasomotor function during treatment, but the level of the indicator remained elevated compared with controls (р<0,001), indicating that its impact on the progression of the underlying disease. The level of ET-1 as a measure of endothelial vasomotor function, independent from the stage of ischemia.

Analyzing the data source level of VEGF, it should be noted that patients with stage III ischemia marked the highest level of VEGF – 156 % and was higher than in patients with stage IV (р<0,001); VEGF has also the highest level observed in stage III ischemia at 6 months. after treatment (р=0,039), which was 13,5 % higher than in patients with stage IV ischemia, indicating a greater endothelial proliferative activity in these patients. There was also a difference depending on the presence of concomitant diabetes: the 67.8% figure was higher in patients without diabetes at the initial study (р<0,05). Studies have shown that VEGF levels in plasma, as an indicator of endothelial proliferative activity depends on the stage of ischemia as well as of the treatment, namely the successful revascularization. By reducing the level of ischemia in patients with stage IV when performing ischemia revascularization (endovascular or open) the level of VEGF in plasma increased on 46,4% and 32,0% respectively in the period of 6 months relative to baseline, and on 17,64% and 10,35% respectively in the period of 12 months relative to baseline.

Dynamics of change of CRP in the blood of patients of the main group showed that all subgroups marked decrease in CRP levels during the observation year average of 47,4 % for a period of 6 months compared with baseline data (р=0,000) and 42,4 % in period of 12 months compared with baseline data (р=0,000), indicating a decrease in the level of intensity of the inflammation under the influence of treatment, but they nevilyuvannya., which is also a sign of the progression of the primary disease. These dynamics suggest CRP levels of proinflammatory endothelial function dependent on the stage of ischemia and, consequently, of the treatment, which also correlates with the data determine the quality of life of patients with CCLI.

In patients with stage IV ischemia and conservative therapy noticeable dynamics to increased levels of fibrinogen throughout the observation period, indicating the progression of the underlying disease and inflammatory processes. Patients with held revascularization (endvascular and open) had the negative dynamics of these indicators. In general, the level of fibrinogen, as an indicator of inflammatory and hemostatic function of endothelium correlated with the quality of life of patients.

Investigated indicators of endothelial dysfunction and the dynamics of their changes depending on the stage of ischemia and the treatment method showed that the levels of ET-1, VEGF, CRP and fibrinogen depend on the outcome of treatment CCLI and may be objective indicators of effectiveness of treatment and correction of endothelial dysfunction in this group of patients.

The study of temperature of lower limb patients of the group showed that after ending the treatment of patients was on average 1,09 °C (2,1 %) (p = 0,000), and at body temperature measurement mode - at the beginning of treatment (baseline) shank patient was on average 1,1 °C (2,9 %) cooler control ( p = 0,001) and 12 months. – 0,7 °C (2 %) (p = 0,000). The temperature of a sick foot mode surface temperature at baseline was on average 1,2 °C (4,2 %) cooler control (p = 0,002) and body temperature mode – 1,3 °C (4 %) cooler than control (p = 0,005). Further comparison showed improbable difference between patients and control limbs, indicating that the equalization temperature of both limbs.

Such dynamics can be explained by a gradual reduction of the effect of angioplasty during the year of observation and gradual development of collateral circulation.

These quality of life (QoL) of patients with CCLI in patients treated using endovascular procedure had the highest QoL in the earlier period and were significantly different from the corresponding parameters in patients treated with other methods, as well as between the two groups - patients with the main group on 100% below the level of pain, 1,1 % higher PhF, 14,7 % higher PF and 11,8 % longer silent walk distance compared to the comparison group in a period of 12 months. The worst treatment results checked in patients with conservative treatment and open sympathectomy. When comparing the two groups of patients within a period of 12 months after treatment showed that patients of the group treated conservatively was marked by 45,8 % below the level of pain, 51,8 % higher PhF, 43,8 % higher PF and the 113,2 % longer silent walking distance. Based on these data, we can conclude that stimulation neoangiogenesis makes sense as a supplementary treatment for patients with CCLI with distal form of lesion.

Keywords: chronic critical limb ischemia, endothelial dysfunction, treatment, quality of life, stimulation of neoangiogenesis, platelet rich plasma

List of publications of the applicant

1. Goni S.-K.T. The first results of treatment of patients with chronic critical limb ischemia with distal lesions form by stimulating angiogenesis / I.A. Kryvoruchko, V.O. Prasol, S.-K.T. Goni // Scientific Bulletin of the Uzhgorod University, series "Medicine" ─ 2015. ─ №2 (52) ─ P.49-50.

2. Goni S.-K.T. Results of treatment of patients with chronic critical limb ischemia / I.A.Kryvoruchko, S.-K.T. Goni, I.M.Lodyana // Scientific Bulletin of the Uzhgorod University, series "Medicine» ─2014. ─ №1 (49) ─ P.115-117.

3. Goni S.-K.T. Surgical treatment of critical limb ischemia, depending on the range of vegetative flora /S.-K.T.Honi, I.A.Kryvoruchko, I.M.Lodyana // Kharkiv surgical school. ─ 2014. ─№2 (65). ─ P. 90-93.

4. Goni S.-K.T. The first data to assess the quality of life of patients with chronic critical limb ischemia with distal lesions form in treatment with and without stimulation of angiogenesis /I.A.Kryvoruchko, S.-K.T. Goni, // Kharkiv surgical school. ─ 2016. ─ №3 (78) . ─ P. 94-96.

5. Goni S.-K.T. Indicators of endothelial dysfunction in patients with chronic critical limb ischemia / S.-K.T. Goni // Journal of Education, Health and Sport. ─ 2016. ─№6 (10) . ─ R.485-492. eISSN 2391-8306.

6. Goni S.-K.T. Modern methods of stimulation neoanhiohenezu chronic critical lower limb ischemia /I.A.Kryvoruchko, S.-K.T. Goni, I.M.Lodyana // Kharkiv surgical school. ─ 2015. ─№2 (71) . ─ P. 123-125.

7. Goni S.K. T. Dynamics of some indicators of endothelial dysfunction in patients with chronic critical ischemia of tissue of the lower limb depending on the treatment / I.A. Kryvoruchko, S.K.T. Goni, S.A.T. Goni, S.A. Andreyeschev // Clinical surgery. ─ 2017. ─№4 (900) . ─ P.35─38.

8. Goni S.-K.T. Method of stimulation of neoanogeogenesis in critical ischemia of the lower extremities using platelet-riched autoplasma / S.-K.T. Goni, I.A.Kryvoruchko, V.O.Prasol, S.N.Zyuzko etc..// Ukraine patent for utility model , decision number 26125 / LU / 16 dated 10.28.2016 on the application number U201605206

9. Goni S.-K.T. Method of neoangiogenesis stimulation in the treatment of limb ischemia person / S.-K.T. Goni, I.A.Kryvoruchko, O.A. Balach etc. // Patent of Ukraine for utility model, decision number 24786 / LU / 16 of 10.10.2016 the application number U201605203

10. Goni S.-K.T. The optimal method of obtaining PRP for treatment of chronic limb ischaemia. / S.-K.T. Goni // Abstract book of 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist Kharkiv. ─2015.─ P.110

11. Goni S.-K.T. Plasmotherapy as an additional therapeutic method in surgical and non-surgical therapy of critical limb ischemia patients / S.-K.T. Goni, V.I. Sirikh, K.V. Poradiuk // Abstract book of 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist Kharkiv. ─2016. ─ P.401

12. Goni S.-K.T. Method of stimulation of neoanogeogenesis in critical ischemia of the lower extremities using platelet-riched autoplasma/S.-K.T.Goni, I.A.Kryvoruchko, V.O.Prasol, S.N.Zyuzko, etc.// Information letter on the innovations in Healthcare Issue No. 110 - 2017, Kyiv, Issue 7 on the Problem "Surgery"

13. Goni S.-K.T. Method of neoangiogenesis stimulation in the treatment of limb ischemia person / S.-K.T. Goni, I.A.Kryvoruchko, O.A. Balach etc..// Information letter on innovations in the sphere of public health №109 - 2017, Kyiv , Issue 6 on the Problem "Surgery"

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стор |
| Анотація | 2 |
| Перелік умовних скорочень | 19 |
| Вступ | 20 |
| Розділ 1. Огляд літератури | 27 |
| 1.1. Сучасні методи лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок з ураженням дистального судинного русла | 27 |
| 1.2. Терапевтичний неоангіогенез як метод лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок з ураженням дистального судинного русла | 37 |
| 1.3. Значимість показників дисфункції ендотелію у діагностиці стану хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок | 48 |
| 1.4. Оцінка якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 52 |
| Розділ 2. Матеріали та методи достідження | 56 |
| 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих | 56 |
| 2.2. Клінічно-лабораторні та інструментальні методи досліджень | 62 |
| 2.3.Методи оцінки якості життя хворих та рівню болю | 66 |
| 2.4. Методика проведення стимуляції неоангіогенезу | 69 |
| 2.5. Методи статистичного аналізу | 71 |
| Розділ 3. Особливості комплексної діагностики ураження судинного русла та прогнозування ймовірності ампутацій у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 73 |
| 3.1.Особливості комплексної діагностики ураження судинного русла хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 73 |
| 3.2. Прогнозування ймовірності виконання ампутацій нижніх кінціок при лікуванні хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 89 |
| Розділ 4. Особливості порушень показників гомеостазу та кровообігу кінцівок у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 103 |
| 4.1. Характеристика показників вазомоторної, проліферативної, прозапальної і гемостатичної функціі ендотелію | 103 |
| 4.2. Динаміка зміни температурного режиму кінцівок у досліджуваних хворих та їх порівняння | 111 |
| 4.3. Динаміка зміни транскутанного напруження кисню кінцівок досліджуваних хворих та їх порівняння | 115 |
| Розділ 5. Особливості хірургічного лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 121 |
| 5.1. Особливості вибору способу хірургічного втручання у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 121 |
| 5.2 Залежність показників ендотеліальної дисфункції від проведеного лікування | 136 |
| Розділ 6. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 145 |
| 6.1 Оцінка якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок після лікування | 145 |
| 6.2 Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок | 148 |
| Розділ 7. Підсумки і узагальнення результатів дослідження | 155 |
| Висновки | 160 |
| Список використаних джерел | 162 |
| Додатки | 185 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| БаТП | - багата тромбоцитами плазма |
| ДБХ | -дистанція безбольової ходи |
| ДЕ | -дисфункція ендотелію |
| ЕТ-1 | -ендотелін-1 |
| ЗВГА | - задня великогомілкова артерія |
| ЗПА | -захворювання периферичних артерій |
| ЗСА | - загальна стегнова артерія |
| КІНК | - критична ішемія нижніх кінцівок |
| КПІ | - кісточково-плечовий індекс |
| МГА | - малогомілкова артерія |
| НЕЖК | * неетерифіковані жирні кислоти |
| ОА | * облітеруючий атеросклероз |
| ОЕ | * облітеруючий ендартеріїт |
| ПВГА | - передня великогомілкова артерія |
| ПКА | - підколінна артерія |
| ПТО | - післятромботична оклюзія |
| ПФ | -психічне функціонування |
| ПСА | - поверхнева стегнова артерія |
| РОТ | -реваскуляризуюча остеотрепанація |
| СГШ | -стегново-гомілкове шунтування |
| УЗДГ | - ультразвукова допплерографія |
| ФФ | -фізичне функціонування |
| ХІНК | - хронічна ішемія нижніх кінцівок |
| ХКІНК | - хронічна критична ішемія нижніх кінцівок |
| ЦД | - цукровий діабет |
| ЧБА | - черезшкірна балонна ангіопластика |
| CCLI | - chronic critical lower limb ischaemia |
| VEGF | -фактор росту ендотелію судин |
| ТсРО2 | - транскутанне напруження кисню |

**ВСТУП**

**Обгрунтування теми дослідження** Проблема облітеруючих захворювань судин не перестає бути актуальною, щорічно діагностується з частотою 500-1000 випадків на 1 млн осіб в Європі і Північній Америці. Поширеність хронічної ішемії нижніх кінцівок (ХІНК) сягає 3 % населення планети, в осіб у віці більше 50 років в 9–10 % випадків, а в осіб старших за 60 років — 35-50 % [1, 51]. При цьому кількість осіб з ХІНК невпинно зростає та найближчі роки складатиме 5–7% серед населення [51, 104].Частота ампутацій при судинній патології як в Україні, так і за її межами досягає 59 %, а показник летальності доходить до 48 %. При цьому хвороба в переважній більшості випадків неухильно прогресує [25]. За даними TASC, серед пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок (КІНК) від 10 до 30 % живуть не більше 6 місяців, і 25-30 % пацієнтів може знадобитися «велика» ампутація [104, 110, 133].

Оптимальним методом лікування ішемії нижніх кінцівок є пряма реваскуляризація, що може бути досягнуто при виконанні шунтуючих операцій в артерії дистальніше зони оклюзії. Наявність прохідності по одній артерії гомілки теоретично дозволяє виконати шунтуючу операцію з надією на гарний результат та регрес ішемії. Однак, для виконання цих операцій необхідна наявність адекватних шляхів відтоку, щоб уникнути тромбозу шунта в ранньому післяопераційному періоді та посилення початкового рівня ішемії [133].

Думка про безперспективність реконструктивних хірургічних втручань у хворих цієї групи пов’язана з малим діаметром судин, високою кількістю ранніх тромбозів [2[9](http://znate.ru/docs/2937/0/1/index.html), 32, 84, 104, 157, 182]. Рішення проблеми лікування ішемії нижніх кінцівок пішло шляхом розроблення різноманітних реконструктивно-відновлювальних операцій з метою максимальної реваскуляризації ураженої кінцівки.

Розумно вибрана тактика хірургічних втручань направлена на поліпшення кровопостачання кінцівки, дозволяє сподіватись не лише на дисталізацію рівня ампутації, але й на збереження кінцівки. Це ж веде до повернення пацієнта до звичайного життя [96, 165].

У теперішній час, немає оптимальної методики оперативного лікування при критичній ішемії, зумовленій ураженням проксимального та дистального русла. Очевидна необхідність пошуку альтернативних шляхів вирішення цієї проблеми, одним з яких може стати стимуляція неоангіогенезу у тканинах ураженої кінцівки [12, 24, 25, 78, 80, 83, 89, 121, 139, 169]

До недавнього часу відсутність шляхів відтоку була протипоказом до оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок, однак з розвитком ендоваскулярної хірургії та розробкою непрямих методів реваскуляризації з’явилася можливість урятувати кінцівку та покращити якість життя пацієнтів з даною патологією [97, 197].

Однак, наразі найближчі та віддалені результати реконструктивних втручань на артеріях нижніх кінцівок, особливо при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок (ХКІНК), не можна вважати цілком задовільними, так як частота ранніх несприятливих результатів становить 5,8-16,5 %, а великих ампутацій 8,8-20,4 % [4, 11, 96]. Провідною причиною незадовільних результатів лікування є ураження дистального артеріального русла. Альтернативою стандартній хірургічної реваскуляризації при критичній ішемії є ендоваскулярне втручання [96, 97].

Водночас, прямі артеріальні реконструкції не вирішують повністю проблеми реваскуляризації ішемізованної кінцівки. У всіх випадках, коли немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки реконструктивною операцією, з метою поліпшення кровообігу у кінцівці можливе використання непрямих методів реваскуляризації [82, 185]. Найбільш часто вживаним методом стимуляції ангіогенезу є внутрішньом'язова трансплантація клітин в зону ураження. Для цієї мети використовуються клітини аутокрові [79, 187], введення клітин кісткового мозку [72, 102], а також стовбурових клітин, що отримуються з різних тканин [88, 128, 168, 177]. Для стимуляції ангіогенезу в ішемізованих тканинах запропоновано використовувати власні тромбоцити периферичної крові спільно з мононуклеарами [32, 82]. Було показано, що при руйнуванні тромбоцитів у тканинах вивільняється велика кількість поліпептидних факторів росту, багато з яких стимулюють ангіогенез [99, 111, 118, 148, 190, 195].

Показання до тих чи інших методів непрямої реваскуляризації на цей час ще не досить розроблені, а комбіноване застосування декількох методів не розповсюджене, проте, вдало підібране поєднання двох або більше методів може дозволити досягти кращого результату у лікуванні хворих даної групи за рахунок сумування ефектів [119, 147].

Таким чином, удосконалення методів діагностики та хірургічного лікування критичної ішемії нижніх кінцівок є актуальним. Вивчення ролі дисфункції ендотелію в розвитку генералізованого ураження судинного русла різної етіології, носить подекуди суперечливий характер [8, 56, 59, 105, 123], у тому числі – їх ймовірність відображати несприятливий перебіг захворювання при наявності супутнього цукрового діабету (ЦД), [34, 60], а перспективним напрямом у лікуванні даної категорії хворих є застосування комбінованих технологій реваскуляризації та стимуляція розвитку колатерального кровообігу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Харківського національного медичного університету №0116u004991 «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень».

**Мета дослідження.** Поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження судинного русла шляхом удосконалення хірургічної тактики, проведення стимуляції неоангіогенезу.

**Задачі дослідження**:

1) Провести аналіз, вивчити особливості перебігу хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок з дистальною формою ураження судинного русла з урахуванням ступеня ураження судин та розробити прогноз ймовірності ампутацій при лікуванні хворих.

2) Визначити роль деяких показників ендотеліальної дисфункції та факторів неоангіогенезу в патогенезі ХКІНК.

3) Виявити значимість деяких показників дисфункції ендотелію у динаміці лікування в залежності від методу лікування хворих на ХКІНК.

4) Провести порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування хворих на ХКІНК з урахуванням використання стимуляції неоангіогенезу за допомогою оцінки якості життя хворих.

**Об'єкт дослідження:** хронічна критична ішемія нижніх кінцівок з дистальною формою ураження судинного русла.

**Предмет дослідження:** Діагностична цінність загальноклінічних, клініко–лабораторних та інструментальних методів; прогноз ймовірності ампутацій при лікуванні хворих; маркери ендотеліальної дисфункції крові; температурний режим кінцівок; транскутанне напруження кисню у тканинах; диференційований вибір та ефективність комплексного лікування хворих; якість життя; рівень болю та дистанція безбольової ходи хворих; результати лікування.

**Методи дослідження.** Клінічні, біохімічні, коагулогічні, інструментальні (термометрія та транскутанна оксиметрія кінцівок, УЗД, КТ, ангіографія), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На підставі проведеного аналізу результатів дослідження розроблено науково-теоретичні положенняуточнено деякі дані про порушення проліферативної, вазомоторної, гемостатичної та прозапальної функцій ендотелію в умовах розвитку ХКІНК кінцівок, що перебігає на тлі ураження дистального судинного русла, які в своїй сукупності дозволили теоретично узагальнити і визначити нові шляхи вирішення актуальної проблеми лікування хворих.

Уточнені наукові дані щодо ролі та механізмів реалізації ендотеліальної дисфункції на етапах комплексного лікування хворих, встановлений зв’язок між стадією критичної ішемії на тлі ураження дистального судинного русла, наявністю супутнього ЦД і показниками ET-1, VEGF, С-реактивного протеїну та фібриногену крові (р<0,05).

Доповнені наукові дані, що проліферативна активність ендотелію на вихідному рівні у хворих з ІІІ стадію ішемії значно вища за рівенем VEGF крові в середньому на 156%, ніж у хворих з IV стадією (р<0,001), спостерігається пряма кореляція з TсРО2 ступні через 12 міс. спостереження (r=0,80, p=0,008), та залежить від наявності у хворих супутнього ЦД, у яких середній рівень VEGF на 67,8% був вищим, ніж показник у хворих без ЦД (р<0,05). У всіх досліджуваних хворих, незалежно від методу лікування, спостерігалось зниження середнього рівня ЕТ-1 протягом року, який був вірогідно підвищеним у порівнянні з контролем, та спостерігалась зворотна кореляція з TсРО2 ступні через 12 міс. спостереження (r= −0,75, p<0,01).

Науково обґрунтована концепція використання стимуляції неоангіогенезу за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми при ХКІНК з пріоритетним використанням ендоваскулярних методів реваскуляризації у хворих з типами ураження А та B ТАSK II у порівнянні з іншими методами лікування (χ2=10,054, p=0,023) на тлі поліпшення функції ендотелію, а також зменшення РБ на 47,1%, поліпшення ПФ на 13,1% та ДБХ на 18,1% через 12 міс. спостереження (р<0,05).

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведений порівняльний аналіз результатів комплексного лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження судинного русла, вперше в практику введено проведення плазмо терапії – стимуляції ангіогенезу за допомогою багатої тромбоцитами ауто плазми – як додаткового методу лікування данної групи хворих.

Використання розробленого методу стимуляції ангіогенезу за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми у хворих на ХКІНК сприяло покращенню результатів лікування цих хворих, відбулося підвищення якості життя хворих: на 100% був нижче рівень болю, на 14,7% вище психічне функціонування та на 11,8% більша дистанція безбольової ходи у строк 12 міс. спостереження (р<0,05); та зниженню на протязі 12 міс. спостереження кількість ампутацій на 18% та смертність на 4,2% (χ2=22,411, р=0,000). (патент України на корисну модель №111490 від 10.11.16 та патент України на корисну модель №111896 від 25.11.16).

Результати досліджень, проведених у дисертацыъ, впроваджені та використовуються в лікувальній практиці Комунального закладу охорони здоров’я «Обласна клінічна лікарня-центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАНУ», Чугуївської, Балаклійської, Зачепілівській та Барвінківської ЦРЛ.

**Особистий внесок автора.** Ідея дисертаційної роботи, обґрунтування мети, задач та способів їх вирішення належать авторові. Автором особисто проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за проблемою, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір та обґрунтування методів дослідження, статистична обробка отриманих даних.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано матеріал досліджень автора, також автором самостійно підготовлені заявки на запропоновані винаходи.

Автор розробив та впровадив методику лікування хворих на ХКІНК шляхом стимуляції неоангіогенезу за допомогою збагаченої тромбоцитами.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на науково-практичних конференціях та з'їздах: на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2016), на міжнародній науковій міждисциплінарній конференції студентів та молодих вчених ISIC (м. Харків, 2015, 2016 рр). За матеріалами дисертації отримано патент України на корисну модель №111490 від 10.11.16 та патент України на корисну модель №111896 від 25.11.16, за матеріалами яких було видано Інформаційні листи та отримано галузеві впровадження.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – у міжнародному фаховому виданні, що індексується у Index Copernicus Journals Master List, 2 патенти України на корисну модель, 2 тез доповідей на з’їздах та науково-практичних конференціях.

**Структура та об'єм роботи.** Дисертація викладена в одному томі на 161 сторінці основного тексту, ілюстрована 38 таблицями, 41 рисунками, включає анотацію, перелік умовних скорочень, вступ, 7 розділів, висновків, списка літератури, що вміщує 74 роботи кирилицею та 124 латиницею (23 стор), та 6 додатків.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

**1.1 Сучасні методи хірургічного лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок з ураженням дистального судинного русла**

Термін «критична ішемія нижньої кінцівки» (КІНК) був введений у 1982 році P.R.F.Bell для принципового виділення групи пацієнтів з постійним болем у спокої, що потребує знеболення більше 2 тижднів, з трофічною виразкою або гангреною пальців або стопи на фоні хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок [179].

За визначенням Трансатлантичного міжсуспільного погоджувального консенсусу по веденню хворих із захворюванням периферичних артерій (ЗПА) TASC II (TASC II - Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ІІ, 2007) критична ішемія нижніх кінцівок – це прояв захворювань периферійних артерій нижніх кінцівок, що включає хворих з типовими хронічними болями спокою (переважно в нічний час), з ішемічними трофічними розладами, як виразками, так і гангреною, і з переміжною кульгавістю менше 30 м [133]. Термін «хронічна критична ішемія нижньої кінцівки» (ХКІНК) використовується в разі наявності симптоматики протягом більше 2 тижнів. За класифікацією Фонтейна-Покровського, представленою нижче, цей стан відповідає III-IV стадіям захворювання периферичних артерій, а за класифікацією Рутерфорда – 3-6 категоріям.

Як відомо, чим проксимальніше рівень ураження артерій, тим кращі результати реваскуляризації. Це відноситься і до відкритих, і до ендоваскулярних методів. Найкращі результати відмічаються при втручанні на рівні аорти чи загальної здухвинної артерії. Чим дистальніше уражений сегмент, тим гірші результати. Так, прохідність після втручання на здухвинних артеріях становить 80 % через рік та 60 % через 5 років [63], при втручанні на стегново-підколінно-гомілковому сегменті ці цифри становлять 50 % через 5 років, а при ураженні двох чи трьох гомілкових артерій лише 25 % [78].

За рекомендаціями TASC II переважним методом лікування для типів А та В є ендоваскулярне втручання, а для С та D – відкрите хірургічне втручання [133].

Дистальний рівень ураження судин нижніх кінцівок – це ураження судин нижче пахвинної складки. У нашому дослідженні приймали участь хворі з ураженням артерій від підколінної артеріі та дистальніше. Цей рівень ураження й визначає важкість стану цієї групи хворих.

За даними TASC II (2007) основними завданнями при лікуванні пацієнтів з КІНК є зменшення ішемічного болю, загоєння виразок, попередження втрати кінцівки, поліпшення якості життя і збільшення її тривалості. Тим же документом було виділено основні напрямки консервативного лікування хворих з захворюванням периферійних артерій та КІНК та рекомендації щодо їх використання [133].

Характер перебігу захворювання (симптомний або асимптомний) не відображає швидкість його прогресування. Наявність симптомів більшою мірою визначається активністю пацієнта, а не стадією захворювання. У деяких пацієнтів при первинному огляді діагностується ХКІНК, оскільки, незважаючи на те, що ступінь їх активності була незначною для прояву симптомів переміжної кульгавості, виявлене зниження перфузії у кінцівці виявляється значущим для порушення загоєння навіть найменших пошкоджень. Приблизно у 25 % пацієнтів з наявністю симптомів переміжної кульгавості протягом першого року після встановлення діагнозу спостерігається значне прогресування захворювання і посилення симптомів. У решти 75 % пацієнтів стабілізація стану відбувається внаслідок розвитку колатералей, метаболічної адаптації уражених тканин і залучення альтернативних груп м'язів при ходьбі. Атеросклеротичне ураження, яке лежить у основі ХКІНК, має дифузний, мультісегментарний характер [178].

Істотну роль в прогресуванні захворювання грають супутні фактори, такі як цукровий діабет (ЦД) і стани, що супроводжуються малим серцевим викидом. На підставі цих чинників значно знижується кровотік в мікроциркуляторному руслі [133].

Поганий прогноз перебігу цього захворювання пов'язаний з високим ризиком ампутації кінцівки або розвитком фатальної або нефатальної судинної події. У літературі прогноз цього захворювання поється з прогнозом хворих із злоякісними новоутвореннями. Близько 25 % пацієнтів з таким діагнозом помирають, і у 30 % потрібна висока ампутація кінцівки протягом року від моменту початку захворювання [2, 54, 166, 183].

Повторимо, що цілями лікування критичної ішемії нижніх кінцівок є купіювання ішемічного болю, загоєння ішемічних виразок, підвищення активності пацієнта, покращення якості його життя і віддалений прогноз з первинним результатом – виживанням без ампутацій. Необхідним заходом для досягнення цих цілей є реваскуляризація. Можливість її проведення залежить від рівня, ступеня і протяжності ураження артерії. Пряма реваскуляризація проводиться при обмежених ураженнях артерій, при збереженому дистальному руслі. У разі полісегментарного артеріального ураження, або якщо операція була проведена, але явища ішемії з якихось причин наростають, хворим проводяться непрямі реваскуляризуючі операції [158]. Оперативне лікування, що виконується у хворих з ХКІНК, не впливає на етіологію і патогенетичну сутність атеросклеротичного процессу і тим самим лише забезпечує виграш часу для розвитку колатералей і адаптації мікроциркуляторного русла [151].Основними напрямками консервативного лікування прийнято вважати поліпшення реологічних властивостей крові, підвищення антиоксидантної активності крові, придушення гіперпродукції компонентів запалення, іммунокоррекцію, нормалізацію ліпідного обміну, стимуляцію розвитку колатералей [144].

Реваскуляризація при дистальній формі ураження судинного русла є ефективним методом лікування хворих на ХКІНК та збереження кінцівки.

Високий темп розвитку ендоваскулярної хірургії та інтервенційної радіології призвів до того, що перкутанна балонна ангіопластика артерій гомілки останні роки усе частіше застосовується в якості методу прямої реваскуляризації у хворих з ХКІНК, у тому числі й у хворих на цукровий діабет [130, 147].

На сьогоднішній день в економічно розвинених країнах частка балонної ангіопластики при критичній ішемії нижніх кінцівок становить 80%, дистального шунтування – 20 %. Міжнародні рекомендації Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II, 2007), а також Міжнародний консенсус з діабетичної стопи 2011 року розглядають балонну ангіопластику як метод вибору в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок [107, 133, 176].

Накопичення досвіду дозволяє в більшості випадків вирішити проблему реваскуляризації при ХКІНК – частота успішного виконання ЧБА навіть на рівні артерій гомілки може становити 100 % [143, 150, 189]. Це призвело до того, що в останні роки спостерігається зниження частки ампутацій у хворих на ЦД в загальній кількості високих ампутацій нижніх кінцівок, зменшення кількості відкритих реваскуляризації, а також розширення меж курабельних пацієнтів «високого ризику» [67, 75, 116]. За даними О.А. Шумкова, технічний успіх ЧБА на рівні гомілки відзначений у 91% пацієнтів. Підвищенню кількості успішних реваскуляризації у пацієнтів з оклюзією артерій на тлі ЦД сприяє застосування техніки субінтімальної ангіопластики [71, 116].

За даними В.І.Русина, прохідність після ендоваскулярної черезшкірної балонної ангіопластики і / або стентування до кінця 3 року спостереження склала 64%, при цьому зберегти кінцівку вдалося у 68 % пацієнтів [41].

Частота великих ускладнень ендоваскулярної ангіопластики, як правило, не перевищує 7% [140, 157]. На нашу думку, високий ризик операційних ускладнень у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи диктує необхідність застосування в якості первинного заходи щодо реваскуляризації кінцівок саме ЧБА. Зниження ступеня операційного ризику при виконанні ендоваскулярних втручань навіть робить можливим виконання в один день ЧБА і при необхідності малих ампутацій [67].

Віддалені результати лікування пацієнтів з ХКІНК на тлі ЦД (через 12 місяців після ЧБА): при порівнянні результатів цього дослідження з наявними власними даними про частоту високих ампутацій у пацієнтів з ураженням артерій гомілки на тлі ЦД (без реваскуляризації) виявлено зниження цього показника з 14,5 до 8,0 %. Отже, відношення шансів високої ампутації при КІНК протягом року після реваскуляризації і без неї становить 0,55 [71].

Незважаючи на високий безпосередній успіх ЧБА артерій гомілки, первинна прохідність артерій гомілки через 12 місяців після ЧБА склала (включаючи первинно індуковану) 72 %, а виконання реваскуляризації на рівні гомілки дозволило знизити частоту високої ампутації у пацієнтів з ХКІНК на тлі ЦД в 1,8 рази. [71].

ЧБА як спосіб реваскуляризації кінцівки у найбільш важкої категорії хворих в останні роки твердо зайняла свої позиції, в даний час будучи методом вибору в лікуванні багатьох судинних уражень [30]. Останнім часом спостерігається значне розширення діапазону ендоваскулярних втручань. Як правило, технічний успіх процедури досягається в 100 % випадків. Повне зникнення або значне зменшення вираженості симптомів ішемії нижніх кінцівок відзначається в 90-95 %. Прохідність протягом 5 років після ендоваскулярних операцій становить в клубових артеріях – 85-90 %, в стегнових 60-75 %. Чим дистальніше розташований оперований сегмент і менший його діаметр, тим гірше результати реваскуляризації, частота рестенозу становить 10-40 %. Показання до ендоваскулярного лікування хронічних захворювань артерій визначаються локалізацією, протяжністю і характером ураження [30].

Поперекова симпатектомія широко використовується при лікуванні хворих з облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок на початкових стадіях, бо в більшості випадків супровождується добрими результатами [6]. Її використання при хронічній критичній ішемії, як методу непрямої реваскуляризації та збереження кінцівки, має сенс [89].

Серед численних методів лікування облітеруючих захворювань судин, мабуть, жоден з них не користувався такою великою популярністю, як операція на симпатичному стовбурі. І в той же час жоден з методів не отримав такої суперечливої оцінки, як ця операція.

У зв'язку з бурхливим розвитком реконструктивної хірургії і застосуванням відновлювальних операцій з використанням шунтування, протезування та різних методів ендартеректомії інтерес до поперекової симпатектомії значно знизився. Однак накопичений досвід, розчарування в найближчих і особливо віддалених результатах застосування штучних матеріалів для пластики судин навели на думку про можливе поєднання реконструктивних операцій з поперековою симпатектомією. В останні десятиліття знову повернулися до поперекової симпатектомії як до засобу, що сприяє ліквідації спазму судин, поліпшує колатеральний кровообіг і обмінні процеси в тканинах. Триває вивчення впливу операції на мікроциркуляцію в шкірі, м'язах, кістках і можливості застосування симпатектомії на різних стадіях захворювання, в залежності від локалізації і протяжності атеросклеротичних стенозів і оклюзії. Розробляються малотравматичні доступи із застосуванням сучасної відеотехніки і інструментів [6, 62].

Поперекова симпатектомія може бути ефективна при будь-якому рівні оклюзії артерій, в тому числі і черевної аорти, проте чим вище цей рівень, тим менш значуще поліпшення периферичного кровообігу після поперекової симпатектомії. Накопичений клінічний досвід застосування поперекової симпатектомії дозволяє характеризувати це втручання як операцію, яка при мінімальній травматичності й летальності значно покращує результати лікування хворих з облітеруючим захворюванням артерій нижніх кінцівок [62].

Ефективність поперекової симпатектомії залежить від стадії захворювання і поширеності атеросклеротичного процесу і не залежить від віку хворого. При наявності II стадії облітеруючого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок, коли виконання реконструктивних операцій на судинах по ряду причин нездійсненне, поперекова симпатектомія є операцією вибору [6].

З урахуванням останніх публікацій слід визнати, що поперекова симпатектомія займає досить міцне місце в арсеналі численних методів лікування облітеруючих захворювань, хоча її вплив на мікроциркуляцію, трофіку та обмінні процеси потребує подальшого вивчення.

Вплив поперекової симпатектомії на результат стегново-підколінних реконструкцій залежить від ступеня вихідної ішемії кінцівки. У стадії «переміжної кульгавості» вона значно знижує кількість післяопераційних ускладнень, зменшує кількість реокклюзії на 13 % і кількість ампутацій кінцівки в 3 рази. При критичній ішемії позитивного впливу поперекової симпатектомії не відзначено [4]. Накопичений клінічний досвід застосування поперекової симпатектомії дозволяє характеризувати це втручання як операцію, яка при мінімальній травматичності й летальності значно покращує результати лікування хворих з облітеруючим захворюванням артерій нижніх кінцівок.

Як ще один із способів непрямої реваскуляризації у 80-х роках Ф.Н. Зусманович і співавтори запропонували новий спосіб хірургічного лікування ішемії нижніх кінцівок, який отримав назву реваскуляризуюча остеотрепанація (РОТ). Даний спосіб застосовувався автором не тільки у хворих з критичною ішемією, а й у пацієнтів з ішемією легкого ступеня. Однак, в даний час в основному ця операція використовується як спосіб лікування важких стадій хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок [31].

За даними Магомедалиевої К.С. значного поліпшення гемодинаміки і мікроциркуляції ураженої кінцівки досягти після виконання РОТ не вдалося. Результат з «помірним» і «мінімальним» поліпшенням був досягнутий у 38 (84,4%) пацієнтів. У найближчому післяопераційному періоді 8 пацієнтів повністю відмовилися від прийому анальгетиків. Дистанція безболісної ходьби збільшилася в середньому з 10 метрів до 50 метрів у 68,9 % хворих тільки через 3-4 місяці після операції і зберігалася протягом року і більше у 51,1 % пацієнтів. Без змін клінічний статус залишився у 1 (2,2 %) пацієнта У 4 (8,8 %) хворих явища хронічної критичної ішемії в найближчому післяопераційному періоді наростали, а у 2 (4,4 %) виник рецидив захворювання через 3-6 місяців цим хворим була виконана висока ампутація кінцівки. [43].

За даними Суковатих Б.С., 45 хворим на ХКІНК з ішемією ІІІ та IV ступеню проведена РОТ стегна і гомілки, при цьому в 15,5 % хворих не вдалося купірувати явище критичної ішемії [44]

Активний контроль рівня глюкози в крові при ЦД 1-го і 2-го типу знижує частоту мікросудинних ускладнень (ретинопатії і нефропатії), але ефективність контролю глікемії у пацієнтів з КІНК не настільки очевидна. Основною причиною цього є відсутність досліджень глікемічного профілю у пацієнтів з ЦД та ЗПА. Необхідні подальші дослідження для вивчення впливу контролю глікемії на перебіг ЗПА. Проте, рекомендується підтримання нормального рівня глікемії, так як це знижує частоту серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику [11, 27, 42, 45, 47, 75, 161 ].

В даний час обговорюється гіпотеза, що інсулінорезистентність і гіперінсулінемія є факторами ризику розвитку атеросклерозу при цукровому діабеті. Однак, залишається незрозумілим, що саме впливає на розвиток ангіопатії - підвищений рівень інсуліну або резистентність до інсуліну.

Поряд з порушенням вуглеводного обміну, важливим фактором розвитку судинних ускладнень при цукровому діабеті є порушення обміну ліпідів. Порушення вуглеводного обміну викликає гіперліпідемію і зміни в обміні ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів, холестерину. За даними деяких авторів, гіпер- і дісліпопротеінеміі є важливими ланками патогенезу розвитку судинних уражень. При цукровому діабеті вони характеризуються збільшенням кількості ліпопротеїдів дуже низької щільності, що містять підвищену кількість тригліцеридів; гіпертрігліцерідемія, підвищенням рівня неетерифікованих форм жирних кислот, підвищенням рівня окислених, глікозильованих і «малих» ліпопротеїдів. Ліпопротеїди накопичуються в судинній стінці, модифікуються і запускають ряд процесів, що призводять до пошкодження ендотелію судин. Отже, контроль глікемії ми вважаємо важливою ланкою у лікуванні хворих з ХКІНК та ЦД, та робили на цей аспект відповідний акцент при визначенні рекомендацій для хворих [49].

Наступний аспект ефективності лікування та подальшого розвитку колатерального кровообігу є фізичне навантаження на кінцівки. Фізичні навантаження мають подвійну дію – зниження глікемії при ЦД та стимуляцію ангіогенезу за рахунок м’язового навантаження [180].

В якості стимуляторів ангіногенезу можуть виступати найрізноманітніші впливи: гіпоксія, накопичення метаболітів, набряк тканин, вазоактивні речовини, кініни, активатор плазміногену, гепарин, фібрин і деякі продукти його розщеплення, субстанції, які продукують нейтрофільними гранулоцитами, макрофагами, лімфоцитами і іншими клітинами і тд. [148]. Мітогенний ефект на судинний ендотелій може надавати також вазодилятація в умовах функціонального навантаження. Існує безліч доказів клінічної ефективності програм фізичних вправ під керівництвом інструкторів для поліпшення толерантності до фізичного навантаження і дистанції ходьби. Цей тип терапії вже ретельно вивчений, описані механізми дії і видані практичні рекомендації [181]. У кількох дослідженнях була висловлена ідея, що найкращі результати досягаються, якщо вправи виконувати під керівництвом інструкторів (загальні, недеталізірованние поради лікарів неефективні). У проспективних дослідженнях вправ під керівництвом інструкторів було показано збільшення толерантності до фізичного навантаження і зменшення ступеня больового синдрому при ходьбі [118].

Предикторами доброго прогнозу таких програм є: досягнення сильного болю під час вправ і тренування протягом 6 місяців і більше у вигляді формальних вправ і ходьби (порівняно з іншими видами навантажень). Тренування на біговій доріжці показали свою велику ефективність у порівнянні з силовими тренуваннями або комбінаціями інших видів вправ. Тим не менше, у даний час застосовуються різні типи вправ, в тому числі циклічні навантаження на верхню кінцівку, що теж призводить до клінічного ефекту. Раніше були вивчені механізми відповіді на вправи, що включають поліпшення ефективності ходьби, ендотеліальної функції і метаболічної адаптації скелетної мускулатури [118]. Хворий повинен припинити ходьбу при помірних болях (менш позитивний ефект досягається, коли хворий зупиняється відразу при появі найменшого болю). Потім хворий відпочиває до зменшення болю, після чого відновлює ходьбу до виникнення помірного м'язового дискомфорту. Такий цикл навантаження і відпочинку триває як мінімум 35 хвилин на початку тренувань і зростає до 50 хвилин, коли пацієнт адаптується до тренувань (слід уникати надмірного перевтоми або м'язового дискомфорту!). Під час наступних тренувань збільшується швидкість або кут нахилу, якщо хворий здатний йти 10 хвилин і більше при самій повільній швидкості і помірному нахилі без вираженого дискомфорту. Можна збільшувати як швидкість, так і кут нахилу, але, зазвичай, рекомендується збільшувати кут нахилу, якщо пацієнт здатний йти зі швидкістю 3,2 км/год (2 милі/год). Додатковою метою вправи є досягнення хворим нормальної швидкості 4,8 км/год (3 миль/год), тоді як початкова швидкість ходьби пацієнта з ЗПА – 2.4-3.2 км / год (1.5-2.0 миль / год) [118].

У багатьох пацієнтів є протипоказання до навантажувальних вправ (наприклад, важка ІХС, захворювання скелетно-м'язової або нервової систем). Інші хворі не бажають брати участь у таких тренуваннях, в зв'язку з, наприклад, віддаленим від місця проведення тренувань місцем проживання, що вимагає високих витрат на дорогу. Протипоказання спостерігаються у 9-34% населення за даними популяційних досліджень. Головним обмеженням методики реабілітації за допомогою фізичних вправ є недоступність спеціально обладнаних місць для таких тренувань з інструкторами. Незважаючи на те, що ефективність фізичних вправ при лікуванні вже доведена, деякі хворі просто не бажають брати участь у таких програмах. У доповнення до цього слід згадати про те, що у хворих з важкою діабетичною нейропатією на тлі вправ можуть виникнути трофічні виразки при відсутності спеціально підібраного взуття [118]. Одже фізичне навантаження – ще одна важлива рекомендація для хворих.

Отже, ефективне лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження артеріального русла має багатокомпонентний характер та й дотепер багато питань у лікування цієї групи хворих залишається відкритими. Системність захворювань, що призводять до дистального типу ураження судин нижніх кінцівок, довготривалість перебігу захворювання та супутня патологія часто стають причиною незадовільних результатів лікування, а відсутність шляхів відтоку крові є причиною неефективності прямих реваскуляризуючих втручань. З огляду на вищесказане, часто методом лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження залишається непряма реваскуляризація або стимуляція розвитку колатерального кровообігу.

**1.2. Терапевтичний неоангіогенез як метод лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок з ураженням дистального судинного русла**

Арсенал методів лікування хронічних облітеруючих захворювань нижніх кінцівок досить великий і постійно поповнюється. При цьому, надаючи велике значення методам консервативного лікування оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок, ангіохірурги продовжують пошуки нових ефективних способів реваскуляризації кінцівки. Серед них все більшої уваги заслуговують методи хірургічної корекції гемодинаміки в ураженій кінцівці. Однак, частині хворих, які страждають на оклюзію артерій гомілки і стопи, реконструктивні операції взагалі не виконуються і їм, як правило, проводиться ампутація кінцівки [7, 150, 173, 183].

Велика кількість ампутацій кінцівок при лікуванні оклюзії дистального артеріального русла змушують хірургів шукати більш адекватні та ефективні методи реваскуляризації [150, 152, 163].

Відсутність адекватного мікроциркуляторного русла є однією з причин ранніх післяопераційних тромбозів шунтів і протезів. Незважаючи на запропоновані численні способи профілактики цього грізного ускладнення, частота його, за даними різних авторів, коливається в межах від 2,6 до 29,5% [10, 12, 150, 198]. Ранній післяопераційний тромбоз збільшує терміни лікування і нерідко призводить до глибокої інвалідизації пацієнтів та до летальних випадків. Збільшення компенсаторних можливостей мікроциркуляторного русла може бути досягнуто за рахунок збільшення щільності та загальної площі капілярної мережі, що можливо здійснити шляхом стимуляції неоангіогенезу в ішемізованій кінцівці [198].

Терапевтичний неоангіогенез видається важливою стратегією порятунку тканин при КІНК [78, 85, 121]. Швидка реваскуляризація в пошкоджених (ішемізованих) і в регенеруючих органах надзвичайно важлива для відновлення функцій. Судинна травма або ішемія тканин активує каскад молекулярно-генетичних реакцій, головним результатом яких є мобілізація з кісткового мозку та інших джерел, попередників ендотеліальних клітин, що забезпечують реваскуляризацію за рахунок утворення нових судинних формацій – неоангіогенезу [98, 160, 167].

Наразі назбиралася велика кількість повідомлень про ефективність використання тих чи інших методів стимуляції неоангіогенезу у хворих на ХКІНК. Існує велика кількість методів, кожний з яких має свої недоліки та переваги [80, 82, 85, 109]. Однією з найважливіших проблем стимуляції неоангіогенезу у цих хворих, вважаємо, є довготривалість розвитку ефекту, що є несприятливим фактором при ХКІНК, оскільки часу, необхідного для розвитку нових судин та покращення кровообігу у кінцівці у даних хворих немає. Це, як ми вважаємо, і є основною причиною незадовільних результатів лікування.

Вивчається можливість використання клітинних технологій для пошуку нових методів екзогенної стимуляції ангіогенезу за допомогою прогеніторних стовбурових клітин периферичної крові, кісткового мозку, ембріональної і жирової тканин [13].

Після пошкодження, ангіогенез запускається численними молекулярними сигналами, включаючи фактори гемостазу, запалення, цитокінові фактори росту, клітинно-матричні взаємодії, і регулюється протягом всього процесу загоєння рани. Зростання нових судин відбувається через каскад біологічних подій, спрямованих на формування грануляційної тканини у рані. Цей процес підтримується аж до кінцевих стадій загоєння, коли ангіогенез сповільнюється через зниження рівня факторів росту, зменшення запалення, стабілізації матриксу тканини, і підвищення рівня ендогенних інгібіторів ангіогенезу. Індукція ангіогенезу керується про- і антиангіогенними факторами, які постійно присутні в організмі. Існує суворий фізіологічний баланс між проангіогенними і ендогенними антиангіогенними інгібіторами, в нормі що пригнічує ріст судин [162].

*Генна терапія.* У 90х роках двадцятого сторіччя кілька дослідницьких груп встановили роль пептидних факторів росту в репарації трофічних виразок. Розпочато вивчення можливостей використання рекомбінантних факторів росту для стимуляції загоєння трофічних виразок, резистентних до стандартного лікування. Дослідження показали здатність факторів росту стимулювати загоєння нейропатичних виразок за умови багаторазового введення і створення високих локальних концентрацій. Остання обставина пояснюється тим, що при введенні в організм пептидні фактори росту швидко руйнуються протеолітичними ферментами. У зв'язку з цим, виникла ідея введення генів ростових факторів у геном клітин, присутніх в зоні виразки або ішемії, для забезпечення постійної експресії та створення концентрацій, близьких до фізіологічних. У якості «провідників» (векторів) генів запропоновано використовувати бактеріальні плазміди, віруси, ліпосоми, наночастинки, метілцелюлозні диски, колагенові гелі та пов'язки [85, 191].

Для розробки геннотерапевтичних препаратів використовуються гени найбільш відомих факторів, що різною мірою беруть участь у ангіогенезі: судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF), гепатоцитарний фактор росту (HGF); фактор, отриманий з стромальних клітин (SDF), ангіопоетин (ANG), індукований гіпоксією фактор-1а (HIF-1a). Враховуючи спільність механізму дії, більшість геннотерапевтичних препаратів, які на сьогодні розробляються, досліджуються при лікуванні пацієнтів як з ХІНК, так і з ішемічними ураженнями міокарда [85, 113, 130].

Ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) і основний фактор росту фібробластів (bFGF) – мітогенні препарати, що стимулюють ріст нових судин. Коли протеїн bFGF вводився внутрішньоартеріально, то хворі відзначали збільшення толерантності до фізичного навантаження [175]. Новітні розробки дозволяють доставляти ці речовини за допомогою вірусних векторів, які вводяться внутрішньом'язово. На жаль, перші дослідження поки що не показали ефективність застосування VEGF [166.].

В роботах показана можливість стимуляції загоєння ранових дефектів за допомогою трансферу гена EGF, PDGF-B, трансформуючого фактора росту, FGF-4 і фактора росту ендотелію судин (VEGF) [83, 112, 130, 137, 142, 166, 171, 174, 186, 198].

Більший прогрес досягнутий в застосуванні генних технологій в лікуванні ішемічної форми діабетичної стопи. Перспективність використання методів терапевтичного ангіогенезу у цієї категорії хворих пов'язана з дистальним характером ураження артерій, яке в ряді випадків унеможливлює виконання ангіохірургічних втручань. Друга передумова полягає в неспроможності ангіогенної відповіді на ішемію, якою характеризується цукровий діабет (ЦД). Як відомо, розвиток ішемії при облітеруючих ураженнях судин характеризується активацією ангіо- і васкулогенезу, що веде до формування колатералей і часткового відновлення кровотоку. У хворих на ЦД цей захисний механізм порушений внаслідок метаболічних змін і, можливо, генетичних особливостей [63].

Ключову роль у процесі ангіогенезу грає VEGF. Даний фактор вибірково стимулює проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, їх попередників і моноцитів, збільшує судинну проникність, сприяє вазодилатації через посилення продукції оксиду азоту [130]. У пілотних дослідженнях показані можливість і короткострокова безпечність стимуляції ангіогенезу у хворих з КІНК при внутрішньом'язовому введенні в зону ішемії гена VEGF [166]. Генна терапія приводила до достовірного збільшення показників кісточково-плечового індексу (КПІ) та попередження ампутацій кінцівок у частини хворих. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні, що включало 54 пацієнта з ЦД ТА КІНК, введення плазміди з VEGF165 покращувало показники кровотоку і прискорювало загоєння трофічних виразок (р = 0,01), проте статистично значущого зниження частоти ампутацій до сотого дня спостереження досягти не вдалося [192].

Надії в плані стимуляції ангіогенезу у хворих, які не є кандидатами для ангіохірургічного лікування, також покладалися на пептиди сімейства fibroblast growth factor (FGF). У дослідженні I фази внутрішньом'язове введення плазміди з геном FGF-1 (NV1FGF) достовірно (р <0,01) зменшувало вираженість болю в спокої, розмір виразкових дефектів і підвищувало перкутанну напругу кисню у 51 хворого з ішемією нижніх кінцівок. У багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні II фази показано зниження ризику всіх ампутацій в 2 рази (HR = 0,498, р = 0,015), високих ампутацій – в 2,7 рази (HR = 0,371, р = 0,015) при восьмикратному внутрішньом'язовому введенні NV1FGF у 125 хворих з ішемією і трофічними виразками нижніх кінцівок [185]. Однак, у найбільш великому РКД III фази TAMARIS (NV1FGF Gene Therapy on Amputation-Free Survivalin Critical Limb Ischemia), що включало 525 хворих з КІНК (з них 53% хворих з ЦД), не виявлено відмінностей у ризику ампутацій і смерті при введенні NV1FGF або плацебо протягом року спостереження (HR = 1,11, р = 0,48) [112].

В якості цільового гена ряд розробників досліджують нуклеотидну послідовність, що кодує SDF. Механізм дії SDF полягає у залученні клітинних джерел (насамперед, ендотеліальних прогеніторних клітин) з кісткового мозку, кровотоку, «периферичних тканин» в цільову область по градієнту концентрації.

У клінічному дослідженні M.A. Creager із співавт. (2011) застосування гена HIF-1a ускладі аденовірусного вектора для лікування пацієнтів з ХІНК виявилося неефективним. На термінах 3, 6, 12 міс. не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках якості життя, дистанції безбольової ходьби і кісточково-плечового індексу між цільовою та контрольною групами [113].

Незважаючи на позитивні результати, отримані в окремих дослідженнях, мета-аналіз 12 рандомізованих клінічних досліджень, присвячених лікуванню облитеруючих захворювань периферичних артерій за допомогою ангіогенних факторів росту (VEGF, FGF, HGF, Del-1, HIF-1a), не виявив достовірного впливу даного виду лікування на частоту ампутацій і динаміку загоєння виразок [85].

Зауважимо, що об'єднання і навіть зіставлення результатів різних досліджень з генної терапії пов'язане зі значними труднощами. Вони пояснюються відмінностями досліджень за характеристиками включених пацієнтів (критична ішемія або кульгавість, наявність або відсутність ЦД), видам і режимам введення генів, типами векторів. Клінічна ефективність генної терапії КІНК потребує подальших досліджень.

*Клітинна терапія.* В експериментальних моделях КІНК для неоангіогенезу були використані різні типи клітин. Дослідження показали, що в ангіогенезі можуть брати участь: мононуклеарні клітини (МНК) кісткового мозку (КМ) [75,87] і гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) [88, 177], мобілізовані ендотеліальні прогеніторні клітини [95,122], клітини строми кісткового мозку [78, 86, 87,156], стовбурові клітини, виділені з жирової тканини [154, 168] та інші.

У доклінічних дослідженнях, введення попередників ендотеліоцитів (ПЕ) ефективно прискорювало формування колатеральних судин, мінімізуючи при цьому зону ішемічного ушкодження [92, 95, 108, 149]. Механізми участі ПЕ в васкуляризації тканин людини остаточно не вивчені. Основна причина – труднощі у виділенні і розпізнаванні ПЕ і циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) внаслідок відсутності специфічних ендотеліальних маркерів і неможливості відрізнити ці клітини від зрілих ендотеліоцитів судинної стінки. Більше того, підгрупа мієло-моноцитарних клітин може бути неправильно інтерпретована як ПЕ або ЦЕК, оскільки вони теж експресують ендотелій-специфічні антигени [92, 108].

Проведені клінічні дослідження визначили високий потенціал клітин КМ у відновленні васкуляризації ішемізованих тканин [32, 55, 78, 80, 156, 193].

Перше клінічне дослідження по застосуванню стволових клітин в лікуванні КІНК опубліковано в 2002 р Є. Tateishi-Yuyama et al., Які досліджували ефективність і безпеку імплантації аутологічних мононуклеарних клітин з КМ хворим з КІНК [188]. Дослідження показало, що трансплантація аутологічних МНК КМ є безпечною і ефективною процедурою для проведення терапевтичного ангіогенезу.У двох дослідженнях пацієнтам з КІНК проводилася трансплантація попередників ЕК в поєднанні з введенням судинних факторів росту. Отриманий стійкий ефект через 6 місяців з моменту трансплантації. Автори так само вказують на безпеку та ефективність методики [108]. У терміни до 6 місяців від початку терапії, нарівні з клінічним поліпшенням і зникненням більшості симптомів, зазначено загоєння виразок.Р.Р. Huang et al. (2004) запропонували інший підхід до аутологічної трансплантації МНК мобілізованих в периферичну кров за допомогою G-CSF. Через 3 місяці спостережень основні клінічні симптоми значно покращилися більш ніж у половини хворих. При ангіографії відзначалося істотне поліпшення колатерального кровотоку. Однак, необхідна при отриманні аутологічних мононуклеарів кісткового мозку з периферичної крові стимуляція кісткового мозку є серйозним навантаженням для ослабленого хворобою організму і неприйнятна для багатьох пацієнтів старшої вікової групи. Дослідження останніх років показують, що стимуляція мобілізації клітин-попередників, які перебувають у ніші стовбурових клітин, може призвести до серйозних ускладнень у частини пацієнтів у віці старше 70 років [88].

Дослідження Н.Ю. Літвінової показали, що спосіб комбінованого використання прямої реваскуляризації та стимуляції ангіогенезу за допомогою аутомієлотрансплантації кінцівки дозволяє одержати ранній нормалізуючий ефект [40]*.*

Подвійне сліпе пілотне дослідження показало, що застосування трансплантації аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку достовірно призводить до зменшення вираженості болю у спокої і подовженню періоду до ампутації у дослідної групи в порівнянні з контролем, які отримували плацебо у вигляді периферичної крові [96,183]. В іншому дослідженні продемонстровано прискорення загоєння ран і зменшення вираженості болю в стані спокою у пацієнтів з обширною гангреною і майбутньою ампутацією, але виживання і відсоток пацієнтів, що зберегли кінцівки після ін'єкції мононуклеарів кісткового мозку, в результаті залишалися незмінними [132].Дослідження за участю 20 пацієнтів з термінальною стадією хронічної ішемії нижніх кінцівок після внутрішньом'язового введення мононуклеарних клітин кісткового мозку виявило подовження дистанцій ходьби в більш ніж 2 рази, підвищення кісточково-плечевого індексу у 40% пацієнтів, поліпшення стану шкіри і зменшення вираженості болю в стані спокою – у 50% пацієнтів [124].

Мезенхімальні стовбурові клітини, виділені з тваринної жирової тканини, володіють високою пластичністю і здатністю до проліферації, а також легко піддаються трансфекції. Виділення жирової тканини людини малотравматичне і відносно безпечне, не вимагає інтенсивної медикаментозної підготовки пацієнта. Як показують результати доклінічних і клінічних досліджень, у пацієнтів з хронічною ішемією кінцівок трансплантація мультіпотентних стромальних клітин, що отримуються з аутологічної жирової тканини, здатна стимулювати процеси ангіогенезу, що призводить до зниження ішемічного впливу за рахунок активізації регенераторних сил м'яза [57, 58, 154].

Пізніші публікації результатів пілотних клінічних досліджень H.C. Lee і співавторів (2012) підтверджують ефективність і безпеку застосування ендотеліальних клітин-попередників, виділених з жирової тканини. За допомогою цифрової ангіографії виявлені формування чисельних колатеральних судинних мереж, в результаті чого по закінченні 6 міс. у 66,7% пацієнтів відмічено зменшення вираженості болю в стані спокою і значне збільшення відстані безболісної ходьби [168].

Розглядається можливість застосування прогеніторних клітин фетальних тканин, які володіють набагато більш високою здатністю до проліферації, ніж дорослі мультипотентні клітини. Результати експериментів, проведених in vitro і in vivo, свідчать про високий потенціал до диференціації в ангіобласти і ендотеліоцити прогеніторних клітин фетальної печінки людини 6-8 тижнів гестації. Доклінічні дослідження підтвердили проангіогенний і проліферативний ефекти трансплантації мезенхімальних стромальних клітин, реалізовані за допомогою стимуляції ангіогенних і мітогенних сигнальних шляхів [55, 59, 128].

Клінічні дослідження трансплантації прогеніторних стовбурових клітин фетальної печінки показали зменшення вираженості болю в стані спокою у 67% пацієнтів та збільшення дистанції безбольової ходьби. Також у 48% пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок IV стадії загоювались трофічні виразки. У 82,5% пацієнтів через 1-3 міс. констатували зниження ступеня ішемії за Фойтейном-Покровським; у решти 9,2% - ступінь ішемії залишався незмінним або спостерігалося погіршення клінічного стану. Так, у 3 пацієнтів з ІНК IV ступеня з гнійно-запальним процесом на стопі введення клітинного трансплантата призвело до стимуляції гнійно-запального процесу, прогресування некротичного процесу та активації латентної мікотичної інфекції, що стало показанням до ампутації кінцівки [13, 55, 59, 70].

Ще однією методикою, яка недостатньо вивчена в плані застосування у судинній хірургії є використання багатої тромбоцитами плазми (БаТП). “Галас навколо БаТП виразно прийшов перед наукою”, сказав Веллінгтон Хсу, доктор медичних наук, доцент ортопедичної хірургії та нейрохірургії Північно-Західного університету “Feinberg School of Medicine”.“У медицині, ми покладаємося на наукові дані, щоб підтримати оптимальне використання процедур, але з БаТП, так не сталося. Інтерес до БаТП стрибнув далеко попереду дослідження. БаТП не містить будь-яких ліків або хімічних речовин. БаТП є цілком природним і використовує власні тромбоцити крові пацієнта для підвищення біологічного процесу загоєння в організмі” – сказав Майкл Террі, доктор медичних наук, ад'юнкт-професор ортопедичної хірургії в “Feinberg School of Medicine” – “Є дуже мало задокументованих ускладнень, пов'язаних з БаТП, це безпечний метод, та він показав хороші результати у багатьох випадках”.

При збільшенні концентрації тромбоцитів збільшується концентрація факторів росту. Нижче перераховані сім основних факторів росту, які містяться в багатій тромбоцитами плазмі: тромбоцитарний фактор росту (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab), трансформуючий фактор росту (TGF-β1, TGF-β2), васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) і фактор росту епітелію (EGF). Ці природні фактори росту перебувають в біологічно зумовлених співвідношеннях [82, 148, 164, 162].

Фізіологічний процес дії багатої тромбоцитами аутоплазми спрощено можна представити таким чином: внаслідок втрати контакту тромбоцита з ендотелієм при виході з кровоносного русла, він змінює свою форму, виділяючи альфа-гранули, що викидають, в свою чергу, в рану чинники зростання [164].

Основні чинники зростання, що містяться в тромбоцитах і їх функції:

• IGF (інсуліноподібний фактор росту) – астимулює диференціювання стовбурових клітин, підсилює метаболізм кісткової тканини і синтез колагену.

• PDGF (тромбоцитарний фактор росту) – містить сигнальні пептиди. Активує проліферацію і міграцію мезенхімальних (остеогенних) клітин. Стимулює ангіогенез.

• EGF (епідермальний фактор росту) – стимулює проліферацію фибро- і остеобластів. Стимулює синтез фібронектину.

• FGF (фібробластний фактор росту) – продукується ендотеліальними клітинами, макрофагами, остеобластами і тромбоцитами. Викликає експресію в кістковій тканині, ангіогенезу, оссифікації. Індукує продукцію TGF в остеобластних клітинах.

• TGF ( «сімейство» трансформуючого фактора росту) – не тільки індукують диференціювання мезенхімальних клітин, але і викликають безліч клітинних і міжклітинних відповідей, включаючи продукцію інших факторів росту.

• PDEGF (тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин) – фермент, що підтримує цілісність кровоносних судин. Надає стимулюючу дію на ендотеліальні клітини і має ангіогенний ефект.

• VEGF або PDAF (ростові фактори ендотелію судин) – є 4 види фактора VEGF-A, -B, -C і -D. Беруть участь в ангіогенезі, індукують проліферацію ендотеліальних клітин судин.

• PLGF-1 / -2 (плацентарні ростові фактори) – потенціюють дію VEGF, підвищують проникність судинної стінки.

• тромбоспондину – опосередковується адгезію кісткових клітин.

• остеонектін – регулює проліферацію і взаємодію клітин з матриксом.

• EGF (епідермальний фактор росту) – дає сигнал до поділу клітини. Саме він пригнічує роботу гена, відповідального за старіння, стимулюючи активність і зростання клітин.

До складу плазми також входять більше 20 амінокислот, мікро- і макроелементи, такі як К, Mg, Li, Zn, Ca, Fe, Br, середньомолекулярні пептиди і вітаміни групи В, С, A, D, E, K та інші. Оскільки плазма є неаллергенним середовищем для тканин людини, і перераховані компоненти знаходяться в біохімічному співвідношенні, властивому даному організму, аутоплазма має ідеальну біодоступність і прискорює процес регенерації природним чином [164].

*Особливості при цукровому діабеті.* Цікаві результати робіт, які цілеспрямовано вивчали ефекти застосування клітинної терапії при КІНК у хворих на ЦД. Показано, що внутрішньом'язове введення (в 50-70 точок) гематопоетичних стовбурових клітин, отриманих з підшкірної клітковини у хворих на ЦД з КІНК активує ангіогенез в зоні ішемії кінцівки протягом 1,5 місяців після процедури [51]. У рандомізованому клінічному дослідженні, який включав 96 хворих на ЦД з КІНК, показана менша частота високих ампутацій кінцівок у пацієнтів, які отримували стовбурові клітини з кісткового мозку, в порівнянні зі стандартним режимом лікування (21% і 44% протягом 120 днів відповідно, р <0,05) . У 6-місячному контрольованому дослідженні, що включало 50 хворих на ЦД з КІНК, встановлено, що внутрішньом'язове введення стовбурових клітин, отриманих як з підшкірної клітковини, так і з кісткового мозку, в однаковій мірі підвищує транс-кутанне напруження кисню (р <0,05) і зменшує частоту високих ампутацій (11,1%, в групі стандартного лікування - 50%, р = 0,003) [186].

При цукровому діабеті 2-го типу не тільки безпосередньо порушуються функціональні спроможності попередників ендотеліальних клітин, але і пошкоджується костно-мозгова ніша, яка в нормі забезпечує дозрівання клітин і їх мобілізацію. Відомо, що тривала інкубація в середовищі з високою концентрацією глюкози призводить, в залежності від дози, до зменшення кількості та проліферативної активності цих клітин, прискоренню їх старіння і порушення міграції ) [63]

Застосування методів регенераторної медицини (генних і клітинних технологій) є перспективним напрямком. Потенційними кандидатами для генної та клітинної терапії є хворі з ХКІНК, що не підлягають ангіохірургічному лікуванню.

Таким чином, пошук нових джерел ендотеліальних клітин-попередників актуальний донині. Постійно вдосконалюються вже існуючі методи поліпшення реваскуляризації. Комплексне лікування з використанням фракції мононуклеарних прогеніторних клітин, отриманих з периферичної крові, кісткового мозку, жирової тканини і фетального матеріалу проводиться для стимуляції ангіогенезу у пацієнтів з неоперабельними ураженнями дистального судинного русла нижніх кінцівок і / або анатомо-функціональною недостатністю колатеральних шляхів кровотоку при повній прохідності проксимального сегмента артерій і наявності ішемії IIb-IV стадії, хворих старечого віку та з вираженою супутньою патологією. При трансплантації ендотеліальних клітин попередників відбувається збільшення судинної мережі, загоєння трофічних виразок та інших ушкоджень ішемізованих ділянок, збільшення дистанції і швидкості ходьби, зменшення болю в спокої, що дозволяє зберегти кінцівку в більшості пацієнтів. Стимуляція ангіогенезу богатою тромбоцитами плазмою, як один з найпростіших технічно та безпечних методів є надзвичайно перспективним методом непрямої реваскуляризації.

**1.3. Значимість показників дисфункції ендотелію у діагностиці стану хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок**

Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій – своєрідна комунікативна структура між кров'ю і судинною стінкою. Основна мета ендотеліальної регуляції – підтримання динамічної рівноваги різноспрямованих процесів вазоконстрикції і вазодилатації, тромбоутворення і фібринолізу, синтезу і пригнічення факторів проліферації, про- і протизапальної активності. Адаптацію судин до постійно мінливих біохімічних і гемодинамічних характеристик кровотоку забезпечують біологічноактивні речовини, синтез яких відбувається в ендотеліальних клітинах. Субстанції ендотеліального походження контролюють судинний тонус, процеси тромбоутворення і фібринолізу, проліферацію та міграцію клітин в судинну стінку вироблення про- і протизапальних факторів, ремоделювання судин і ангіогенез [14, 52, 53].

Різномаїття функцій судинного ендотелію дозволяє розглядати його як метаболічно активну тканину, умовно названу «найбільшою ендокринною залозою людини» [53].

У фізіологічних умовах в ендотеліальних клітинах відбувається постійна секреція оксиду азоту NO, необхідного для розслаблення гладких клітин і вазодилатації. Гіпотеза про ангіопротективні властивості цієї речовини, поклала початок вивченню активної ролі ендотелію в підтримці судинного гомеостазу і була удостоєна Нобелівської премії в 1998 році [5].

В результаті впливу факторів різної природи порушується здатність клітин ендотелію забезпечувати оптимальне протягом всіх ендотелій-залежних процесів, зменшується утворення релаксирующих чинників, тоді як синтез вазоконстрикторів зростає, збільшується тромбогенний потенціал судинної стінки, порушуються процеси міжклітинної взаємодії [53].

Пошкоджені або надлишково активовані ендотеліальні клітини можуть секретувати як вазоконстрикторні речовини, найбільш відомим з яких є ендотелін - 1, так і фактори, що впливають на диференціювання і зростання судинних гладком'язових клітин. Ендотеліальні клітини також взаємодіють з клітинами в кров'яному руслі, ендотелін-1 і інші фактори звільняються з ендотеліальних клітин в кров, де їх хемотаксична дія може індукувати лейкоцити і тромбоцити мігрувати в судинну стінку. Ендотеліальні клітини індукують адгезію шляхом експресії специфічних молекул адгезії (селектіни, інтегрини і сімейство імуноглобулінів), які можуть взаємодіяти з лігандами на лейкоцитах і тромбоцитах. Порушена проникність ендотеліального шару у пацієнтів з СД і гіперліпідемією веде до збільшеного притоку субстанцій з циркуляції в судинну стінку. Крім того, дисфункція ендотеліальних клітин може вести до прискореного внутрішньосудинного згортання крові. Очевидно, що ендотелій відіграє центральну роль у багатьох ранніх патофізіологічних процесах, що беруть участь в атеросклерозі [8, 105].

Під терміном ендотеліальна дисфункція в даний час розуміють порушення процесів вазодилатації і вазоконстрикції, про- і атромботичних реакцій, проліферації і придушення клітинного росту, патологічний ангіонеогенез і порушення міжклітинних взаємодій [53, 63]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це, перш за все, дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів (оксиду азоту (NO), простацикліну, тканинного активатора плазміногену, С-типу натрійуретичного пептиду та ін.), з одного боку, і вазоконстрікторних, протромботичних, проліферативних факторів (ендотеліну, тромбоксану А2, інгібітора тканинного активатора плазміногену і фібриногену), з іншого. Крім цих показників в якості потенційних маркерів ЕД розглядається кілька субстанцій, продукція яких може опосередковано відображати функцію ендотелію. Йдеться про такі показники, як прозапальні цитокіни: інтерлейкіни (інтерлейкіни -1,-6, -8), фактор некрозу пухлини-a (ФНП-а), фактор Віллебранда, селектіни, С-реактивний білок (СРБ) та ін [53, 105,123].

Таким чином, ендотелін є одним з найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію і розглядається як маркер і предиктор тяжкості і результату безлічі ендотелін-пов'язаних патологій [69, 123].

У пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок наявний декомпенсований капілярний кровообіг і виражені порушення функції ендотелію, що призводить до пригнічення метаболізму в тканинах [40].

З практичної точки зору найбільший інтерес представляє собою визначення ендотеліну-1 як універсального маркера розвитку більшості судинних ускладнень ЦД. Підвищення рівня одного з найпотужніших вазоконстрикторів на ранніх стадіях дистального ураження артерій, мабуть, відображає активаційний характер секреції даної речовини у відповідь на вплив хронічної гіперглікемії, що узгоджується з літературними даними [49, 69].

Ендотеліальна дисфункція при ЦД – це стан вазоконстрикції, підвищеної адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, неконтрольований клітинний ріст, особливо гладких клітин, збільшення в'язкості крові і схильність до тромбоутворення [34].

Проведення аутомієлотрансплантації як самостійного заходу непрямої реваскуляризації та як компонента комбінованої реваскуляризації обумовлює суттєве зростання концентрації фактора VEGF крові через 6 і 12 місяців у хворих всіх вікових груп, за виключенням групи пацієнтів старечого віку. Інтенсивність стимуляції синтезу фактора VEGF суттєво пов’язана з властивостями аспірата кісткового мозку. Найбільшою мірою стимуляція синтетичної активності відбувається після проведення аутомієлотрансплантації у хворих молодого і зрілого віку, дещо меншою – у пацієнтів похилого віку [40].

Гострофазні білки (ГБ) – це білки коагуляції (фібриноген, протромбін) транспортні білки (церулоплазмін, феритин, трансферин, гаптоглобін, С-реактивний білок і ін.), які також виконують функції медіаторів імунної системи. ГБ безпосередньо беруть участь в реакціях, спрямованих на видалення шкідливого чинника, локалізацію вогнища пошкодження і відновлення порушеної структури і функції. Фібриноген має відношення до судинних реакцій при запаленні. ГБ синтезуються в печінці, їх концентрація істотно змінюється і залежить від стадії, перебігу захворювання та масивності пошкодження, що і визначає цінність цих тестів для клінічної лабораторної діагностики. У зв'язку з цим визначення ГБ використовується для моніторингу перебігу захворювання та контролю ефективності лікування.

Рівень СРБ зростає при пошкодженні в перші 6-12 год. до 100 раз (в окремих випадках в 1000 разів). Слід визначати СРБ, концентрація якого підвищується через 6-8 години після початку острофазном відповіді, при відсутності лікування досягаючи максимуму на 2-3 добу. Нормальні значення СРБ індивідуальні і варіюють від 1 до 6 мг / л. Ці значення залежать від віку, статі, фізіологічного стану, наявність хронічних захворювань. Підвищення СРБ в крові починається через 6-24 годин з моменту початку запалення і зникає в ході реконвалесценції. СРБ при запальному процесі може підвищуватися в 20 разів і більше. Ефект біологічної дії на ендотелій СРБ полягає в його здатності індукувати експресію ендотеліоцитами основного прозапального хемокіну МСР-1 (mоnocyte chemotactic protein-1) і стимулювати експресію молекул адгезії на ендотелії [68].

Фібриноген є розчинним попередником фібрину – головного компонента кров'яного згустку. Синтезується в печінці в кількості 2-5 г/доб. Час напіввиведення становить близько 4 діб. Підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові розглядається як фактор ризику тромбозу і розвитку серцево-судинних захворювань. Інтерес до визначення фібриногену викликається тим, що він одночасно є і прозапальним фактором і важливим фактором згортання крові. Збільшення вмісту фібриногену в плазмі крові відзначає ся при різних запальних процесах в життєво важливих органах.

Отже, що вивчення вищезазначених показників дисфункції ендотелію (прямих та посередніх) є важливою ланкою визначення стану судин, ефективності лікування та прогресування захворювання у хворих на ХКІНК. Вважаємо важливим визначення також взаємозв’язку між показниками дисфункції ендотелію та станом порушення кровообігу (ступенем ішемії) для можливого прогнозування перебігу захворювання.

**1.4 Оцінка якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок.**

ХКІНК є останньою стадією облітеруючого захворювання судини та супроводжується у більшості хворих болем у спокої. Отже, такі хворі мають дуже знижену якість життя (ЯЖ). Рівень ЯЖ хворих залежить не тільки від ступеню ішемії, а й від довготривалості перебігу захворювання, а також перенесених оперативних втручань, як реваскуляризацій, так і ампутацій.

Важливість визначення ЯЖ зумовлена необхідністю аналізувати ЯЖ у динаміці лікування та у залежності від способу лікування [96, 165].

Опитувач SF-36 (автор – J.Е.Ware, 1992) був розроблений на основі попереднього опитувача, відомого як Medical Outcomes Study General Health Survey Instrument. Метою авторів було розробити загальне обстеження здоров'я, яке б було всеосяжним і враховувало психометричні показники, але водночас було досить коротким, щоб мати практичне застосування в великомасштабних дослідженнях. В результаті був стандартизований загальний опитувач, призначений для самостійного заповнення інтерв'ю. SF-36 містить 36 питань, що охоплюють вісім аспектів здоров'я і визначають його профіль. Для кожного вимірювання, питання оцінки кодуються, підсумовуються і враховуються за шкалою від 0 (найгірше здоров'я) до 100 (найкраще здоров'я). У дослідженнях населення і в інших групах пацієнтів, було встановлено , що SF-36 є прийнятним, достовірним, надійним і задовольняє звичайні психометричних критерії [193].

Дослідниками Міжнаціонального Центру дослідження якості життя (МЦДЯЖ, м. Санкт-Петербург) у 1998 р. була створена російськомовна версія опитувача SF-36, за допомогою якої вивчали ЯЖ у 2114 мешканців м. Санкт-Петербурга. Результати досліджень вказали на узгодження з характеристиками якості даних опитувань, які проводились у інших країнах.

Таким чином, SF-36 є загальним опитувачем здоров'я та може використовуватися для оцінки ЯЖ здорових та хворих різними захворюваннями*.*

Метод суб'єктивної оцінки болю за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) (Visual Analogue Scale (Huskisson E. С., 1974)) полягає в тому, що пацієнта просять відзначити на неградуйований лінії довжиною 10 см точку, яка відповідає ступеню вираженості болю. Ліва межа лінії відповідає визначенню «болю немає», права – «найгірший біль, яку можна собі уявити». Як правило, використовується паперова, картонна або пластмасова лінійка довжиною 10 см. Зі зворотного боку лінійки нанесені сантиметрові розподілу, за якими лікар (а в зарубіжних клініках це обов'язок середнього медперсоналу) відзначає отримане значення і заносить в лист спостереження. До безумовних переваг цієї шкали відносяться її простота і зручність [129].

При динамічній оцінці зміна інтенсивності болю вважається об'єктивним і істотним, якщо справжнє значення відрізняється від попереднього більш ніж на 13 мм.

Якість життя – один з найбільш вагоміших показників результативності лікування будь-якої патології людини. Наразі все більше уваги приділяється саме цьому показнику. Визначення якості життя пацієнта вкрай важливе для вибору тактики лікування та є невід’ємною складовою кваліфікованої клінічної допомоги- чого хоче пацієнт у подальшому житті, на які моральні та матеріальні збитки він готовий піти.

Таким чином, розумно обрана тактика хірургічних втручань у хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження судинного русла направлена на поліпшення кровопостачання кінцівки та дозволяє сподіватись не лише на дисталізацію рівня ампутації, але й на збереження кінцівки. Це ж веде до повернення пацієнта до звичайного життя.

Черезшкірна балонна ангіопластика як спосіб реваскуляризації кінцівки у найбільш важкої категорії хворих в останні роки твердо зайняла свої позиції.. Незважаючи на високий безпосередній успіх ЧБА артерій гомілки, первинна прохідність артерій гомілки через 12 місяців після ЧБА за даними літератури складала 72 %. Прямі артеріальні реконструкції не вирішують повністю проблеми реваскуляризації ішемізованної кінцівки у зв'язку з частим багатоповерховим ураженням артеріального русла та особливо при дистальних формах ураження.

У всіх випадках, коли немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки реконструктивною операцією, з метою поліпшення кровообігу у кінцівці можливе використання непрямих методів реваскуляризації. Поперекова симпатектомія широко використовується при лікуванні хворих з облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок на початкових стадіях, бо в більшості випадків супровождується добрими результатами. Її використання при хронічній критичній ішемії, як методу непрямої реваскуляризації та збереження кінцівки, має сенс. Найбільш часто вживаним методом стимуляції ангіогенезу є внутрішньом'язова трансплантація генів або клітин в зону ураження .

Застосування методів регенераторної медицини (генних і клітинних технологій) є перспективним напрямком у лікуванні ХКІНК. Потенційними кандидатами для генної та клітинної терапії є хворі, що не підлягають ангіохірургічному лікуванню. Для терапевтичного ангіогенезу найбільш ефективними є препарати з геном VEGF, що підтверджено результатами численних клінічних досліджень. При використанні клітинних технологій відбувається збільшення судинної мережі, загоєння трофічних виразок, збільшення дистанції і швидкості ходьби, зменшення вираженості болю у спокої, що дозволяє зберегти кінцівку більшості пацієнтів. Лікування ХІНК за допомогою описаних шляхів стимуляції ангіогенезу є ефективним методом непрямої реваскуляризації, та все ж потребує подальшого вивчення. Стимуляція ангіогенезу богатою тромбоцитами плазмою, як один з найпростіших технічно та безпечних методів є надзвичайно перспективним методом непрямої реваскуляризації.

Вважаємо, що велике значення для лікування також має активна участь пацієнта у лікуванні, а саме виконання дозованих фізичних навантажень.

Вивчення показників дисфункції ендотелію (прямих та посередніх) є важливою ланкою визначення стану судин, ефективності лікування та прогресування захворювання у хворих на ХКІНК.

Матеріали цього розділу опубліковані у статті

1. Гоні С.-К.Т. Сучасні методи стимуляції неоангіогенезу при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок / І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, І.М. Лодяна // Харківська хірургічна школа. – 2015. – №2(71). – С. 123-125. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку).

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих**

Для вирішення основних задач дисертаційного дослідження було обрано 105 хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження судинного русла, що знаходились на лікуванні у відділенні серцево-судинної хірургії Комунального закладу охорони здоров’я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (м.Харків) та відділенні гострих захворювань судин Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева Національної Академії Наук України» (м.Харків) протягом 2013-2016 рр.

Критерії включення хворих до дослідження складали наявність у хворого хронічної критичної ішемії нижніх (однієї або двох) кінцівок (3 та 4 стадія хронічної ішемії за R.Fontaine, 1954) з дистальною формою ураження судинного русла за рекомендаціями TASK II (2007).

Критеріями виключення хворих були наявність пухлинних захворювань, гострих порушень мозкового та коронарного кровообігу, небажання хворого брати участь у дослідженні.

Наше дослідження мало три організаційні рівні: планування, реалізацію та визначення та аналіз результатів . На першому рівні було встановлено гіпотезу дослідження, проведено ретроспективний та проспективний аналіз особливостей перебігу захворювання у хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження та відбір хворих. На етапі реалізації дослідження виконувалися діагностичні маніпуляції, визначалася тактика та проводилося лікування хворих обох груп. Третім етапом дослідження був рік активного спостереження за хворими з визначенням основних показників результивності лікування, що були розглянуті та проаналізовані у даному дослідженні, їх аналізу та порівняння.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1

Ретроспективний аналіз особливостей перебігу ХКІНК, оцінка методів діагностики та хірургічних втручань

Проспективний аналіз, розподіл хворих на основну групу та групу порівняння

Клінічне і інструментальне обстеження, розробка алгоритму діагностичної та лікувальної тактики з виділенням приоритетних напрямків лікування

Вивчення особливостей показників ендотеліальної дисфункції у хворих на ХКІНК

Лікувальна тактика в залежності від характеру ураження судин з використанням запрпонованого варіанту стимуляції неоангіогенезу у нижній кінцівці

Контрольне обстеження, корекція виявлених порушень, виділення у хворих ранніх ускладнень, оцінка якості життя, рівнів болю, вимірювання температури кінцівок

Встановлення віддалених результатів лікування хворих (6 та 12 місяців) з оцінкою якості їх життя

Обробка результатів дослідження

Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Основна група – 55 хворих, що знаходилися на лікуванні з березня 2015 по травень 2016 років. З них ендоваскулярні втручання виконані 23 (41,8%) хворим, оперовані відкритим методом – 4 (7.3%); консервативне лікування проведене – 24 (43,6%), та виконана хімічна симпатектомія – 4 (7,3%) хворим. Групу порівняння склали 50 хворих, які знаходилися на лікуванні з листопада 2014 по березень 2015 років. Серед них оперовані ендоваскулярним методом 11 (22,0%), у тому числі з гібридними втручаннями (ендоваскулярно та відкритим методом) – 3 (6,0%), оперовані відкритим способом – 6 (12.0%), отримували консервативне лікування – 26 (52,0%) та поперекова симпатектомія виконана – 7 (14,0%) пацієнтів (табл.. 2.1).

*Таблиця 2.1*

**Характеристика основної групи та групи порівняння**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Основна група | Група порівняння |
| Кількість хворих | 55 | 50 |
| Середній вік | 64,9±8,22 | 65,05±10,87 |
| Ступінь ішемії (III/IV) | 23/32 | 17/33 |
| Ендоваскулярне втручання | 23 | 11 |
| Відкрите оперативне втручання | 4 | 6 |
| Консервативна терапія | 24 | 26 |
| Поперекова симпатектомія | 4 | 7 |

χ2=6,259, р=0,131

Як видно з таблиці 2.1, основна група та група порівняння є репрезентативними за кількісними, віковими показниками, співвідношенню стадії ішемії та виду проведеного лікування (χ2=6,259, р=0,131).

Контрольні показники лабораторних досліджень було визначено у крові 15 умовно -здорових людей. У всіх хворих відстежувалися результати лікування протягом одного року.

Середній вік хворих склав 63± 11,3 роки (від 38 до 86 років), причому вік хворих дещо відрізнявся в залежності від етіологічного чиннику. У хворих на облітеруючий атеросклероз без цукрового діабету вік становив у середньому 61,6 років (від 53 до 86), а з цукровим діабетом – 66,2 років. У хворих на ендартеріїт та тромбангіїт середній вік склав 47,2 років. Слід зазначити, що більшість хворих була чоловічої статі – 72 (68,5%) з 105 хворих. Структура статевого та вікового складу хворих представлена на графіку (рис. 2.2).

Рис. 2.2 Структура статевого та вікового складу досліджуваної групи хворих



Вік

Кількість хворих

Як видно з графіку, серед жінок переважали хворі віком старше 70 років – 17 (51,5%), тоді як серед чоловіків – від 50 до 60 та від 60 до 70 років (відповідно 26 (36,1%) та 25 (34,7%) хворих).

Згідно класифікації Фонтейна хронічна критична ішемія нижніх кінцівок відповідає III-IV стадіям захворювання периферійних артерій, а за класифікацією Рутерфорда – 3-6 категоріям та використовується в разі наявності симптоматики протягом більше 2 тижнів..

Відповідно, клінічними проявами даних стадій захворювання є типові хронічні болі спокою (переважно в нічний час), ішемічні трофічні розлади, як виразки, так і гангрена.

Структура первинної патології у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок представлена у таблиці 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Структура первинної патології хворих**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Діагноз | Кількість хворих | Відсоток (%) |
| Облітеруючий атеросклероз (ОА) | 48 | 45,7 |
| Облітеруючий атеросклероз з цукровим діабетом | 43 | 40,9 |
| Облітеруючий ендартеріїт (ОЕ) | 5 | 4,7 |
| Післятромботична оклюзія (ПТО) на тлі облітеруючого атеросклерозу | 8 | 7,6 |
| Післятромботична оклюзія на тлі облітеруючого атеросклерозу та ЦД | 1 | 0,95 |
| Разом | 105 | 100 |

Хворі, які брали участь у дослідженні, розподілилися за стадією ішемії наступним чином – з III було 35 (33,3 %), а з IV – 70 (66,6 %).

Відображенням системного характеру процесу в артеріальному руслі нижніх кінцівок стало його двостороннє поширення в 92,3 % випадків, (n = 97), незалежно від етіології ураження. При цьому до уваги бралася та нижня кінцівка, ступінь ішемії якої на момент госпіталізації був вищим.

Строк хвороби у хворих (за їх словами) складав від 3 місяців до 6 років, у середньому 1,2 роки. Це вказує на значущість та злоякісність перебігу захворювання у цих хворих. Залежно від етіологічного чиннику, ступінь ішемії дещо варіював.

Розподіл хворих в залежності від етіології та стадії критичної ішемії показаний на рис. 2.3.

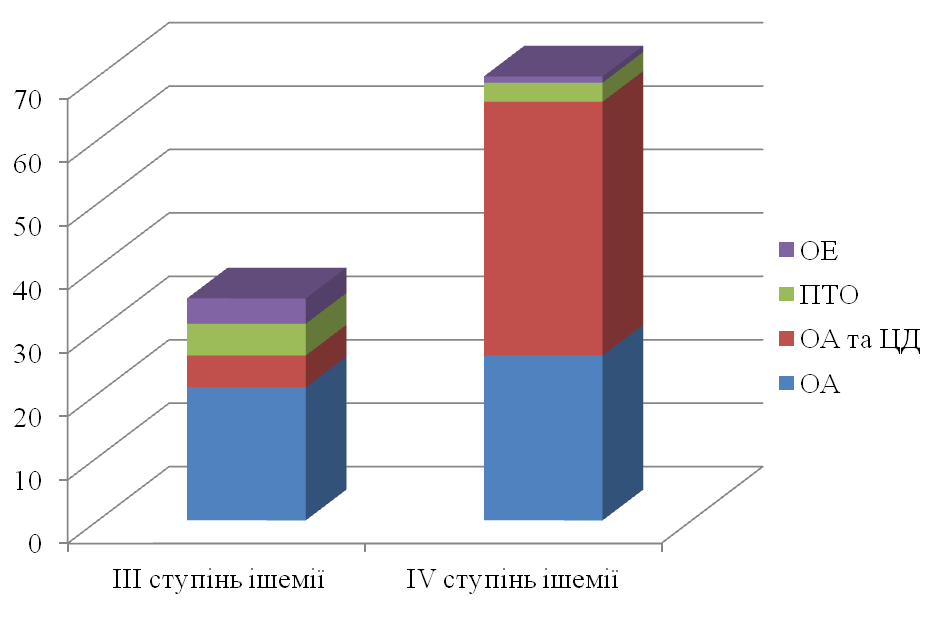


Рис. 2.3. Розподіл хворих залежно від ступеню ішемії та етіології ХКІНК (χ2=20,68, р=0,000)

Кількість хворих

Як видно з рисунку, хворих на облітеруючий атеросклероз та посттромботичну оклюзію була майже однакова кількість у групах з ІІІ та ІV стадіями ішемії (21 та 26, 5 та 3 хворих відповідно), тоді як хворі з облітеруючим ендартеріїтом зверталися загалом на 3 стадії ішемії, та значуща різниця спостерігалася у хворих на ХКІНК з облітеруючим атеросклерозом у поєднанні з цукровим діабетом – серед таких хворих хворих з ІV стадією ішемії було у 8 разів більше, ніж з ІІІ (40 (38%) та 5 (4,7%) хворих відповідно).

У хворих досліджуваних груп було виявлено наступну супутню патологію: ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз (88,5%), післяінфарктний кардіосклероз (35,2%), передсердна тахікардія (13,2%), ГХ І-ІІІ ст (82,8%), атеросклероз судин головного мозку (37,1%) та ішемічний інсульт в анамнезі (14,2%), хронічне обструктивне захворювання легень (2,8%), виразкова хвороба (6,6%)(таблиця 2.2). Структура супутньої патології у більшості випадків вказує на системність ураження судин та довго тривалість захворювання на генералізований атеросклероз. Для виявлення супутніх захворювань хворим виконували ФГДС, рентгенографію органів грудної клітини, тощо. Для визначення ступеню ураження судин інших басейнів, усім хворим виконували ультразвукову допплерографію судин шиї, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та серця, електрокардіографію.

*Таблиця 2.2*

**Структура супутньої патології у хворих обох груп дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Супутня патологія | Кількість хворих | % |
| ІХС, Атеросклеротичний кардіосклероз | 93 | 88,5 |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 37 | 35,2 |
| Передсердна тахікардія | 14 | 13,3 |
| ГХ І-ІІІст | 87 | 82,8 |
| Атеросклероз судин головного мозку | 39 | 37,1 |
| Ішемічний інсульт в анамнезі | 15 | 14,2 |
| Хронічне обструктивне захворювання легень | 3 | 2,8 |
| Виразкова хвороба шлунку та дванадцитапалої кишки | 7 | 6,6 |
| Разом: | 295 |  |

**2.2 Клінічно-лабораторні та інструментальні методи досліджень**

Наявність у хворих ХКІНК було встановлено на підставі скарг, анамнезу захворювання та даних, отриманих при проведенні комплексного обстеження. Для обстеження хворих використовували клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.

Всім хворим проводили лабораторні дослідження крові (клінічні та біохімічні), сечі, біохімічні дослідження крові, визначення глікемічного профілю (за потреби), показників згортання крові, групи крові та резус-фактору за стандартними методиками.

Для визначення типу та вираженості ураження судинного русла нижніх кінцівок виконували ультразвукову допплерографію (УЗД система Sonoline G50 (Siemens)) та\або ангіографію аорти та судин нижніх кінцівок (Система діагностична рентгенкардіоваскулярна «Integris Allura», Ангіограф «Trideros-Optimatic-2000», Siemens), КТ у судинному режимі з наступною тривимірною реконструкцією судин (рентгенівський компьютерний томограф «Aquilion 64 TSX-101A», Toshiba).

Спектр вегетуючої флори у хворих з трофічними ураженнями (32 хворим основної групи та 33 хворим групи порівняння) при надходженні у стаціонар визначали за допомогою методики бактеріологічного дослідження виділень з методом бактеріологічного посіву на щільне поживне середовище з подальшим визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів.

Визначення дисфункції ендотелію та активності запального процесу у ураженій кінцівці, ефективності лікування проводили шляхом визначення рівнів ЕТ1, VEGF та С-реактивного білку. Рівень ендотеліну 1 і васкулоендотеліального фактору росту в сироватці крові визначали тричі – при надходженні у стаціонар, та через 6 та 12 місяців після лікування методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «ELISA» JBL International corporation (Germany, JP 27 165) та «VEGF Eagle Biosciences Inc.»(USA, catalog number VGF 31- K 01) відповідно. Вимірювання проводили фотометром Sunrise (фірма TECAN, Австрія. Номер в державному реєстрі У1922-04). Результати обробляли за допомогою програми Magelan V 7.1.

Контрольні показники лабораторних досліджень було визначено у крові 15 умовно здорових людей обох статей віком старше 60 років. За норму ЕТ-1 вважали середній рівень цього показнику, який було отримано при обстеженні контрольної группи (n=15), а саме - 3,964+ 0,032 пг/мл (мінімум – 3,91, максимум – 4,02, медіана – 3,97). Нормою рівню VEGF також вважали рівень цього показнику у плазмі контрольної групи - 59+12,58 пг/мл (мінімум – 34, максимум – 80, медіана – 56). Аналіз плазми крові хворих на рівень фібриногену виконувався за уніфікованою методикою, СРБвизначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем IMMULITE 2000 High Sensitivity CPR (catalog number L2KCRP2). Дослідження виконували у лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» Національної Академії медичних наук України (свідоцтво про атестацію № 100-059/2012 від 26.03.2012 р.).

Температурний режим кінцівок визначався за допомогою інфрачервоного термометру «Heaco DT-8806S» на етапах лікування – до та після лікування та через 6 та 12 місяців після виписки, на обох нижніх кінцівках у режимах вимірювання температури поверхні та температури тіла у 14 точках передньої та задньої поверхонь гомілки та стопи, у тому числі у точках введення збагаченої тромбоцитами плазми (рис.2.4).

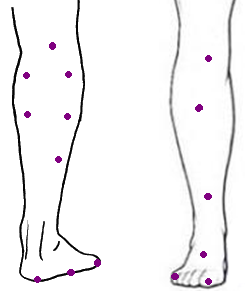


Рис. 2.4. Точки та методика вимірювання температури кінцівок.

Для об'єктивної оцінки тяжкості ішемії у хворих виключно важливо дослідження порушень мікроциркуляції і тканинного метаболізму із застосуванням методу транскутанної оксиметрії. Переваги транскутанної оксиметрії в діагностиці ХКІНК щодо інших рутинних методів полягають у відсутності впливу медіакальціноза на результати вимірювання черезшкірного насичення кисню (TcPO2). Граничним для діагностики критичної ішемії кінцівки значенням TcPO2 визнано 40 мм рт.ст.

Хворим основної групи було проведено визначення TcPO2 на тильній поверхні ступні хворої кінцівки у строки до лікування, після лікування, та через 6 та 12 місяців за допомогою одноканального порціометру TCM 4 RADIOMETER (Данія). Методика неінвазивна, на шкіру накладали особливі датчики і прилад оцінював концентрацію (тиск) кисню в місці постановки датчика (рис.2.5). Контрольні значення показнику були визначені у 5 умовно здорових людей старших 60 років.



Рис. 2.5. Методика визначення транскутанного напруження кисню

На рис. елементи реклами препарату!

Транскутанна оксиметрія є одним з методів, що дозволяють оцінити рівень доставки кисню до тканин, тобто виміряти функціональну ефективність руху крові в мікроциркуляторному руслі. Визначення TcPO2 – метод, заснований на принципі полярографічного виявлення кисню в біологічних об'єктах.

Вимірювання проводять над областю з рівномірним капілярним ложем без великих артерій і вен, дефектів шкіри або волосяного покриву. Розташування електрода над кісткою може привести до невірних результатів, особливо, якщо зміна положення тіла викликає натяг шкіри виступаючою кісткою. Значний набряк в зоні дослідження також може привести до неточних результатів.

Перед початком дослідження не рекомендується вживання алкогольних напоїв, міцного чаю і кави. Хворий під час дослідження знаходиться в лежачому положенні і повинен перебувати в спокійному і розслабленому психоемоційному стані. Температура в приміщенні, де проводиться дослідження, повинна бути комфортною для пацієнта і складати 21-23 ° С.

Поверхню шкіри попередньо обробляють спиртовим розчином, волосяний покрив збривають. Перед початком дослідження проводиться калібрування електрода. Електрод встановлюється в фіксуюче кільце на шкірі. Порожнина фіксуючого кільця попередньо заповнюється розчином електроліту (2-3 краплі). Між шкірою і електродом не повинно бути бульбашок повітря, інакше значення TcPO2 будуть сумнівними. Після підготовки шкіри і кільця датчик може бути встановлений в фіксуюче кільце на шкіру. Для стабілізації показників TcPO2 після установки датчика на шкіру потрібно близько 15 хв.

**2.3 Методи оцінки якості життя хворих та рівню болю**

Якість життя хворих визначали під час лікування, а також через 6 та 12 місяців після лікування за допомогою опитувача SF-36 (The Short Form-36, J.Е.Ware, 1992р), який широко використовується при проведенні досліджень в країнах Європи і в США. Опитувальник відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я [193].

SF-36 складається з 36 питань, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краща оцінка за обраною шкалою. З них формують два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я (таблиця 2.4).

*Таблиця 2.4*

**Структура опитувальника SF-36**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Шкали |
| Фізичне здоров'я | Фізичне функціонування |
| Рольове фізичне функціонування |
| Біль |
| Загальне здоров'я |
| Психічне здоров'я | Життєздатність |
| Соціальне функціонування |
| Рольове емоційне функціонування |
| Психічне здоров'я |

Фізична активність – відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги, тощо). Цей критерій є прямим – чим вище показник, тим більше фізичне навантаження, яке на думку респондента, він може виконати.

Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – ступінь обмеження повсякденної діяльності проблемами здоров'я. Цей критерій є зворотнім – чим вище показник, тим менше, на думку респондента, проблем зі здоров'ям обмежують його повсякденну діяльність.

Біль – оцінка об'єму суб'єктивних больових відчуттів, які відчував респондент за останні 4 тиждні, інтенсивність болю і її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Цей критерій зворотній – чим вище показник, тим менше больових відчуттів зазнає респондент.

Загальне здоров'я – оцінює загальний стан здоров'я на момент опитування. Критерій визначався як прямий, тобто, чим вище був показник, тим краще був стан здоров'я респондента. Життєздатність – оцінка стану життєвого тонусу за останні 4 тижні (має на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим). Цей критерій був прямим, тобто чим вище був показник, тим більше часу респондент відчував себе бадьорим та повним сил.

Соціальна активність – оцінка об'єму соціальних зв'язків, соціальне функціонування, визначається ступенем, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність. Прямий критерій: чим вище був показник, тим вища, на думку респондента, була його соціальна активність за останні 4 тижні.

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності **–** ступінь обмеження повсякденної діяльності емоційними проблемами. Критерій зворотній – чим вище був показник, тим менше, на думку респондента, емоційний стан обмежував його повсякденну діяльність (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання. тощо).

Психічне здоров' я – оцінка стану ментальної сфери. Критерій зворотній – чим вище був показник, тим більше часу респондент відчував себе спокійним та задоволеним впродовж останніх 4 тижнів (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Опитування SF-36 проводилися шляхом самостійного заповнювання хворими та анкетування їх у означені строки.

Інтенсивність болю визначали за допомогою стандартної візуальної аналогової шкали (ВАШ), запропонованої Huskisson E. С. у 1974 р довжиною 10 см, на якій хворий самостійно відмічав рівень болю у вказані вище строки (рис.2.6) [129].

1см см

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Рис. 2.6 Візуальна аналогова шкала болю

немає

легкий

середній

тяжкий

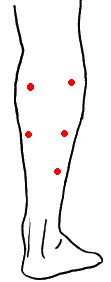
**2.4 Методика проведення стимуляції неоангіогенезу**

Стимуляцію неоангіогенезу хворим основної групи проводили методом одноразової ін’єкції у 5 точок у латеральну та медіальну голівки литкового м’язу збагаченої тромбоцитами аутоплазми, отриманої за допомогою м’якого центрифугування цільної крові безпосередньо перед введенням.

Відбирали аутокров з ліктьової вени у кількості 80 мл і вливали її в пробірки з гепарином з розрахунку 125 ОД на 10 мл крові. Пробірки закривали кришками і поміщали в центрифугу, де центрифугували при температурі 24-30оС зі швидкістю 1000 об/хв, протягом 3 хвилин, під час яких відбувається відділення плазми, багатої тромбоцитами. Надалі пробірки обережно дістають та відбирають збагачену тромбоцитами плазму шприцом, не зачіпаючи нижній шар крові

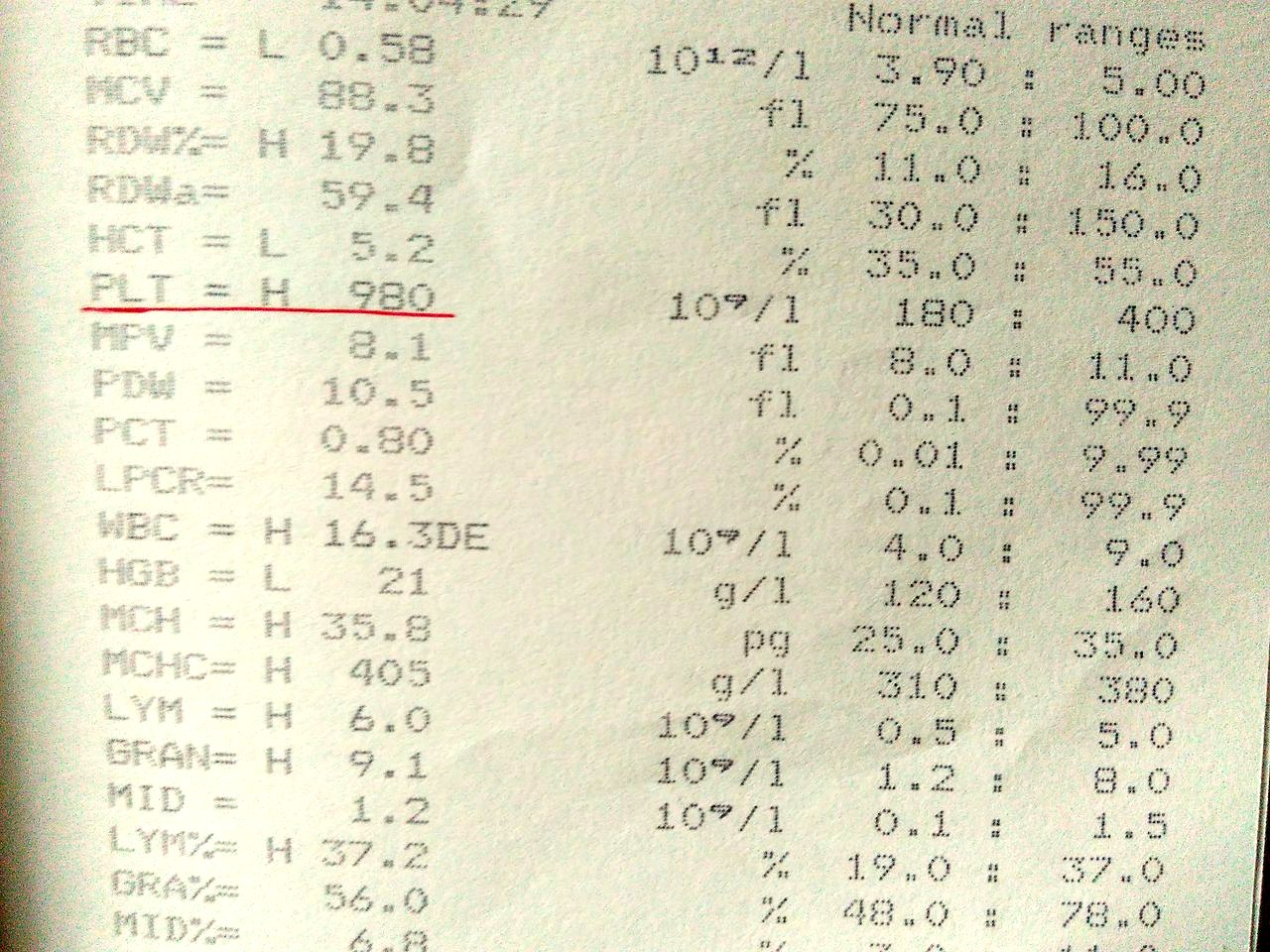
Одержану плазму, збагачену тромбоцитами, вводили в литковий м’яз гомілки хворого, яку попередньо триразово обробляли 70° спиртом. Плазму вводили у латеральну голівку литкового м’яза у три точки – у верхню, середню та нижню третини, а також у медіальну голівку литкового м’яза у дві точки – у верхню та нижню частини в уражену гомілку на максимальну глибину з обов’язковим контролем пункції судин (не вводити у судинно-нервовий пучок, а вводити в м’язи). (рис. 2.7).

Рис. 2.7 Точки введення та процедура введення збагаченої тромбоцитами плазми



Ефективність лікування в найбільшою мірою залежить від якості БаТП. При зростанні концентрації тромбоцитів до 1 млн. в мкл (робота Haynesworth S.E.) регенеративні властивості плазми ростуть пропорційно з ростом концентрації тромбоцитів. Показано, що стимулюючий ефект багатою тромбоцитами плазми проявляється, якщо концентрація тромбоцитів в ній дорівнює 1.000.000 / мкл. Понад 1 млн. на мкл, зростання регенеративної активності тромбоцитарної плазми відсутня. За даними авторів наймолодші і найбільш активні тромбоцити важчі за старі і тому змішуються з найбільш легкими еритроцитами. Тому отримана нами БаТП має дещо червоне забарвлення. Аутоплазму збагачували із розрахунку 5 млн. та більше тромбоцитів у об’ємі 10-12 мл плазми. Подібна кількість тромбоцитів необхідна для досягнення максимального стимулюючого ефекту (рис. 2.8) [148].

Рис. 2.8 Результат підрахування кількості клітин у БоТП.



Два мілілітри збагаченої тромбоцитами плазми відправляли на контроль. За описаною методикою оформлені два патенти України на корисну модель (№ u 111490 від 10.11.2016 р., та № u 111896 від 25.11.2016 р.). Технічною задачею, на вирішення якої спрямовано винаходи, є розробка спрощеного та дешевшого способу ефективної стимуляції неоангіогенезу у хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок. Стимуляція неоангіогенезу полягає у введенні багатої тромбоцитами плазми (БаТП) в ішемізовані м'язи з виділенням ними факторів росту нових судин і факторів регенерації тканин.

**2.5. Методи статистичного аналізу**

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакету MS Office Excel та BIOSTAT. Для порівняльної оцінки показників використані методи математичної статистики параметричні і непараметричні. Вибір методу залежав від нормального розподілу у вибірці. Достовірність різниць між групами та етапами дослідження оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента. Розрахунок середнього значення, стандартного відхилення, похибки довірчого інтервалу проводили для кількісних показників. Відмінність вважали достовірно вірогідною, якщо p<0,05. Для виявлення значимості зв'язків номінальних показників проводилась за допомогою критерію χ2.. Для виявлення взаємозв'язків між параметрами застосовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції Спірмена (r).

Для прогнозування ймовірності виконання ампутації нижньої кінцівки використовувались біноміальний критерій [48] та багатовимірні методи статистичного аналізу: дерева класифікації [3] та аналіз відповідностей [36, 77, 127].

Таким чином, обрані методи дослідження є сучасними, дозволяють в повній мірі характеризувати тип та ступінь ураження судин, ступінь порушення кровообігу у кінцівці та рівень гомеостатичних змін у хворих на ХКІНК. Методи статистичного аналізу отриманих результатів дають можливість достовірно порівняти результати лікування хворих обох груп та визначити ймовірність виконання ампутації.

Розроблений нами метод отриманні багатої тромбоцитами ауто плазми для стимуляції неоангіогенезу є безпечним та простим у виконанні та не потребує додаткових витрат.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей та патентів на корисну модель [17, 20,21,22, 125].

**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ СУДИННОГО РУСЛА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ АМПУТАЦІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**3.1 Особливості комплексної діагностики ураження судинного русла хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок.**

Відомо, що клінічним визначенням ХКІНК є: постійний біль у спокої, що вимагає знеболення протягом 2 тижнів і більше, трофічна виразка або гангрена пальців або стопи, що виникли на тлі хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок (TASC II, 2007).

Клінічна картина при ХКІНК у хворих, що досліджувались, залежала від ступеню ішемії кінцівок та включала біль у спокої (ІІІ ступінь ішемії); для IV ступеню ішемії − наявність трофічних порушень як виразок, так і гангрени різного ступеню. У всіх обстежених хворих на ХКІНК спостерігався рецидивуючий або постійний біль у одній або обох нижніх кінцівках, нічний біль. ХКІНК діагностувалася за допомогою різних інструментальних методів дослідження, які наведені у таблиці 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Способи діагностики ХКІНК у хворих обох груп дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Способ діагностики | Обстежені хворі | |
| кількість | % |
| Клініко-лабораторні дані | 105 | 100,0 |
| УЗД судин нижніх кінцівок | 105 | 100,0 |
| Рентгенконтрастна ангіографія | 101 | 96,2 |
| КТ у судинному режимі | 4 | 3,8 |
| TcPO2 | 36 | 34,2 |

Частота виявлення симптомів ішемії нижніх кінцівок при різних ступенях ішемії у обстежених хворих представлений у таблиці 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Симптоми ішемії при різних ступенях ішемії у хворих обох груп дослідження**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптоми | ІІІ ступінь (n=35) | | IV ступінь (n=70) | |
| кількість | % | кількість | % |
| Біль спокою | 35 | 33,3 | 50 | 47,6 |
| Виразки | 0 | 0 | 39 | 37,1 |
| Гангрена | 0 | 0 | 31 | 29,5 |

Біль спокою спостерігався у 85 (80,9%) з 105 хворих. Однак, 20 (19,1%) пацієнтів із ЦД. через наявність нейропатії нижніх кінцівок, біль не відчували, але всі вони мали трофічні ураження. Закономірність інтенсивності болю в залежності від ступеню ішемії за 10-бальною аналоговою шкалою була наступною: при ІІІ ступені ішемії біль мав рівень 5,9±1,98 балів, а при IV − 5,9±2,2 балів (р>0,05). Отже, при надходженні на лікування хворі мали у середньому однаковий рівень болю незалежно від ступеню ішемії.

Дистанція безбольової ходи (ДБХ), як один з основних показників компенсації кровообігу у нижніх кінцівках, був важливим критерієм визначення ступеню ішемії та ефективності лікування (табл. 3.3). Як видно з наведених даних, у всіх хворих ДБХ була в середньому менше 30 метрів.

*Таблиця 3.3*

**Показники дистанції безбольової ходи (м)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Середня дистанція безбольової ходи (м) | | | |
| Група порівняння (n=50) | | Основна група (n=55) | |
| III ступінь ішемії | IV ступінь ішемії | III ступінь ішемії | IV ступінь ішемії |
| 28,6±13,2 | 19,1±9,8 | 26,7±12,95 | 16,2±6,5 |

Клінічні прояви ХКІНК у вигляді трофічних уражень були присутні у всіх хворих з IV ступенем ішемії (рис. 3.1).

Рис. 3.1 Трофічні порушення нижніх кінцівок у досліджуваних хворих

А.Хворий К., 61 рік, Основна група. Ішемічна гангрена усіх пальців лівої стопи; Б. Пацієнт Б, 82 роки, основна група, суха гангрена І, ІІ, ІІІ пальців правої стопи; В. Пацієнт С, 65 років, група порівняння, суха гангрена V пальця правої стопи; Г. Пацієнт Р, 58 років, основна група, трофічна виразка на ІV пальці правої стопи



Г

В

А

Б

Дифузне атеросклеротичне ураження в поєднанні з вираженим медіакальцінозом судинної стінки є найбільш характерним для пацієнтів з супутнім ЦД та значно ускладнює діагностику ХКІНК і проведення як ендоваскулярної реваскуляризації, так і дистального шунтування (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Рентгенограма правої стопи хворого В, 78 років, група порівняння: звапніння стінок артерій стопи (вказано стрілками) у пацієнта з III cтадією хронічної ішемії (за Фонтейном-Покровським)ішемії нижньої кінцівки та супутнім ЦД

Клініко-лабораторні дані дозволили припустити наявність ХКІНК у 100% хворих обох груп. Ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок було виконано всім хворим і свідчило про наявність периферійного типу ураження судин у всіх хворих (чутливість методу 100%). Ангіографічне дослідження судин було виконано 101 хворому та дозволило уточнити ступінь та тип ураження судин та визначити подальшу тактику лікування (чутливість методу склала 100%). Важливим критерієм вибору хворих було визначення прохідності артерій до нижньої третини стегна, що є необхідною умовою для формування колатералей.

На сьогодні, ультразвукова допплерографія (УЗДГ) судин нижніх кінцівок є скринінговим дослідженням та дозволяє визначити ступінь порушення кровообігу, протяжність та ступінь стенозів артерій, рівень оклюзії. Дуплексне сканування – якісна методика, що дозволяє «побачити» судину, її просвіт, стінку, розташування, характер кровотоку; УЗДГ це кількісна методика, що дозволяє визначити швидкість і інтенсивність кровотоку, але не дає можливості визначити діаметр судини, будову стінки і клапаного апарату. Ультразвукове дослідження сьогодні є «золотим стандартом» діагностики, оскільки дає можливість оцінити весь спектр уражень, починаючи від невидимих оку змін структурно-функціональних властивостей артеріальної стінки та оцінити результати оперативного та медикаментозного лікування.

Для визначення ступеня ураження артерій використовують дані зображення судини (вимірювання вираження стенозу до діаметра і до площі поперечного перерізу) і критерії якісного і кількісного аналізу спектру допплерівського зсуву частот. У нормі в артеріях нижніх кінцівок відзначається однорідний гіпоехогенний просвіт в В-режимі і рівномірне фарбування потоку в режимі кольорового доплерографічного картування з наявністю чітких, рівних контурів стінок артерій. Якісна оцінка форми спектру допплерівського зсуву частот дозволяє виділити три компонента, які характеризують нормальний магістральний тип кровотоку: гострий систолічний пік, зворотний кровотік в період ранньої діастоли і відхилення в період пізньої діастоли.

З огляду на те, що одним з основних чинників, які визначають клінічну картину захворювання артерій нижніх кінцівок, є ступінь розвитку колатерального кровообігу, доцільно дуплексне сканування доповнювати виміром – кісточково-плечового індексу тиску (КПІ) (табл. 3.4).

*Таблиця 3.4.*

**Показники кісточково-плечового індексу у хворих на ХКІНК**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Середні показники кісточково-плечового індексу | | | |
| Група порівняння (n=50) | | Основна група (n=55) | |
| III ступінь ішемії | IV ступінь ішемії | III ступінь ішемії | IV ступінь ішемії |
| 26,8±7,02 | 19,8±17,6 | 28,5±4,7 | 18,8±14,2 |

Отримані дані свідчать, що всі хворі, що досліджувались, мали КПІ нижче 40 мм.рт.ст. (p>0,05)

Основними параметрами, які використовуються для діагностики ступеня стенозу артерій нижніх кінцівок, як найбільш інформативними, є: тип кровотоку, пікова систолічна швидкість кровотоку і наявність бляшки на сірошкальному або кольоровому зображенні (рис.3.3).

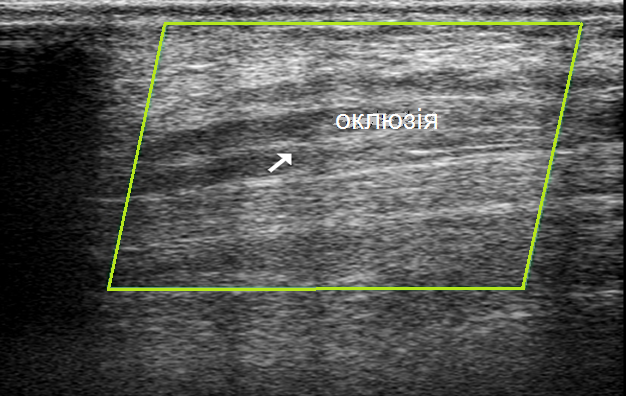


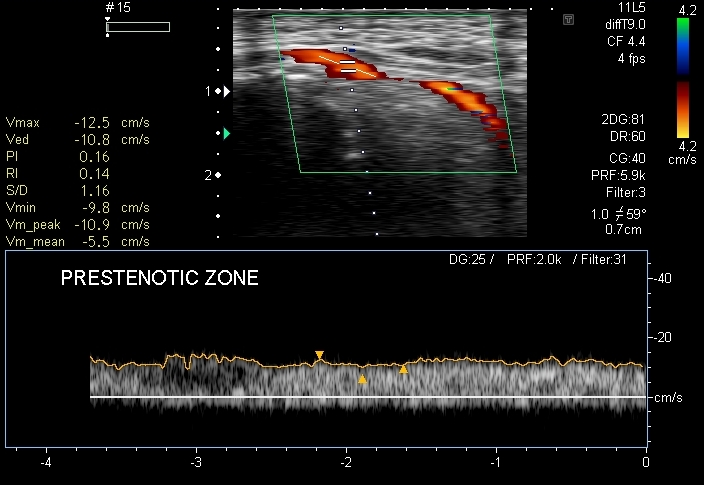
Рис. 3.3 Оклюзія задньої великогомілкової артерії у хворого М., 68 років, основна група

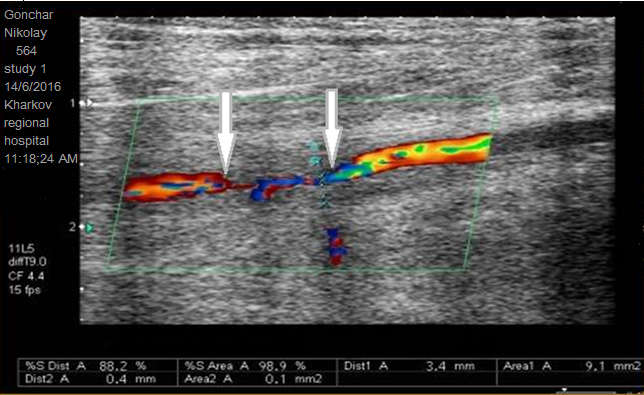
Необхідно відзначити, що при використанні планіметричного методу оцінки ступеня стенозу слід аналізувати зображення як в поздовжній, так і в поперечній площинах сканування, оскільки якщо не врахувати полуконцентричну або концентричну локалізацію бляшки, може виникнути хибне враження про в меншу міру звуження судини в поздовжній площині.

За даними спектра допплерівського зсуву частот, заснованих на аналізі пікової систолічної швидкості на ділянці стенозу, можливо визначити ступінь стенозу судини. Відмінною рисою стенозу 70% є підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку на ділянці стенозу більше 2,0 м/с, а при стенозі 75-90% – спостерігаються всі ознаки, характерні для ураження 70%., а також реєструються негативні значення допплерівського зсуву частот (рис. 3.4, 3.5).

Рис. 3.5 Критичний стеноз передної гомілкової артерії (показані стрілками) у хворого К., 74 роки

Рис. 3.4 Кровотік у зоні стенозу передньої великогомілкової артерії у хворої Б., 81 рік, основна група





Температурний режим кінцівок визначався за допомогою безконтактної термометрії у режимах вимірювання температури поверхні ( на поверхні шкіри) та температури тіла (на глибині 1,5 см) у 14 точках передньої та задньої поверхні гомілки та стопи обох кінцівок хворого. При цьому хворому пропонували прийняти лежаче положення та залишатися у спокої впродовж 20-30 хвилин. Одяг з досліджуваних ділянок знімався на весь період спокою.

Для обчислення результатів було прийнято рішення підраховувати середнє значення температури гомілки та стопи для кожного режиму для обох кінцівок: кількість хворих – 30; кількість вимірювань на гомілці – 10 (загалом 300); кількість вимірювань на ступні – 5 (загалом 150). Вирішено проводити порівняння між обома нижніми кінцівками одного хворого у кожний окремий строк для об’єктивізації ефективності лікування хворих. Результати вимірювання температурного режиму кінцівок хворих основної групи представлені у таблиці 3.5.

*Таблиця 3.5*

**Загальні групові дані температурного режиму кінцівок хворих на ХКІНК**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Місце вимірювання | Режим вимірювання | Основна група | |
| До лікування | Після лікування |
| Гомілка контрольна | Температура поверхні | 31,5 +1,3 | 32,79 +1,2 |
| Температура тіла | 34,2 +0,9 | 35,79 +0,8 |
| Гомілка хвора | Температура поверхні | 32,5 +1,7 | 32,88 +1,9 |
| Температура тіла | 35,3 +1,2 | 35,6 +1,4 |
| Ступня контрольна | Температура поверхні | 29,4+1,2 | 30,8 +1,5 |
| Температура тіла | 33,7 +1,6 | 34,7 +1,9 |
| Ступня хвора | Температура поверхні | 30,2 +1,6 | 30,9 +1,9 |
| Температура тіла | 34,4 +1,8 | 34,82+2,9 |

При порівнянні показників температури між обома кінцівками до та після лікування виявилено, що у режимі вимірювання температури поверхні – до лікування хвора гомілка була на 0,4 оС, а після лікування в середньому на 1,09 оС тепліша контрольної (р=0,012), а в режимі вимірювання температури тіла – на початку лікування (вихідний рівень) хвора гомілка була в середньому на 1,1 оС холоднішою контрольної (р=0,001), а після лікування – на 0,1 оС холоднішою контрольної (р=0,528), що вказує на зрівняння температури кінцівок. Температура хворої ступні у режимі температури поверхні на вихідному рівні була в середньому на 1,2 оС холоднішою контрольної (р=0,002), а після лікування – на 0,6% оС теплішою (р=0,183) контрольної. У режимі вимірювання температури тіла на вихідному рівні хвора ступня була на 1,3 оС холоднішою контрольної (р=0,005), а після лікування – на 0,12 оС теплішою (р=0,853), що також вказує на зрівняння температур після лікування, а отже й на добрий ефект від лікування на час виписки.

Хворим основної групи проведене визначення транскутанного напруження кисню (TcPO2) на тильній поверхні ступні хворої кінцівки у строки до лікування, після лікування, та через 6 та 12 місяців за допомогою одноканального порціометру TCM 4 «RADIOMETER» (Данія) (рис. 3.11).



Рис. 3.6. Визначення напруження кисню у тканинах правої ступні.

Хворий В., 68 років, основна група

Перед початком дослідження проводиться калібрування електрода. Електрод встановлюється в фіксуюче кільце на шкірі, порожнина якого попередньо заповнюється розчином електроліту (2-3 краплі). Між шкірою і електродом не повинно бути бульбашок повітря, інакше значення TcPO2 будуть сумнівними. Після підготовки шкіри і кільця датчик може бути встановлений в фіксує кільце на шкіру. Для стабілізації показників TcPO2 після установки датчика на шкіру потрібно близько 15 хв**.** Контрольну групу склали умовно здорові пацієнти, в середньому, одного віку з досліджуваними хворими.Дана методика дає можливість також прогнозувати ефективність проведеної судинної терапії; визначати рівень безпечної ампутації кінцівки, оцінити ефективність реваскуляризуючих втручань (табл. 3.6.).

*Таблиця 3.6*

**Результати визначення напруження кисню до початку лікування у тканинах хворої кінцівки у пацієнтів основної групи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Підгрупа хворих | Кількість хворих | До лікування  (мм.рт.ст.) |
| Хворі з ЧБА | 14 | 24,75±3,5 |
| Хворі з СГШ | 4 | 24±2,8 |
| Хворі з симпатектомією | 5 | 26±2,8 |
| Хворі з консервативною терапією | 13 | 27±4,3 |
| Загальногруповий показник | 36 | 25,45±3,2 |
| Контрольна група (умовно здорові) | 15 | 74,55±5,1 |

Як видно з таблиці 3.6, у всіх хворих показник напруження кисню у тканинах був у середньому вірогідно на 65,8% нижчим за контроль (р=0,00), та невірогідно відрізнявся у хворих, розподілених за методом лікування, між собою на вихідному рівні.

Рентгенконтрастна ангіографія є надзвичайно чутливим та точним методом візуалізації судинного русла, дозволяє визначити ступінь та протяжність стенозу або оклюзії, наявність та кількість колатералей та спроможність кровообігу. Технічний прогрес рентгенівського обладнання, зменшення діаметра ангіографічних катетерів і селективна катетеризація привели до більш якісної оцінки судинного русла і зробили процедуру безпечнішою.

На агіографічних зображеннях видно кальцифіковані, уражені атеросклерозом артерії, часом, і без контрастування (рис 3.7, вказані стрілками).

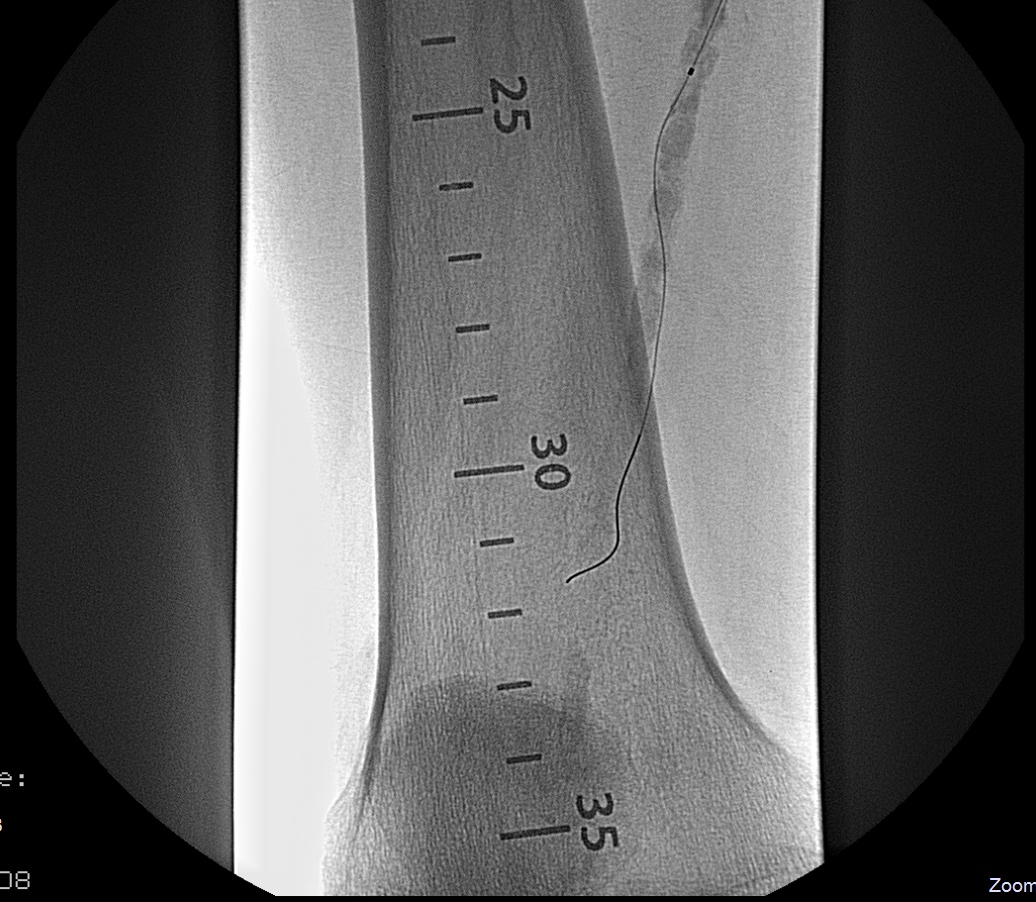


Рис. 3.7. Візуалізація правої поверхневої стегнової артерії без контрастування (вказана стрілками). Хворий В., 59 років, група порівняння

Контрастна ангіографія залишається домінантним дослідженням, яке використовується перед інтервенційними втручаннями. Інформація про стан притоку і відтоку крові, як і характеристики зони ураження, надають визначальне значення при виборі методу операції. З технічної точки зору, чим ближче знаходиться катетер до досліджуваної ділянки судини, тим краще виходять зображення і необхідна менша кількість контрасту. Селективна і суперселективна катетеризація потрібна для оптимізації якості зображення. У ангіографії є декілька несприятливих сторін. По-перше, ризик як при будь-якій інвазивній процедурі. Вони перш за все пов'язані з місцем доступу (кровотеча, інфекція, розрив судини). Більш рідко є ризик реакції на контрастну речовину, при цьому частота важких реакцій становить 0,1%.

Характерні ускладнення, які можуть виникнути при інвазивних втручаннях і катетерних маніпуляціях, такі як атероемболія, розшарування, розрив стінки судини і його перфорація можуть мати місце і при ангіографії. Тому, виконання обережних маніпуляцій з провідниками і катетерами є дуже актуальними.

Ознаками стенозу судин на ангіографії є звуження тіні судини, нерівність внутрішнього контуру судини. Оклюзія виявляється симптомом «ампутованої» артерії (рис. 3.8, вказана стрілкою).

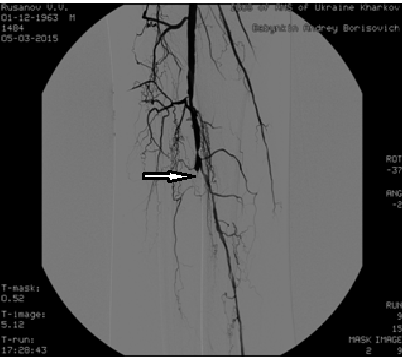


Рис. 3.8 Ангіографія лівої стегнової та підколінної артерій хворого Р., 52 роки, основна група. Стрілкою показана оклюзія тібіоперінеального стволу

Важливо було визначити ступінь ураження судин гомілки та ступні для визначення показань до методу реваскуляризації, наявність колатералей та шляхів відтоку крові (рис. 3.9).

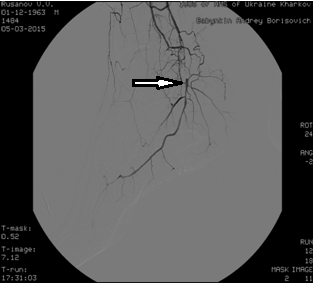


Рис. 3.9 Ангіографія лівої стегнової артерії хворого Р., 52 роки, основна група. Стрілками показане колатеральне заповнення судин гомілки та ступні

КТ-ангіографія, або КТ у судинному режимі дозволяє отримати докладне зображення кровоносних судин і оцінити характер кровотоку (рис. 3.10).



Рис. 3.10 КТ-артеріографія гомілок хворої Н., 62 років, основна група.

Стрілками вказані початок та кінець оклюзії лівої задньої великогомілкової артерії.

Стан артерій відтоку класифікували за R. Rutherford (1997). Критерії для класифікації представлені в таблицях 3.7 та 3.8.

*Таблиця 3.7*

**Критерії оцінки стану артерій відтоку у хворих з ураженням артерій нижніх кінцівок**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кількість балів | Ступінь оклюзії | |
| Великі артерії відтоку | Шляхи відтоку стопи |
| 1 | Оклюзія на всьому протязі | Немає прохідних артерій стопи |
| 2,5 | Оклюзія протягом менш ніж ½ довжини; видимі колатералі | Артерії, що є продовженням оклюзованої і створюють основний блок, частково або повністю прохідні |
| 2 | Стеноз від 50% до 99% | Артерії, що є продовженням оклюзованої і створюють основний блок, повністю прохідні, але дуга стопи розімкнута |
| 1 | Стеноз від 20% до 49% | Один або кілька критичних стенозів артерій стопи, які не є продовженням оклюзованої артерії, що створює основний блок |
| 0 | Стеноз < 20% | Повністю прохідна стопи дуга (стеноз <20%) |

На підставі даних таблиць 3.7 і 3.8 задовільними вважаються шляху відтоку, які отримали менше 7,5 балів, хорошими - менше 5 балів, а якщо бал відтоку перевищує 7,5 – незадовільними. Зважаючи на ці показники необхідно обирати ту чи іншу тактику лікування, маючи змогу прогнозувати результати прямих реваскуляризуючих втручань, та корегувати шляхи відтоку за можливості – виконання гібридних втручань.

*Таблиця 3.8*

**Критерії оцінки стану артерій відтоку в залежності від локалізації дистального кінця передбачуваного анастомозу.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Локалізація дистального анастомозу | Кількість балів | | |
| 1 | 2 | 3 |
| Підколінна нижче щілини колінного суглоба | − | − | Малогомілкова артерія |
| Передня гомілкова артерія | − | Дистальні відділи гомілкової артерії | Артеріальна дуга ступні |
| Задня гомілкова артерія | − | Дистальні відділи гомілкової артерії | Артеріальна дуга ступні |
| Малогомілкова артерія | − | Шляхи відтоку ступні | Колатералі в передню і задню велико-гомілкові артерії |
| Тильна артерія стопи | − | − |

Розподіл хворих за типами ураження артерій представлений в таблиці 3.9.

*Таблиця 3.9*

**Розподіл хворих за типами ураження артерій.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень ураження | Основна група (n=55) | | | | Група порівняння (n=50) | | | |
| Стеноз | | Оклюзія | | Стеноз | | Оклюзія | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Підколінна артерія | 11 | 20,0 | 19 | 34,5 | 11 | 22,0 | 7 | 14,0 |
| Задня великогомілкова артерія | 7 | 12,7 | 28 | 50,1 | 7 | 14,0 | 26 | 52,0 |
| Передня великогомілкова артерія | 10 | 18,2 | 27 | 49,1 | 6 | 12,0 | 26 | 52,0 |
| Малогомілкова артерія | 2 | 3,6 | 6 | 10,9 | 1 | 2,0 | 3 | 6,0 |
| Артерії ступні | - | - | 1 | 1,8 | - | - | 2 | 4,0 |
| Стан шляхів відтоку (бали) | 5,2±1,4 | | 7,06±1,3 | | 4,6±1,6 | | 7,1±0,2 | |

З табл.3.9 свідчить, що здебільшого хворі мали множинні ураження артерій гомілки, а саме оклюзії, та найчастіше виявлялися ураженими задня та передня великогомілкові артерії. При цьому, стан шляхів відтоку в основній групі при наявності стенозу в середньому склав 5,2±1,4 бали (мінімум – 4, максимум – 9,5, медіана – 5), в групі порівняння – 4,6±1,6 (мінімум – 4,5, максимум – 9,5, медіана – 3) (p>0,05); при наявності оклюзії – в основній групі 7,06±1,3 бали (мінімум – 5,5, максимум – 10, медіана – 7), в групі порівняння – 7,1±0,2 (мінімум – 5,5, максимум –10, медіана – 6,5) (p>0,05) (рис. 3.11).

стеноз

стеноз

оклюзія

оклюзія

Основна група

Група порівняння

1

2

9

8

7

6

5

4

3

10

бали

Рис. 3.11 Стан шляхів відтоку в залежності від типу ураження артерії хворих обох груп за R. Rutherford.



p>0,05

p>0,05

Підсумовуючи результати наших досліджень, ми запропонували алгоритм діагностики облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок у хворих, який наведений на рис.3.12.

Алгоритм діагностики типу та ступеню ураження судин у хворих на ХКІНК представлено на рис.3.12.

Рис.3.12. Алгоритм діагностики у хворих на ХКІНК

Усі хворі при виписці отримували рекомендації у вигляді листівки, у якій було відмічено необхідність притримуватися дієти та контролювати рівень глікемії (для хворих з ЦД), розписані фізичні навантаження, які необхідно виконувати для закріплення ефекту лікування та стимуляції неоангіогенезу фізіологічним чином.

**3.2 Прогнозування ймовірності виконання ампутацій нижніх кінцівок при лікуванні хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок**

У розглянутій вибірці хворих з ХКІНК (101 хворий обох груп) хворих було розподілено за ступенем ішемії – хворих з ІV ступенем ішемії було 63 (62,3%) з ІІІ ступенем – 38 (37,7%) хворих.

У ряді випадків виникала необхідність проведення ампутацій на кінцівках, що робило доцільним виділення групи ризику для успішного лікування таких хворих. З рис. 3.13 видно, що незалежно від методу лікування ймовірність проведення низької ампутації для хворих з ІV ступенем ішемії знаходиться на рівні 50%, тоді як для ІІІ ступеню ішемії вона вкрай мала (5,26%). Тому надалі будемо розглядати випадки тільки з ІV ступенем ішемії.



Рис. 3.13.Розподіл кількості хворих без / з низькою ампутацією для ІІІ та ІV ступеней ішемії незалежно від методу лікування

ступінь

ступінь

Стан хворих з ХКІНК при надходженні до стаціонару оцінювалося за допомогою 18 показників: 7 інтервальних (вік, t ° стопи, t ° гомілки, TсРО2 стопи, вміст у крові лейкоцитів, фібриногену, креатиніну), 6 порядкових (ступінь ураження стопи, малогомілкової артерії (МГА), підколінної артерії (ПКА), тібіоперінеального стволу (ТПС) , передньої великогомілкової артерії (ПВГА) і задньої великогомілкової артерії (ЗВГА)) і 5 номінальних (тип ураження судин, наявність гіперемії шкіри кінцівок, біль в спокої, наявність трофічних порушень та ЦД).

На попередньому етапі аналізу оцінювалася значущість вхідних показників для прогнозування групи ризику виконання ампутації для хворих з ІV ступенем ішемії. Гістограми 4-х номінальних показників наведені на рис. 3.14.

Рис. 3.14 Гістограми розподілів номінальних показників для груп з / без низькою ампутації. а)- є ампутація, б) – немає ампутації. 1- немає ознаки, 2- є ознака, 3- сегментарне ураження, 4 – дифузне ураження





.

З рис.3.14 них видно, що жоден показник вірогідно (р>0,05) не відрізняється в групах без /з низькою ампутацією для хворих з ІV ступенем ішемії.

Такий висновок підтверджується біноміальним критерієм [36, 48]. Так наприклад, кількість хворих без низької ампутації і без гіперемії шкіри на нижніх кінцівках (n00 = 23) значуще (р <0,05) більше числа хворих з гіперемією (n01 = 10), оскільки спостережуване значення перевищує критичне (n00 = 23 > nкрит = 22). Для хворих з наявністю низької ампутації маємо n10 = 23 і n11 = 7, що також значимо різняться (nкрит = 20). Тобто кількість хворих з / без гіперемії шкіри значуще не відрізняються для випадків з / без ампутації і цей показник не може бути корисним при прогнозуванні груп ризику.

Аналогічний висновок випливає і для показників «біль спокою» і «ЦД». З тією лише різницею, що кількість хворих з цими ознаками значимо (р > 0,05) не відрізняються: «біль спокою» – n00 /n01=16/17 иn10 /n11=14/16; «ЦД» –n00 /n01=15/18 и n10 /n11 = 11/19.

Аналіз порядкових показників за допомогою біноміального критерію дозволяє виключити з розгляду показник «ураження ТПС», так як його розподіл в групах з / без ампутації значимо (p > 0,05) не відрізняється. Інші показники, які спочатку мали рівні ураження артерій у вигляді: немає ураження / сегментарне ураження / дифузне ураження, всюди має сенс перетворити в номінальні за правилом, оскільки вихідні рівні показників не дають значущих відмінностей в групах:

- «ураження МГА» – немає / сегментарне / дифузне / цілком → немає / (сегментарне+дифузне+цілком) = немає / є;

- «ураження ПКА» – немає / сегментарне / дифузне / цілком → немає / (сегментарне+дифузне+цілком) = немає / є;

- «ураження ЗВГА» – немає / сегментарне / дифузне / цілком → немає / (сегментарне + дифузне + цілком) = немає / є;

- «ураження ПВГА» – немає / (сегментарне / дифузне / цілком → немає / (сегментарне + дифузне + цілком) = немає / є;

- «ураження ступні» – немає / (сегментарне/диффузне) → немає / (сегментарне + дифузне) = немає / є.

Проілюструємо перетворення показників з порядкових в номінальні на прикладі «ураження ПВГА» (рис. 3.15).



Рис. 3.15. Гістограми розподілів показнику «ураження ПВГА» для груп з/без низькою ампутацією: а) немає ампутації; б) є ампутація; 1 – не уражена; 2 –сегментарне ураження ; 3 –дифузне ураження ; 4 – цілком уражена.

Кількість спостережень в групі з ампутацією по кожному рівню немає /сегментарне /дифузне /цілком, рівні 2 / 7/14/7 = 30, значуще не відрізняється. Тоді як перетворені рівні (немає + сегментарне) / (дифузне + цілком) = (2 + 7) / (14 + 7) = 9/21 відповідають значущій (p <0,05) відмінності (критичне ставлення для 30 спостережень становить 10/20). При цьому в групі без ампутацій значущі відмінності з новими рівнями не спостерігаються: (немає + сегментарне) / (дифузне + цілком) = (5 + 9) / (12 + 7) = 14/19. Тобто, показник «ураження ПВГА» можна використовувати для прогнозування групи ризику.

Таким чином, для прогнозування групи ризику можна використовувати 5 номінальних і 6 інтервальних показників. До числа багатовимірних статистичних методів класифікації, які можуть одночасно використовувати номінальні і інтервальні показники, можна віднести узагальнений дискримінантний аналіз, логіт-регресію, дерева класифікації, нейронні мережі та ін. У нашому випадку найбільша точність прогнозу для групи ризику була отримана при використанні дерев класифікації (або дерева рішень) [3].

До переваг методу дерев класифікації можна віднести високу точність класифікації, наочність графічного представлення результатів і простоту їх інтерпретації, відсутність вимог на використання в якості вхідних показників, виміряних в будь-якій шкалі і при будь-якому законі розподілення та інші.

Дерева класифікації побудовані у вигляді ієрархічної послідовної структури, яка складається з вузлів прийняття рішень, де в кожному вузлі в ході процесу розгалуження алгоритм знаходить такий критерій, який би розбивав безліч об'єктів, що розглядаються, на дві частини відповідно найкращим результатам класифікації. Ліва частина відповідає групі об'єктів, для яких критерій розгалуження виконується, в правій частині знаходяться об'єкти, що не відповідають обраному критерію. У даній роботі використовувався метод повного перебору дерев за алгоритмом СART, а зупинка розгалуження при обраній частці некласифікованих об'єктів менше 5% проводилася за допомогою прямої зупинки за методом FACT [3].

На рис. 3.16 показано дерево класифікації з 13 розгалуженнями та 14 термінальними вузлами. Число над вузлом розгалуження (прямокутником) показує кількість хворих, які в нього входять для аналізу; а гістограми всередині вузла розгалуження - якісні співвідношення між хворими без / з ампутацією, що приходять в вузол.

Як випливає з отриманої структури дерева класифікації, для хворих в групі ризику (тобто, велику ймовірність проведення низької ампутації) найбільш характерними є низька температура стопи (менше 30°С) і гомілки (менше 35,8°С) та ураження ЗВГА.

Апріорні ймовірності приналежності хворих до груп без / з ампутацією оцінювалися за навчальною вибіркою (63 хворих), а ціна помилки класифікації (в силу зразкової рівності групп) встановлювалася однаковою для груп. Отримана точність класифікації склала 100%. Реальна точність класифікації буде нижче, адже отримана точність заснована на навчальній вибірці. Якість класифікації оцінювалося за допомогою крос-перевірки (ціна глобальної крос-перевірки дорівнювала 0,111 при стандартному відхиленні ціни – 0,396). При цьому точність класифікації при крос-перевірці склала 91% для групи без ампутацій і 83% – з ампутацією, що є дуже хорошими показниками якості моделі.



Рис. 3.16 Дерево класифікації. Кількість розгалужень – 13, кількість термінальних вершин – 14

Метод дерев класифікації дозволив нам визначити найбільш інформативні показники для прогнозування хворих з групи ризику, на підставі отриманої моделі з великою точністю класифікувати будь-якого хворого щодо можливого проведення низької ампутації. Однак, він не дозволяє оцінити ймовірність такої операції при різних значеннях вхідних показників.

Таке завдання може бути вирішено на підставі результатів, отриманих за допомогою методу аналізу відповідностей. Оскільки аналіз відповідностей працює тільки з номінальними змінними, перетворимо наші 6 інтервальних показників в номінальні. Для цього за допомогою критерію χ2 [36] знайдемо порогові значення інтервальних показників, які поділяють хворих на групи, де кількість хворих без низької ампутації зі значенням показника, менше порогового, було вірогідно (p <0,05) відмінне від числа хворих з ампутацією і значеннями показника, вище порогового. У таблиці 3.10 наведено нові рівні використовуваних в аналізі відповідностей показників.

*Таблица 3.10*

**Рівні показників, які використовуються у дослідженні**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Старі рівні | Перехід на нові рівні | Нові рівні |
| Ураження МГА | немає/сегментарне/ диффузне/цілком | немає/(сегментарне+ дифузне+цілком) | немає/є |
| Ураження ПКА | немає/сегментарне/ диффузне/цілком | немає/(сегментарне+ дифузне+цілком) | немає/є |
| Ураження ЗВГА | немає/сегментарне/диффузне/цілком | немає+сегментарне/ дифузне+цілком | немає/є |
| Ураження ПВГА | немає/сегментарне/ диффузне/цілком | немає+сегментарне/ дифузне+цілком | немає/є |
| Ураження судин ступні | немає/сегментарне/ диффузне | немає/сегментарне+ дифузне | немає/є |
| Вік (років) | 42÷80 | порогу немає | - |
| t° ступні (°С) | 26,5÷36 | поріг – 30 | <=30 та >30 |
| t° гомілки (°С) | 34,1÷36 | поріг – 35,8 | <=35,8 та >35,8 |
| Лейкоцити (109/л) | 4,2÷16,3 | поріг – 6,5 | <=6,5 та >6,5 |
| Фібриноген (г/л) | 2,5÷7,2 | поріг – 5,0 | <=5 та >5 |
| Креатинін (моль\л) | 0,06÷0,18 | поріг – 0,13 | <=0,13 та >0,013 |

Аналіз відповідностей (інакше кореспондентський аналіз) призначений для аналізу двовхідних і багатовхідних таблиць спряженості [77]. Він дозволяє досліджувати структуру взаємозв'язків між розглянутими показниками. Аналіз відповідностей дозволяє уявити таблиці частот графічно в просторі більш низької розмірності зі збереженням рівня взаємозв'язку між показниками.

В якості вхідних даних використовувалася матриця Берта розмірністю 12х12, отримана при кросстабуляціі вхідних показників. Розмірність кінцевого уявлення вибиралася, виходячи з показника кумулятивної інерції, і дорівнювала п'яти вимірів при рівні кумулятивної інерції 95,7% (табл. 3.11).

*Таблиця 3.11*

**Власні значення та інерція для всіх вимірювань**



Кумулятивна інерція показує, який відсоток взаємозв'язків збережений при зменшенні розмірності.

Двовимірна проекція отриманого графічного представлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками наведена на рис. 3.17.



Рис. 3.17 Карта-проекція взаємозв'язків між вхідними показниками та наявністю ампутацій

З табл. 3.17 видно, що до точки, що відображає групу пацієнтів з ампутацією, ближче розташовані точки, відповідні хворим з температурою ступні менше 30°С, температурою гомілки менше 35,8°С, наявністю ураження ступні і креатиніном більш 0,13. Таким чином, симптоми більш тісно пов’язані з низькою ампутацією, що є зрозумілим, оскільки ці показники характеризують стан перфузії тканин та рівень розпаду тканин.

Для обчислення відстаней між точками, що представляють досліджувані показники, використовувалися їх координати в 5-вимірному просторі (таблиця 3.12).

*Таблица 3.12*

**Координати стовбців**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показниик | вимір.1 | вимір. 2 | вимір. 3 | вимір. 4 | вимір. 5 |
| Ураження ЗВГА: є | -0,656 | -1,090 | 0,239 | -0,622 | -0,278 |
| Ураження ЗВГА: немає | 0,305 | 0,507 | -0,111 | 0,289 | 0,129 |
| Ураження ступні: немає | -0,250 | 0,157 | 0,461 | -0,066 | 0,093 |
| Ураження ступні: є | 0,800 | -0,504 | -1,474 | 0,210 | -0,298 |
| t° cтупні: >30° | -0,882 | 0,129 | -0,004 | 0,331 | -0,529 |
| t° cтупні: ≤ 30° | 0,705 | -0,103 | 0,003 | -0,265 | 0,423 |
| t° гомілки: >35,8° | -0,850 | -0,506 | -0,130 | 0,528 | 0,574 |
| t° гомілки: ≤ 35,8° | 0,523 | 0,312 | 0,080 | -0,325 | -0,353 |
| креатинін: ≤ 0,13 | -0,869 | 0,431 | -0,553 | -0,880 | 0,256 |
| креатинін: > 0,13 | 0,404 | -0,200 | 0,257 | 0,409 | -0,119 |
| Немає ампутації | -0,825 | 0,227 | -0,161 | 0,097 | -0,023 |
| Є ампутація | 0,908 | -0,250 | 0,177 | -0,107 | 0,025 |

Відстані між точками, що ми шукали, обчислювалися в Евклідовій метриці і наведені в таблиці 3.13.

*Таблиця 3.13*

**Відстані між точками (Евклидова метрика)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Немає ампутації | Є ампутація |
| Ураження ЗВГА: є | 1,583 | 1,874 |
| Ураження ЗВГА: немає | 1,191 | 1,089 |
| Ураження ступні: немає | 0,873 | 1,262 |
| Ураження ступні: є | 2,233 | 1,734 |
| t° cтупні: >30° | 0,590 | 1,969 |
| t° cтупні: ≤ 30° | 1,676 | 0,526 |
| t° гомілки: >35,8° | 1,040 | 1,988 |
| t° гомілки: ≤ 35,8° | 1,473 | 0,814 |
| Креатинін: ≤ 0,13 | 1,108 | 2,192 |
| Креатинін: > 0,13 | 1,406 | 0,741 |

Отримані відстані між точками можна використовувати в якості запобіжного зв'язку між ними (показниками, які вони представляють). Тому, чим ближче розташовані точки, тим більше ймовірна спільна подія, яка визначається ними. А значить, ймовірності спільної події будуть обернено пропорційні відстаням між точками. Для коректного використання таких ймовірностей, вони повинні бути пронормовані з розрахунку, що сума ймовірностей всіх можливих подій дорівнює 1. А значення нормованих ймовірностей наведені в таблиці 3.14.

*Таблиця 3.14*

**Нормовані ймовірності спільних подій.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Значення показника | Немає ампутації | Є ампутація |
| Ураження ЗВГА: є | 0,0358 | 0,0373 |
| Ураження ЗВГА: немає | 0,0408 | 0,0683 |
| Ураження ступні: немає | 0,0820 | 0,0539 |
| Ураження ступні: є | 0,0267 | 0,2400 |
| t° cтупні: > 30° | 0,4193 | 0,0361 |
| t° cтупні: ≤ 30° | 0,0304 | 0,2646 |
| t° гомілки: > 35,8° | 0,0647 | 0,0372 |
| t° гомілки: ≤ 35,8° | 0,0352 | 0,0971 |
| Креатинін: ≤ 0,13 | 0,2286 | 0,0348 |
| Креатинін: > 0,13 | 0,0365 | 0,1307 |

Таким чином, можливість проведення (або непроведення) може бути оцінена по їх ймовірності. Наприклад, розглянемо хворих з такими значеннями показників, які наведені у таблиці 3.15:

*Таблиця 3.15*

**Приклади хворих**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | ЗВГА | Ураження ступні | t° cтупні | t° гомілки | Креатинін | Низька ампутація |
| 1 | немає | немає | > 30° | > 35,8° | ≤ 0,13 | немає |
| 2 | немає | немає | ≤ 30° | ≤ 35,8° | > 0,13 | є |

*Приклад 1.* Розрахуємо ймовірності Р для випадків без / з низькою ампутацією:

Р (немає) = 0,0408 (ЗВГА : немає) + 0,0820 (ураження ступні : немає) + 0,4193 + (t° cтупні: >30°) + 0,0352 (t° гомілки: <35,8°) + 0,2286 (креатинін: ≤ 0,13) = 0,81

Р (є) = 0,0683 (ЗВГА : немає) + 0,0539 (ураження ступні : немає) +0,0361 (t° cтупні: >30°) + 0,0971 (t° гомілки: <35,8°) +0,0348 (креатинін: ≤ 0,13) = 0,28

Видно, що ймовірність проведення ампутації істотно нижче (0,28 < 0,81).

*Приклад 2*:

Р (немає) = 0,0408 (ЗВГА : немає) + 0,0820 (ураження ступні : немає) + 0,0304 (t° cтупні: ≤ 30°) + 0,0352 (t° гомілки: <35,8°) +0,0365 (креатинін: > 0,13) = 0,22

Р (є) = 0,0683 (ЗВГА: немає) +0,0539 (ураження ступні : немає) +0,2646 (t° cтупні: ≤ 30°) + 0,0971 (t° гомілки: < 35,8°) +0,1307 (креатинін: > 0,13) = 0,615

Ймовірність проведення ампутації істотно вище (0,22<0,615).

Таким чином, алгоритм діагностики, що ми використовували, дає можливість повноцінно діагностувати тип та ступінь ураження судинного русла для правильного вибору методики лікування, а розроблені моделі прогнозування ймовірності ампутацій при лікуванні хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок показали високу точність класифікації (91% для групи без ампутацій і 83% - з ампутацією) і дозволили оцінити ймовірності проведення ампутацій.

Таким чином, ХКІНК є актуальною проблемою сучасної хірургії у зв’язку з несприятливим перебігом та прогресуванням захворювання, що пов’язано з ураженням дистального судинного русла. Для правильного вибору методу лікування, діагностичний алгоритм для хворих з ХКІНК має обов’язково включати методи візуалізації судинного русла, а також ступінь пошкодження тканин. Вірно обрана тактика лікування та вчасно виконані втручання допомагають врятувати кінцівку, або ж дісталізувати рівень ампутації, та повернути хворого до повноцінного життя.

Розроблена система прогнозу дозволяє виділити групу ризику хворих на виконання ампутації кінцівок, а найбільш прогностично значущими критеріями є низька температура стопи (<30 оС) та гомілки (<35,8 оС), ураження ЗВГА без збереження прохідності ПВГА, та відсутність виходу хоча б однієї з гомілкових артерій на артеріальну дугу стопи. Невірогідними факторами ризику виконання ампутації із використанням біномінального критерію їх оцінки є гіперемія шкіри нижніх кінцівок, біль спокою, ураження ТПС та наявність ЦД (р>0,05). Точність класифікації при крос-перевірці склала 91% для хворих без

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статті:

1. Гоні С.-К.Т. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок / І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, І.М. Лодяна // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2014. – №1 (49). – С.115-117. (дисертантом проведено обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)

**РОЗДІЛ 4**

**ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ ТА КРОВООБІГУ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**4.1 Характеристика показників вазомоторної, проліферативної, прозапальної і гемостатичної функціі ендотелію**

З метою вирішення поставлених у дослідженні задач, нами було вивчено динамику змін показників у хворих основної групи, які характеризують різні функції ендотелію, що отримували плазмотерапію багатою тромбоцитами плазмою на етапі лікування, а також через 6 та 12 міс. спостереження.

Показники середнього значення рівня ендотеліну-1, який характеризує вазомоторну функцію ендотелію, у основній групі розподілились наступним чином (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Динамика змін середніх значень рівня ЕТ-1 у основній групі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Час визначення  Підгрупи | Вихідні дані  (пг/мл) | За 6 місяців  (пг/мл) | За 12 місяців  (пг/мл) |
| Загальногруповий показник | 7,74±0,95 \* | 6,53 ±0,79\*# | 6,39±1,03\*# |
| Хворі з ІІІ ст. ішемії | 7,62± 0,94\* | 6,47 ±0,88\*# | 6,19±0,99\*# |
| Хворі з IV ст. ішемії | 7,81± 0,97\* | 6,59± 0,75\*# | 6,48±1,08\*# |
| Хворі з ЦД | 8,27± 0,81\* | 6,84± 0,69\*# | 6,69± 0,97\*# |
| Хворі без ЦД | 7,37± 0,88\* | 6,29 ± 0,8\*# | 6,12 ± 1,13\*# |
| Контроль, пг/мл | 3,96± 0,03 | | |

Примітка:\* - достовірна різниця з контролем

# - достовірна різниця з вихідними даними

Як видно з таблиці 4.1, вихідні рівні ЕТ-1 у хворих основної групи, відрізнялися від контрольного рівню та були вищими на 94,8% у хворих з III ступенем ішемії, на 100% у хворих з IV ступенем ішемії, на 112% у хворих з ЦД та на 89,7% у хворих без ЦД. Середні показники ЕТ-1 у плазмі хворих з ІІІ (95% ДІ від 0,671 до 1,878, р=0,000) та IV ступенем ішемії (95% ДІ від 0,562 до 1,629, р=0,000) через 6 міс. та через 12 міс. (відповідно 95% ДІ від 0,5693 до 2,167, р=0,000 та від 0,5458 до 2.114, р=0,002) у порівнянні із вихідними даними були вірогідними. У хворих з супутнім ЦД та без ЦД дані через 6 міс. (відповідно 95% ДІ від 0,5409 до 2.451, р=0,011 та − 0,006685 до 2,167, р=0,051) та 12 міс. (відповідно 95% ДІ від 0,3439 до 2,4816, р=0,018 та 0,07053 до 2.429, р=0,040) були також вірогідними по відношенню до вихідних даних. Також, на вихідному рівні при визначенні фактору, що впливає на рівень ЕТ-1 плазми крові, можна відмітити на 12% вищі рівні ЕТ-1 у крові хворих з ЦД, у порівнянні з хворими без ЦД. На рівень ЕТ-1 у плазмі крові не впливав ступінь ішемії кінцівок через 6 міс. (95% ДІ від − 0,7452 до 0,5012, р=0,697) та через 12 міс. (95% ДІ від − 1,079 до 0,4985, р=0,457) спостереження. Це вказує на суттєвий вплив ЦД на рівень цього показника, а отже, й на вазомоторну функцію ендотелію.

Дослідження динаміки зміни значення рівню ЕТ-1 у плазмі хворих на ХКІНК показали, що у хворих з III ступенем ішемії у строк 6 міс. на 14,4% , а у 12 міс. на 15,7% нижчим був рівень ЕТ-1 у порівнянні з вихідним рівнем. У хворих з IV ступенем ішемії через 6 та 12 міс. відмічалося зниження рівню ЕТ-1 на 15,3% та на 16,6% відповідно у порівнянні з вихідним рівнем. Тоді як, у хворих з ЦД ця різниця склала 18% та 19,2% відповідно на 6 та 12 міс., а у хворих без ЦД – 14,8% та 17,5% (р<0,05). Ці дані вказують на найбільш суттєве зниження рівню ЕТ-1 у плазмі крові хворих з ХКІНК у поєднанні з ЦД.

Динаміку зміни показника ЕТ-1 у крові пацієнтів основної групи представлено на рис. 4.1. У всіх підгрупах спостерігалось зниження середнього рівня ЕТ-1 протягом року спостереження, що свідчить про покращення вазомоторної функціїї ендотелію під впливом лікування, проте рівень показника, що вивчався, залишався підвищеним у порівнянні з контролем на 61,3% (р<0,001), що свідчить про прогресування основного захворювання.

Рис. 4.1 Динаміка показників ЕТ-1 у підгрупах основної групи

Показники середнього значення васкулоендотеліального фактору росту VEGF у основній групі наведені у таблиці 4.2. При визначенні достовірності різниці рівню VEGF у плазмі крові у підгрупах, виявилося, що в усіх підгрупах є достовірна різниця з показником контролю, незалежно від часу отримання плазми крові для дослідження (р<0,05).

Середні показники VEGF у плазмі хворих з ІІІ ступенем ішемії (95% ДІ від − 86.99 до 45.79, р=0,52) через 6 міс. та через 12 міс. (95% ДІ від − 41.01 до 87.01, р=0,536) були невірогідними, а у хворих з IV ступенем ішемії в ці строки дослідження – вірогідними (відповідно, 95% ДІ від − 109.6 до − 27.77, р=0,002 та від − 157 до − 84.64, р=0,000) у порівнянні із вихідними даними.

*Таблиця 4.2*

**Середні значення рівню VEGF у досліджуваних хворих**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Час визначення  Підгрупи | Вихідні дані  (пг/мл) | За 6 місяців  (пг/мл) | За 12 місяців  (пг/мл) |
| Загальногруповий показник | 290,2±64,55\* | 337,6±56,02\*# | 295,7±47,47\* |
| Хворі з ІІІ ст. ішемії | 350,7± 72,76\* | 371,3±59,43\* | 330,7±60,81\* |
| Хворі з IV ст. ішемії | 258,4 ±27,13\* | 327,1±45,35\*# | 279,2±18,92\*# |
| Хворі з ЦД | 266,8±31,95\* | 335,8±50,69\*# | 298,6±20,48\*# |
| Хворі без ЦД | 306,8 ±76,74\* | 345,3± 61,52\* | 301,2±51,32\* |
| Контроль, пг/мл | 59±12,58 | | |

Примітка:\* - достовірна різниця з контролем

# - достовірна різниця з вихідними даними

Через 6 міс у хворих з супутнім ЦД (95% ДІ від −104,9 до −33,13, р=0,000) середній рівень VEGF у порівнянні із вихідними даними був вірогідно на 25,8%, а у хворих без ЦД (95% ДІ від −88,72 до 11,72, р=0,128) – невірогідно на 12,5% вищим. Через 12 міс. відповідно, у хворих з ЦД середній рівень VEGF у порівнянні із вихідними даними був вірогідно на 11,9% вищим (95% ДІ від −54,52 до −9,08, р=0,008), а хворих без ЦД – невірогідно на 1,8% нижчим по відношенню до вихідних даних (95% ДІ від − 41,53 до − 52,73, р=0,810). На рівень VEGF у плазмі крові впливав ступінь ішемії кінцівок: рівень VEGF був на 13,5% вищим у хворих з ІІІ ступенем ішемії через 6 міс. (95% ДІ від 4,137 до 84,26, р=0,032) та на 18,4% через 12 міс. (95% ДІ від 20,54 до 82,46, р=0,002) спостереження у порівнянні з цим показником у хворих з IV ступенем ішемії. Слід відмітити, що при порівнянні показників VEGF у плазмі хворих вихідні рівні були вищими за контрольні показники на 494,4% у хворих з ІІІ ступенем ішемії, на 337,9% у хворих з IV ступенем ішемії, на 352,2% у хворих з ЦД, та на 420% у хворих без ЦД (р<0,001). Аналізуючи вихідні данні рівню VEGF, необхідно зазначити, що у пацієнтів з ІІІ ступенем ішемії відзначався найвищий рівень цього показнику та на 156% був вищим, ніж у хворих з IV ступенем (р<0,001); також максимальний рівень VEGF спостерігається при III ступені ї ішемії через 6 міс. від початку лікування, що свідчить про більшу проліферативну активність ендотелію у цих хворих. Також була різниця й в залежності від наявності супутнього ЦД: на 67,8% був вищим показник у хворих без ЦД при вихідному дослідженні (р<0,05).

Динаміку зміни показника VEGF у крові пацієнтів основної групи представлено на рис. 4.2.

Рис. 4.2 Динаміка показників VEGF у підгрупах основної групи



Як свідчать наведені дані, у всіх хворих відмічається підвищення середнього рівня VEGF протягом перших 6 міс., що свідчить про активізацію процесів ангіогенезу у цих хворих на тлі лікування при порушенні у них проліферативної функції едотелію. Подальше зниження рівню показника VEGF протягом наступних 6 міс. ( від 6 до 12 місяців спостереження) говорить про зниження інтенсивності ангіогенезу, хоча показники все ще залишаються достовірно підвищеними у порівнянні з контролем (р<0,05). Високий рівень VEGF у хворих даної групи свідчить про прогресування хвороби незалежно від групи хворих.

Показники середнього значення СРБ у основній групі розподілились наступним чином (табл. 4.3).

*Таблиця 4.3*

**Динаміка показників рівню СРБ у підгрупах**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Час визначення  Підгрупи | Вихідні дані  (мг/л) | За 6 місяців  (мг/л) | За 12 місяців  (мг/л) |
| Загальногруповий показник | 8,4 ±1,89\* | 5,7± 2,17\* | 5,9± 2,47\* |
| Хворі з ІІІ ст. ішемії | 8,7 ±2,21\* | 6,1 ± 2,42\*# | 5,9± 2,28\*# |
| Хворі з IV ст. ішемії | 8,3 ±1,79\* | 5,5± 2,09\*# | 5,8± 2,55\*# |
| Хворі з ЦД | 8,2 ±1,58\* | 6,1± 2,45\*# | 4,8 ± 1,68\*# |
| Хворі без ЦД | 8,6± 2,11\* | 6,1± 2,21\*# | 6,6 ± 2,73\*# |
| Контроль, мг/л | 3,8 ±0,95 | | |

Примітка:\* − достовірна різниця з контролем

# − достовірна різниця з вихідними даними

При визначенні критерію Ст’юдента - вірогідності різниці - у підгрупах виявилося, що в усіх підгрупах спостерігається вірогідна різниця з показником контролю, незалежно від часу отримання плазми крові (р=0.000).

При порівнянні показників СРБ у підгрупах у строк через 6 місяців з вихідними даними було виявлено вірогідну різницю у підгрупах з ІІІ та ІV ступенями ішемії, відповідно, на 42,6% (95% ДІ від 1,358 до 3,842, р=0,000) та 50,9% (95% ДІ від 1,757до 3,843, р=0,000), а також у підгупах з ЦД та без ЦД, відповідно, на 34,4 % (95% ДІ від 0,9954 3,205, р=0,000) та 40,9% (95% ДІ від 0,9423 до 3,258, р=0,000). У строк через 12 місяців у порівнянні з вихідними рівнями у всіх підгрупах також визначалася вірогідна різниця – у хворих з ІІІ ступенем ішемії на 47,5% (95% ДІ від 1,597 до 4,003, р=0,000), з ІV ступенем ішемії на 43,1% (95% ДІ від 1,32 до 3,68, р=0,000), а у підгупах з ЦД та без ЦД, відповідно, на 70,8% (95% ДІ від 2,526 до 4,274, р=0,000) та 30,3% (95% ДІ від 0,2927 до 2,907, р=0,017). Вірогідною була різниця середніх показників СРБ у підгрупі хворих з ЦД: у строк 6 місяців рівень СРБ був на 27,08% вищим за рівень у 12 місяців (95% ДІ від 0,1745 до 2,426, р=0,024).

При порівнянні підгруп між собою, виявилася вірогідною різниця середнього рівню СРБ у хворих з ЦД та без ЦД у строк через 12 місяців після лікування: у хворих без ЦД цей показник був на 37,5 % вищим, ніж у хворих з ЦД (95% ДІ від −3,015 до −0,5855, р=0,004).

Динаміку зміни показника СРБ у крові пацієнтів основної групи представлено на рис. 4.3.

Рис. 4.3 Динаміка показників СРБ у підгрупах основної групи

З рисунку видно, що у всіх підгрупах відмічається зниження рівню показника СРБ протягом року спостереження в середньому на 47,4% у строк 6 місяців у порівнянні з вихідними даними (95% ДІ від 1,61 до 3,79, р=0,000) та на 42,4% у строк 12 місяців у порівнянні з вихідними даними (95% ДІ від 1,322 до 3,678, р=0,000), що свідчить про зниження рівню інтенсивності запальних процесів під впливом лікування, але не їх невілювання, що також є ознакою прогресування первинного захворювання.

Ще одним показником, за допомогою якого ми визначали динаміку лікування хворих на ХКІНК, був рівень фібриногену крові, який є непрямим показником дисфункції ендотелію та порушення гомеостазу. Показники середнього значення концентрації фібриногену у основній групі розподілились наступним чином (табл. 4.4)

*Таблиця 4.4*

**Динаміка показників рівню концентрації фібриногену у підгрупах**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Час визначення | Вихідні дані  (г/л) | За 6 місяців  (г/л) | За 12 місяців  (г/л) |
| Підгрупи |
| Загальногруповий показник | 4,9± 1,34\* | 4,2± 1,03\* | 4,5± 1,24\* |
| Хворі з ІІІ ст. ішемії | 5,4± 1,59\* | 4,4± 0,56\* | 4,5± 1,29\* |
| Хворі з IV ст. ішемії | 4,6± 1,15\* | 4,0± 0,77\* | 4,4± 1,24\* |
| Хворі з ЦД | 4,6± 0,93\* | 4 ± 0,89\* | 4,0± 0,76\* |
| Хворі без ЦД | 5,0± 1,58\* | 4,3± 1,13\* | 4,8± 1,43\* |
| Контроль, г/л | 2,8± 0,38 | | |

Примітка:\* − достовірна різниця з контролем

# − достовірна різниця з вихідними даними

При визначенні достовірності різниці показників фібриногену у підгрупах, виявилося, що в усіх підгрупах є достовірна різниця з показником контролю, незалежно від часу отримання плазми крові (р<0.05).

При підрахуванні критерію Ст’юдента при порівнянні підгруп між собою та в динаміці виявилося, що єдиною вірогідною різницею є різниця між показниками підгруп з ІІІ та IV ступенями ішемії на етапі перевірки у 6 міс: середній рівень фібриногену у хворих з ІІІ ступенем ішемії був на 10% вищим, ніж у хворих з IV ступенем ішемії (95% ДІ від 0,03926 до 0,7607, р=0,030).

Динаміку зміни показника фібриногену у крові пацієнтів основної групи представлено на графіку (рис. 4.4).

Рис. 4.4 Динаміка показників фібриногену у підгрупах основної групи

У всіх підгрупах ми бачимо тенденцію до зниження середнього рівня показника фібриногену на 16,6% протягом 6 місяців зі стабілізацією або незначним збільшенням фібриногену в наступні 6 місяців.

Таким чином, незалежно від ступеню ішемії та від часу визначення показників дисфункції ендотелію, у хворих на ХКІНК визначалися вірогідні зміни рівнів ЕТ-1, VEGF та СРБ, що говорить про суттєві порушення функцій ендотелію у даній групі хвори.

**4.2 Динаміка зміни температурного режиму кінцівок у досліджуваних хворих та їх порівняння**

Хворим основної групи для контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання проводили вимірювання температури обох кінцівок. Середні значення вимірювання температурного режиму кінцівок хворих основної групи представлені у таблиці 4.5.

*Таблиця 4.5*

**Дані середнього температурного режиму гомілок хворих на ХКІНК основної групи**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Місце вимірювання | Час вимірювання температури | До лікування (вихідні дані)  (градуси) | Після лікування  (градуси) | 6  місяців (градуси) | 12 місяців  (градуси) |
| Режим вимірювання |
| Гомілка контрольна | Температура поверхні | 31,5 ±1,3 | 32,79 ±1,2\* | 32,6 ±0,9\* | 32,5 ±0,7\* |
| Температура тіла | 34,4 ±0,9 | 35,79 ±0,8\* | 35,3 ±0,7\* | 35,0 ±0,4\* |
| Гомілка хвора | Температура поверхні | 31,9 ±1,7\* | 33,88 ±1,9\*# | 32,9 ±0,6\* | 33,2 ±0,7\*# |
| Температура тіла | 33,3 ±1,5\*# | 35,6 ±1,4\* | 35,4 ±1,1\* | 35,7 ±0,8\*# |
| Ступня контрольна | Температура поверхні | 29,4±1,2 | 30,8 ±1,5\* | 29,9 ±2,3 | 30,4 ±1,8\* |
| Температура тіла | 33,7 ±1,6 | 34,7 ±1,9\* | 34,1 ±1,0 | 34,4 ±1,3 |
| Ступня хвора | Температура поверхні | 28,2 ±1,6# | 31,4 ±1,9\* | 30,6 ±1,7\* | 30,8 ±1,8\* |
| Температура тіла | 32,4 ±1,8# | 34,82 ±2,9\* | 34,2 ±1,2\* | 34,4 ±1,4\* |

Примітка:\* - достовірна різниця з вихідними даними

# - достовірна різниця з контрольною кінцівкою

Для обчислення результатів було прийняте рішення підрахувати середнє значення температури гомілки та стопи для кожного режиму для обох кінцівок. Вирішено, проводити порівняння між обома нижніми кінцівками хворих у кожний строк окремо. При дослідженні вірогідності різниць температури кінцівок протягом спостереження було показано, що температура контрольної гомілки у режимі температури поверхні у строк 12 міс. вірогідно вище температури до лікування на 3,17% (95% ДІ від −1,549 до −0,4508, р=0,000), у строк 6 міс. на 3,49% (95% ДІ від −1,988 до −0,8118, р=0,000), а після лікування на 4,09% (95% ДІ від −1,948 до −0,6319, р=0,000). Температура контрольної гомілки у режимі температури тіла у строк після лікування вірогідно вище температури до лікування на 4,04% (95% ДІ від −1,838 до −0,9421, р=0,000), у строк 6 міс. на 2,6% (95% ДІ від −1,324 до −0,4759, р=0,000), а у строк 12 міс. на 1,7% (95% ДІ від 0,2336 до −0,9664, р=0,002).

Тим часом, температура хворої гомілки у режимі температури поверхні у строк після лікування вірогідно вище температури до лікування на 6,2% (95% ДІ від −2,928 до −1,032, р=0,000), у строк 6 міс. на 3,13% (95% ДІ від −1,671 до −0,3294, р=0,004), а у строк 12 міс. на 4,0% (95% ДІ від −1,984 до −0,6161, р=0,005). Температурний режим хворої гомілки у режимі температури тіла у строк після лікування виявився вірогідно вище температури до лікування на 6,9% (95% ДІ від −3,063 до −1,537, р=0,000), у строк 6 міс. на 6,3% (95% ДІ від −2,792 до −1,408, р=0,000), а у строк 12 міс. на 7,2% (95% ДІ від −3,032 до −1,768, р=0,000).

При визначенні вірогідності різниць температури ступнів було показано, що температура контрольної ступні у режимі температури поверхні після лікування вірогідно вище температури до лікування на 4,7% (95% ДІ від −2,115 до −0,6854, р=0,000), а через 12 міс. на 3,4% (95% ДІ від −1,805 до −0,1953, р=0,016), а температура контрольної ступні у режимі температури тіла вірогідно вище температури до лікування лише у строк після лікування на 2,9% (95% ДІ від −1,924 до −0,07599, р=0,034). Температура хворої ступні у режимі температури поверхні виявилася у строк після лікування вірогідно вище температури до лікування на 11,3% (95% ДІ від −4,124 до −2,276, р=0,000), у строк 6 міс. на 8,5% (95% ДІ від −3,268 до −1,532, р=0,000), а у строк 12 міс. на 9,2% (95% ДІ від −3,496 до −1,704, р=0,000). Також, визначено, що температура хворої ступні у режимі температури тіла у строк після лікування вірогідно вище температури до лікування на 7,4% (95% ДІ від −3,69 до −1,15, р=0,000), у строк 6 міс. на 5,55% (95% ДІ від −2,605 до −0,9953, р=0,000), а у строк 12 міс. на 6,2% (95% ДІ від −2,848 до −1,152, р=0,000).

Важливим було порівняння різниці температурного режиму саме між контрольною та хворою кінцівками. Ці порівняння показали вірогідну різницю температури гомілок у режимі вимірювання температури поверхні: після лікування хвора кінцівка була, в середньому, на 1,09оС (3,3%) тепліша контрольної (95% ДІ від ─1,926 до─0,254, р=0,012), а у строк через 12 міс. – на 0,7 оС (2,1%) (95% ДІ від ─1,068 до ─0,3317, р=0,000), а в режимі вимірювання температури тіла – на початку лікування (вихідний рівень) хвора гомілка була, в середньому, на 1,1оС (2,9%) холоднішою контрольної (95% ДІ від 0,4493 до 1,751, р=0,001), а через 12 міс. – на 0,7 оС (2%) (95% ДІ від -1,033 до-0,3673, р=0,000). Температура хворої ступні у режимі температури поверхні на вихідному рівні була, в середньому, на 1,2оС (4,2%) холоднішою контрольної (95% ДІ від 0,456 до 1,944, р=0,002), а в режимі температури тіла – на 1,3 (4%) холоднішою контрольної (95% ДІ від 0,4041 до 2,196, р=0,005). Подальші порівняння показали невірогідну різницю між хворою та контрольною кінцівками, що говорить про зрівняння температур обох кінцівок.

Динаміка зміни середніх значень температурного режиму гомілок та супнів пацієнтів основної групи представлена на графіку(рис. 4.5).

Рис. 4.5 Динаміка зміни температурного режиму нижніх кінцівок хворих

Ми бачимо тенденцію до підвищення температури кінцівки у відповідь на лікування, подальше зниження температури у строк 6 місяців та деяке підвищення протягом наступних 6 місяців

Отже, досліджена динаміка зміни рівню температурного режиму хворої та контрольної кінцівок показала, що безпосередній ефект від лікування хворих на ХКІНК після виписки зі стаціонару має тенденцію до зниження протягом перших 6 місяців в середньому у всій вибірці хворих. Це говорить про зменшення ефекту від лікування. Надалі є тенденція до покращення стану кровообігу у хворій кінцівці, що ми пов’язуємо з розвитком колатералей у тих хворих, яким не було проведено високі ампутації.

**4.3 Динаміка зміни транскутанного напруження кисню кінцівок досліджуваних хворих та їх порівняння**

Хворим основної групи для контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання проводили визначення транскутанного напруження кисню у тканинах тильної поверхні ступні за допомогою одноканального порціометру «RADIOMETR TCM 4» (Данія). Для обчислення результатів було прийнято рішення підрахувати середнє значення транскутанного напруження кисню на ступні для кожної підгрупи хворих в залежності від проведеного лікування. Середні значення визначення напруження кисню тканин кінцівок хворих основної групи наведені у таблиці 4.7. Контрольні значення показнику були визначені у 5 умовно здорових людей старших 60 років. Як видно з таблиці 4.7, у всіх хворих було значно знижене напруження кисню на вихідному рівні, що вказує на субкомпенсований кровообіг у всіх обстежених хворих. При дослідженні вірогідності різниць показників напруження кисню кінцівок протягом спостереження було визначено, що у хворих, що лікувалися за допомогою ЧБА, після лікування напруження кисню було на 152% вірогідно вище вихідного рівня (95% ДІ від −48,32 до −27,18, р=0,000), у строк 6 міс. – на 129,3% (95% ДІ від −42,13 до −21,87, р=0,000), а у 12 міс. – на 130,3% (95% ДІ від −44, 98 до −19,52, р=0,000).

*Таблиця 4.7*

**Середні результати визначення транскутанної оксіметрії ступні хворих основної групи**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа хворих | До лікування (мм рт.ст.) | Після лікування (мм рт.ст.) | 6 місяців (мм рт.ст.) | 12 місяців (мм рт.ст.) |
|
| Хворі з ЧБА | 24,75 ±3,5\* | 62,5±7,9# | 56,75±7,5\*# | 57±9,8\*# |
| Хворі з СГШ | 24±2,8\* | 42,5±0,7\*# | 38±2,8\*# | 41±2,8\*# |
| Хворі з симпатектомією | 26±2,8\* | 48±5,6\*# | 38,5±0,7\*# | 37±2,8\*# |
| Хворі з консервативною терапією | 27 ±4,3\* | 41±2,6\*# | 40,33±3,8\*# | 37±4,3\*# |
| Загальногруповий показник | 25,45 ±3,2\* | 50,36± 11,06\*# | 45,55±10\*# | 45±11,3\*# |
| Контроль (мм рт.ст.) | 72,5±7,5 | | | |

Примітка:\* - достовірна різниця з контролем

# - достовірна різниця з вихідними даними

Вірогідно відрізнялись показники напруження кисню кінцівок протягом спостереження у хворих, яким було виконано СГШ: після лікування напруження кисню було на 77,1% вірогідно вище вихідного рівню (95% ДІ від −27,28 до −9,719, р=0,012), у строк 6 міс. – на 58,3% (95% ДІ від −26,05 до −1,953, р=0,038), а у строк 12 міс. – на 70,8% (95% ДІ від −29,13 до −4,867, р=0,026). У хворих, яким було виконана поперекову симпатектомію, вірогідно відрізнялися рівні напруження кисню від вихідного рівню та були на 84,6% вищими після лікування (95% ДІ від −-35,61 до −8,394, р=0,020), на 48% у строк 6 міс. (95% ДІ від −18,95 до −6,053, р=0,014), та на 42,3% у строк 12 міс. (95% ДІ від −21,52 до −0,4816, р=0,046).

При дослідженні вірогідності різниць показників напруження кисню у тканинах ступні протягом спостереження було взначено, що у хворих, що лікувалися консервативно напруження кисню було на 51,8% вірогідно вище вихідного рівню (95% ДІ від −22,05 до −5,945, р=0,008), у строк 6 міс. на 49,3% (95% ДІ від −22,51 до −4,153, р=0,016), а у 12 міс. на 37% (95% ДІ від −19,86 до −0,1387, р=0,048). Слід відзначити, що у хворих, що були проліковані за допомогою ЧБА, після лікування рівень напруження кисню у тканинах стопи невірогідно відрізнявся від контролю (95% ДІ від −21,23 до 1,234, р=0,074)

Динаміка зміни середніх значень транскутанного напруження кисню тканин ступнів хворих основної групи представлено на графіку (рис. 4.7).

Рис. 4.7 Динаміка зміни транскутанного напруження кисню нижніх кінцівок хворих

Показане підвищення досліджуваного показника у відповідь на лікування та, незалежно від проведеного лікування, рівень показника відповідав компенсованому кровообігу (вище 40 мм.рт.ст.) – від 41 мм.рт.ст. (хворі, що лікувалися консервативно) до 62,5 мм.рт.ст. (хворі з ЧБА). Загальногруповий показник після лікування склав 50,36 мм рт.ст., що на 97,8% вище вихідного показнику (95% ДІ від −32,15 до −17,67, р=0,000). Надалі відзначається зниження показнику у строк ДО 6 місяців, та становить, у середньому, 45,55 мм рт.ст., що на 78,9% вище вихідного рівнЯ (95% ДІ від −26,72 до −13,48, р=0,000), що відповідає компенсованому кровообігу, проте хворі, яким було виконано СГШ та симпатектомію, мали, у середньому, відповідно, 38 мм рт.ст. та 38,5 мм рт.ст., що відповідає субкомпенсованому кровообігу.

У строк 12 міс. загальногруповий показник транскутанного напруження кисню склав 45 мм рт.ст., що на 76,8% вище вихідного рівню (95% ДІ від −26,92 до −12,18, р=0,000), проте у хворих, що лікувалися консервативно, та яким була виконана симпатектомія мали середній рівень напруження кисню у тканинах ступні 37 мм рт.ст, що також є показником субкомпенсації кровообігу.

Водночас, у хворих з ЧБА рівень транскутанного напруження кисню у строки спостереження мав найвищий рівень та був на 52,4% вище цього показника у хворих з консервативною терапією після лікування (95% ДІ від 9,06 до 33,94, р=0,007), на 40,7% вище у строк 6 місяців (95% ДІ від 4,077 до 28,76, р=0,019), на 54% у строк 12 місяців (95% ДІ від 4,169 до 35,83, р=0,023). Таку динаміку в хворих можна пояснити поступовим зниженням ефекту від проведеного лікування протягом року спостереження та поступовим розвитком колатерального кровообігу.

Нами проведене вивчення загальногрупової лінійної регресії та кореляції між показниками транскутанної оксиметрії ступні хворих на ХКІНК та рівнями ЕТ-1, VEGF, СРБ та фібриногену крові у різні строки спостереження (табл. 4.8).

Як свідчать дані, що наведені в таблиці 4.8, у хворих на ХКІНК спостерігається зворотна лінійна залежність між рівнем ЕТ-1 та TсРО2 у всі строки дослідження і пряма – між рівнем VEGF до початку лікування та через 12 міс. після нього. Це, на наш погляд, свідчить про те, що у цієї категорії хворих оцінка вазомоторної (за рівнем ЕТ-1) та проліферативної (за рівнем VEGF) функції ендотелію має як діагностичне, так і прогностичне значення: чим вище рівень ЕТ-1, тим більше виражений периферійний спазм судин та нижче оксигенація тканин; чим вище рівень VEGF, тим активніше йдуть процеси проліферації ендотелію і васкулогенезу та вище оксигенація тканин при використанні у хворих на ХКІНК стимуляції неоангіогенезу у комплексному лікуванні.

*Таблиця 4.8*

**Загальногрупова лінійна регресія та кореляція між показниками транскутанної оксиметрії ступні хворих на ХКІНК та рівнями ЕТ-1, VEGF, СРБ та фібриногену крові**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | TсРО2 | | |
| Вихідні дані | Через 6 міс. | Через 12 міс. |
| ЕТ-1 | **r= −0,69, p=0,037** | **r= −0,71, p=0,03** | **r= −0,75, p=0,01** |
| VEGF | **r= 0,78, p=0,01** | r= 0,11, p=0,7 | **r= 0,80, p=0,008** |
| СРБ | r= 0,40, p=0,27 | r= 0,20, p=0,59 | r= −0,18, p=0,62 |
| Фібриноген | r= 0,11, p=0,77 | r= −0,15, p=0,69 | r= −0,12, p=0,75 |

Таким чином, у всіх досліджуваних хворих, незалежно від методу лікування, спостерігалось зниження середнього рівня ЕТ-1 протягом року спостереження, що свідчить про покращення вазомоторної функціїї ендотелію під впливом лікування, проте рівень показника, що вивчався, залишався вірогідно підвищеним у порівнянні з контролем на 61,3%, що свідчить про прогресування основного захворювання. Показник проліферативної функції ендотелію – VEGF - на вихідному рівні у хворих з ІІІ ступенем ішемії на 156 % (р<0,001) був вірогідно вищим, ніж у хворих з IV ступенем, що свідчить про більшу проліферативну активність ендотелію у цих хворих. Також спостерігалася різниця й в залежності від наявності супутнього ЦД: на 67,8 % вірогідно був вищим показник у хворих без ЦД при вихідному дослідженні (р<0,05). Високий рівень VEGF у хворих даної групи свідчить про активність проліферативних процесів та неоангіогенезу.

У всіх підгрупах досліджуваних хворих відмічається зниження рівня показника СРБ протягом року спостереження, що свідчить про зниження рівня інтенсивності запальних процесів під впливом лікування, але не їх невілювання, що також є ознакою прогресування первинного захворювання.

Динаміка температурного режиму кінцівок хворих основної группи показала, що температура хворої ступні на вихідному рівні була в середньому на 1,2 оС (4,2%) холоднішою контрольної (р=0,002), проте у пізніші строки різниця температур між обома кінцівками була невірогідна, що свідчить про зрівняння температури обох кінцівок.

При визначенні черезшкірного напруження кисню на хворій ступні досліджуваних хворих, показане підвищення досліджуваного показника у відповідь на лікування та незалежно від проведеного лікування рівень показника відповідав компенсованому кровообігу (вище 40 мм.рт.ст.), проте хворі, що лікувалися консервативно та яким було виконано симпатектомію мали показники, що відповідають субкомпенсації кровообігу. У хворих з ЧБА рівень транскутанного напруження кисню у строки спостереження був найвищим.

У хворих на ХКІНК спостерігається зворотна лінійна залежність між рівнем ЕТ-1 та TсРО2 у всі строки дослідження і пряма – між рівнем VEGF до початку лікування та через 12 міс. Це, на наш погляд, свідчить про те, що у цієї категорії хворих оцінка вазомоторної (за рівнем ЕТ-1) та проліферативної (за рівнем VEGF) функціі ендотелію має як діагностичне, так і прогностичне значення: чим вище рівень ЕТ-1, тим більше виражений периферійний спазм судин та нижче оксигенація тканин; чим вище рівень VEGF, тим активніше йдуть процеси проліферації ендотелію і васкулогенезу, та вище оксигенація тканин при використанні у хворих на ХКІНК стимуляції неоангіогенезу у комплексному лікуванні.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей [15,18, 23]:

**РОЗДІЛ 5**

**ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**5.1 Особливості вибору способу хірургічного втручання у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок**

Після проведеного обстеження хворих була виконана стратифікація хворих в залежності від планованої тактики лікування. За рекомендаціями TASC ІІ (2007), переважним методом лікування для типів А та В ураження артерій досліджуваного сегменту єдиний стеноз ≤ 10 см, єдина оклюзія ≤ 10 см, множинні ураження (стенози або оклюзії), кожне ≤ 5 см, одиничні стенози або оклюзії ≤15 см, що не залучають підколінну артерію нижче колінного суглобу, одиничні або множинні ураження при відсутності прохідних гомілкових артерій для поліпшення притоку до дистального шунту, важко кальциновані оклюзії ≤ 5 см, одиничні стенози підколінної артерії) є ендоваскулярне втручання, а для С та D (множинні стенози або оклюзії в цілому > 15 см без або з кальцификацією, рестеноз або реокклюзія після двох ендоваскулярних втручань, хронічні тотальні оклюзії ЗСА або ПСА > 20 см, з залученням підколінної артерії, хронічні тотальні оклюзії підколінної артерії і її тріфуркаціі) – відкрите хірургічне втручання.

За рекомендаціями TASC II (2007) основними завданнями при лікуванні пацієнтів з КІНК є зменшення ішемічного болю, загоєння виразок, попередження втрати кінцівки, поліпшення якості життя і збільшення її тривалості. Тим же документом було виділено основні напрямки консервативного лікування хворих з захворюванням периферійних артерій та КІНК та рекомендації щодо їх використання.

У нашому дослідженні приймали участь хворі з ураженням артерій від підколінної артеріі та дистальніше (типи В, С та D). Цей рівень ураження й визначає важкість стану цієї групи хворих. При відсутності адекватних шляхів відтоку та умов для виконання прямої реваскуляризації (множинні ураження артерій гомілки, ураження артерій ступні) хворим виконували непрямі реваскуляризуючі втручання та/або консервативну терапію.

Усім хворим було проведене оперативне втручання або консервативне лікування за показаннями. 55 хворим, що склали основну групу, додатково виконана стимуляція неоангіогенезу (плазмотерапії) за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми (БаТП). Методика плазмотерапії полягала у одноразовій ін’єкції у 5 точок у латеральну та медіальну голівки литкового м’язу БаТП, отриманої за допомогою м’якого центрифугування цільної крові безпосередньо перед введенням. Структура оперативних втручань, виконаних у хворих досліджуваної групи в залежності від ступеню ішемії представлена у таблиці 5.1.

*Таблиця 5.1*

**Структура оперативних втручань, виконаних у досліджуваних хворих в залежності від ступеню ішемії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Втручання | Кількість оперативних втручань | | | |
| ІІІ ступінь ішемії | | IV ступінь ішемії | |
| абс. | % | абс. | % |
| ЧБА | 3 | 2,8 | 23 | 21,9 |
| ЧБА +стентування | 0 | - | 6 | 5,65 |
| ЧБА +СГШ | 1 | 0,95 | 2 | 1,9 |
| СГШ | 2 | 1,9 | 5 | 4,7 |
| Тромбектомія | 1 | 0,95 | 1 | 0,95 |
| Поперекова симпатектомія:  -хімічна  -відкрита | 2  2 | 1,9  1,9 | 3  4 | 2,8  3,8 |
| Відкрита ангіопластика | 0 | 0 | 1 | 0,95 |
| Ампутація на рівні гомілки, стегна | 2 | 1,9 | 4 | 3,8 |
| Некректомія, ампутація пальців | 0 | - | 47 | 44,7 |
| Консервативна терапія | 23 | 21,85 | 26 | 24,7 |

χ2=36,819, р=0,000

Велике значення для лікування даної категорії хворих має використання мініінвазивних методик прямої або непрямої реваскуляризації. Саме цей підхід дає можливість хворим раніше переходити до активного життя, виписки, фізичного навантаження. Отже, мініінвазивним втручанням надавався пріоритет. Структура мініінвазивних втручань, які виконані у 37 з 105 хворих, представлена у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Структура прямих та непрямих реваскуляризацій, виконаних у досліджуваних хворих з використанням мініінвазивних методик

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Втручання | Абсолютна кількість | % |
| ЧБА | 26 | 24,76 |
| ЧБА +стентування | 6 | 5,65 |
| Поперекова хімічна симпатектомія | 5 | 4,7 |
| Разом | 37 | 35,2 |

Високий темп розвитку ендоваскулярної хірургії та інтервенційної радіології призвів до того, що черезшкірна балонна ангіопластика артерій гомілки останні роки усе частіше застосовується в якості методу прямої реваскуляризації у хворих з ХКІНК, у тому числі й у хворих на ЦД. 36 хворим, що приймали участь у дослідженні у 33,3 % випадків було виконано реваскуляризацію за допомогою ендоваскулярних втручань (ЧБА, ЧБА та СГШ, ЧБА зі стентуванням). З них 31 хворий (86%) мав IV ступінь ішемії, та 24 хворих (66,6%) мали супутній ЦД. 10 хворим (27,7%) було виконано низьку ампутацію безпосередньо після лікування, та 1 хворому (2,7%) – через 1 рік, та 1 хворому (2,7%) було виконано високу ампутацію протягом року спостереження. 23 (21,9%) хворим, яким було виконано ЧБА, була виконана стимуляція неоангіогенезу за допомогою БаТП.

*Ефективність способу ілюструє такий приклад.*

Хворий Р., 52 років, був прийнятий до хірургічного стаціонару зі скаргами на появу некрозу дистальних фаланг 2 та 3 пальців правої нижньої кінцівки, похолодання правої стопи, терпкість пальців правої стопи. Хворіє більше одного місяця. Страждає ЦД середньої тяжкості протягом кількох років. При обстеженні: дистальний рівень пульсації праворуч – на підколінній артерії, температура гомілки – 34,8°C, температура на 1 пальці ступні – 31°C, КПІ= 0,6, напруження кисню у тканинах ступні – 26 мм рт.ст., ДБХ – 120 м, рівень болю – 4 бали, ПФ – 36%, ФФ – 42% (знижений рівень якості життя). Встановлений діагноз: Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, хронічна ішемія правої нижньої кінцівки IV ступеню. Суха гангрена ІІ та ІІІ пальців правої ступні. Цукровий діабет ІІ тип, середньої тяжкості. При ангіографічному дослідженні: стеноз ПКА у нижній третині – 50%, оклюзія правої ПВГА впродовж всієї артерії, оклюзія МГА у верхній третині, Оклюзія ЗВГА у нижній третині.

Хворий був оперований. Виконана черезшкірна транслюмінальна балонна ангіопластика ЗВГА та МГА. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. На 7 добу після операції виконана стимуляція ангіогенезу за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми на правій гомілці за описаною вище методикою. Виписаний в задовільному стані на третю добу після плазмотерапії. При виписці температура гомілки – 35,7°C, температура на 1 пальці ступні – 32,3°C, КПІ= 1,0, напруження кисню у тканинах ступні – 74 мм рт.ст., ДБХ – 400 м, рівень болю – 0 балів, ПФ –68%, ФФ – 76%. Через 1 місяць виконана ампутація дистальних фаланг ІІ та ІІІ пальців правої ступні, рани зажили протягом 4 тижнів. Оглянутий за 6 та 12 місяців після операції. За 6 міс. стан хворого задовільний, скарг немає, займається ходьбою на тренажері з 3 місяців після первинної госпіталізації, проходить до 3 км за годину, температура гомілки – 35,5°C, температура на 1 пальці ступні – 31,8°C, КПІ= 1,0, напруження кисню у тканинах ступні – 68 мм рт.ст., рівень болю – 0 балів, ПФ –64 %, ФФ – 67%. За 12 міс. стан хворого задовільний, скарг з боку оперованої кінцівки немає, проходить до 4 км за годину, температура гомілки – 36,1°C, температура на 1 пальці ступні – 32,6°C, напруження кисню у тканинах ступні – 71 мм рт.ст., рівень болю – 0 балів, рівень якості життя – підвищений (ПФ –74%, ФФ – 78%).

Поперекова симпатектомія широко використовується при лікуванні хворих з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок на початкових стадіях, так як в більшості випадків супровождується добрими результатами Мала інвазивність і травматичність хімічної поперекової симпатектомії значно розширює групу хворих з важкою супутньою патологією, яким може бути виконана ця операція, яка покращує колатеральний та периферичний кровообіг, зменшує рівень хронічнї ішемії нижніх кінцівок. Хімічна поперекова симпатектомія не поступається за своєю ефективністю поперековій симпатектомії, виконаній хірургічним шляхом. Хімічна поперекова симпатектомія була виконана 4 хворим основної групи (3,8%), з яких у 3 (60%) – спостерігався IV ступінь ішемії, а у 2 (40%) – ІІІ ступінь ішемії. 2 (40%) паієнтам були виконані малі ампутації у ранньому післяопераційному періоді. Відкрита поперекова симпатектомія була виконана 8 хворим групи порівняння, з яких у 5 (62,5%) – був IV ступінь ішемії, а у 3 (37,5%) – ІІІ ступінь. 5 (62,5%) особам виконані малі ампутації у ранньому післяопераційному періоді.

*Ефективність способу ілюструє такий приклад.*

Хвора К., 67 років, була прийнята до хірургічного стаціонару зі скаргами на біль та похолодання правої ступні, терпкість пальців правої ступні, некроз тканин І та ІІ пальців правої ступні. Хворіє протягом кількох місяців. Страждає ЦД ІІ типу протягом багатьох років. При обстеженні: дистальний рівень пульсації праворуч визначається на загальній стегновій артерії, температура гомілки – 33,7°C, температура на 1 пальці ступні не визначається (некроз), на тилі ступні– 29,2°C, напруження кисню у тканинах ступні – 24 мм рт.ст., ДБХ – 0 м, рівень болю – 8 балів, ПФ – 27%, ФФ – 34% (знижений рівень якості життя). При допплерографічному дослідженні: оклюзія правої ПСА у нижній третині, ПКА – оклюзія, розвинені колатералі, ПВГА, ЗВГА – дифузне ураження, дифузне ураження судин ступні. Встановлений діагноз: облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, діабетична ангіопатія нижніх кінцівок, хронічна ішемія правої нижньої кінцівки IV ступеню. Некроз І-ІІ пальців правої ступні. ЦД ІІ тип.

Хвора була оперована. Виконана хімічна поперекова симпатектомія праворуч під КТ - навігацією. На 2 добу було виконана ампутація І-ІІ пальців правої ступні. На 4 добу після симпатектомії виконано стимуляцію ангіогенезу за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми на правій гомілці. Хвора отримувала комплексну медикаментозну терапію. Виписана в задовільному стані, при виписці температура гомілки – 34,5°C, температура на тилі ступні – 30,4°C, напруження кисню у тканинах ступні – 44 мм рт.ст., ДБХ – 40м, рівень болю – 4 бали, ПФ – 42%, ФФ – 44%. При виписці дані рекомендації щодо фізичних навантажень, медикаментозного лікування. Оглянута через 6 та 12 місяців після лікування. ЧЕРЕЗ 6 міс. стан хворї задовільний, рани загоїлись протягом 2 місяців, скарги на помірний біль у правій гомілці при ході біля 100 м, займається ходьбою, проходить до 1 км за прогулянку, температура гомілки – 34,1°C, температура на тилі ступні – 30,8°C, напруження кисню у тканинах ступні – 39 мм рт.ст., рівень болю – 2 бали, ПФ –52 %, ФФ – 54%. через 12 міс. стан хворої задовільний, скарги на біль у правій гомілці при ходьбі близько 300 м, проходить повільно біля 1 км під час прогулянки, температура гомілки – 34,6°C, температура на тилі ступні – 30,6°C, напруження кисню у тканинах ступні – 35 мм рт.ст., рівень болю – 1 бал, рівень якості життя – середній (ПФ –54%, ФФ – 52%).

Структура відкритих втручань, виконаних у 19 з 105 хворих, які досліджувались, представлено у таблиці 5.3.

Враховуючи, здебільшого, багаторівневе ураження артерій нижніх кінцівок, наразі, дуже перспективною є методика гібридних втручань – поєднання відкритого шунтування у стегновому сегменті з черезшкірною ангіопластикою з/або без стентування у гомілковому сегменті. Дані втручання виконуються послідовно, одночасно або з невеликим проміжком часу (у межах доби).

Хворим, що приймали участь у дослідженні, були виконані гібридні втручання у 3 випадках (2,85%). При цьому у 1 (33,3%) хворого був ІІІ ступінь ішемії, а у 2 (66,7%) – IV, 1 (33,3%) пацієнту були виконани у післяопераційному періоді послідовні некректомія та ампутація ступні за Шопаром.

*Таблиця 5.3*

**Структура виконаних відкритих прямих та непрямих реваскуляризацій**.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Втручання | Абсолютна кількість | % |
| Відкрита поперекова симпатектомія | 8 | 7,6 |
| Стегново- гомілкове шунтування (СГШ) | 5 | 3,8 |
| Відкрита ангіопластика | 3 | 2,8 |
| Гібридне втручання (ЧБА + СГШ) | 3 | 2,8 |
| Разом | 19 | 17,14 |

Стегново-гомілкове шунтування (СГШ) у хворих з дистальною формою ураження є рідкісним видом втручання, оскільки, найчастіше, умов для такого втручання немає, у зв’язку з ураженням дистальних відділів артерій гомілки та артерій ступні, з неспроможністю шляхів відтоку та великою частотою післяопераційних тромбозів. Серед хворих, що прийняли участь у дослідженні, 5 (4,76%) хворим було виконано шунтуючі операції, серед яких було 2 (40%) – з ІІІ та 3 (60%) – з IV ступенями ішемії. У цій групі було 2 (40%) хворих з післятромботичною оклюзією на тлі облітеруючого атеросклерозу, решта 3 (60%) – хворі з облітеруючим атеросклерозом. Жодному хворому не була виконана ампутація протягом нагляду.

*Ефективність способу ілюструє такий приклад.*

Хвора М., 58 років, була прийнята до хірургічного стаціонару зі скаргами на появу рани, що довго не загоюється на лівій ступні, біль, похолодання, терпкість пальців лівої стопи. Хворіє близько 3 місяців. Страждає на ЦД середньої тяжкості протягом десяти років. При обстеженні: дистальний рівень пульсації ліворуч – на загальній стегновій артерії, температура гомілки – 35,8°C, температура на 1 пальці ступні – 27,0°C, напруження кисню у тканинах ступні – 26 мм рт.ст., ДБХ – 30 м, рівень болю - 7 балів, ПФ – 38%, ФФ – 46% (знижений рівень якості життя). При ангіографічному дослідженні: оклюзія ПСА у нижній третині, оклюзія ПКА, ЗВГА, колатерально заповнюються ПВГА та МГА. Встановлений діагноз: облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, діабетична макроангіопатія, хронічна ішемія лівої нижньої кінцівки IV ступеню. Трофічна виразка лівої ступні. Цукровий діабет ІІ тип, середньої тяжкості.

Хвора була прооперована, виконане: стегново-гомілкове шунтування аутовеною ліворуч. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. За 1 добу до СГШ виконана стимуляція ангіогенезу за допомогою БаТП на лівій гомілці. Виписана в задовільному стані на 13 добу після операції. При виписці температура гомілки – 36,1°C, температура на 1 пальці ступні – 36,3°C, КПІ= 1,0, напруження кисню у тканинах ступні – 42 мм рт.ст., ДБХ – 50 м, рівень болю – 4 бали, ПФ –58%, ФФ – 62%. Через 2 місяці рана загоїлася. Оглянута через 6 та 12 місяців після операції. За 6 міс. стан хворої задовільний, скарги на біль у лівій кінцівці при ході більше 400 м, температура гомілки – 35,4°C, температура на 1 пальці ступні – 32,9°C, ДБХ – 400 м, напруження кисню у тканинах ступні – 40 мм рт.ст., рівень болю – 0 балів, ПФ –62 %, ФФ – 64%. За 12 міс. стан хворої задовільний, скарг з боку оперованої кінцівки немає, ДБХ – 400 м, температура гомілки – 35,2°C, температура на 1 пальці ступні – 33,6°C, напруження кисню у тканинах ступні – 43 мм рт.ст., рівень болю – 0 балів, рівень якості життя – підвищений (ПФ –66%, ФФ –71%).

Відкрита ангіопластика виконана у 3 хворих, у 2 з яких етіологічним чинником ХКІНК була післятромботична оклюзія, та у 1 – облітеруючий атеросклероз. У 2 (66,6%) хворих цієї групи у післяопераційному періоді, у зв’язку з прогресуванням ішемії, була виконана висока ампутація на рівні гомілки та стегна, у 1 (33,3%) – низька ампутаціа на рівні ступні.

Хворим, яким неможливо було виконати ту чи іншу реваскуляризацію у зв’язку з відсутністю умов для прямої реваскуляризації та негативну пробу з новокаїном (для виконання симпатектомії), було проведено консервативне лікування – 50 (47,6%), з них 24 (22,8%) хворим основої групи було виконано стимуляцію неоангіогенезу за допомогою БаТП.

*Ефективність способу ілюструє такий приклад.*

Хвора К., 64 років, надійшла до хірургічного відділення зі скаргами на біль у правій нижній кінцівці при ході біля 40 м, періодичний біль у спокої, похолодання та терпкість пальців правої стопи. Хворіє протягом 1 місяця. При обстеженні: дистальний рівень пульсації праворуч – на загальній стегновій артерії, температура гомілки – 34,3°C, температура на 1 пальці ступні – 30,4°C, напруження кисню у тканинах ступні – 32 мм рт.ст., ДБХ – 30 м, рівень болю – 4 бали, ПФ – 38%, ФФ – 46% (знижений рівень якості життя). При ангіографічному дослідженні: оклюзія правої ПСА у нижній третині, ПКА, ПВГА, ЗВГА, колатерально заповнюється МГА у верхній, середній та нижній третині та плантарна дуга. ВстановленИЙо діагноз: облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, післятромботична оклюзія артерій правої гомілки, хронічна ішемія правої нижньої кінцівки IІІ ступеню.

Хвора була оперована на 2 добу. Виконана ревізія правої ПКА, ПСА, артерій гомілки – умов для реваскуляризації немає. На 3 добу після оперативного втручання виконано стимуляцію неоангіогенезу за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми на правій гомілці. Хвора отримувала комплексну медикаментозну терапію. Виписана в задовільному стані на 15 добу, при виписці температура гомілки – 34,7°C, температура на 1 пальці ступні – 31,3°C, напруження кисню у тканинах ступні – 42 мм рт.ст., ДБХ – 70м, рівень болю – 3 бали, ПФ – 48%, ФФ – 46%. При виписці дані рекомендації щодо фізичних навантажень, медикаментозного лікування. Оглянута через 6 та 12 місяців після лікування. За 6 міс. стан хворї задовільний, скарги на помірний біль у правій гомілці при ході біля 500 м, займається ходьбою, проходить до 2 км за прогулянку, температура гомілки – 34,5°C, температура на 1 пальці ступні – 31,8°C, напруження кисню у тканинах ступні – 43 мм рт.ст., рівень болю – 1 бал, ПФ – 52 %, ФФ – 53%. За 12 міс. стан хворої задовільний, скарг з боку пролікованої кінцівки немає, проходить повільно до 800 м без болю, температура гомілки – 35,6°C, температура на 1 пальці ступні – 33,8°C, напруження кисню у тканинах ступні – 42 мм рт.ст., рівень болю – 1 бал, рівень якості життя – підвищений (ПФ – 61%, ФФ – 64%).

Форми виразково-некротичних уражень у аналізованих хворих представлено у таблиці 5.4.

*Таблиця 5.4*

**Форми виразково-некротичних уражень у аналізованих хворих**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характер змін | Основна група  (n=55) | | | | Група порівняння  (n=50) | | | |
| ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Хімічна поперекова   симпатектомія | ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Відкрита поперекова симпатектомія |
| Кількість хворих, n | 23 | 4 | 24 | 4 | 11 | 6 | 26 | 7 |
| Трофічна виразка | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| Виразково-некротична рана з поширенням процесу на глибокі анатомічні структури | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Суха гангрена пальців стопи | 5 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| Волога гангрена пальців стопи | 6 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 3 | 1 |
| Суха гангрена дистальної частини стопи | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Волога гангрена дистальної частини стопи | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| χ2 | 32,040 | | | | | | | |
| p | 0,000 | | | | | | | |

Як випливає з наведених даних, у 16 (15,2%) хворих були поверхневі виразкові ураження дистальних відділів нижніх кінцівок, у 15 (14,3%) – суха гангрена пальців стопи, у 19 (18,1%) – волога гангрена пальців стопи, у 13 (12,4%) – глибокі виразково-некротичні ураження та розповсюдження їх на стопу, з яких всі припали на стан шляхів відтоку, оціненими за Rutherford, більше 7,5 балів - незадовільний (χ2=32,040, p=0,000).

Залежно від форми виразково-некротичного ураження, хворим у різні строки було виконано некроектомію, ампутацію на різному рівні, або проводилося консервативне лікування трофічних виразок. Структура ампутацій при некротичних змінах кінцівок представлена нижче.

Всім 63 (60%) хворим з виразково-некротичними ураженнями проведені бактеріологічні дослідження гнійних ран при надходженні у стаціонар, які показали, що склад мікрофлори представлений декількома видами мікробних штамів. Дані про характер та частоту виявлення різних мікроорганізмів наведені в таблиці 5.5.

*Таблиця 5.5*

**Характер і частота виявлених мікроорганізмів у аналізованих хворих**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характер мікроорганізмів | Основна група (n=27) | Група порівняння  (n=35) |
| S. aureus | 9 (33,3%) | 10 (28,6%) |
| Ps. aeruginosa | 7 (25,9%) | 6 (17,1%) |
| S. epidermidis | 1 (3,7%) | 4 (11,4%) |
| Ent. earogenes | 2 (7,4%) | 2 (5,7%) |
| E.coli | 1 (3,7%) | 2 (5,7%) |
| Strep. haemolyticus | 2 (7,4%) | 4 (11,4%) |
| Candida sp. | 2 (7,4%) | 3 (8,6%) |
| Росту немає | 3 (11,1%) | 4 (11,4%) |

Висіяні з рани мікроорганізми були представлені факультативною коковою мікрофлорою, ентеробактеріями, неферментуючими бактеріями, що включали синьогнійну паличку, дріжджові гриби роду Candida, а також асоціаціями цих мікроорганізмів. 49,2% всіх виділених факультативних аеробів склали стафілококи й ентерококи: S. aureus та S. epidermidis – 38,9%; Ent. earogenes та E.coli – 11,1%. Велика частка виділених мікроорганізмів була представлена родом Pseudomonas aeruginosa, і Candida sp. (28,6%). Решта мікроорганізмів були представлені у меншій мірі. Серед висіяних культур мікробні асоціації розподілилися наступним чином: у основній групі виявлено у 5 (18,5 %) хворих, у групі порівняння – у 8 (22,9 %).

Не верифікувався ріст мікроорганізмів у 11,1% хворих, яким попередньо в інших лікувальних закладах проводилось лікування з системним введенням антибіотиків та місцевим використанням антисептиків.

Ми також виявили залежність між мікробним спектром в рані та станом шляхів відтоку – для оклюзії двох і більше артерій гомілки була характерна наявність мікробних асоціацій в рані, в той час як монокультура зустрічалась при менш вираженому ураженні. Виявлена залежність між виразністю трофічного ураження нижньої кінцівки та мікробним спектром. Менш виражені виразково-некротичні дефекти асоціювалися з наявністю монокультури в рані, великі ураження були взаємопов’язані з наявністю мікробних асоціацій. Відсутність зростання мікроорганізмів відповідало проміжній позиції по просторості трофічних уражень. Це пояснюється зупинкою мікробного росту при попередньому лікуванні в інших лікувальних установах. При цьому, наявність у хворого цукрового діабету не впливала на вираженість трофічних порушень і частоту виявлення мікробних асоціацій.

Таким чином, основним фактором, що впливає на величину виразково-некротичного дефекту і мікробний спектр, є стан шляхів відтоку. У період до одного року спостереження оцінювали динаміку загоєння виразково-некротичного дефекту, при цьому хорошим результатом вважали повне загоєння виразки, задовільним – стан без динаміки при збереженній кінцівці, незадовільним – ампутацію. Співвідношення методів лікування при різних даних про стан дистального кровотоку R. Rutherford представлено в таблиці 5.6.

*Таблиця 5.6*

**Співвідношення методів лікування при різних даних про стан дистального кровотоку R. Rutherford**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стан шляхів відтоку | Основна група  (n=55) | | | | Група порівняння  (n=50) | | | |
| ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Хімічна поперекова симпатектомія | ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Відкрита поперекова симпатектомія |
| Задовільний – одна або більше умовно прохідних артерій гомілки (до 7,5 балів) | 17 | 3 | 21 | 4 | 6 | 3 | 18 | 6 |
| Незадовільне – оклюзія двох і більше артерій гомілки (>7,5 балів) | 6 | 1 | 3 | 0 | 5 | 3 | 8 | 1 |
| χ2 | 8,504 | | | | | | | |
| p | 0,047 | | | | | | | |

У більшості хворих – 78 (74,3%) бали відтоку визначалися до 7,5 за R. Rutherford (1997), що свідчило про збереження прохідності гомілкових артерій, колатеральних зв'язків і умов для реваскуляризації, проведення консервативного лікування та виконання малої ампутації у 40 (38,1%) випадках.

З балами відтоку > 7,5 оперовані 7 хворих основної групи, ще 3 хворим було проведене комплексне консервативне лікування; у групі порівняння оперовані 9 хворих та у 8 проводилась консервативна терапія, а виконання високої ампутації через незворотність ішемічних ушкоджень в ураженій кінцівці виконане у 6 (5,7%) хворих (χ2=8,504, р=0,047).

Одним з важливих чинників, здатних істотно вплинути на прогноз лікування критичної ішемії і можливість повної регенерації трофічної рани, є також характер вегетуючої в трофічної рані флори і якісно проведена антибактеріальна терапія. Структура ампутацій, виконаних у хворих досліджуваних груп під час лікування представлена у таблиці 5.7.

*Таблиця 5.7*

**Структура ампутацій, виконаних у хворих досліджуваних груп**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група (n=55) | | | | Група порівняння (n=50) | | | |
| ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Хімічна поперекова симпатектомія | ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Відкрита поперекова симпатектомія |
| Кількість хворих | 23 | 4 | 24 | 4 | 11 | 6 | 26 | 7 |
| Низька ампутація | 11 | 1 | 2 | 3 | 9 | 2 | 8 | 4 |
| Висока ампутація | - | - | 1 | - | 1 | 3 | 1 | - |
| Летальність | - | - | - | - | - | - | - | - |

χ2=28,488, р=0,000

Як свідчать дані, ЯКІ наведені у таблиці 5.7, в основній групі хворих розроблений індивідуальний підхід, дозволив знизити кількість малих ампутацій на 15,1% (основна група – 30,9%, група порівняння – 46%), а великих – на 8,2% (основна група – 1,8%, група порівняння – 10%) (χ2=28,488, р=0,000). Летальних випадків під час лікування хворих не було в обох групах, що аналізуються.

На рисунку 5.1 представлений алгоритм лікувальної тактики, який свідчить про те, що за всієї різноманітності варіантів клінічного перебігу ХКІНК з гнійно-неротичними ураженнями стопи в стратегії хірургічного лікування за умови, що стопу можна зберегти, ми виділили наведені нижче сполучення оперативних втручань.

Рис. 5.1 Алгоритм лікувальної тактики при різних варіантах клінічного перебігу ХКІНК з гнійно-некротичними ураженнями стопи

Суха гангрена

Реваскуляризація

Немає умов для реваскуляризації

Консервативна терапія

Хірургічна обробка, загоєння первинним\вторинним натягом

Хірургічна обробка

Волога гангрена стопи

Умовно-радикальна хірургічна обробка стопи

Реваскуляризація

+

Хірургічна обробка стопи

Умовно-радикальна хірургічна обробка стопи

+

Консервативна терапія

Хірургічна обробка, загоєння первинним\вторинним натягом або висока ампутація

Немає умов для реваскуляризації

Є умови для реваскуляризації

Слід відзначити, що методи поперекової симпатектомії і проведення комплексної консервативної терапії виявляються малоефективними в лікуванні ХКІНК при гнійно-некротичному процесі на стопі в силу наявності протипоказань для прямої реваскуляризації і короткостроковості ефекту при виконанні поперекової симпатектомії.

**5.2 Залежність показників ендотеліальної дисфункції від проведеного лікування**

Для перевірки залежності динаміки зміни рівню VEGF від ступеню ішемії та методу лікування, ми розподілили хворих основної групи в залежності від проведеного лікування та ступеню ішемії. Середні показники рівню VEGF у цих підгрупах представлені у таблиці 5.8. Контрольний рівень визначався у 15 умовно-здорових людей віком старше 60 років.

*Таблиця 5.8*

**Середні значення рівня VEGF у хворих в залежності від ступеню ішемії та методу лікування хворих основної групи**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа хворих  Строки визначення | ІІІ ступінь ішемії, консервативна терапія  (n=7) | ІІІ ступінь ішемії, ЧБА  (n=2) | IV ступінь ішемії, консервативна терапія  (n=7) | IV ступінь ішемії, ЧБА  (n=9) | IV ступінь ішемії, СГШ  (n=3) |
| Вихідні дані (пг\мл) | 359,6 ± 63,12\* | 315± 128,7\* | 253,3± 28,6\* | 268,4± 27,04\* | 240,3± 14,47\* |
| 6 міс. (пг\мл) | 362,4 ± 64,74\* | 402,5 ± 24,75\* | 295,3 ± 39,01\* | 354,3 ± 35,77\*# | 352 ± 32,8\*# |
| 12 міс. (пг\мл) | 309,3 ± 59,66\* | 355,5 ± 55,8\* | 255,7± 22,5\* | 296,2 ± 21,8\*# | 282,7 ± 29,01\* |
| Контроль пг\мл | 59 ± 12,58 | | | | |

Примітка: \*─ достовірна різниця з контролем

#─ достовірна різниця з вихідним рівнем

Залежність рівня VEGF від ступеню ішемії та методу лікування у динаміці представленА на рисунку 5.2. Проведені дослідження показали, що вихідні рівні VEGF мали вірогідну різницю при порівнянні їх рівня у хворих з ІІІ та IV ступенем ішемії, яким проводили консервативну терапію (р=0,001).



Рис. 5.2 Динаміка змін показників VEGF у хворих основної групи

Вірогідна різниця показників була відмічена у хворих з IV ступенем ішемії, які були проліковані відкритим методом (СГШ): вихідні дані та дані через 6 міс. (р=0,006), та у хворих, які були проліковані ендоваскулярно (ЧБА): вихідні дані та дані через 6 міс. (р=0,000), вихідні дані та дані через 12 міс. (р=0,029), а також зниження цього показника відповідно на 19,7% та 16,4% при порівнянні через 6 та 12 міс. (р=0,000). На етапах дослідження у строки через 6 та 12 міс. була майже відсутня динаміка показника, що досліджувався, у хворих, яким проводили консервативну терапію та їх середній рівень не залежав від ступенюішемії нижніх кінцівок.

Залежність рівня ЕТ-1 від ступеню ішемії та методу лікування у динаміці представлені у таблиці 5.9. Встановлено, що середні показники ЕТ-1 на вихідному рівні мали невірогідну різницю при порівнянні за ступенем ішемії незалежно від методу лікування, але вірогідно відрізнялись від показників контрольної групи (p<0,05).

*Таблиця 5.9*

**Середні значення рівню ЕТ-1 у хворих в залежності від ступеню ішемії та методу лікування хворих основної групи**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа хворих  Строки визначення | ІІІ ступінь ішемії, консервативна терапія  (n=7) | ІІІ ступінь ішемії, ЧБА (пг\мл)  n=2 | IV ступінь ішемії, консервативна терапія (пг\мл)  n=7 | IV ступінь ішемії, ЧБА (пг\мл)  n=9 | IV ступінь ішемії, СГШ (пг\мл)  n=3 |
| Вихідні дані | 7,8±0,54\* | 6,3±0,05\* | 7,8±1,03\* | 7,9 ±1,04\* | 7,4±0,82\* |
| 6 міс.  (пг\мл) | 6,8± 0,75\*# | 5,5±0,53\*# | 6,9± 0,76\* | 6,4±0,79\*# | 6,1±0,01\*# |
| 12 міс.  (пг\мл) | 6,4± 0,99\*# | 5,5±0,74\*# | 7,3 ±0,98\* | 6,0±0,98\*# | 5,8±0,66\*# |
| Контроль,  (пг\мл) | 3,96+ 0,03 | | | | |

Примітка: \*- достовірна різниця з контролем

#- достовірна різниця з вихідним рівнем

Хворі з ІІІ ступенем ішемії мали вірогідну різницю через 6 та 12 місяців у порівнянні з вихідними даними (р<0,05). Тим часом, у хворих з IV ступенем ішемії, у яких застосовувалась тільки консервативна терапія, рівень ЕТ-1 був через 6 та 12 місяців, відповідно, на 13% та 6,8% нижчим за вихідні дані, але ця різниця була статистично не вірогідною (р>0,05). У групі з проведеним СГШ спостерігалась наступна динаміка: через 6 та 12 місяців рівні ЕТ-1 були на 21,3% та на 27,5% нижчими у порівнянні з вихідними даними (р<0,05). У хворих з IV ступенем ішемії, яким була виконана ЧБА, середній рівень ЕТ-1 через 6 та 12 місяців, у порівнянні з вихідними даними, на 14,4% та 31,6% був відрогідно нижчим (р<0,05) (рис. 5.3).



Рис. 5.3 Динаміка змін показників ЕТ-1 у хворих основної групи

При спостереженні динаміки змін показників ЕТ-1 у даній групі хворих, ми бачимо зниження показника ЕТ-1у перші 6 місяців у всіх хворих, з подальшим зниженням цього показнику в дещо різній мірі, окрім хворих з IV ступенем ішемії, які лікувалися консервативним методом – у цих хворих рівень ЕТ-1 підвищився у строк 12 місяців у порівнянні з 6 місяцями на 5,7% , хоча й невірогідно (95% ДІ від −1,289 до 0,4895, р=0,355).

Середні рівні С-реактивного білку, в залежності від методу проведеного лікування та ступеню ішемії, представлені у таблиці 5.10. Рівні СРБ на вихідному рівні не залежали від ступеню ішемії, виду лікування, що проводилось хворим (р>0,05). При порівнянні середнього рівня СРБ у хворих з ІІІ ступенем ішемії, яким проводилась консервативна терапія, відмічається зниження цього показника на 40,6% через 6 міс. та на 40,6% через 12 міс. у порівнянні з вихідними даними (р=0,000). У хворих з IV ступенем ішемії при консервативному лікуваннї через 6 місяців рівень СРБ був на 10,9% (р=0,025) нижчим за вихідні дані, а через 12 місяців – різниця була невірогідною.

*Таблиця 5.10*

**Середні значення рівня С-реактивного білку у хворих в залежності від ступеню ішемії та методу лікування**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа хворих  Строки визначення | ІІІ ступінь, консервативна терапія  n=7 | ІІІ ступінь, ЧБА  n=2 | IV ступінь, консервативна терапія  n=7 | IV ступінь, ЧБА  n=9 | IV ступінь, СГШ  n=3 |
| Вихідні дані | 8,3±2,27\* | 8,5±1,69\* | 7,1±1,76\* | 9,0±1,19\* | 8,7±2,11\* |
| 6 міс. (мг/л) | 5,9 ±2,36\*# | 6,6 ±3,5\* | 6,4±1,64\* | 5,4±1,63\*# | 3,7±0,3\*# |
| 12 міс. (мг/л) | 5,9±2,5\*# | 6,5 ±2,89\* | 6,9±3,0\* | 5,6±2,19\*# | 3,6±0,4\*# |
| Контроль, (мг/л) | 3,8 ± 0,95 | | | | |

Примітка: \*- достовірна різниця з контролем

#- достовірна різниця з вихідним рівнем

Водночас, вірогідна різниця показника, що досліджувався, була відмічена у хворих з IV ступенем ішемії, які були проліковані відкритим методом з виконанням СГШ (вихідні дані та дані, які були отримані у строк через 6 міс. та через 12 міс., р=0,015) та у хворих, які були проліковані за допомогою ЧБА (вихідні дані та дані, які були отримані через 6 міс. та 12 міс.) (р=0,000). При цьому різниця між середнім рівнем СРБ, що досліджувався через 6 та 12 міс., була невірогідною при всіх методах лікування.

Середні рівні С-реактивного білку представленІ на рисунку 5.4. Дані динаміки рівнів СРБ свідчать про залежність прозапальної функції ендотелію від ступеню ішемії та, відповідно, від проведеного лікування, що також корелює з даними визначення якості життя хворих на ХКІНК.

Рис. 5.4 Показники СРБ у хворих основної групи.

Середні значення рівню опосередкованого показнику гемостатичної та прозапальної функції ендотелію фібриногену представлені у таблиці 5.11. Проведені дослідження свідчать, що рівні фібриногену на початку лікування вірогідно не залежали від ступеню ішемії нижніх кінцівок. Також варто відзначити, що у хворих з IV ступенем ішемії через 12 місяців рівень фібриногену невірогідно відрізнявся від контролю. Динаміка змін середніх рівнів фібриногену у хворих з ІІІ ступенем ішемії, які були проліковані консервативно та, яким були виконані ЧБА через 6 та 12 місяців, у порівнянні з вихідними даними, також були невірогідними. Визначення різниці середнього рівню фібриногену плазми крові у хворих з IV ступенем ішемії, які отримували лише консервативну терапію, показало, що у строк через 12 місяців показник, що вивчався, був на 26,3% вищим за вихідні дані (р=0,044); рівень фібриногену плазми крові у хворих з IV ступенем ішемії, які були оперовані за допомогою ЧБА, через 6 місяців виявився на 28,2% (р=0,044), а у строк через 12 місяців. − на 18% нижчим за вихідний рівень (р=0,050).

*Таблиця 5.11*

**Середні значення рівню фібриногену у хворих в залежності від ступеню ішемії та методу лікування хворих основної групи**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа хворих  Строки визначення | ІІІ ступінь, консервативна терапія  n=7 | ІІІ ступінь, ЧБА  n=2 | IV ступінь, консервативна терапія  n=7 | IV ступінь, ЧБА  n=9 | IV ступінь, СГШ  n=3 |
| Вихідні дані  (г/л) | 5±1,71\* | 6,1±1,41\* | 3,8±0,78\* | 5,0±1,11\* | 5,2±0,95\* |
| 6 міс. (г/л) | 4±1,18\* | 5,6±2,19\* | 4,3±0,49\* | 3,9±1,02\*# | 3,3±0,28\*# |
| 12 міс. (г/л) | 4,3±1,01\* | 5±2,54\* | 4,8±0,88\*# | 4,1±0,63\*# | 3,2±0,31# |
| Контроль, (г/л) | 2,8 ± 0,38 | | | | |

Примітка:\*- достовірна різниця з контролем

#- достовірна різниця з вихідним рівнем

Середній рівень фібриногену плазми крові у хворих з IV ступенем ішемії, що були оперовані за допомогою відкритої методики (СГШ), у строк через 6 місяців був на 34,6% (р=0,035), а у строк 12 місяців − на 38,4% нижчим за вихідний рівень (р=0,026).

У хворих з IV ступенем ішемії та консервативною терапією помітна динаміка до підвищення рівня фібриногену протягом всього періоду спостереження, що свідчить про прогресування основного захворювання та запальних процессів. Хворі з проведеною реваскуляризацією (ЧБА та СГШ) мали динаміку до зниження цих показників (рис. 5.5).

Рис. 5.5 Динаміка змін показників фібриногену у хворих основної групи

Таким чином, проведені дослідження довели, що рівень VEGF у плазмі крові, як показника проліферативної активності ендотелію, залежить від ступеню ішемії, а також від проведеного лікування, а саме успішної реваскуляризації. При зниженні рівня ішемії у хворих з IV ступенем ішемії при виконанні реваскуляризації (відкритої або ендоваскулярної) рівень VEGF у плазмі підвищувався на 46,4% та 32,0% відповідно у строк 6 місяців та на 17,64% та 10,35% відповідно у строк 12 місяців по відношенню до вихідного рівню. Рівень ЕТ-1, як показника вазомоторної функції ендотелію, не залежить від ступеню ішемії. Дані динаміки рівнів СРБ свідчать про залежність прозапальної функції ендотелію від ступеню ішемії та, відповідно, від проведеного лікування, що також корелює з даними визначення якості життя хворих на ХКІНК. У хворих з IV ступенем ішемії та консервативною терапією помітна динаміка до підвищення рівня фібриногену протягом всього періоду спостереження, що свідчить про прогресування основного захворювання та запальних процессів. Хворі з проведеною реваскуляризацією (ЧБА та СПШ) мали динаміку до зниження цих показників. Загалом, рівень фібриногену, як показника прозапальної та гемостатичної функції ендотелію, корелював з якістю життя хворих.

Досліджені показники ендотеліальної дисфункції та динаміка їх змін в залежності від ступеню ішемії та методу проведеного лікування показали, що рівні ЕТ-1, VEGF, СРБ та фібриногену залежать від результатів лікування хворих на ХКІНК та можуть бути об’єктивними показниками результативності лікування та корекції ендотеліальної дисфункції у цієї групи хворих.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей та тез:

1. Гоні С.-К.Т. Перші дані з оцінки якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження при лікуванні з та без стимуляції ангіогенезу / І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, // Харківська хірургічна школа. – 2016. – №3 (78). – С. 94-96. (дисертантом проведено обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
2. Goni S.-K.T., Sirikh V.I., Poradiuk K.V. Plasmotherapy as an additional therapeutic method in surgical and non-surgical therapy of critical limb ischemia patients/ S.-K.T. Goni, V.I. Sirikh, K.V. Poradiuk // Abstract book of 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist. – Kharkiv. – 2016. – Р. 401. (дисертантом проведено обробку матеріалів тез)

**РОЗДІЛ 6**

**РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**6.1 Оцінка якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок після лікування**

Для визначення результатів лікування хворих досліджуваних груп, ми визначали ступінь регресії ішемії за допомогою визначення якості життя хворих, а саме різниці показників психічного (ПФ) та фізичного функціонування (ФФ) при поступленні у стаціонар та при виписці, зміни рівню болю (за допомогою ВАШ) та дистанції безбольової ходи (ДБХ).

Досліджувані показники якості життя хворих у основній групі та групі порівняння наведені у таблиці 6.1. (див.додаток Б)

При порівнянні основної групи та групи порівняння, результати лікування у цих групах були приблизно однакові, та при порівнянні даних хворих з основної групи та групи порівняння, розподілених за методом лікування, різниця вихідних даних була невірогідною (р>0,05), що свідчить про однорідність хворих усіх підгруп та їх репрезентативність на вихідному рівні.

При дослідженні динаміки зміни показників якості життя при виписці у порівнянні з вихідними даними, рівень болю за ВАШ у хворих основної групи, що були прооперовані за методикою ЧБА, був на 80,6% менший, за вихідний рівень (95% ДІ від 3,636 до 5,524, р=0,000), тоді як у групі порівняння ця різниця склала 67% (95% ДІ від 2,307 до 4,693, р=0,000), та вірогідно відрізнялися ці показники між собою (95% ДІ від −1,355 до −0,245, p=0,006). У хворих, які отримували консервативну терапію рівень болю був менший за вихідний рівень на 55,8% (95% ДІ від 0,4462 до 3,354, р=0,012) та 58% (95% ДІ від 0,2918 до 3,208, р=0,020), відповідно, та була вірогідною.

При дослідженні динаміки зміни показників якості життя при виписці у порівнянні з вихідними даними, ДБХ у хворих основної групи, які були прооперовані за методикою ЧБА, була на 336,1% більшою за вихідний рівень (95% ДІ від −450,8 до −132,8, р=0,004), тоді як у групі порівняння ця різниця склала 357,19% (95% ДІ від −443,4 до −182,8, р=0,000). Різниця між показниками при виписці у групах була невірогідна (95% ДІ від −116,6 до 72,82, р=0,641). У хворих, що були прооперовані відкритим методом, різниця ДБХ склала, відповідно, 213,8% (95% ДІ від −512,8 до 176,6, р=0,278) та 271,7% (95% ДІ від −270,1 до −133,7, р=0,000) та була вірогідною у групі порівняння. Порівняння показників ДБХ при виписці у цих хворих показало, що вона була невірогідною (95% ДІ від −239,4 до 298,4, р=0,807). У хворих, які отримували консервативну терапію ДБХ більша за вихідний рівень на 29% (95% ДІ від −42,00 до 0,3886, р=0,054) та 27,3% (95% ДІ від −39,12 до −2,678, р=0,025) відповідно, та була вірогідною у групі порівняння, та різниця між показниками при виписці (95% ДІ від −54,39 до 48,99, р=0,917) була невірогідною. У хворих, яким було виконано поперекову симпатектомію, ДБХ була більшою при виписці на 15,34% (95% ДІ від −79,79 до 53,79, р=0,651) та 30,9% (95% ДІ від −62,95 до 19,35, р=0,271) та виявилася невірогідною, як і різниця цих показників при виписці (95% ДІ від −71,76 до 60,76, р=0,855).

При визначенні зміни показників якості життя при виписці, у порівнянні з вихідними даними, рівень фізичного функціонування (ФФ) у хворих основної групи, які були прооперовані за методикою ЧБА, був на 132,8 % більшою за вихідний рівень (95% ДІ від −46,81 до −35,75, р=0,000), ТОДІ ЯК, у групі порівняння ця різниця склала 118,9% (95% ДІ від −50,28 до −29,9, р=0,000). Різниця між показниками при виписці була невірогідною (95% ДІ від − 9,436 до 6,696, р=0,732). У хворих, які були прооперовані за методикою СГШ, різниця ФФ склала, відповідно, 127,1% (95% ДІ від 18,69 до 53,63, р=0,002) та 110,8% (95% ДІ від −50,3 до −19,3, р=0,000) та була вірогідною. Порівняння показників ФФ ходи при виписці у цих хворих показало, що вона була невірогідною (95% ДІ від −18,93 до 15,75, р=0,838). У хворих, які отримували консервативну терапію, рівень ФФ був вищим за вихідний рівень на 45,5% (95% ДІ від − 19,05 до − 9,391, р=0,000) та 42,9% (95% ДІ від − 19,16 до − 8,843, р=0,000), відповідно. Різниця між показниками при виписці у хворих обох груп була невірогідною (95% ДІ від −6,194 до 3,854, р=0,642). У хворих, яким була виконана поперекова симпатектомія, показник ФФ був більшим при виписці на 65,1% (95% ДІ від −33,7 до −4,445, р=0,019) та 51% (95% ДІ від −28,95 до −3,648, р=0,016) вірогідно, тоді як різниця цих показників при виписці у хворих обох груп виявилася невірогідною (95% ДІ від −15,37 до 15,61, р=0,986).

Визначення зміни показників психічного функціонування (ПФ) у хворих обох груп показало, що при виписці у хворих основної групи, які були прооперовані за методикою ЧБА, рівень ПФ був на 88,1% вищим за вихідний рівень (95% ДІ від −37,47 до −22,95, р=0,00), у групі порівняння ця різниця склала 118,9% (95% ДІ від −44,54 до −24,02, р=0,000). Різниця між показниками при виписці між групами була невірогідною (95% ДІ від −8,3 до 11,1, р=0,771). У хворих, які були прооперовані відкритим методом, різниця рівнів ПФ склала, відповідно, 128,3% (95% ДІ від − 62,8 до − 25,34, р=0,001) та 126,5% (95% ДІ від − 59,79 до − 26,85, р=0,000) та була вірогідною. Порівняння показників ПФ при виписці у цих хворих показало, що різниця була невірогідною (95% ДІ від −17,73 до 19,41, р=0,919). У хворих, що отримували консервативну терапію, рівень ПФ при виписці був вищим за вихідний рівень на 40,2% (95% ДІ від − 20,14 до − 7,099, р=0,000) та 23,6% (95% ДІ від − 14,56 до − 2,478, р=0,007), відповідно, вірогідно, на відміну від різниці між показниками при виписці в обох групах (95% ДІ від −3,963 до 9,523, р=0,411). У хворих, яким була виконана поперекова симпатектомія, рівень ПФ був вірогідно вищим при виписці на 67,1% (95% ДІ від −42,33 до −1,628, р=0,038) у основній групі, та невірогідно вищий на 27,1% (95% ДІ від −24,12 до 3,4, р=0,127) у групі порівняння. Різниця цих показників обох груп при виписці була також невірогідною (95% ДІ від −10,91 до 23,15, р=0,437).

Виходячи з вищезазначених даних, видно, що у період протягом року за рівнем болю, дистанцією безбольової ходи та фізичним функціонуванням найкраща динаміка спостерігалася у хворих, які були оперовані за методикою ЧБА, а рівень психічного функціонування був найвищим у хворих, які були оперовані відкритим методом. Водночас, при порівнянні рівнів усіх показників (рівень болю, якість життя – ПФ та ФФ, дистанція безбольової ходи) у обох групах різниця при виписці була недостовірною.

**6.2 Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок**

Для встановлення результатів лікування хворих досліджуваних груп, ми також визначали зміни місцевої температури нижніх кінцівок, якість життя хворих, зміни рівнів болю, дистанції безбольової ходи (ДБХ) у строки 6 та 12 місяців після лікування. Визначались кількість низьких та високих ампутацій, рівень летальності хворих протягом одного року спостереження.

Показники результатів лікування у основній групі та групі порівняння наведені у таблиці 6.2.

*Таблиця 6.2*

**Результати лікування хворих на ХКІНК через 12 місяців**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група | | | | Група порівняння | | | |
| ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Хімічна поперекова симпатектомія | ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Відкрита поперекова симпатектомія |
| Кількість хворих | 23 | 4 | 24 | 4 | 11 | 6 | 26 | 7 |
| Низька ампутація | 1 | - | 6 | 3 | 1 | 2 | 7 | 4 |
| Висока ампутація | - | - | 1 | - | - | 1 | 2 | 2 |
| Смертність | - | - | 1 | - | - | 1 | 2 | - |

χ2=22,411, р=0,000

Як видно з таблиці 6.2, протягом року спостереження, найбільшу кількість низьких ампутацій було виконано у хворих основної групи та групи порівняння, що були проліковані за допомогою поперекової симпатектомії – 75% та 57% відповідно, а також у хворих, що лікувалися консервативним методом: відповідно 25% та 26,9%. У основній групі серед хворих з відкритою прямою реваскуляризацією протягом року не було жодної ампутації. Загальна кількість низьких ампутацій протягом року у основній групі була на 11,64% нижчою, ніж у групі порівняння. Відсоток високих ампутацій, виконаних протягом року спостереження, у основній групі склав 1,8%, у групі порівняння – 10%, що на 8,2% більше, але невірогідно (χ2=1,644, р=0,200). Смертність у основній групі протягом року спостереження склала 1,81%, у групі порівняння – 6% (χ2=9,320, р=0,572). Результати лікування хворих обох груп, що брали участь у дослідженні, представлено на діаграмі (рис.6.1).

Рис.6.1. Результати лікування хворих на ХКІНК через 1 рік

Динаміку зміни якості життя хворих на ХКІНК протягом року спостереження представлено у таблиці 6.3 (див. додаток В).

При порівнянні зміни показників рівню болю у хворих, що були проліковані за методикою ЧБА, було відмічено, що рівень болю у хворих основної групи відразу після лікування на 42,1% був меншим, ніж у групи порівняння (p=0,050), у строк через 6 місяців − на 36,8% (p=0,037), а через 12 місяців − на 47,1% (p=0,023).Динаміка зміни рівню болю у хворих досліджуваних груп представлена на рис. 6.2.

У хворих з відкритим втручанням

У хворих з ЧБА

У хворих з симпатектомією

У хворих з консервативною терапією

Рис.6.2 Динаміка рівню болю у хворих основної групи та групи порівняння

При порівнянні фізичного функціонування (ФФ) у хворих, що отримували консервативну терапію, показники вірогідно відрізнялись тільки через 6 та 12 міс. після лікування і відповідно на 23,7% і на 51,9% були вищими в основній групі (p=0,000). Крім того, показник ФФ на 32,2% був вищим через 12 місяців у хворих основної групи, яким було виконано СГШ (p=0,000). Динаміка зміни рівню ФФ у хворих досліджуваних груп представлена на рис. 6.3.

У хворих з відкритим втручанням

У хворих з ЧБА

У хворих з симпатектомією

У хворих з консервативною терапією

Рис. 6.3 Динаміка рівню ФФ у хворих основної групи та групи порівняння

При порівнянні показників психічного функціонування (ПФ) у хворих, яким виконували ЧБА, відмічено, що в основній групі через 12 місяців спостереження показник, який досліджувався, відповідно, був на 14,8% (p=0,050) вищим, ніж у групі порівняння. При проведенні консервативного лікування показник ПФ через 6 місяців на 12,1% (p=0,028) та через 12 місяців – на 13,1% був вищим, ніж у групі порівняння (p=0,036). Динаміка зміни рівню ПФ у хворих досліджуваних груп представлена на рис.6.4.

У хворих з відкритим втручанням

У хворих з ЧБА

У хворих з симпатектомією

У хворих з консервативною терапією

Рис. 6.4 Динаміка рівню ПФ у хворих основної групи та групи порівняння

Динаміка зміни ДБХ у хворих досліджуваних груп представлена на рис. 6.5. При порівнянні показників ДБХ у хворих, яким виконували ЧБА, було відмічено, що цей показник у хворих основної групи у строки через 6 та 12 місяців був вірогідно вищим, відповідно, на 32% (р=0,047) та на 18,1% (р=0,043) за цей показник у групі порівняння. Ці показники вірогідно відрізнялися від вихідного рівню (р=0,000).

У хворих з відкритим втручанням

У хворих з ЧБА

У хворих з симпатектомією

У хворих з консервативною терапією

Рис.6.5 Динаміка ДБХ у хворих основної групи та групи порівняння

У хворих основної групи, яким було виконано відкриту реваскуляризацію, показник ДБХ через 12 міс. після операції на 71,6% був вище за показник у групі порівняння (р=0,049). Слід відмітити, що у групі порівняння ДБХ протягом року спостереження скорочувалась, а у основній групі − збільшувалась (χ2=30,148, р=0,000). Хворі, що лікувалися консервативним методом, ДБХ у основній групі у строк через 6 місяців на 82,3% та через 12 місяців – на 112,4% була більшою, ніж у групи порівняння (р=0,000). При цьому порівняння ДБХ в обох групах протягом року спостереження було вірогідним (χ2=28,725, р=0,000).

Таким чином, у пацієнтів з ХКІНК при дистальному типі ураження цільовим є повна реваскуляризація кінцівки з прямим магістральним кровотоком по артеріях стопи та артеріальній підошовній дузі. Поліпшенню результатів лікування сприяє розроблений нами спосіб використання стімуляції неоангіогенезу, який компенсує кровотік в стопі через колатералі. Методом вибору способу реваскуляризації є ЧБА. Перевагами даного методу є: високий відсоток клінічного успіху, мала травматичність, низький відсоток періопераційних ускладнень і летальності, можливість виконання повторних втручань, а також доступність втручання при наявності гнійно-некротичного вогнища на стопі. Хворі, яким виконувались ЧБА та стімуляція неоангіогенезу, мали найвищі показники ЯЖ у більш ранні строки, та значно відрізнялися від відповідних показників у хворих, що лікувалися іншими методами, а також між двома групами. У хворих з основної групи спостерігався на 100% нижче рівень болю, на 14,7% вище ПФ та на 11,8% більша ДБХ у порівнянні з групою порівняння у строк 12 місяців.

Найгіршими результатами лікування спотерігались у хворих, яким проводилась консервативна терапія, симпатектомія в поєднанні зі стимуляцією неоангіогенезу у порівнянні з хворими, яким виконували ЧБА та відкриту пряму реваскулярізацію кінцівок. Але, у строк спостереження 12 місяців після лікування у хворих основної групи, що лікувалися консервативно, відмічався на 45,8% нижче рівень болю, на 51,8% вище ФФ, на 43,8% вище ПФ та на 113,2% більша дистанція безбольової ходи (р<0,05). Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що стимуляція неоангіогенезу має сенс як допоміжний метод лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей та тез [16, 126]

**РОЗДІЛ 7**

**ПІДСУМКИ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Зважено обрана тактика хірургічних втручань у хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження судинного русла направлена на поліпшення кровопостачання кінцівки та дозволяє сподіватись не лише на дисталізацію рівня ампутації, але й на збереження кінцівки. Це ж веде до повернення пацієнта до звичайного життя.

Черезшкірна балонна ангіопластика як спосіб реваскуляризації кінцівки у найбільш важкої категорії хворих в останні роки твердо зайняла свої позиції.. Незважаючи на високий безпосередній успіх ЧБА артерій гомілки, первинна прохідність артерій гомілки через 12 місяців після ЧБА за даними літератури складала 72 %. Прямі артеріальні реконструкції не вирішують повністю проблеми реваскуляризації ішемізованної кінцівки у зв'язку з частим багатоповерховим ураженням артеріального русла та особливо при дистальних формах ураження.

У всіх випадках, коли немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки реконструктивною операцією, з метою поліпшення кровообігу у кінцівці можливе використання непрямих методів реваскуляризації. Поперекова симпатектомія широко використовується при лікуванні хворих з облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок на початкових стадіях, бо в більшості випадків супровождується добрими результатами. Її використання при хронічній критичній ішемії, як методу непрямої реваскуляризації та збереження кінцівки, має сенс. Найбільш часто вживаним методом стимуляції ангіогенезу є внутрішньом'язова трансплантація генів або клітин в зону ураження .

Застосування методів регенераторної медицини (генних і клітинних технологій) є перспективним напрямком у лікуванні ХКІНК. Потенційними кандидатами для генної та клітинної терапії є хворі, що не підлягають ангіохірургічному лікуванню. Для терапевтичного ангіогенезу найбільш ефективними є препарати з геном VEGF, що підтверджено результатами численних клінічних досліджень. При використанні клітинних технологій відбувається збільшення судинної мережі, загоєння трофічних виразок, збільшення дистанції і швидкості ходьби, зменшення вираженості болю у спокої, що дозволяє зберегти кінцівку більшості пацієнтів. Лікування ХІНК за допомогою описаних шляхів стимуляції ангіогенезу є ефективним методом непрямої реваскуляризації, та все ж потребує подальшого вивчення. Стимуляція ангіогенезу богатою тромбоцитами плазмою, як один з найпростіших технічно та безпечних методів є надзвичайно перспективним методом непрямої реваскуляризації.

Вважаємо, що велике значення для лікування також має активна участь пацієнта у лікуванні, а саме виконання дозованих фізичних навантажень.

Вивчення показників дисфункції ендотелію (прямих та посередніх) є важливою ланкою визначення стану судин, ефективності лікування та прогресування захворювання у хворих на ХКІНК.

Алгоритм діагностики, що ми використовували дає можливість повноцінно діагностувати тип та ступінь ураження судинного русла для правильного вибору методики лікування, а розроблені моделі прогнозування ймовірності ампутацій при лікуванні хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок показали високу точність класифікації (91% для групи без ампутацій і 83% - з ампутацією) і дозволили оцінити ймовірності проведення ампутацій.

У всіх досліджуваних хворих незалежно від методу лікування спостерігалось зниження середнього рівня ЕТ-1 протягом року спостереження, що свідчить про покращення вазомоторної функціїї ендотелію під впливом лікування, проте рівень показника, що вивчався, залишався вірогідно підвищеним у порівнянні з контролем на 61,3%, що свідчить про прогресування основного захворювання. Показник проліферативної функції ендотелію VEGF на вихідному рівні у хворих з ІІІ стадією ішемії на 156% (р<0,001) був вірогідно вищим, ніж у хворих з IV стадією, що свідчить про більшу проліферативну активність ендотелію у цих хворих. Також була різниця й в залежності від наявності супутнього ЦД: на 67,8% вірогідно був вищим показник у хворих без ЦД при вихідному дослідженні (р<0,05). Високий рівень VEGF у хворих даної групи свідчить про активність проліферативних процессів та неоангіогенезу.

У всіх підгрупах досліджуваних хворих відмічається зниження рівню показника СРБ протягом року спостереження, що свідчить про зниження рівню інтенсивності запальних процесів під впливом лікування, але не їх невілювання., що також є ознакою прогресування первинного захворювання.

Динаміка температурного режиму кінцівок хворих основної группи показала, що температура хворої ступні на вихідному рівні була в середньому на 1,2оС (4,2%) холоднішою контрольної (р=0,002), проте у пізніші строки різниця температур між обома кінцівками була невірогідна, що свідчить про зрівняння температури обох кінцівок.

При визначенні черезшкірного напруження кисню на хворій ступні досліджуваних хворих, показано підвищення досліджуваного показника у відповідь на лікування та незалежно від проведеного лікування рівень показника відповідав компенсованому кровообігу (вище 40 мм.рт.ст.), проте у хворих, що лікувалися консервативно та яким було виконано симпатектомію мали показники, що відповідають субкомпенсації кровообігу. У хворих з ЧБА рівень танскутанного напруження кисню у строки спостереження мав найвищий рівень.

У хворих на ХКІНК спостерігається зворотна лінійна залежність між рівнем ЕТ-1 та TсРО2 у всі строки дослідження і пряма – між рівнем VEGF до початку лікування та через 12 міс. Це, на наш погляд, свідчить про те, що у цієї категорії хворих оцінка вазомоторної (за рівнем ЕТ-1) та проліферативної (за рівнем VEGF) функціі ендотелію має як діагностичне, так і прогностичне значення: чим вище рівень ЕТ-1, тим більше виражений периферійний спазм судин та нижче оксигенація тканин; чим вище рівень VEGF, тим активніше йдуть процеси проліферації ендотелію і васкулогенезу, та вище оксигенація тканин при використанні у хворих на ХКІНК стимуляції неоангіогенезу у комплексному лікуванні.

Проведені дослідження довели, щорівень VEGF у плазмі крові, як показника проліферативної активності ендотелію, залежить від стадії ішемії, а також від проведеного лікування, а саме успішної реваскуляризації. При зниженні рівню ішемії у хворих з IV стадією ішемії при виконанні реваскуляризації (відкритої або ендоваскулярної) рівень VEGF у плазмі підвищувався на 46,4% та 32,0% відповідно у строк 6 місяців по відношенню до вихідного рівню, та на 17,64% та 10,35% відповідно у строк 12 місяців по відношенню до вихідного рівню. Рівень ЕТ-1, як показника вазомоторної функції ендотелію, не залежить від стадії ішемії. Дані динаміки рівнів СРБ свідчать про залежність прозапальної функції ендотелію від стадії ішемії та, відповідно, від проведеного лікування, що також корелює з даними визначення якості життя хворих на ХКІНК. У хворих з IV стадією ішемії та консервативною терапією помітна динаміка до підвищення рівню фібриногену протягом всього періоду спостереження, що свідчить про прогресування основного захворювання та запальних процессів. Хворі з проведеною реваскуляризацією (ЧБА та СПШ) мали динаміку до зниження цих показників. Загалом, рівень фібриногену, як показника прозапальної та гемостатичної функції ендотелію, корелював з якістю життя хворих.

Досліджені показники ендотеліальної дисфункції та динаміка їх змін в залежності від стадії ішемії та методу проведеного лікування показали, що рівні ЕТ-1, VEGF, СРБ та фібриногену залежать від результатів лікування хворих на ХКІНК та можуть бути об’єктивними показниками результативності лікування та корекції ендотеліальної дисфункції у цієї групи хворих.

У пацієнтів з ХКІНК при дистальному типі поразки цільовим є повна реваскуляризація ураженої кінцівки з прямим магістральним кровотоком по артеріях стопи та артеріальної підошовної дузі з відновленням її безперервності. Поліпшенню результатів лікування сприяє розроблений нами спосіб використання стімуляції неоангіогенезу, який компенсує кровотік в стопі через колатералі. Методом вибору способу реваскуляризації є ЧБА. Перевагами даного методу є: високий відсоток клінічного успіху, мала травматичність, низький відсоток періопераційних ускладнень і летальності, можливість виконання повторних втручань, а також доступність втручання при наявності гнійно-некротичного вогнища на стопі. Хворі, яким виконувались ЧБА та стімуляції неоангіогенезу, мали найвищі показники ЯЖ у більш ранні строки, та значно відрізнялися від відповідних показників у хворих, що лікувалися іншими методами, а також між двома групами – у хворих з основної групи на 100% нижче рівень болю, на 14,7% вище ПФ та на 11,8% більша дистанція безбольової ходи у порівнянні з групою порівняння у строк 12 місяців. До недоліків способу реваскуляризації з використанням ЧБА слід віднести технічні труднощі при наявності протяжних стенозів і оклюзій, які частково долаються шляхом використання техніки субінтімальной балонної ангіопластики, а також вартість устаткування і витратних матеріалів.

Найгіршими результатами лікування спотерігались у хворих, яким проводилась консервативна терапія, симпатектомія в поєднанні зі стімуляцією неоангіогенезу у порівнянні з хворими, яким виконували ЧБА та відкриту пряму реваскулярізацію кінцівок. Але, у строк спостереження 12 місяців після лікування у хворих основної групи, що лікувалися консервативно, відмічався на 45,8% нижче рівень болю, на 51,8% вище ФФ, на 43,8% вище ПФ та на 113,2% більша дистанція безбольової ходи (р<0,05). Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що стимуляція неоангіогенезу має сенс як допоміжний метод лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведені теоретичне обґрунтування та практичне рішення актуального питання хірургії – поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на ХКІНК при застосуванні методу стимуляції неоангіогенезу, шляхом вивчення показників дисфункції ендотелію, ЯЖ хворих, результатів лікування.

1. Хворі на ХКІНК мають несприятливий перебіг захворювання, який пов’язаний з ураженням дистального судинного русла, 28,5% з них протягом року здійснюються ампутації, у тому числі – у 5,7% на рівні гомілки та стегна. Невірогідними факторами ризику виконання ампутації із використанням біномінального критерію їх оцінки є гіперемія шкіри нижніх кінцівок, біль у спокої, ураження ТПС та наявність ЦД (р>0,05). Розроблена система прогнозу дозволяє виділити групу ризику хворих на виконання ампутації кінцівок протягом року спостереження, а найбільш прогностично значущими критеріями є низька температура стопи (<30оС) та гомілки (<35,8оС), ураження ЗВГА без збереження прохідності ПВГА, та відсутність виходу хоча б однієї з гомілкових артерій на артеріальну дугу стопи. Точність класифікації при крос-перевірці склала 91% для хворих без прогнозованої ампутаціі та 83% – з прогнозованою ампутацією.
2. Динаміка змін показників вазомоторної, проліферативної, прозапальної та гемостатичної функції ендотелію, залежать від багатьох факторів. Вихідні рівні ЕТ-1, як фактору ураження ендотелію, у хворих на ХКІНК з дистальною формою захворювання були вищими на 94,8% у хворих з III стадією ішемії, на 100% у хворих з IV стадією, на 112% у хворих з ЦД та на 89,7% у хворих без ЦД у порівнянні з контрольним рівнем (р<0,05). Через 12 міс. спостереження загальногруповий показник ЕТ-1 знижувався на 17,4% і був нижче вихідних даних (р<0,05). Вихідні дані середнього рівня VEGF у плазмі хворих були вищими у 4,9 рази у хворих з III ступенем ішемії, у 3,3 у хворих з IV ступенем, на 352,2% у хворих з ЦД та на 4,2 у хворих без ЦД у порівнянні контролем (р<0,05). Через 12 місяців спостереження загальногруповий показник VEGF невірогідно відрізнявся від вихідних даних, що свідчить про прогресування основного захворювання на тлі високого рівня ЕТ-1.
3. Рівні ЕТ-1, VEGF, СРБ та фібриногену залежать від способу лікування хворих на ХКІНК та від ступеню ішемії та можуть бути об’єктивними показниками корекції ендотеліальної дисфункції при виконанні прямої реваскуляризації кінцівок та стимуляції неоангіогенезу: рівень VEGF у плазмі крові у хворих з ІІІ та IV ступенем ішемії, в середньому, підвищувався на 46,4% та 32,0%, відповідно, при у строк 6 місяців по відношенню до вихідного рівня та на 17,6% та 10,4%, відповідно, у строк 12 місяців; рівень ЕТ-1 знижувався в середньому на 12,7% та 17,9% відповідно у строк 6 місяців по відношенню до вихідного рівня та на 19% та 21,6%; рівень СРБ у хворих з IV ступенем ішемії знижувався на 40% та на 48,9% через 6 та 12 місяців лікування; рівень фібриногену у хворих з IV ступенем ішемії знижувався на 29,4% та на 28,4% через 6 та 12 місяців лікування (р<0,05).
4. Для лікування ХКІНК у більшості випадків необхідне відновлення прямого кровотоку на стопу, при цьому досить відновлення кровотоку по одній артерії гомілки та виходу її на артеріальну дугу стопи, про що свідчать дані оцінки ЯЖ хворих: при виписці: за рівнем болю, ДБХ та ФФ найкраща динаміка спостерігалася у хворих, що були оперовані за методикою ЧБА, а рівень ПФ був найвищим у хворих, що були оперовані відкритим методом. Дані динаміки ЯЖ хворих протягом року показали, що хворі, які лікувалися за допомогою ЧБА, мали найвищі показники ЯЖ у більш ранні строки.. У хворих, яким проводилась стимуляція неоангіогенезу, на 100% був нижче рівень болю, на 14,7% вище ПФ та на 11,8% більша ДБХ у строк 12 місяців спостереження (р<0,05).
5. Запропонована індивідуалізована програма діагностики та комплексного лікування хворих на ХКІНК з дистальною формою ураження з використанням стимуляції неоангіогенезу дозволила протягом 12 місяців спостереження знизити кількість ампутацій на 18% та смертність на 4,2% (χ2=22,411, р=0,000).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Баженов М.С.  Особенности консервативной терапии и ее роль в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей у геронтологических больных. Дис. … канд. мед.наук, Москва ­2008­ 113 с.
2. Бахритдинов Ф.Ш. Хирургическая тактика при сочетанных поражениях ветвей дуги аорты, брюшной аорты и артерий нижних конечностей / Ф.Ш. Бахритдинов, 3.3. Каримов, Б.Г. Умаров, С.М. Гаппаров // XI ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых. – М., 2007. – С. 69.
3. Бергер А. Microsoft SQL Server 2005 Analysis Services.OLAP и многомерный анализ данных. Серия: В подлиннике./ А. Бергер // БХВ-Петербург, 2007. – 928 с.
4. Ближайшие и отдаленные результаты реконструктивных операций при бедренно-подколенных артериальных окклюзиях в зависимости от вида трансплантата и тактики лечения Скугарь Ю. А., Дисс.к.м.н,Москва ­2005.
5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно – сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. - № 3. – С. 23 – 34.
6. Вараксин В.А. Хирургическое лечение больных с облитерирующими нарушениями артерий дистальных отделов нижних конечностей./ автореф. дис. Канд.мед.наук//-Ярославль.-1994.-20с.
7. Видалення частини кінцівки – резекція чи ампутація? / В. І. Ляховський, Д. Г. Дем’янюк, А. Л. Боркунов, М. І. Кравців, Л. В. Сапун // Світ медицини та біології. - 2013. - № 1. - С. 188-190.
8. Воробьева Е.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.5. - № 6. – С. 129 – 136.
9. Вплив препарату "Актовегін" на перебіг атеросклеротичного ураження судин головного мозку та нижніх кінцівок / В. І. Ляховський, Д. Г. Дем’янюк, Р. П. Сакевич, В. І. Ляховський, В. А. Нетребовський, О. Г. Краснов // Хірургія України. - 2013. - № 2. - С. 74-79.
10. Гавриленко А.В. Ближайшие и отдаленные результаты использования генно-инженерных конструкций с проангиогенными генами в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей / А.В. Гавриленко // Тез.докл. XI Ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 13–15 мая 2007 г. / НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – М., 2007. – 284 с.
11. Гавриленко А. В. Результаты лечения критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом / А.В. Гавриленко, А.Э. Котов, Д.А. Лоиков// Анналы хирургии.‑2013. ‑ № 6 . - С.48-51
12. Гавриленко А.В. Современные возможности реконструктивной сосудистой хирургии и перспективы применения генной инженерии при критической ишемии нижних конечностей / А.В. Гавриленко // Вестник Российской Академии медицинских наук: Ежемесячный научно-теоретический журнал ‑ 2003. ‑ №12. ‑ С. 74-77
13. Гістологічна та імуногістохімічна характеристика стимульованого ангіогенезу внаслідок трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки / Ю.В Поляченко, Р.В.Салютін, С.І.  Мартиненко, С.С. Паляниця // Буковинський медичний вісник,‑ 2011‑№ 1(15). ‑ С. 69–72.
14. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево / О.А. Гомазков.// Природа. – 2000. – № 5. – С 5 – 7.
15. Гоні С.K. Т. Динаміка деяких показників дисфункції ендотелію у хворих за хронічної критичної ішемії тканин нижніх кінцівок залежно від проведеного лікування / І.А. Криворучко, С.К.Т. Гоні, С.А.Т. Гоні, С.А. Андреєщев // Клінічна хірургія. – 2017. – №4(900). – С. 35-38.
16. Гоні С.-К.Т. Перші дані з оцінки якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження при лікуванні з та без стимуляції ангіогенезу / І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, // Харківська хірургічна школа. – 2016. – №3(78). – С. 94-96.
17. Гоні С.-К.Т. Перші результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок із дистальною формою ураження методом стимуляції ангіогенезу / І.А. Криворучко, В.О. Прасол, С.-К.Т. Гоні // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2015. – №2(52). – С.49-50.
18. Гоні С.-К.Т. Показники дисфункції ендотелію у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок / С.-К.Т. Гоні // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – №6(10). – Р.485-492. eISSN 2391-8306.
19. Гоні С.-К.Т. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок / І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, І.М. Лодяна // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2014. – №1(49). – С.115-117. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
20. Гоні С.-К.Т. Хірургічне лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок залежно від спектру вегетуючої флори / С.-К.Т. Гоні, І.А. Криворучко, І.М. Лодяна // Харківська хірургічна школа. – 2014. – №2(65). – С. 90-93.
21. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу при критичній ішемії нижніх кінцівок за допомогою збагаченої тромбоцитами аутоплазми / С.-К.Т.Гоні, І.А. Криворучко, В.О. Прасол, С.Н. Зюзько [та ін.] // Патент України на корисну модель, рішення № 26125/ЗУ/16 від 28.10.2016 за заявкою № U201605206.
22. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу в лікуванні ішемії кінцівок людини / С.-К.Т. Гоні, І.А. Криворучко, О.А. Балач [та ін.] // Патент України на корисну модель, рішення № 24786/ЗУ/16 від 10.10.2016 за заявкою № U201605203.
23. Гоні С.-К.Т. Сучасні методи стимуляції неоангіогенезу при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок / І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, І.М. Лодяна // Харківська хірургічна школа. – 2015. – №2(71). – С. 123-125.
24. Гринь В.К. Аутотрансплантация стромальных стволовых клеток в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей./ В.К.Гринь, А.А.Штутин, А.Г. Попандопуло // Вестник неотложной и восстанови тельной медицины.– 2010. – №4 (11). – С. 512–513.
25. Демидова О.А. Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза. //Дис. … канд. мед.наук, Москва,2006. – 119 с.
26. Діагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом / В.Г.Мішалов, М.П.Бойчак, В.А. Черняк, Л.Ю. Гладка, В.М. Селюк, Б.М. Коваль // Методичні рекомендації. – Київ , 2007 – 64 с.
27. Досвід діагностики та лікування флегмони при синдромі діабетичної стопи / В.І. Ляховський, Д.Г. Дем'янюк, О.М. Безкоровайний, А.Л. Боркунов, О.М. Люлька, А.В. Ляховська // Клініч. хірургія. - 2012. - № 5. - С. 32-35.
28. Дрюк М.Ф. Облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок у дітей: нові підходи у лікуванні з використанням клітинних технологій / М.Ф. Дрюк, В.І. Кірімов, Д.Б. Домбровський // Шпитальна хірургія. - 2013. - № 1. - С. 26-31.
29. Дрюк Н.Ф. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей/ Н.Ф. Дрюк, В.И.  Киримов //Клінічна. Хірургія.‑ 2007.‑№5 (6).‑С. 48–49.
30. Дуданов И.П. Критическая ишемия нижних конечностей / И.П. Дуданов, В.Н. Сидоров, М.Ю. Капутин, А.В. Карпов // Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Сердечно-сосудистые заболевания: сборник научных трудов. Российской научно-практиической конфференции, Вестник РВМА. – СПб., 2007. – Т. 18, № 2, Прил. – С. 53-55.
31. Еремеева М.В. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний и терапевтический ангио/миогенез // Тезисы доклада. XII всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 28–31 окт. 2006 г. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – М., 2006. – 340 с.
32. Застосування МНК аутологічного кісткового мозку та плазми збагаченої тромбоцитами в комплексному лікуванні хронічної «критичної» ішемії ускладненої виразково-трофічними дефектами стопи / М.Ф. Дрюк, В.І. Кірімов, І.Є. Барна, І.П. Дмитренко // Архів клініч. медицини. - 2014. - № 2 (ч. 2). - С. 79-80.
33. Казьмин З.В. Комплексное хирургическое и консервативное лечение хронической критической ишемии при отсутствии условий прямой реваскуляризации нижних конечностей. / З.В. Казьмин //Автореф. дис… канд. мед наук. - Москва. - 2006. – 35 с.
34. Касаткина, С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных с сахарным диабетом 2 типа. / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С.248 – 253.
35. Клітинна стимуляція ангіогенезу як метод непрямої реваскуляризації у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок / Ю.В.Поляченко, Р.В. Салютін, С.С. Паляниця та ін. //Методичні рекомендації. Київ,‑2011.‑28 С.
36. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2012. - 816 С
37. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.С. Кунижев // Ангиология и сосудистая хирургия. ‑ 2004. ‑ Том10, N1. ‑ С. 7-10.
38. Ларионов П.М. Стимуляция ангиогенеза внутримышечной имплантацией клеток мононуклеарной фракции аутологичного костного мозга при ишемии конечностей крысы./ П.М. Ларионов, А.М. Чернявский, Р.Б.  Новрузов // Клеточные технологии в биологии и медицине.‑ 2010.‑№4:‑С. 211–215.
39. Литвинова Н. Ю. Роль дуплексной флоуметрии в оценке состояния тканей нижней конечности у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / Н.Ю. Литвинова, В.А. Черняк, О.В. Панчук, И.И. Плюта // Серце і судини. - 2014. - № 3. - С. 83-88
40. Літвінова Н. Ю. Методи непрямої реваскуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок / Н.Ю. Літвінова, В.А. Черняк, О.В. Панчук // Серце і судини. - 2015. - № 1. - С. 110-115.
41. Лечебная тактика при критической ишемии нижних конечностей у больных с выраженной сопутствующей патологией/ В.И. Русин, В.В. Корсак, Я.М. Попович, В.В. Русин// журнал «Ангиология и сосудистая хирургия» ‑2014. ‑ ТОМ 20 • №4.‑ С. 70-74
42. Ляховський В. І. Особливості лікування хворих на цукровий діабет з гнійно-некротичним ураженням стопи /В.І.Ляховський, В.І. Ляховський, Р.П. Матьоха // Клінічна хірургія. - 2005. - № 11/12. - С. 41-42.
43. Магомедалиева К. С., Реваскуляризирующая остеотрепанация и остеомиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей // диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Воронеж – 2007
44. Малотравматичный способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей / Б. С. Суковатых, А. И. Итинсон, В. В. Князев, К. С. Магомедалиева //Журнал Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".­2007.­№ 1.­С. 52-56
45. Матьоха О. П. Маркери запалення і стан імунної системи у хворих з синдромом діабетичної стопи при застосуванні урокінази / О.П. Матьоха, В. І. Ляховський, П. П. Сакевич, О. М. Безкоровайний, В.І. Ляховський, Ю. В. Мазанько // Клінічна хірургія. - 2006. - № 11/12. - С. 84-85.
46. Мишалов В.Г. Изучение патогенеза и моделирование хронической критической ишемии нижних конечностей в эксперименте. / В.Г. Мишалов, В.А. Черняк, И.М. Дабабсех // Серце і судини ‑2005.‑№2.‑С.102–108.
47. Результати ендоваскулярного лікування критичної ішемії нижніхкінцівок у хворих на цукровий діабет ./ Р. П. Сакевич, Г. А. Оксак, Р. М. Рябушко, М. І. Кравців, В. І. Ляховський //Світ медицини та біології. — 2017. —№ 2(60)– С. 110 -113.
48. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: Современный подход. /Пер. с англ. Е.З. Демиденко. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 198 с.
49. Панкратова, М.А. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом типа 2 с различной длительностью заболевания и разной степенью компенсации углеводного обмена./ М.А. Панкратова, С.В. Пирожков, М.И. Балаболкин, П.Ф. Литвицкий //Сахарный диабет. – 2006 – № 2. – С. 12—15.
50. Патогенетические аспекты операции реваскуляризирующей остеотрепанации / А.В.Образцов, Е.П. Кохан, И.К. Заварина и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – № 1. –С. 18-21.]
51. Пашков Д.В. Экспериментальное обоснование нового способа фармакологической и хирургической коррекции хронической ишемии конечностей /Дис. … канд. мед.наук// Курск.- 2007.- 138 с
52. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб: СПб ГМУ, 2003. – 184 с.
53. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия / СПб ГМУ. – СПб, 2003. – С. – 438.
54. Покровский A.B. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей / А.В. Покровский. – М., 2002.
55. Поляченко Ю.В. Гістологічна структура м’язової тканини та імуногістохімічна характеристика ангіогенезу після трансплантації аспірату кісткового мозку та гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки за умов експериментальної ішемії./ Ю.В. Поляченко, Р.В. Салютін, Д.Б. Домбровський  // Український медичний альманах ­2010­№3(13).­ С. 150–153.
56. Поляченко Ю.В. Стан ендотеліоцитів судин у хворих із хронічною ішемією кінцівок після трансплантації мультипотентних стромальних клітин жирової тканини./ Ю.В. Поляченко, М.Ф. Дрюк, Д.Б.  Домбровський // Український медичний альманах.‑ 2010 ­№3 (13).­С.150–154.
57. Поляченко Ю.В., Трансплантація мультипотентних стромальних клітин жирової тканини в лікуванні хронічної ішемії кінцівок./ Ю.В. Поляченко, Д.Б. Домбровський, С.І. Мартиненко// Вестник неотложной и восстановительной медицины.‑ 2010‑№ 4 (11).‑ С. 489–494.
58. Поляченко Ю. В. Трансплантація мультипотентних стромальних клітин жирової тканини, як метод клітинної стимуляції ангіогенезу у хворих на хронічну ішемію кінцівок / Ю. В. Поляченко, М. Ф. Дрюк, Д. Б. Домбровський // Український морфологічний альманах. - 2010. - Т. 8, № 2. - С. 152-155.
59. Поляченко Ю. В. Ультраструктурні зміни ендотеліоцитів капілярів м’язової тканини у хворих з хронічною ішемією кінцівок після трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки / Ю. В. Поляченко, Р. В.  Салютін// Клінічна хірургія. –2011. –№ 6. – С. 41–45.
60. Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом. /М.М. Руда, Т.И. Арефьева, О.Н. Выборов и др //Нефрология.‑ 2007.‑№1. ‑ С.53–60.
61. Савельев В.С.Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин//– М., 1997. - 170 с.
62. Сапун А. Л. Значення індивідуальних особливостей хірургічної анатомії вузлів симпатичного стовбура при виконанні поперекової симпатектомії / А. Л. Сапун, В. І. Ляховський // Клінічна хірургія. - 2006. - № 4-5. - С. 75
63. Северина А.С. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете./ А.С. Северина, М.В. Шестакова.// Сахарный диабет. – 2004. –№ 4. – С. 38.
64. Смолянинов А.Б. Клеточные технологии в лечении терминальной стадии хронической ишемии нижних конечностей./ А.Б. Смолянинов, Е.В. Пыхтин, Д.В. Булгин, М. Томонага.// Клеточная транспланталогия и тканевая инженерия.‑ 2007.‑№3(ІІ).‑С.40–46.
65. Смолянинов А.Б. Современные биотехнологические центры клеточных и генных технологий и банки стволовых клеток // Технология чистоты. ‑2006. - № 1,– С.4-5.
66. Смолянинов А.Б. и соавт. Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. - М., 2005. - 192 с.
67. 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. — № 3. — С. 41–46
68. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.А. Гавришева, М.А. Меншутина // Клинико – лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31-35.
69. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71 – 85.
70. Трансплантація прогеніторних клітин фетальної печінки як метод непрямої реваскуляризації у хворих з хронічною ішемією кінцівки / Ю. В. Поляченко, Р. В. Салютін, С. І. Мартиненко, С. С. Паляниця// Вестник неотложной и восстановительной медицины. –2010. – № 4(11). – С. 455–458.
71. Целесообразность эндоваскулярной коррекции TASC D поражений у больных сахарным диабетом /О. А. Шумков, М. С. Любарский, В. В. Нимаев, М. Ю. Солуянов, И. А. Алтухов, М. А. Смагин // «Медицина и образование в Сибири». — 2014. — № 4. —С.34-39
72. Черняк В. А. Хірургічне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок / В. А. Черняк // Серце і судини. — 2013. —№ 1. — С. 54-63.
73. Шкуропат В.М. Клініко-морфологічні паралелі при виборі способів хірургічного лікування хворих з хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки / В.М. Шкуропат, І.В. Твердохліб, М.Ф. Дрюк // Морфологія. – 2011. – Т. V, № 3. – С. 79-84.
74. Шкуропат В. М. Характеристика факторів VEGF і CD34 після хірургічного лікування хворих з хронічною ішемією нижньої кінцівки ІІІ ступеня / В. М. Шкуропат, І. В. Твердохліб, М. Ф. Дрюк // Морфологія. - 2010. - Т. 4, № 2. - С. 53-64.
75. A diabetic foot service established by a department of vascular surgery: an observational study / D. T. Williams et al. // Ann. Vasc. Surg. — 2012. — Vol. 26, N 5. — Р. 700–706.
76. A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia./ D.W. Losordo, M.R. Kibbe, F. Mendelsohn, W. Marston, V.R. Driver, M. Sharafuddin et al//Circ Cardiovasc Interv. – 2012. - №5:821–830.
77. Abdi H., Béra M. Correspondence Analysis. In R. Alhajj, J. Rokne(Eds.), Encyclopedia of Social Networks and Mining.NewYork: SpringerVerlag, 2014. pp. 275–284.
78. Abdulaziz A. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischemia model / A. Abdulaziz // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 204-209.
79. Adverse events during treatment of critical limb ischemia with autologous peripheral blood mononuclear cell implant./ T.B.  Jonsson, T. Larzon, B. Arfvidsson et al.// Int. Angiol.,‑ 2012. ‑№31(1).‑ Р.77–84.
80. Al-Khaldi A. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischemia model / A. Al-Khaldi // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75, N 1. – P. 204-209.
81. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). /TASC Steering Committee, M.R. Jaff, C.J. White et al. //J Endovasc Ther. – 2015. – №20. – Р.465-478.
82. Angiogenesis is by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs / O. Iba et al. // Circulation. – 2002. ‑ №106. – Р.2019-2025.
83. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2 / R. Cao et al. // Nat. Med. – 2003. ‑ № 9. – Р.604-613.
84. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty./ O. Iida, Y. Soga, D. Kawasaki, K. Hirano, T. Yamaoka, K. Suzuki, Y. Miyashita, H. Yokoi, M. Takahara, M. Uematsu// Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2012. - №44. – Р.425–431.
85. Attanasio S. Therapeutic angiogenesis in the management of critical limb ischemia: current concepts and review. / S.Attanasio, J.Snell //Cardiol Rev . – 2009. - №17. – Р.115-120.
86. Autologous bone marrow‐derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta‐analysis of randomized controlled clinical trials. / M. Geraa, R.W. Sprengers, Y. Van der Graaf, C.E. Peters, F.L. Moll, M.C. Verhaar. // Ann Surg. – 2013. - №258. – Р.922–929.
87. Autologous bone marrow mononuclear cells transplant in patients with critical leg ischemia: preliminary clinical results. / M. Li, H. Zhou, X. Jin, M. Wang, , S. Zhang, L. Xu, // Exp Clin Transpl. . – 2013. - №11. – Р.435–439.
88. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities / P.P. Huang et al. // Thromb. Haemost. – 2004. ‑ № 91. – Р.606-609.
89. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma to Enhance Wound Healing after Lower Limb Revascularization: A Case Series and Literature Review/ M. Massara, D. Barillà, G. De Caridi, R. Serra, A. Volpe, R. Surace, G. Foti, D. Marcuccio, G. Pucci, P. Volpe// Seminars in Vascular Surgery.- 2016.
90. Baumgartner I. Management of peripheral vascular disease / I. Baumgartner, R. Schainfeld, L. Graziani // Annu. Rev. Med. – 2005,‑ №56. – Р.249-272.
91. Bilateral administration of autologous CD133+ cells in ambulatory patients with refractory critical limb ischemia: lessons learned from a pilot randomized, double blind, placebo controlled trial./ A.N. Raval, E.G. Schmuck, G. Tefera, C. Leitzke, Ark C. Vander, D. Hei et al // Cytotherapy. – 2014. - №16. – Р.1720–1732.
92. Biology of bone marrow-derived endothelial cell precursors / G.C. Schatteman, M. Dunnwald, C. Jiao et al.// Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. ‑ № 292. – Р.11-18.
93. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta‐analysis of randomized placebo controlled trials./ S.M. Peeters Weem, M. Teraa, G.J. de Borst, M.C. Verhaar, F.L. Moll // Eur J Vasc Endovasc Surg.- 2015. - №50. – Р.775–783.
94. Bone marrow does not contribute substantially to endothelial-cell replacement in transplant arteriosclerosis / J.L. Hillebrands, F.A. Klatter, W.D. Van Dijk, J. Rozing // Nat. Med. – 2002. ‑ № 8. – Р.194-195.
95. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization / T. Asahara et al. // Circ. Res. – 1999.‑ № 85. – Р.221-228.
96. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: health‐related quality of life outcomes, resource utilization, and cost‐effectiveness analysis. / J.F. Forbes, D.J. Adam, J. Bell, F.G. Fowkes, I. Gillespie, G.M. Raab, C.V. Ruckley, A.W. Bradbury.//J Vasc Surg. – 2010. - №51. – Р.43S–51S.
97. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia. / A.M. Abu Dabrh, M.W. Steffen, N. Asi, C. Undavalli, Z. Wang, M.B. Elamin, M.S. Conte, M.H. Murad //J Vasc Surg. – 2016. - №63. – Р.244–253.
98. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. //Nat Med.- 2003.- № 9. – Р.653-660.
99. Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma / R.R. Yotsu, S. Hagiwara, H. Okochi et al // J Dermatol. – 2015. - №42. – Р.288–295.
100. Castle J. Ultrasound-directed, site-specific gene delivery. / J. Castle, S.B.Feinstein.// Methods Mol Biol. – 2014. - №1141. – Р.67-76.
101. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer./ V. Procházka, J.  Gumulec, F. Jalůvka et al. //Cell Transplant.‑ 2010.‑№19(11).‑Р.1413–1424.
102. Chapter IV: treatment of critical limb ischaemia./ C. Setacci, G. De Donato, M. Teraa, F.L. Moll, J.B. Ricco, F. Becker, H. Robert‐Ebadi, P. Cao, H.H. Eckstein, P. De Rango, N. Diehm, J. Schmidli, F. Dick, A.H. Davies, M. Lepantalo, J. Apelqvist.// Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2011. - №.42(suppl 2). – Р.S43–S59.
103. Clinical application of bone-marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone-marrow cells / T. Saigawa, K. Kato, T. Ozawa et al. // Circ. J. – 2004.‑ № 68. – Р.1189-1193.
104. Davies M.G. Critical limb ischemia: introduction. / M.G. Davies// Methodist Debakey Cardiovasc J. – 2012. – №8. – Р.2.
105. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – №109. – Р. 27 – 32.
106. Defining risks and predicting adverse events after lower extremity bypass for critical limb ischemia. / J.J. Siracuse, Z.S. Huang, H.L. Gill, I. Parrack, D.B. Schneider, P.H. Connolly, A.J. Meltzer// Vasc Health Risk Manag. – 2014. - №10. – Р.367–374.
107. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention / A. Alavi, R.G. Sibbald, D. Mayer, et al. // J Am Acad Dermatol. – 2014. - №70. – Р.11–18.
108. Direct comparison of umbilical cord blood versus bone marrow-derived endothelial precursor cells in mediating neovascularization in response to vascular ischemia/ M.R. Finney, N.J. Greco, S.E. Haynesworth et al. // Biol. Blood Marrow Transpl. – 2006. ‑ № 12(5). – Р.585-93
109. Dong-Ik Kim Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger’s disease/ Kim Dong-Ik, Kim Mi-Jung, Joh Jin-Hyun // Stem Cells. – 2006.‑ Vol. 24, №5. –P.1194-1200.
110. Dormandly J.A. Management of peripheral arterial disease. TASC Group. Trans Atlantic Inter-Society Consensus/ J.A.  Dormandly, R.B. Rotherford, // J. Vasc. Surg. – 2000.‑ № 31. – Р.1-296.
111. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia./ N. Kontopodis, E. Tavlas, G. Papadopoulos et al// Int J Low Extrem Wounds. – 2015. - pii:1534734615575829.
112. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo‐controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. / J. Belch, W.R. Hiatt, I. Baumgartner, I.V. Driver, S. Nikol, L. Norgren, E. Van Belle //Lancet. – 2011. - №377. – Р.1929–1937
113. Effect of hypoxia-inducible factor-1alpha gene therapy on walking performance in patients with intermittent claudication. [Creager MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Creager%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297)1, [Olin JW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olin%20JW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297), [Belch JJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Belch%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297), [Moneta GL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moneta%20GL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297), [Henry TD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Henry%20TD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297), [Rajagopalan S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rajagopalan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297), [Annex BH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Annex%20BH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297), [Hiatt WR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiatt%20WR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21947297) [Circulation.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947297) 2011 Oct 18;124(16):1765-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009407. Epub 2011 Sep 26.
114. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double blind, placebo controlled JUVENTAS Trial./ M. Teraa, R.W. Sprengers, R.E.G. Schutgens, I.C.M. Slaper-Cortenbach, Y. Van der Graaf, A. Algra et al //Circulation. – 2015. - №131. – Р.851–860.
115. Emmerich J. Current state and perspective on medical treatment of critical leg ischemia: Gene and cell therapy.// Int. J. of Lower Extremity Wounds. – 2005.‑ № 4. – Р.234.
116. Endovascular interventions for Trans Atlantic Inter Society Consensus II C and D femoropopliteal lesions / M. Y. Yin et al. // Chin. Med. J. (Engl). — 2013. — Vol. 126, N 3. — P. 415–420.
117. Enhanced vascularization by controlled release of platelet-rich plasma impregnated in biodegradable gelatin hydrogel/ J. Kurita, M. Miyamoto, Y. Ishii. et al//Ann Thorac Surg.- 2011.- №92.- Р.837–844.
118. Exercise training for claudication. / K. Stewart, W. Hiatt, J. Regensteiner, A. Hirsch //N Engl J Med. – 2002. - № 347(24). - 1941e1951
119. Farber A. The BEST‐CLI trial: a multidisciplinary effort to assess which therapy is best for patients with critical limb ischemia. / A. Farber, K. Rosenfield, M. Menard // Tech Vasc Interv Radiol. – 2014. - №17. – Р.221–224.
120. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease./ J. Folkman // - Nat. Med. – 1995.‑№ 1. – Р.27-31.
121. Folkman J. Therapeutic angiogenesis in ischemic limbs/ J. Folkman // Circulation. – 1998.‑№ 97. – Р.1108-1110.
122. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo/ S. Kaushal et al. // Nat. Med. – 2001. ‑ № 7. – Р.1035-1040.
123. Frick M. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? / M. Frick, F. Weidinger // Curr Pharm Des. –2007. –№ 13(17). – Р. 1741 – 1750
124. Gabr H. Limb salvage using intramuscular injection of unfractionated autologous bone marrow mononuclear cells in critical limb ischemia: a prospective pilot clinical trial. / H. Gabr, A. Hedayet, U. Imam, M.  Nasser //Exp. Clin. Transplant.‑2011.‑№ 9(3).‑Р.197–202.
125. Goni S.-K.T. The optimal method of obtaining PRP for treatment of chronic limb ischaemia. / S.-K.T. Goni // Abstract book of 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist. – Kharkiv. – 2015. – Р. 110
126. Goni S.-K.T. Plasmotherapy as an additional therapeutic method in surgical and non-surgical therapy of critical limb ischemia patients / S.-K.T. Goni, V.I. Sirikh, K.V. Poradiuk // Abstract book of 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist. – Kharkiv. – 2016. – Р.401.
127. Greenacre M. Correspondence Analysis in Practice, 2nd edition. London: Chapman & Hall/CRC, 2007. 274 p.
128. Growing impact of restenosis on the surgical treatment of peripheral arterial disease./D.W. Jones, A. Schanzer, Y. Zhao, T.A. MacKenzie, B.W. Nolan, M.S. Conte, P.P. Goodney. //J Am Heart Assoc. – 2013. - №2. - e000345
129. Higashi Y. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with limb ischemia/ Y. Higashi, M. Kimura, K. Hara // Circulation. – 2004. ‑ №109. – Р.1215-1218.
130. Human embryonic stem cell- derived mesenchymal stromal cell transplantation in a rat hind limb injury model./ J.P. Laurila, L. Laatikainen, M.D. Castellone et al. // Cytotherapy. ‑ 2009. ‑ №11(6). ‑ Р.726–737.
131. Huskisson E.C. Measurement of pain. / Huskisson E.C. //Lancet.‑ 1974. ‑.№2. – Р.1127–1131.
132. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis in muscle by truncated peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC)-1 α . / R.Thom, G.C.Rowe, C.Jang, A.Safdar, Z.Arany.// J Biol Chem. – 2014. - №289. – Р.8810-8817.
133. Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: relation of TransAtlantic Inter SocietyConsensus class to outcome in 176 limbs / K.A. Giles, F.B. Pomposelli, T.L. Spence, A.D. Hamdan, S.B. Blattman, H. Panossian, M.L. Schermerhorn.// J Vasc Surg. – 2008. - №48. – Р.128–136.
134. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA). / D.H. Walter, H. Krankenberg, J.O.  Balzer et al.// Circ. Cardiovasc. Interv.‑2011.‑№4(1).‑Р. 26–37.
135. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)/L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, F.G.R. Fowkes, on behalf of the TASC II Working Group//– 2007. – Vol. 45. – P.5-67.
136. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization / T. Takahashi et al.// Nat. Med. – 1999. ‑ №5. – Р.434-438.
137. Khurana R. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease/ R. Khurana, M. Simons // Trends Cardiovasc. Med. – 2003.‑ № 13. – Р.116-122.
138. Kinnaird T. Bone marrow–derived cells for enhancing collateral development: Mechanisms, animal data, and initial clinical experiences/ T. Kinnaird, E. Stabile, M.S. Burnett, S.E.  Epstein // Circ. Res. – 2004. ‑ № 95. – Р.354-362.
139. Ko S.H. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. / S.H. Ko, D.F. Bandyk // Semin Vasc Surg.- 2014. - №27. – Р.23–31.
140. Kudo T. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience/ T. Kudo, F.A. Chandra, S.S.  Ahn // J. Vasc. Surg. – 2005. ‑ № 41. – Р.423-35.
141. Limb rescue: a new autologous-peripheral blood mononuclear cells technology in critical limb ischemia and chronic ulcers. / B. De Angelis, P. Gentile, F. Orlandi, I. Bocchini, C. Di Pasquali, A. Agovino et al //Tissue Eng Part C Methods. – 2015. - №21. – Р.423–435.
142. Local gene transfer and expression following intramuscular administration of FGF-1 plasmid DNA in patients with critical limb ischemia. / I.Baumgartner, N.Chronos, A.Comerota et al. // Mol Ther. - 2009. - №17. – Р.914-921
143. Long‐term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular‐first approach by vascular surgeons. / H.H. Dosluoglu, P. Lall, L.M. Harris, M.L. Dryjski //J Vasc Surg. – 2012. - №56. – Р.361–371
144. Luttun A.Vascular progenitors: from biology to treatment/ A. Luttun, G. Carmeliet, P. Carmeliet // Trends Cardiovasc. Med. – 2002.‑ №12. – Р.88-96.
145. 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.// J.L. Anderson, J.L. Halperin, N.M. Albert et al //Circulation.- 2013. - №127. – Р.1425–1443.
146. Marx R.E. Platelet-reach plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // Implant dentistry.‑ 2001.‑ №4 (10). – Р. 225–228
147. Menard M.T. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia./ M.T. Menard, A. Farber // Semin Vasc Surg . – 2014. - №27. – Р.82-84.
148. Mitogenic stimulation of human mesenchymal stem cells by platelet release suggest a mechanism for enhancement of bone repair by platelet concentrates. / S.E. Haynesworth, S. Kadiyala, L.N. Liang, et al//Presented at the 48th Annual Meeting of the Orthopedic Research Society, Dallas, TX, February.‑2002.
149. Molecular evaluation of endothelial progenitor patients with ischemic limbs / K. Miyamoto et al. // Ather., Thromb., and Vasc. Biology. – 2004. ‑ № 24. – Р.192-202.
150. Mortality after major amputation in diabetic patients with critical limb ischemia who did and did not undergo previous peripheral revascularization Data of a cohort study of 564 consecutive diabetic patients / E. Faglia et al. // J. Diabetes Complications. — 2010. — Vol. 24, N 4. — P. 265–269.,
151. Multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients with peripheral arterial disease/ C.M. Walker , F.T. Bunch, N.G. Cavros, E.J. Dippel//Clinical Interventions In Aging. – 2015.- V 10.-Р. 1147–1153
152. Multidisciplinary care improves amputation‐free survival in patients with chronic critical limb ischemia. / J. Chung, J.G. Modrall, C. Ahn, L.A. Lavery, R.J. Valentine // J Vasc Surg. – 2015. - №61. – Р.162–169
153. Myoendothelial Differentiation of Human Umbilical Cord Blood–Derived Stem Cells in Ischemic Limb Tissues / M. Pesce, A. Orlandi, M.G. Iachininoto et al. // Circ. Res. – 2003. ‑ № 93. – Р.51.
154. Nakagami H. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue–derived stromal cells / H. Nakagami; K. Maeda; R. Morishita // Arterioscler., Thromb., and Vasc. Biol. – 2005. ‑ № 25. – Р.25-42.
155. Neovascularization capacity of mesenchymal stromal cells from critical limb ischemia patients is equivalent to healthy controls. / H. Gremmels, M. Teraa, P.H. Quax, K. Den Ouden, J.O. Fledderus, M.C. Verhaar // Mol Ther.- 2014. - №22. – Р.1960–1970.
156. 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, M. Valachovicova, I. Olejarova, R. Slysko et al // Cell Transpl. – 2012. - №21. – Р.1909–1918.
157. Outcomes following infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia / R. C. Lo et al. // J. Vasc. Surg. — 2013. — Vol. 57, N 6. — P. 1455–1463
158. Our treatment strategy for critical limb ischemia. / T.Yamada, K.Onishi, M.Utsunomiya et al // International Journal of Vascular Medicine.- 2013. - V 2013. - ID437471
159. Palena L.M. The clinical utility of below-the-ankle angioplasty using “transmetatarsal artery access” in complex cases of CLI./ L.M. Palena, E. Brocco, M. Manzi//Catheter Cardiovasc Interv.- 2014. - №83.- Р.123–129.
160. Pepper M.S. Manipulating angiogenesis. From basic science to the bedside / M.S. Pepper // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. ‑№ 17. – Р.605-619.
161. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003 / E. Faglia, L. Dalla Paola et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2005.‑ №29. – Р.620-627.
162. Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process./ M.G. Roubelakis, O. Trohatou, A. Roubelakis, E. Mili, I. Kalaitzopoulos, G. Papazoglou et al. // Stem Cell Rev. – 2014. - №10. – Р.417-428.
163. Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation./ A. Kawamura, T. Horie, I. Tsuda et al.// Ther. Apher. Dial. ‑2005‑ №9(1).‑Р. 59–63.
164. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. / B.W. Nolan, R.R. De Martino, D.H. Stone, A. Schanzer, P.P. Goodney, D.W. Walsh, J.L. Cronenwett. // J Vasc Surg. – 2011. - №54. – Р.730–735
165. Quality of life in patients with no-option critical limb ischemia underlines the need for new effective treatment./ R.W. Sprengers, M. Teraa, F.L. Moll, G.A. de Wit, Y.van der Graaf, , Verhaar, M.C.// J Vasc Surg. – 2010. - №52. – Р.843–849.
166. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. / S. Rajagopalan, E. I. Mohler, R. Lederman, F. Mendelsohn, J. Saucedo, C. Goldman et al.//Circulation.‑2003. ‑ №108(16). – Р.1933-1938.
167. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // Nature. – 1997.‑ № 386. – Р.671-674.
168. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. / H.C. Lee, S.G. An, H.W.  Lee et al. //Circ. J.,‑ 2012. ‑№76(7). –Р.1750–1760.
169. Sanders L.J. History of the team approach to amputation prevention: pioneers and milestones./L.J. Sanders, J.M. Robbins, M.E. Edmonds //J Vasc Surg. – 2010. - №52(3 Suppl) – Р.3S–16S.
170. Schainfeld R.M. Critical limb ischemia: nothing to give at the office? / R.M. Schainfeld, J.M. Isner // Ann. Intern. Med. – 1999.‑ № 130. – Р.442-444.
171. Selective and sustained delivery of basic fibroblast growth factor (bFGF) for treatment of peripheral arterial disease: results of a phase I trial /Hashimoto, T., Koyama, H., Miyata, T. et al// Eur J Vasc Endovasc Surg..- 2009. – №.38.- P.71–75.
172. Sherbourne C.D. Pain measures. Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach / C.D. Sherbourne A.L. Stewart, J.E. War (eds.)//Durham, NC: Duke University Press ‑1992 ‑Р 220-234
173. Socioeconomic and hospital-related predictors of amputation for critical limb ischemia./ A.J. Henry, N.D. Hevelone, M. Belkin, L.L. Nguyen.// J Vasc Surg. – 2011. - №53. – Р.330–339.
174. 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. – Р.1040-1046.
175. Stewart A.L. Tile MOS short-form General Health Survey: reliability, validity in a patient population./ A.L. Stewart, R. D. Hays, J. E. Ware // Med Care .‑1988. ‑ №26. – Р.724-735.
176. Subintimal angioplasty and diabetic foot revascularization / C. Pierret et al. // Presse Med. — 2011. — Vol. 40, N 1, Pt. 1. — P. 10–16..
177. Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multi-potent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model / Kim Sung-Whan, Han Hoon, Chae Gue-Tae et al. // Stem Cells. – 2006. ‑ Vol.9, № 4. – Р.1128-34.
178. Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication / F.A. Frans, S. Bipat, J.A. Reekers et al.// Br J Surg. – 2012. - №99. – Р.16–28.
179. The definition of critical ischemia of a limb /P. R. F. Bell [et al.] // Brit. J. Sur. – 1982. – Vol. 69, N 2. – P.
180. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. / A.M. Abu Dabrh, M.W. Steffen, C. Undavalli, N. Asi, Z. Wang, M.B. Elamin, M.S. Conte, M.H. Murad// J Vasc Surg. – 2015. - №62. – Р.1642–1651.
181. The next 10 years in the management of peripheral artery disease: perspectives from the ‘PAD 2009’ Conference. / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, A.T. Hirsch, M.R. Jaff, C. Diehm, I. Baumgartner, J.J. Belch // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2010. - №40. – Р.375–380
182. The ongoing battle between infrapopliteal angioplasty and bypass surgery for critical limb ischemia / K.B. Schamp, R. Meerwaldt, M.M. Reijnen, R.H. Geelkerken, C.J. Zeebregts //Ann Vasc Surg. – 2012 - №26.- Р.1145–1153.
183. The role of amputation as an outcome measure in cellular therapy for critical limb ischemia: implications for clinical trial design/ E. Benoit, T.F.Jr  O’Donnell, M.D.  Iafrati et al. //. J. Transl. Med.‑ 2011‑№9.‑Р 165-171.
184. Therapeutic angiogenesis in critical limb ischemia./ G.O. Ouma, B. Zafrir, E.R. Mohler, M.Y. Flugelman.// Angiology. – 2013. - №64. – Р.466-480.
185. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. / S. Nikol, I. Baumgartner, E. Van Belle et al.// Mol Ther. – 2008. - №16. – Р.972-978
186. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial./ R. Lederman, F. Mendelsohn, R. Anderson, J. Saucedo, A. Tenaglia et al.// Lancet. ‑2002.‑№359(9323).‑ Р.2053-2058.
187. Therapeutical potential of autologous peripheral blood mononuclear cell transplantation in patients with type 2 diabetic critical limb ischemia./ A. Ozturk, Y. Kucukardali, F. Tangi, A. Erikci, G. Uzun, C. Bashekim et al // J Diabetes Complications. – 2012. - №26. – Р.29–33.
188. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. [Tateishi-Yuyama E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tateishi-Yuyama%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713)1, [Matsubara H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsubara%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Murohara T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Murohara%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Ikeda U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ikeda%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Shintani S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shintani%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Masaki H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Masaki%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Amano K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amano%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Kishimoto Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kishimoto%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Yoshimoto K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yoshimoto%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Akashi H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Akashi%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Shimada K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shimada%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Iwasaka T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iwasaka%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713), [Imaizumi T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Imaizumi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12241713); [Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Therapeutic%20Angiogenesis%20using%20Cell%20Transplantation%20(TACT)%20Study%20Investigators%5BCorporate%20Author%5D). [Lancet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241713) 2002 Aug 10;360(9331):427-35.
189. Treatment of a non-healing diabetic foot ulcer with platelet rich plasma / D.H. Suresh, S. Suryanarayan, S. Sarvajnamurthy, S. Puvvadi //J Cutan Aesthet Surg. – 2014. - №7. – Р.229-231.
190. Treatment strategies for patients with peripheral artery disease. Comparative Effectiveness Review No. 118./ W.S. Jones, K.M. Schmit, S. Vemulapalli, S Subherwal, M.R. Patel, V. Hasselblad, B.L. Heidenfelder, M.M. Chobot, R. Posey, L. Wing, G.D. Sanders, R.J. Dolor // (Prepared by the Duke Evidence‐based Practice Center under Contract No. 290‐2007‐10066‐I.) AHRQ Publication No. 13‐EHC090‐EF. Rockville, MD:Agency for Healthcare Research and Quality. - May 2013.
191. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial./ Y.H. Kusumanto, V. van Weel, N.H. Mulder et al.// Hum Gene Ther. – 2006. - №17. – Р.683-691.
192. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclears in patients with thromboangiitis obliterans / K. Miyamoto, K. Nishigami et al.// Circulation. – 2006.‑ № 114. – Р.2679-2684.
193. Validating the SF-36 health survey questionnaire: a new outcome measure for primary care. / J.E. Brazier et al//Br Med J.‑1992. ‑ №305. – Р.160-164.
194. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia/ P.P. Goodney, L.L. Travis, B.K. Nallamothu et al.//Circ Cardiovasc Qual Outcomes.- 2012. - №5. – Р.94–102.
195. Villela D.L. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. / D.L. Villela, V.L. Santos // Growth Factors. – 2010. - №28. – Р.111-116.
196. Ware J.E.The SF-36 Short Form health status survey 1, conceptual framework and item selection./ J. E. Ware, C. D. Sherbourne. // Med Care .‑1992.‑№30. – Р.473-483.
197. Worse limb prognosis for indirect versus direct endovascular revascularization only in patients with critical limb ischemia complicated with wound infection and diabetes mellitus.// O. Iida, M. Takahara, Y. Soga, Y. Yamauchi, K. Hirano, J. Tazaki et al.// Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2013. - №46. – Р.575-582.
198. Yancopoulos G.D. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation / G.D. Yancopoulos // Nature. – 2000.‑ № 407. – Р.242-248.

Додаток А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Гоні С.-К.Т. Перші результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок із дистальною формою ураження методом стимуляції ангіогенезу /І.А. Криворучко, В.О. Прасол, С.-К.Т. Гоні//Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина» -2015.- №2(52)- С.49-50. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
2. Гоні С.-К.Т. Результати лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок/І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, І.М. Лодяна// Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина» -2014.- №1(49)- С.115-117. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
3. Гоні С.-К.Т. Хірургічне лікування хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок залежно від спектру вегетуючої флори /С.-К.Т. Гоні, І.А. Криворучко, І.М. Лодяна// Харківська хірургічна школа.- 2014.-№2(65).- С. 90-93. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті)
4. Гоні С.-К.Т. Перші дані з оцінки якості життя хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження при лікуванні з та без стимуляції ангіогенезу /І.А. Криворучко, С.-К.Т. Гоні, // Харківська хірургічна школа.- 2016.-№3(78).- С. 94-96. За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2016) (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку, доповідь)
5. Гоні С.-К.Т. Показники дисфункції ендотелію у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок / С.-К.Т. Гоні //Journal of Education, Health and Sport.- 2016.-№6(10).- Р.485-492. eISSN 2391-8306.
6. Гоні С.-К.Т. Сучасні методи стимуляції неоангіогенезу при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок /І.А.Криворучко, С.-К.Т.Гоні, І.М.Лодяна// Харківська хірургічна школа.- 2015.-№2(71).- С. 123-125. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)
7. Гоні С.K. Т. Динаміка деяких показників дисфункції ендотелію у хворих за хронічної критичної ішемії тканин нижніх кінцівок залежно від проведеного лікування / І.А. Криворучко, С.К.Т. Гоні, С.А.Т. Гоні, С. А. Андреєщев // Клінічна хірургія.- 2017.-№4(900).- С. 35-38. (дисертантом проведено збір та обробку матеріалів статті та підготовку статті до друку)

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Goni S.-K.T. The optimal method of obtaining PRP for treatment of chronic limb ischaemia. / S.-K.T. Goni // Abstract book of 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist Kharkiv.2015.- Р.110
2. Goni S.-K.T. Plasmotherapy as an additional therapeutic method in surgical and non-surgical therapy of critical limb ischemia patients/ S.-K.T. Goni, V.I. Sirikh, K.V. Poradiuk //Abstract book of 9 th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientist Kharkiv.2016.- Р.401
3. Гоні С.-К.Т. Cпосіб стимуляції неоангіогенезу при критичній ішемії нижніх кінцівок за допомогою збагаченої тромбоцитами аутоплазми / С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, В.О.Прасол, С.Н.Зюзько та ін.//Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я №110 – 2017, Київ, випуск 7 з проблеми «Хірургія»
4. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу в лікуванні ішемії кінцівок людини/ С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, О.А Балач та ін..//Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я №109 – 2017, Київ, випуск 6 з проблеми «Хірургія»

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу при критичній ішемії нижніх кінцівок за допомогою багатої тромбоцитами аутоплазми / С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, В.О.Прасол, С.Н.Зюзько та ін.// Патент України на корисну модель, № 111896, від 25.11.2016
2. Гоні С.-К.Т. Спосіб стимуляції неоангіогенезу в лікуванні ішемії кінцівок людини / С.-К.Т.Гоні, І.А.Криворучко, О.А Балач та ін.// Патент України на корисну модель, № 111490 від 10.11.2016.

Додаток Б

Таблиця 6.1

**Якість життя хворих на ХКІНК у період протягом 12 місяців**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група | | | | Група порівняння | | | |
| ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Хімічна поперекова симпатектомія | ЧБА | Відкрите втручання | Консервативна терапія | Відкрита поперекова симпатектомія |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Кількість хворих | 23 | 4 | 24 | 4 | 11 | 6 | 26 | 7 |
| Рівень болю до лікування | 5,68 +2,1 | 5,7 +2,1 | 5,3 +2,6 | 5,5 +2,4 | 5,4 +1,8 | 5,8 +1,6 | 4,9  +2,9 | 5,3 +2,7 |
| Рівень болю після лікування | 1,1 +0,8 | 3,2 +2,5 | 3,4 +2,4 | 3,2 +2,1 | 1,9 +0,6 | 3,3 +2,6 | 3,1+2,5 | 3,1 +2,4 |
| ЯЖ до лікування (ФФ) | 31,15 +8,9 | 28,45 +8,6 | 31,21 +8,7 | 29,25 +6,7 | 33,71 +9,8 | 31,4 +12,3 | 32,6+8,9 | 31,9 +10,3 |
| ЯЖ після лікування (ФФ) | 72,43 +9,7 | 64,61 +11,4 | 45,43 +7,9 | 48,32 +9,9 | 73,8 +12,9 | 66,2 +11,8 | 46,6+9,6 | 48,2 +11,4 |

Продовження табл. 6.1

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ЯЖ до лікування (ПФ) | 34,29 +11,6 | 34,33 +8,7 | 33,81 +10,5 | 32,72 +12,3 | 28,82 +9,3 | 34,24 +13,2 | 36,13 +9,8 | 38,22 +11,2 |
| ЯЖ після лікування (ПФ) | 64,5 +12,8 | 78,4 +12,6 | 47,43 +11,9 | 54,7 +11,2 | 63,1 +13,4 | 77,56 +12,4 | 44,65 +11,8 | 48,58 +12,4 |
| ДБХ до лікування | 86,8+48,9 | 78,6 +26,5 | 73,3 +20,6 | 84,7 +14,6 | 87,6 +30,5 | 74,3 +24,6 | 76,4 +27,9 | 70,4 +24,6 |
| ДБХ після лікування | 378,6 +120,4 | 246,7 +280,5 | 94,6 +48,6 | 97,7 +52,6 | 400,5 +140 | 276,2 +70,8 | 97,3 +36,9 | 92,2 +43,5 |

Додаток В

Таблиця 6.3

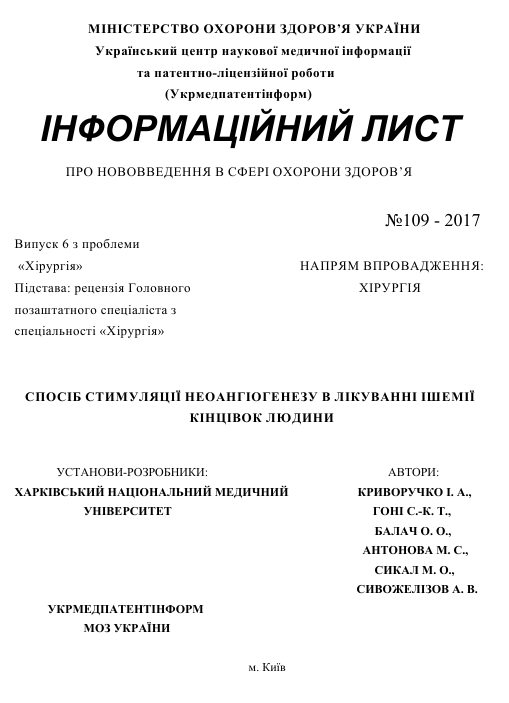
Якість життя хворих на ХКІНК у віддалений період після лікування

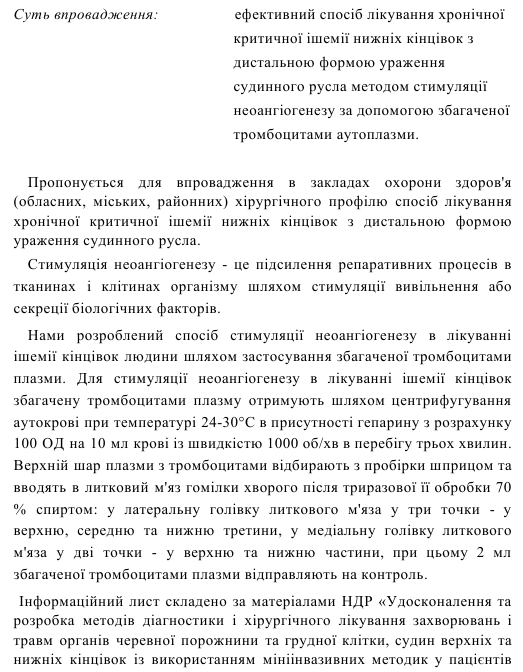
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група | | | | Група порівняння | | | |
| ЧБА | СГШ | Консервативна терапія | Хімічна попере-кова симпатектомія | ЧБА | СГШ | Консервативна терапія | Відкрита поперекова симпатектомія |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Кількість хворих | 23 | 4 | 23 | 4 | 11 | 5 | 24 | 7 |
| РБ до лікування | 5,68 +2,1 | 5,7 +2,1 | 5,3 +2,6 | 5,5 +2,4 | 5,4 +1,8 | 5,8 +1,6 | 4,9  +2,9 | 5,3 +2,7 |
| РБ після лікування | 1,1 +0,8 | 3,2 +2,5 | 3,4 +2,4 | 3,2 +2,1 | 1,9 +0,6\* | 3,3 +2,6 | 3,1+2,5 | 3,1 +2,4 |
| РБ через 6 міс. | 1,2+0,7 | 2,2 +1,8 | 2,3 +2,1 | 2,0 +2,2 | 1,9 +0,4\* | 1,9 +1,5 | 2,9 +2,4 | 2,4 +2,5 |
| РБ через 12 міс. | 1,8+1,1 | 2,0 +2,8 | 2,4 +1,3 | 2,2 +1,8 | 3,4 +1,3\* | 2,4 +2,6 | 3,5 +1,6 | 2,8 +2,7 |
| ФФ до лікування | 31,2 +8,9 | 28,5 +8,6 | 31,2 +8,7 | 29,3 +6,7 | 33,7 +9,8 | 31,4 +12,3 | 32,6+8,9 | 31,9 +10,3 |
| ФФ після лікування | 72,4 +9,7 | 64,6 +11,4 | 45,4 +7,9 | 48,3 +9,9 | 73,8 +12,9 | 66,2 +11,8 | 46,6+9,6 | 48,2 +11,4 |
| ФФ через 6 міс. | 74,7 +12,8 | 66,2 +9,6 | 67,3 +9,3 | 64,3 +7,2 | 72,9 +11,8 | 65,4 +10,6 | 54,4 +11,5\* | 55,4 +11,7 |

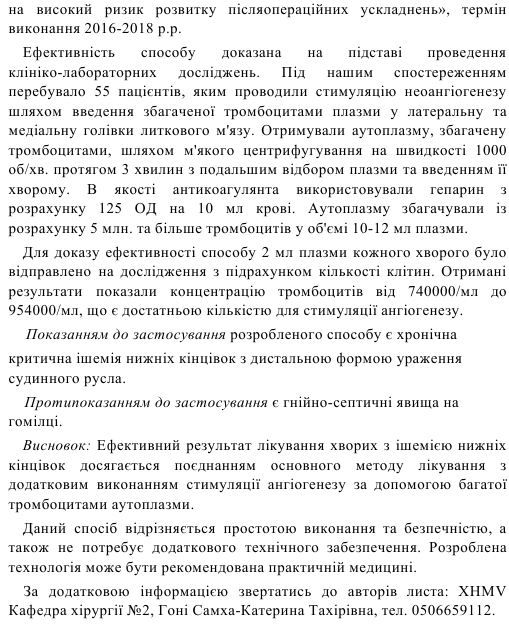
Продовження таблиці 6.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ФФ через 12 міс. | 78,5 +10,5 | 69,8 +10,9 | 68,8 +8,5 | 62,8 +9,8 | 76,6 +18,0 | 52,8 +7,8\* | 45,3 +10,7\* | 53,2 +11,8 |
| ПФ до лікування | 34,3 +11,6 | 34,3 +8,7 | 33,8+10,5 | 32,7+12,3 | 28,8 +9,3 | 34,2 +13,2 | 36,1 +9,8 | 38,2 +11,2 |
| ПФ після лікування | 64,5 +12,8 | 78,4 +12,6 | 47,4 +11,9 | 54,7 +11,2 | 63,1 +13,4 | 77,6 +12,4 | 44,7 +11,8 | 48,6 +12,4 |
| ПФ через 6 міс. | 75,6 +9,6 | 65,6 +10,4 | 52,2 +9,3 | 46,2 +5,6 | 69,9 +11,8 | 67,8 +16,4 | 41,2 +9,0\* | 45,7 +13,4 |
| ПФ через 12 міс. | 78,4 +8,2 | 67,5 +10,8 | 61,2 +7,9 | 48,2 +9,4 | 68,3 +12,3\* | 64,9 +12,6 | 42,6 +8,3\* | 46,9 +14,6 |
| ДБХ до лікування | 86,9+48,9 | 78,6 +26,5 | 73,3 +20,6 | 84,7 +14,6 | 87,6 +30,5 | 74,3 +24,6 | 76,4 +27,9 | 70,4 +24,6 |
| ДБХ після лікування | 378,6 +120,4 | 246,7 +280,5 | 94,6 +48,6 | 97,7 +52,6 | 400,5 +140 | 276,2 +70,8 | 97,3 +36,9 | 92,2 +43,5 |
| ДБХ через 6 міс. | 586,7 +124,8 | 267,74 +116,4 | 226,5 +98,8 | 125,5 +70,8 | 444,5 +133,1\* | 242,4 +145,6 | 124,2 +85,5\* | 121,4 +58,7 |
| ДБХ через 12 міс. | 535,6 +76,4 | 366,9 +101,3 | 218,4 +91,7 | 97,4 +40,4 | 453,5 +70,8\* | 213,7 +110,7\* | 102,8 +80,6\* | 89,7 +57,6 |

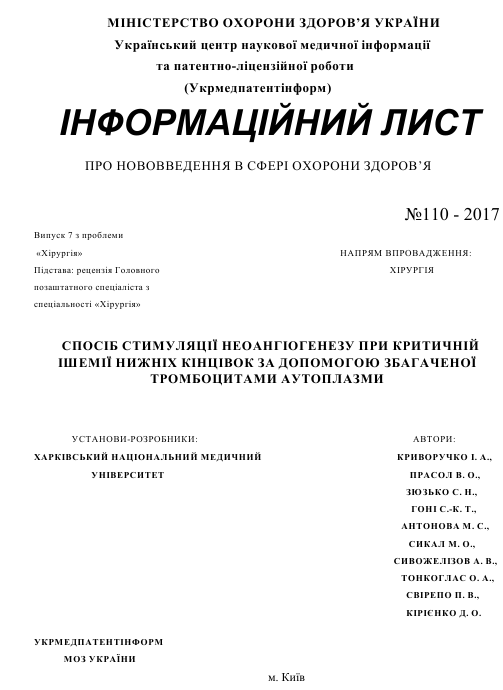
Додаток Г

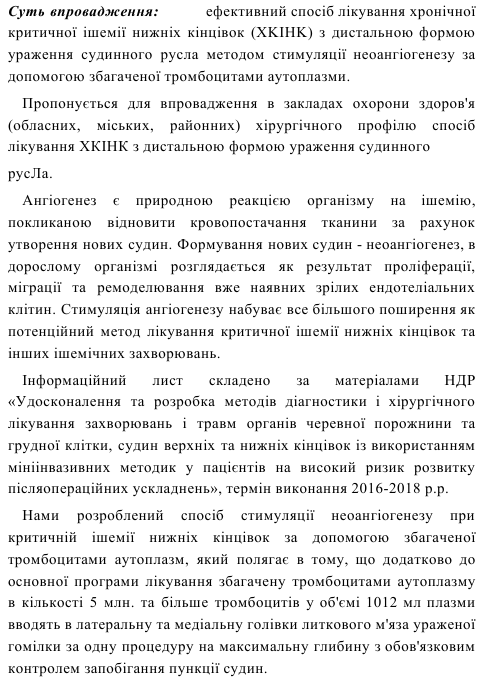


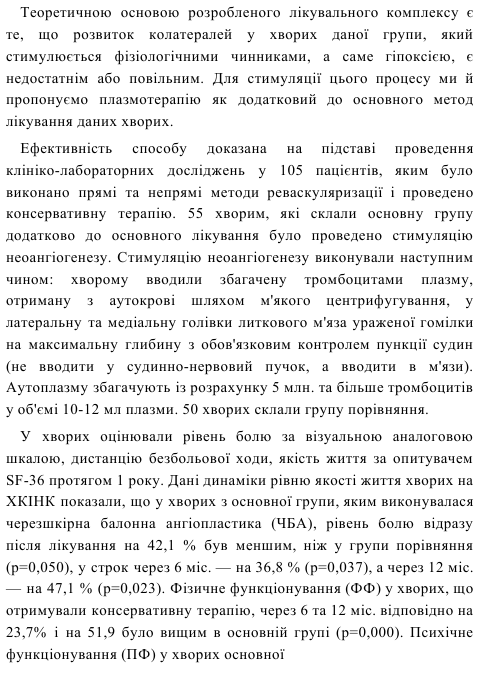


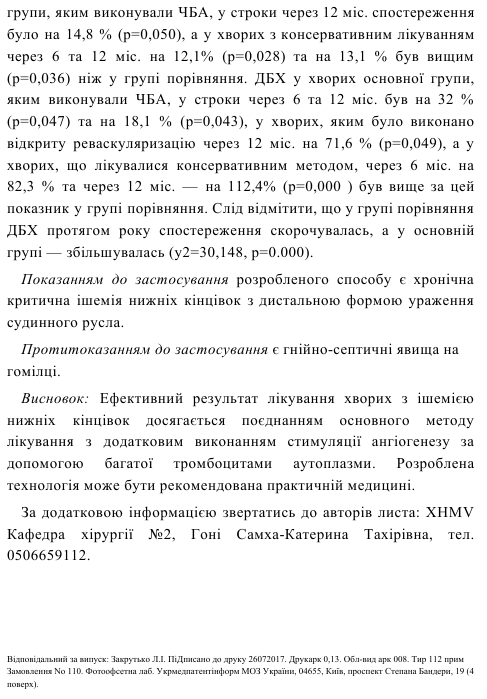


Додаток Д









Додаток Е