

## СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Кательницкий Ив.И.<sup>1</sup>, Кательницкий Иг.И.<sup>1</sup>, Ливадняя Е.С.<sup>1</sup>, Божко А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, e-mail: livadnyaya@mail.ru;

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская поликлиника № 12», Ростов-на-Дону, e-mail: bogko\_med@mail.ru

**Цель:** улучшение результатов консервативной терапии у полиморбидных пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей с язвенно-некротическими изменениями (IVa степени) путем разработки оптимальных схем терапии в амбулаторно-поликлинических условиях. **Материалы и методы:** проанализированы результаты и возможности стационарзамещающего лечения 145 больных с критической ишемией нижних конечностей, разделенных на две сопоставимые группы: первая исследуемая группа представлена 76 пациентами, которые находились на диспансерном наблюдении у хирурга в поликлинике и проходили курсы терапии в амбулаторных условиях согласно стандартам и рекомендациям. Во вторую группу вошли 69 пациентов, у которых наряду со стандартной терапией применялась усовершенствованная тактика, предполагавшая применение липидснижающей диеты, лекарственной терапии с учетом стадии заболевания и наличия сопутствующей патологии, стимуляции иммунитета, воздействия магнитными полями, массажа, лазерной терапии, а также лечебно-физкультурных упражнений. **Результаты:** при проведении сравнительной оценки биохимического ряда пациентов обеих исследуемых групп на первом году наблюдения были отмечены статистически значимые различия по 5 показателям: лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), лазердоплерфлоуметрии (ЛДФ), уровня тромбоцитов, триглицеридов и глюкозы в крови, а на втором году уже по 8 показателям: ЛПИ, ЛДФ, уровня тромбоцитов, триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛНП), С-реактивного белка и глюкозы в крови. Сравнение групп проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . **Выводы:** многофакторный анализ позволил выявить преимущество стационарзамещающих методов лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) во влиянии на процессы восстановления перфузии и трофики ишемизированных тканей при заметной динамике показателей микроциркуляторного русла; более низкий риск таких осложнений, как внутрисосудистое тромбообразование, прогрессирование стеноза и окклюзии.

**Ключевые слова:** критическая ишемия, стационарзамещающие технологии, микроциркуляция, тромбообразование.

## STATIONARY-SUBSTITUTE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ULCEROUS-NECROTIC CHANGES IN CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

Katelnitskiy Iv.I.<sup>1</sup>, Katelnitskiy Ig.I.<sup>1</sup>, Livadnyaya E.S.<sup>1</sup>, Bozhko A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: livadnyaya@mail.ru;

<sup>2</sup>Municipal health care institution "City polyclinic №12, Rostov-on-Don, e-mail: bogko\_med@mail.ru

**Aim:** to improve the results of conservative therapy in chronic arterial insufficiency of the lower extremities III - IV degree in patients with atherosclerosis obliterans, by developing an optimal treatment algorithm based on day hospital depending on the degree of ischemia, the presence of concomitant pathology, the amount of the upcoming operation. **Materials and methods:** the results and possibilities of inpatient treatment of 145 patients with critical lower limb ischemia were analyzed, divided into two comparable groups: the first study group consisted of 77 patients who were under observation at a surgeon in the clinic and underwent outpatient therapy according to standards and recommendations. The second group included 82 patients who, along with standard therapy, used improved tactics that involved the use of a lipid-lowering diet, drug therapy, taking into account the stage of the disease and the presence of concomitant pathology, immunity stimulation, magnetic fields, massage, laser therapy, and exercise exercises. **Results:** When conducting a comparative assessment of the biochemical number of patients of both groups studied in the first year of observation, statistically significant differences were noted in 5 indicators: ankle-brachial index (ABI), an increase in laserdopplerflowmetry (LDF),

platelet levels, triglycerides and blood glucose, and in the second year, already by 8 indicators: ABI, LDF, platelet count, triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), C-reactive protein and glucose in the blood. Comparison of groups was carried out using the test Mann-Whitney. Differences were recognized statistically significant at a level of  $p < 0.05$ . Conclusions: multivariate analysis revealed the advantage of hospital-replacing methods for treating patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries in influencing the processes of perfusion recovery and trophic of ischemic tissues with a noticeable dynamics of microcirculatory parameters; lower risk of complications such as intravascular thrombosis, progression of stenosis and occlusion.

Keywords: critical ischemia, inpatient technologies, microcirculation, thrombus formation.

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в мире. В общей сложности сердечно-сосудистые заболевания привели к 17,9 миллиона смертей (32,1%) в 2015 году, по сравнению с 12,3 миллиона (25,8%) в 1990 году [1; 2]. В 2015 году в мире хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) страдало около 155 миллионов человек [3]. В Российской Федерации распространенность ХОЗАНК составляет от 1,5 до 5%, преимущественно среди лиц пожилого возраста. Особого внимания заслуживает работа Харазова А.Ф., по его данным, из 71 миллиона человек из всех федеральных округов РФ было зарегистрировано 174 125 случаев симптомных заболеваний периферических артерий у людей старше 40 лет, что составило 0,51%. В то время как распространенность перемежающейся хромоты - 0,36%, и распространенность критической ишемии конечности составляет 0,13% [4].

В результате повсеместного увеличения среднего возраста населения вопрос ХОЗАНК как клинической проблемы встает все более остро. Факторы риска ХОЗАНК соответствуют общим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, гипертония, гиперлипидемия, диабет и метаболический синдром [5; 6]. Течение ХОЗАНК у пациентов с первоначально асимптомным началом или с легкими или умеренными симптомами при физической нагрузке сравнительно легкое, что противоположно быстрой динамике ухудшения состояния у тех, у кого исходно выявлялись ишемические боли в покое или изъязвления конечности [7; 8].

Ведение пациентов с ХОЗАНК нацелено на снижение рисков прогрессирования заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений, а также на снижение проявления симптомов. Для всех пациентов группы заболеваний ХОЗАНК рекомендуется тактика снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и ограничение дальнейшего распространения атеросклероза в будущем. Для пациентов с ХОЗАНК рекомендуется долгосрочная антиагрегантная терапия, отказ от курения, липидоснижающая терапия, а также терапия диабета и артериальной гипертензии [9; 10].

При ХОЗАНК, помимо модификации рисков, прежде чем проводить хирургическое вмешательство, рекомендуется физиотерапия, а также фармакотерапия как первоначальный

подход (класс 1B). По возможности пациентам рекомендуется ЛФК под наблюдением врача, а не самостоятельные упражнения (класс 2B). Для тех больных, которые, следуя рекомендациям от полугода до года, не добились целевых показателей, рекомендовано проводить реваскуляризацию [11; 12].

Все это определило цель нашего исследования - улучшение результатов консервативной терапии у полиморбидных пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей с язвенно-некротическими изменениями (IVa степени) путем разработки оптимальных схем терапии в амбулаторно-поликлинических условиях.

### **Материал и методы исследования**

В исследование вошло 145 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, которым было проведено лечение и наблюдение с оценкой отдаленных результатов терапий в сроки до 2 лет. Все больные были разделены на 2 группы пациентов.

При распределении пациентов по гендерному признаку, возрасту, уровню поражения нижних конечностей статистически значимых различий в группах не обнаружено.

В первой группе (76 пациентов) больные находились на диспансерном наблюдении у хирурга в поликлинике и проходили курсы консервативной терапии согласно стандартам и рекомендациям по лечению пациентов в амбулаторных условиях. Во второй группе, в которую вошли 69 пациентов, наряду со стандартной терапией применялась стимуляция физиологического ангиогенеза (тренировочная ходьба) и стимуляция иммунитета для купирования воспалительных изменений у пациентов с трофическими нарушениями (введение ронколейкина). Усовершенствованная тактика предполагала применение липидоснижающей диеты, лекарственной терапии с учетом стадии заболевания и наличия сопутствующей патологии, стимуляции иммунитета, воздействия магнитными полями, массажа, лазерной терапии и лечебно-физкультурных упражнений.

Кроме того, всем пациентам обеих исследуемых групп выполнялась хирургическая обработка трофических ран нижних конечностей.

Кроме общеклинического обследования, о нарушениях гемодинамики конечностей судили с помощью ультразвуковой доплерографии, которая проводилась с использованием аппарата «Sonosaid», при этом определяли также лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); дуплексного сканирования с цветным изображением, которое выполнялось с использованием ультразвуковой диагностической системы «ACUSON 128XP10».

Сравнение в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

При проведении сравнительной оценки биохимических показателей у пациентов обеих исследуемых групп на первом году наблюдения были отмечены статистически значимые различия по 5 показателям: ЛПИ, прирост ЛДФ, уровни тромбоцитов, триглицеридов и глюкозы в крови, а на втором году уже по 8 показателям: ЛПИ, прирост ЛДФ, уровни тромбоцитов, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, С-реактивного белка и глюкозы в крови.

Анализ значений ЛПИ за первый год наблюдения показал преобладание более высоких показателей во II исследуемой группе ( $p=0.006$ ). У этих больных медиана значения ЛПИ составила 0.7 (интерквартильный размах от 0.6 до 0.8), а у пациентов, которые проходили курсы стандартной терапии, этот показатель был ниже - 0.6 (интерквартильный размах от 0.5 до 0.7). Во второй год были отмечены более низкие уровни показателей ЛПИ в группе стандартной терапии ( $p=0.0007$ ). Медиана значения индекса за второй год в I группе снизилась до уровня 0.5 (интерквартильный размах от 0.4 до 0.7), тогда как во второй группе ее показатель остался на уровне 0.7 (интерквартильный размах от 0.6 до 0.8). Таким образом, эти данные демонстрируют нам более заметный эффект на динамику состояния микроциркуляторного русла в группе с модифицированной терапией.

Отмечен большой прирост показателя ЛДФ в группе с применением стандартной терапии в сочетании со стимуляцией физиологического ангиогенеза и иммунитета как в первый год ( $p<0.0001$ ), так и во второй год ( $p=0.0003$ ) по сравнению с первой группой, что свидетельствует о более выраженном улучшении перфузии тканей, а значит и регенерации трофических расстройств.

К первому году наблюдения показатели тромбоцитов во второй группе указывали на достоверно ( $p=0.02$ ) менее выраженный риск тромбообразования при значении медианы  $234 \cdot 10^9/\text{л}$  (интерквартильный размах от  $227 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $345 \cdot 10^9/\text{л}$ ), в то время как в группе с применением стандартной терапии этот показатель был выше -  $288 \cdot 10^9/\text{л}$  (интерквартильный размах от  $234 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $350 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Еще более явные различия были выявлены в ходе 2-го года наблюдения ( $p=0.002$ ). Так, медиана значения тромбоцитов за второй год в группе с применением стандартной терапии составила  $312 \cdot 10^9/\text{л}$  (интерквартильный размах от  $240 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $365 \cdot 10^9/\text{л}$ ). В группе же с применением модифицированной терапии ее значение составило только  $232 \cdot 10^9/\text{л}$  (интерквартильный размах от  $221 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $356 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Для сравнения исследуемых групп были проанализированы 6 качественных показателей: ампутации в течение первого и второго года, общее количество ампутаций за весь период наблюдения, а также реконструктивные операции за 1-й и 2-й год и общее количество реконструктивных операций за период наблюдения. В ходе сравнения групп по частоте ампутаций и реконструктивных операций статистически значимые различия были

выявлены только в показателе ампутаций за 2-й год (рис. 1-3).

У 66 пациентов (87%) первой группы за второй год не проводилось ампутаций, а у 10 (13%) пациентов была произведена высокая ампутация нижней конечности, а малых ампутаций не отмечено. Во второй группе у 63 пациентов (91%) за 2-й год не было проведено ампутаций, у 2 была произведена высокая ампутация нижней конечности (3%), а у 4 - малая ампутация (6%). Таким образом, у пациентов II группы наблюдалось достоверно меньшее количество ампутаций за 2-й год по сравнению с группой с применением стандартной терапии ( $p=0.008$ ) (рис. 1).

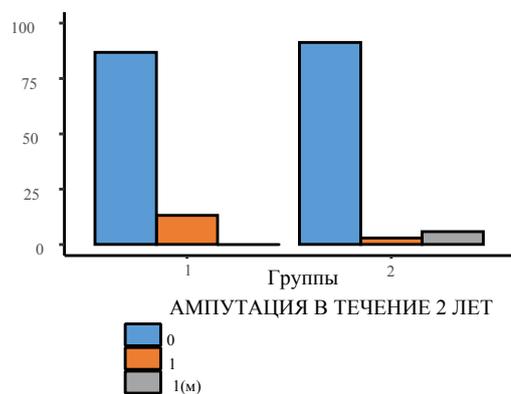


Рис. 1. Частота ампутаций в исследуемых группах за 1-й и 2-й годы

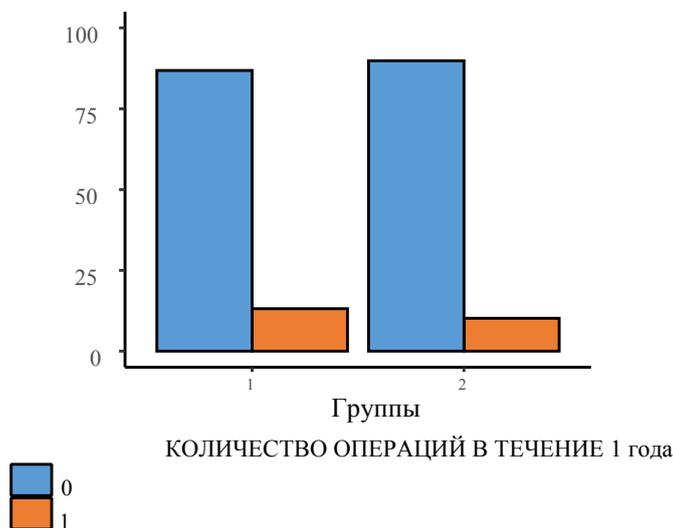


Рис. 2. Сравнение количества повторных операций в обеих исследуемых группах за первый год

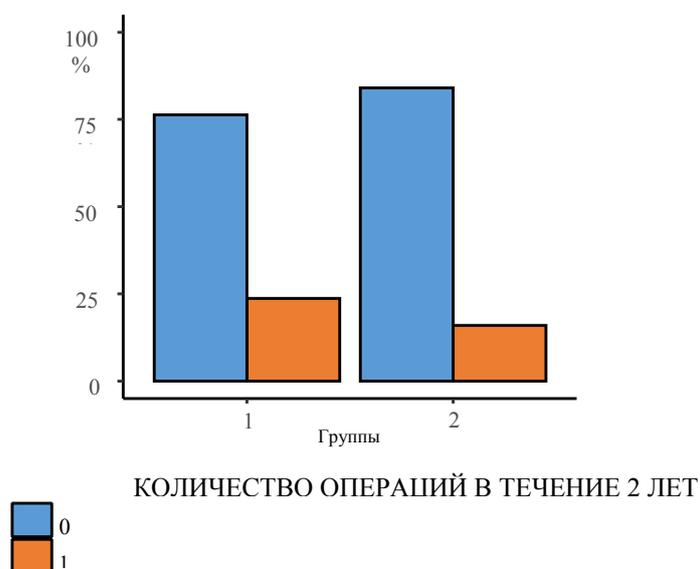


Рис. 3. Сравнение количества реконструктивных операций в группах в течение 2 лет

Далее был проведен экономический анализ. Так, средняя ожидаемая величина затрат на 1 пациента за 2 года, подвергнувшегося лечению консервативным методом, составляет:

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

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

- при ампутации с установкой протеза бедра (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в круглосуточном стационаре (2 года) 119 055,6 руб. + затраты на протез бедра за 2 года 49 320 руб. + стоимость ампутаций за 2 года 5 150,7 руб.) = 177 321,3 руб.

В случае стационарзамещающей терапии:

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

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

- при ампутации с установкой протеза бедра (диспансерное наблюдение сосудистого хирурга 2 года 3 795 руб.+ лечение в дневном стационаре 35 744 руб. (2 года) + затраты на

протез бедра за 2 года 23 400 руб. + стоимость ампутаций за 2 года 2 255,8 руб.) = 65 194,8 руб.

### Обсуждение результатов исследования

В зависимости от степени ишемии, наличия сопутствующей патологии, динамики ЛПИ и ЛДФ, а также уровней биохимических показателей нами был разработан прогностический алгоритм определения ожидаемого результата, который расценивался как положительный (регенерация трофической язвы), удовлетворительный (отсутствие клинической динамики ишемии конечности, малая ампутация или некрэктомия) и неудовлетворительный (большая ампутация). Такая модель позволяет быстро прогнозировать исход и выбирать соответствующую терапию, а также корректировать терапию в дальнейшем в зависимости от динамики ЛПИ и ЛДФ при проведении диагностики (рис. 4).

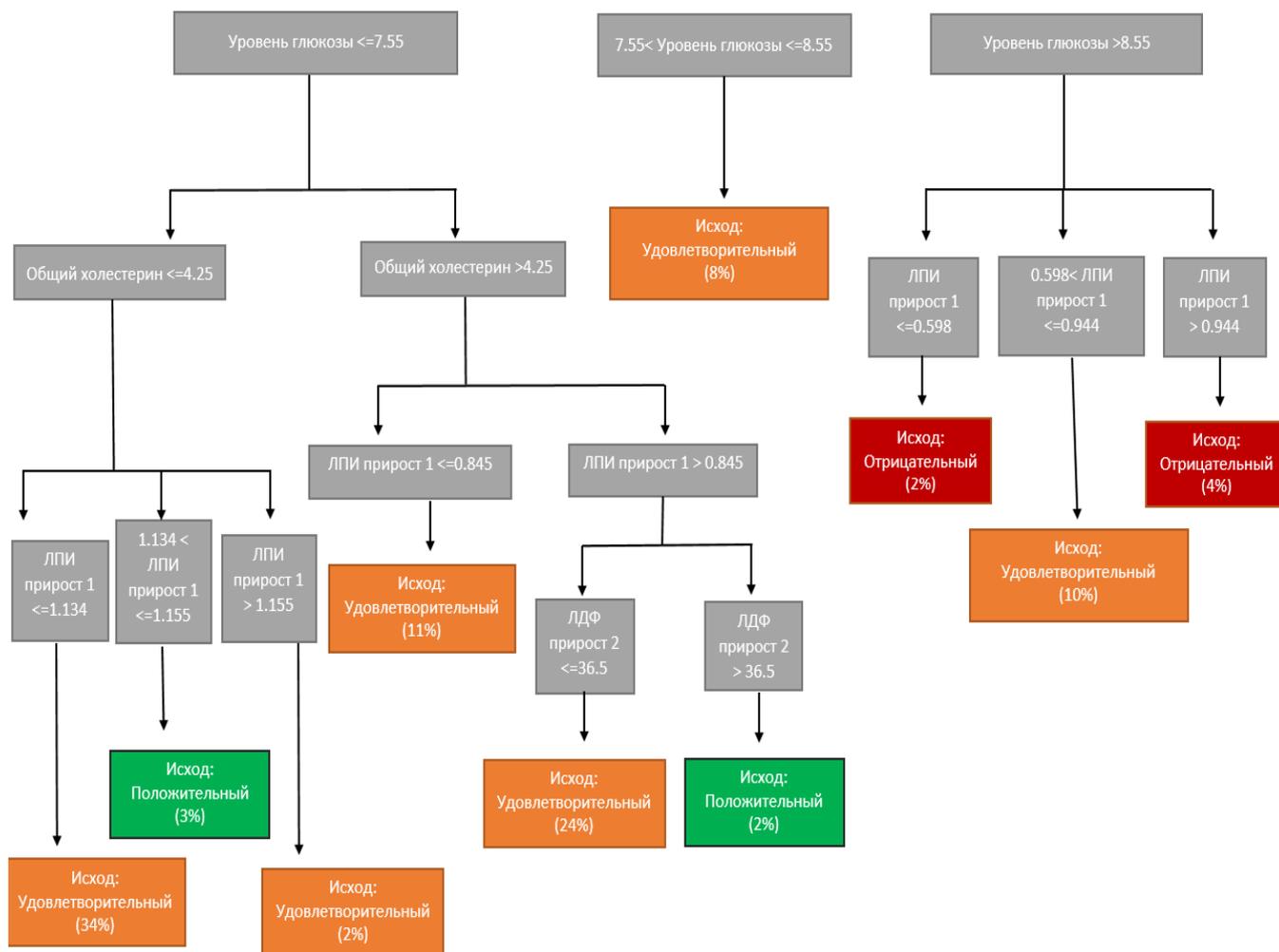


Рис. 4. Алгоритм прогноза и выбора стационарзамещающего лечения пациентов обеих исследуемых групп

Таким образом, нами были получены результаты, свидетельствующие в пользу преимущества стационарзамещающих методов лечения пациентов с ХОЗАНК во влиянии на процессы восстановления перфузии и трофики ишемизированных тканей при заметной динамике показателей микроциркуляторного русла; более низкий риск таких осложнений, как внутрисосудистое тромбообразование, прогрессирование стеноза и окклюзии. Исследованная группа пациентов, у которых применялся индивидуальный подход к выбору тактики лечения, характеризовалась управляемым характером течения атеросклеротических процессов вследствие большего эффекта на состояния дислипидемии, показатели глюкозы в крови, а также воспалительные процессы в целом, проявляющиеся повышенными концентрациями С-реактивного белка и фибриногена, как основных факторов, определяющих скорость и сроки заживления поражений, риска ампутации конечности, а также прогноз и качество жизни больного.

Стационарзамещающая терапия показывает не только хорошие результаты с точки зрения медицины, но и является экономически более выгодным вариантом.

### **Выводы**

1. У больных облитерирующим атеросклерозом с критической ишемией нижних конечностей фармакологическая терапия согласно общепринятым стандартам и рекомендациям приводит к 87% хороших и к 0% удовлетворительных результатов, а у 13% пациентов - к ампутации конечности.

2. Использование иммунотерапии у пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей приводит к очищению ран и увеличивает скорость заживления ран по сравнению со стандартными методиками.

3. Применение модифицированных комбинированных стационарзамещающих методик лечения пациентов с критической ишемией с тяжелой сопутствующей патологией позволяет у 91% пациентов снизить уровень ампутации и сохранить конечности.

4. Использование медикаментозной терапии в сочетании с нефармакологическими методами позволяет избежать выполнения реконструктивных оперативных вмешательств у пациентов с высокими рисками осложнений в течение 2 лет у 74%, а при использовании стандартных методик - у 63% пациентов.

5. Своевременная индивидуальная комплексная терапии у полиморбидных пациентов с IVa степенью ишемии нижних конечностей экономически обоснована (71 408 рублей) по сравнению с ампутацией и реабилитацией больных (406 912 рублей).

### **Список литературы**

1. Christopher J.L. Murray GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015. Vol. 385 (9963). P. 117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Christopher J.L. Murray GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10053). P. 1459-1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
3. Christopher J.L. Murray GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10053). P. 1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
4. Харазов А.Ф., Каляев А.О., Исаев А.А. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016. № 7. С. 58-61. DOI: 10.17116 / hirurgia2016758-61.
5. Krankenberg H., Zeller T., Ingwersen M., Schmalstieg J., Gissler H.M., Nikol S., Baumgartner I., Diehm N., Nickling E., Müller-Hülsbeck S., Schmiedel R., Torsello G., Hochholzer W., Stelzner C., Brechtel K., Ito W., Kickuth R., Blessing E., Thieme M., Nakonieczny J., Nolte T., Gareis R., Boden H., Sixt S. Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents for Iliac Artery Occlusive Disease: The Randomized ICE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017. Vol. 10 (16). P. 1694-1704. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.05.015.
6. Kullo I.J., Leeper N.J. The genetic basis of peripheral arterial disease: current knowledge, challenges, and future directions. *Circ Res*. 2015. Vol. 116 (9). P. 1551-1560. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303518.
7. Pastromas G., Katsanos K., Krokidis M., Karnabatidis D., Spiliopoulos S. Emerging stent and balloon technologies in the femoropopliteal arteries. *ScientificWorldJournal*. 2014. P. 695402. DOI: 0.1155/2014/695402.
8. Patel S.K., Surowiec S.M. Intermittent Claudication. 2019 Feb 28. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430778/> (дата обращения: 15.07.2019).
9. Pereira C., Miname M.H., Makdisse M.R.P., Watanabe C., Pesaro A.E., Jannes C.E., Kalil Filho R., Pereira A.C., Santos R.D. Peripheral arterial disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 242 (1). P. 174-178. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.022.
10. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Плакса И.Л., Мжаванадзе

Н.Д., Поздеев Д.В., Далгатов Г.Д., Исаев А.А. Отдаленные результаты применения р1-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. № 8 (4). С. 43-49. DOI: 10.17116/kardio20158443-49 .

11. Зайцева Т.А., Каримова Ю.Е., Лизогубов К.И., Базлов С.Б. Комбинированный способ стимуляции неоангиогенеза у больных с критической ишемией нижних конечностей // Успехи современного естествознания. 2014. № 6. С. 41-42.

12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Мжаванадзе Н.Д., Крылов А. А., Плакса И.Л., Деев Р.В. Эффективность препарата для терапевтического ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Казанский медицинский журнал. 2016. № 97 (5). С. 674-680. DOI: 10.17750/kmj2016-674.