

На правах рукописи

Ха Хоай Нам

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ИШЕМИИ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии
медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва.

Научный руководитель: **Червяков Юрий Валентинович**,
доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный медицинский
университет» МЗ РФ, профессор кафедры хирургии
института последипломного образования.

Официальные оппоненты: **Аракелян Валерий Сергеевич**,
доктор медицинских наук, профессор; ФГБУ «НМИЦ
ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, руководитель отдела
сосудистой хирургии и ангиологии;

Дибиров Магомед Дибирович,
доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
МЗ РФ, заведующий кафедрой хирургических болезней
и клинической ангиологии.

Ведущая организация: **ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр
им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.**

Защита диссертации состоится «03» июня 2019 года в 16 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.203.37 в Российском университете дружбы народов
по адресу: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8, корп. 2 (Аграрно-технологический
институт), зал № 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского университета
дружбы народов по адресу: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Персов Михаил Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Последние 15 лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в мире [Nehler M.R., 2014]. По данным ВОЗ, ежегодно от ССЗ умирает 17,9 миллионов человек, что составляет 31% смертей от всех причин. Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) составляет почти 20% от общего количества пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Заболевания артерий нижних конечностей чаще всего связаны с атеросклерозом [Fowkes F., 2013]. Клинически выраженное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей в РФ наблюдается у 2–3 % населения [Аракелян В.С., 2018], что составляет около 3 млн человек [Кошкин В.М., 2015].

У большей части больных атеросклероз периферических артерий медленно прогрессирует, и, через 5 лет, у части пациентов (от 5 до 10%), переходит в стадию декомпенсированной или критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [Farber A., 2018]. В РФ эта цифра достигает 80 тысяч наблюдений ежегодно. По данным Харазова А.Ф. (2016), за 2014г в РФ выполнено около 24 тысяч «высоких» ампутаций по поводу КИНК. По результатам исследования Mustapha J.A. (2018), смертность в течение 4 лет после диагностики КИНК составляет 54%, что выше, чем после диагностики большинства видов рака.

Основным методом радикального лечения КИНК является хирургическое вмешательство (открытое либо эндоваскулярное). Но, по данным Becker F. (2011), у большой группы пациентов с КИНК (от 20 до 30%) нет возможности выполнения реваскуляризации. Понятие «неоперабельный» пациент определено сосудистыми и эндоваскулярными хирургами, анестезиологами и кардиологами. Оно основано на следующих факторах: анатомии поражения артериального русла (неудовлетворительное состояние «путей оттока», «многоэтажное» поражение магистральных сосудов); отсутствие пригодной для шунтирования аутовены; тромбозы или реокклюзии магистральных артерий после первичных хирургических вмешательств; тяжелые сопутствующие заболевания, приводящие к высокому риску любой реваскуляризации; наличие обширных и глубоких

трофических изменений на стопе в сочетании с местной инфекцией, при которых восстановление кровотока не целесообразно. Стандартная консервативная терапия (СКТ) не влияет на частоту ампутации и заживление трофической язвы [Дибиров М.Д., 2017; Aboyans V., 2017]. Вопрос о целесообразности применения препаратов группы простагландина E1 (ПГЕ1) в качестве альтернативного лечения для спасения конечностей до сих пор не решен.

Одним из новых направлений в лечении больных с декомпенсированной ишемией является применение генно-инженерных технологий, которые вызывают стимуляцию неоангиогенеза в ишемизированных конечностях и нацелены на улучшение микроциркуляции в тканях. К настоящему времени, накоплен определенный клинический материал, говорящий о высокой эффективности генной терапии (ГТ) препаратом на основе плазмиды с геном VEGF-165 (торговое название Неоваскулген®) у больных с ХИНК II и III степени по Фонтейну–А.В. Покровскому [Деев Р.В., 2015; Демидова О.А., 2018]. Однако имеются только единичные публикации по использованию генной терапии у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей при КИНК с трофическими изменениями [Кательницкий И.И., 2018].

Спектр трофических изменений у больных с декомпенсированной ишемией разнообразен. У пациентов имеются большие различия по степени риска формирования гангрены конечности и риска ампутации. Они связаны не только с выраженностью артериальной ишемии, но и с размерами и глубиной трофических нарушений, распространенностью местной инфекции. У этой группы больных, с целью выработки индивидуальной лечебной тактики, возможно применять современную международную системную классификацию WifI (W-wound - язва, I-ischemia - ишемия, fI-foot infection – инфекция стопы), которая создана Североамериканским обществом сосудистых хирургов в 2014 году [Mills J.L., 2014].

Цель исследования. Определить оптимальные методы консервативной терапии у «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей с трофическими нарушениями в сроки наблюдения до 1 года.

Задачи исследования

1. Дать оценку результатов стандартной консервативной терапии «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей с различными по тяжести трофическими нарушениями в течение 1 года наблюдения с применением международной системной классификации WIfI.
2. Определить целесообразность включения препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в комплексное консервативное лечение аналогичной группы больных.
3. Сравнить эффективность различных методов консервативной терапии у «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей с трофическими нарушениями в течение 1 года.

Научная новизна

1. Впервые, для детализации распространенности и глубины трофических нарушений, наличия местной инфекции, при декомпенсированной хронической ишемии нижних конечностей, использовалась системная классификация WIfI, с целью поиска индивидуальной тактики лечения.
2. Впервые создан новый метод цифровой визуализации на основе программного обеспечения для смартфонов Image Meter для измерения площади трофических изменений (заявка на патентное изобретение №2019102557).
3. Впервые, комплекс консервативного лечения «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза с трофическими нарушениями дополнен внутримышечным введением препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 и проведена оценка его эффективности.
4. Разработан новый оригинальный метод введения генного препарата под ультразвуковым контролем при окклюзии магистральных артерий нижних конечностей (заявка на патентное изобретение №2018120816).
5. Четко определена подгруппа больных с хронической критической ишемией, у которых генная терапия эффективна.

6. Впервые проведено сравнение эффективности стандартного консервативного лечения и его сочетания с генной терапией у данной группы больных в течение 1 года наблюдения.

Практическая значимость работы

1. Использование системной классификации WIfI должно помочь широкому кругу специалистов, занимающихся лечением разнородной группы больных с критической ишемией нижних конечностей с наличием трофических изменений, в плане прогноза степени риска высокой ампутации и целесообразности выполнения реваскуляризации. Классификация WIfI дает возможность проведения научных исследований для оценки эффективности различных методов лечения.

2. Применение разработанного метода цифровой визуализации для измерения площади трофических изменений, дает возможность точно и быстро определить размеры трофических дефектов, тем самым позволяет правильно распределить больных на подгруппы по системной классификации WIfI.

3. Использование препаратов группы ПГЕ1 у «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей достоверно уменьшает частоту ампутации ($p=0,02$) и увеличивает выживаемость без ампутации ($p=0,02$) при сроке наблюдения до 6 месяцев, но только у подгруппы больных при комбинации WIfI 130. На протяжении 1 года наблюдения, применение ПГЕ1 не влияет на частоту ампутаций ($p=1,0$) и выживаемость без ампутации ($p=0,73$) во всех исследованных подгруппах по WIfI.

4. Новый метод введения генного препарата под контролем ультразвукового исследования, позволяет достигать оптимальной коллатеральной реваскуляризации ишемизированных мышц нижних конечностей в обход зоны артериальной окклюзии.

5. У «неоперабельных» больных подгруппы 130 по WIfI, применение препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в комплексном лечении эффективно и приводит к следующим результатам: заживление трофических дефектов отмечается у 88% больных, выживаемость без ампутации составляет 94%, сохранность конечности - 100%. Для остальных подгрупп пациентов генная

терапия мало эффективна, хотя отдельные клинические наблюдения заживления больших трофических дефектов отмечены.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота ампутации, заживление язвы и выживаемость без ампутации у «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей в сроки наблюдения до одного года коррелируют с комбинациями WfI. Однако, достоверных различий по общей смертности между подгруппами по WfI не выявлено.

2. При лечении «неоперабельных» пациентов с трофическими нарушениями, необходимо использовать комплексный подход, включающий в себя: тщательный уход за раной, использование раневых повязок с учетом стадии раневого процесса, профилактику и лечение инфекции, адекватную разгрузку нижней конечности, стабилизацию уровня глюкозы в крови при наличии сахарного диабета, улучшение перфузии крови в нижней конечности всеми возможными медикаментозными препаратами.

3. Применение генной терапии наиболее целесообразно по принципу превентивного лечения на стадии перемежающейся хромоты, не дожидаясь появления трофических изменений.

Внедрение результатов работы

Основные положения диссертации внедрены в практику работы ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ МЦ «Здоровое долголетие», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» ДЗМ. Результаты исследований используются для чтения лекций и проведения занятий на кафедре факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедре хирургии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет».

Апробация работы. Основные положения работы доложены на: IX Международной научно-технической конференции молодых ученых (Кантхо, Вьетнам, 24.01.18); заседании регионального отделения Вьетнамского общества хирургов (Ханой, Вьетнам, 19.03.18); XXVI Международной конференции

Азиатского общества сердечно-сосудистой и торакальной хирургии (Москва, 26.05.18); XXXIV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Ярославль, 14.09.18); Межрегиональной научно-практической конференции «Хирургия: классики и современники» (Нижний Новгород, 29.11.18); расширенном заседании кафедры факультетской и госпитальной хирургии Российского университета дружбы народов с приглашением специалистов по профилю рассматриваемой диссертации ИПДО Ярославского государственного медицинского университета (Москва, 05.02.19).

Публикации. Основные положения диссертации отражены в 11 работах в центральной печати, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ (4 статьи входят в SCOPUS; 1 статья входит в Web of Science).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, клинической части с изложением и оценкой результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, включающего 37 отечественных и 93 зарубежных источника, приложения. Материал иллюстрирован 37 рисунками и 39 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное, проспективное мультицентровое исследование. Исходно анализировалась медицинская документация 202 больных. Пациенты проходили обследование и лечение в 4 медицинских учреждениях: ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ГБУЗ ЯО «Областной клинический госпиталь ветеранов войн», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» ДЗМ, ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» г. Ярославль, на протяжении с 2013 по 2018 годы.

Критерии включения пациентов: 1. Мужчины или женщины в возрасте от 40 до 90 лет с атеросклерозом артерий нижних конечностей с клиникой декомпенсированной хронической ишемии, при наличии трофических нарушений различной степени тяжести. 2. Пройодимость аорто-бедренного сегмента. 3. Наличие «неоперабельного» дистального поражения (окклюзия всех магистральных артерий голени, значение периферического сопротивления 8-10 баллов по Rutherford). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн клинического исследования

Средний возраст пациентов в исследовании равен $69,5 \pm 8$ лет. Распределение по гендерному признаку: 55% мужчин, 45% женщин. Пациенты были разделены слепым методом на 3 группы в зависимости от использованной схемы лечения. В первой группе ($n=58$), применяли только стандартную консервативную терапию (СКТ) согласно «Национальным рекомендациям по лечению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» (2013). Во второй группе ($n=58$),

дополнительно использовали препараты группы простагландина E1 (ПГЕ1) в стандартных дозировках (40-60 мкг в/в капельно №20). В третьей (n=43), в дополнение к комплексному лечению, проводили генную терапию (ГТ) - вводили препарат на основе плазмиды с геном VEGF-165 в мышцы ишемизированной конечности. Анализ сравниваемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение между группами по различным параметрам

Критерий сравнения \ Группы	Группа 1 СКТ (n=58)	Группа 2 СКТ+ПГЕ1 (n=58)	Группа 3 СКТ+ПГЕ1+ ГТ (n=43)	p
Средний возраст (лет)	70±8,5	69±5,8	68±9,8	0,82
Пол:				
Мужчины	36	27	28	0,11
Женщины	22	31	15	
СД, 2 тип	30	33	28	0,45
Гипертоническая болезнь	54	49	36	0,26
ИБС	48	42	37	0,19
ОНМК	6	5	4	0,95
Количество больных с выполненными хирургическими вмешательствами на артериях в анамнезе	13	15	11	0,78
Ампутации контралатеральной конечности	6	5	4	0,95

Для разделения больных на подгруппы по классификации WIfI, важное значение имеет определение площади язвы или некроза. До сих пор нет стандартизированной методики для данных измерений. С этой целью был разработан новый метод цифровой визуализации на основе программного обеспечения для смартфонов Image Meter для измерения площади трофических изменений (заявка на патентное изобретение №2019102557). Для измерения искомых значений, необходимо иметь на коже, вблизи края раны, стандартизованный «объект» с изначально известными размерами. В качестве стандарта, эталона, мы применили монету достоинством в 5 рублей, которая широко используется в обиходе. Она имеет один неизменный размер - круг с диаметром 2,5 см. Данная монета использовалась для калибровки линейных размеров изображения (см. рисунок 2).

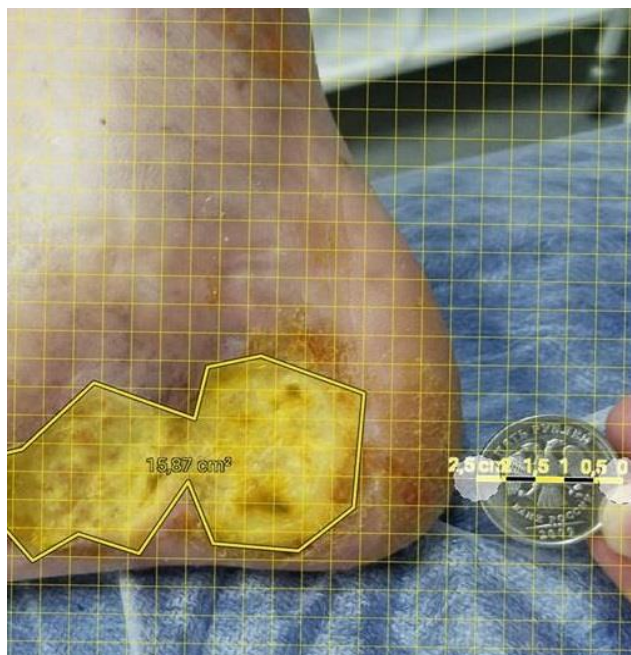


Рисунок 2. Измерение размеров трофической язвы представленным методом

При распределении пациентов на подгруппы, применили системную классификацию WifI (см. таблицу 2).

Таблица 2. Распределение больных на подгруппы по WifI по комбинации признаков

Комбинации WifI	Группы	1 СКТ (n=58)	2 СКТ+ ПГЕ1 (n=58)	3 СКТ+ ПГЕ1+ГТ (n=43)
130 (W1 - поверхностные трофические язвы или некрозы до 10 см ² ; I3 - ЛПИ ≤0,39; fI 0 - нет признаков местной инфекции)		n=14 (24%)	n=22 (38%)	n=16 (37%)
131 (W1-поверхностные трофические язвы/некрозы до 10 см ² ; I3 - ЛПИ ≤0,39; fI 1 - с признаками инфекции легкой степени)		n=11 (19%)	n=14 (24%)	n=9 (21%)
230 (W2-глубокая язва с повреждением костей, суставов, сухожилий /гангрена ограничивается фалангами пальцев; I3 - ЛПИ ≤0,39, fI 0 - без инфекции)		n=15 (26%)	n=7 (12%)	n=9 (21%)
231 (W2-глубокая язва с повреждением костей, суставов, сухожилий или гангрена ограничивается фалангами пальцев; I3 - ЛПИ ≤0,39; fI 1 - с признаками инфекции на стопе легкой степени)		n=18 (31%)	n=15 (26%)	n=9 (21%)

Для верификации хронической критической ишемии выполнялась ультразвуковая доплерография с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), пальцевого давления (при ЛПИ $>1,3$). Ультразвуковое обследование артериального русла проводилось перед включением в исследование, через 6 и 12 месяцев. Большинству пациентов из 2 и 3 проспективных групп (85%) выполнялась контрастная ангиография артерий нижних конечностей, на основании которой и уточняли «неоперабельное» поражение дистального русла.

В качестве конечных точек исследования выбраны следующие: частота высокой ампутации, выживаемость без ампутации, общая смертность, заживление трофических нарушений.

Был разработан новый способ введения генного препарата при окклюзии дистального артериального русла (заявка на изобретение №2018120816). Введение в мышцу проводится паравазально (по ходу магистральных артерий голени), под контролем ультразвукового исследования.

В работе использовали следующие методы статистического анализа. Для сравнения двух независимых групп качественных переменных, использовали критерий хи-квадрат. Анализ выживаемости и сохранности конечности проводился с помощью метода Каплана-Майера. Лог-ранговый критерий использован для сравнения результатов между группами на протяжении промежутка времени в 1 год. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты собственных исследований

Проведен сравнительный анализ результатов стандартной консервативной терапии и лечения с использованием препаратов группы ПГЕ1 на протяжении 6 и 12 месяцев наблюдения. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты стандартной консервативной терапии и лечения с использованием препаратов группы ПГЕ1 за 6 месяцев

Конечные точки \ Группы	1 (n=58)	2 (n=58)	p
Частота ампутации	36% (n=21)	24% (n=14)	0,16
Выживаемость без ампутации	55% (n=32)	74% (n=43)	0,03
Общая смертность	10% (n=6)	10% (n=6)	1,0
Заживление трофических язв	0% (n=0)	5% (n=3)	0,08

Статистически значимое отличие между группами получено только по выживаемости без ампутации ($p=0,03$).

Разделение больных на подгруппы по классификации WIfI, позволило выделить подгруппу 130, у которой результаты применения ПГЕ1, значительно лучше по частоте ампутации (0% против 29%, $p=0,02$) и по выживаемости без ампутации (96% против 64%, $p=0,02$). Сравнение остальных комбинаций WIfI обеих групп не показало значимых отличий по всем конечным точкам. Не отмечено различий между двумя группами по критерию Фишера с использованием классификации WIfI по общей смертности ($p=1,0$).

В течение 12 месяцев лечения и наблюдения достоверных отличий по всем конечным точкам между 1 и 2 группами не отмечено. Так же не выявлено различий и при разделении больных на подгруппы по классификации WIfI.

Приведены результаты комплексного лечения 43 больных с включением генной терапии. Все пациенты получали СКТ+ПГЕ1. Больные подписали информированное согласие на лечение и были предупреждены, что ранее, у пациентов с КИНК с трофическими нарушениями, ее эффективность не изучалась. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом.

Введение генного препарата проводилось амбулаторно. За время наблюдения пациентами было совершено 5 визитов: первый – скрининг, второй и третий визиты – двукратное введение препарата (1,2 мг) с интервалом в 2 недели, четвертый визит через шесть месяцев после лечения, пятый визит через 1 год. Во время визитов выполнялся физикальный осмотр, оценка локального статуса, фотодокументация язвенных дефектов, лабораторное и инструментальное обследование. Отмечено отсутствие нежелательных явлений или осложнений, местного либо системного характера связанных с введением препарата на основе плазмиды с геном VEGF-165 у всех пациентов.

Получены следующие результаты лечения в 3 группе: частота ампутации – 28% ($n=12$), выживаемость без ампутации – 63% ($n=27$), общая смертность – 12% ($n=5$), заживление трофических нарушений – 51% ($n=22$). Результаты лечения по комбинациям WIfI представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты лечения 3 группы больных по комбинациям WiFi в течение года

Конечные точки Комбинации WiFi	Частота ампутации	Выживаемость без ампутации	Общая смертность	Заживление трофических нарушений
130	0% (n=0)	94% (n=15)	6% (n=1)	88% (n=14)
131	33% (n=3)	56% (n=5)	11% (n=1)	44% (n=4)
230	44% (n=4)	44% (n=4)	11% (n=1)	33% (n=3)
231	56% (n=5)	33% (n=3)	22% (n=2)	11% (n=1)

График кривых сохранности нижних конечностей по комбинациям WiFi показал увеличение количества ампутации при более тяжелых комбинациях 230 и 231 (log-rank, $p=0,01$). Аналогичная зависимость получена при рассмотрении зависимости выживаемости без ампутации (log-rank, $p=0,01$) и заживлению трофических язв (log-rank, $p=0,001$). График кривых общей смертности демонстрирует недостоверное увеличение количества смертности при тяжелых комбинациях WiFi (log-rank, $p=0,67$). Результаты лечения по комбинациям WiFi графически представлены на рисунке 3 (а, б, в, г).

Проведено сравнение эффективности трех схем консервативного лечения. При использовании Лог-рангового критерия, получено достоверное отличие между группами по частоте ампутации ($p=0,02$ и $p=0,027$), выживаемости без ампутации ($p=0,008$ и $p=0,027$) и по заживлению трофических язв ($p=0,001$), но только при комбинации WiFi 130. Не отмечено различий между группами при Лог-ранговом анализе у комбинации WiFi 130 по общей смертности ($p=0,1$ и $p=0,5$). Эти результаты представлены графически на рисунке 4 (а, б, в, г).

При сравнении между 3 группами в остальных подгруппах по WiFi не отмечено достоверных различий при Лог-ранговом анализе по всем конечным точкам.

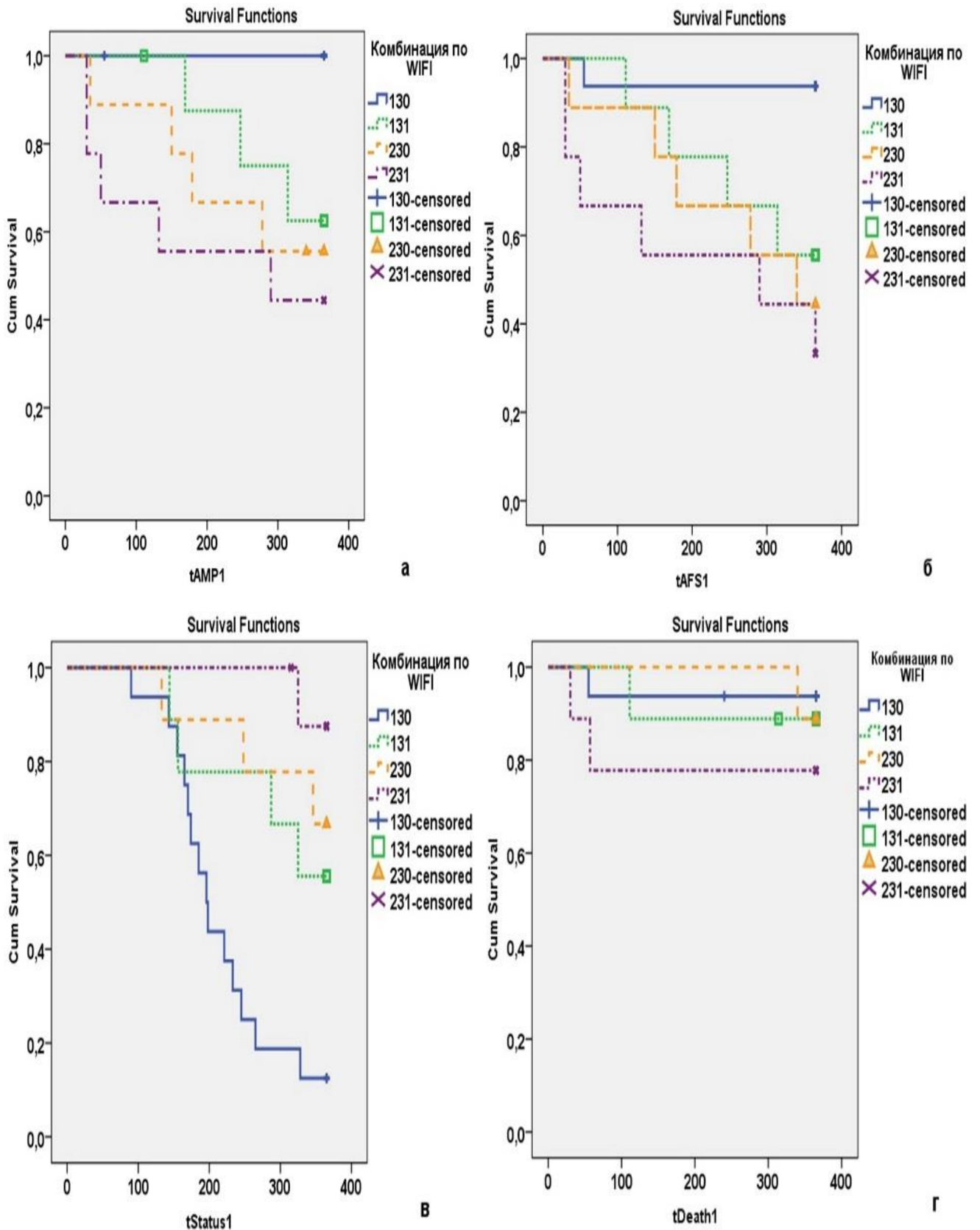


Рисунок 3. Сравнение кривых частоты ампутации нижних конечностей (а), выживаемости без ампутации (б), заживлению трофических язв (в), общей смертности (г) по комбинациям WiFi в течение 1 года при использовании генной терапии

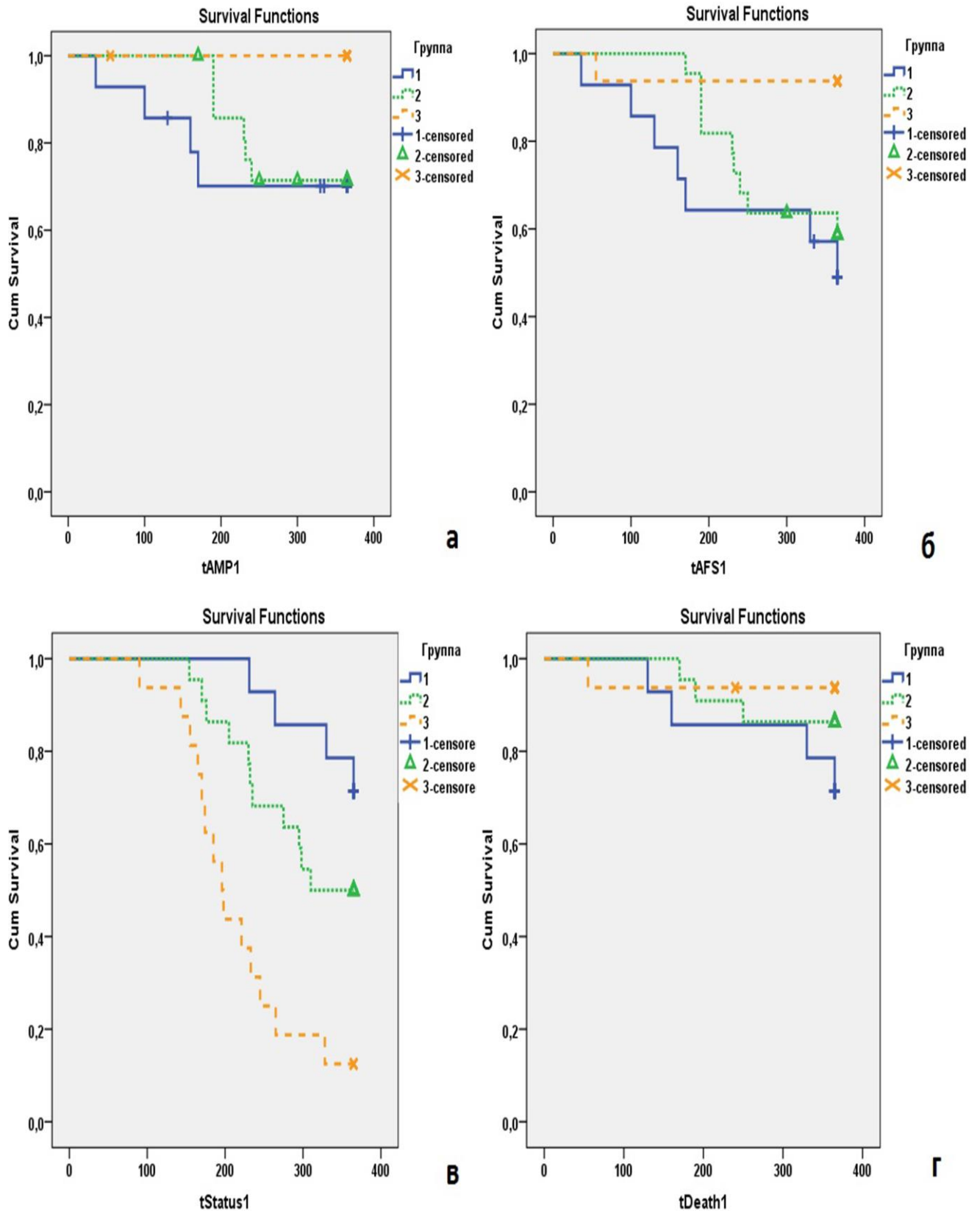


Рисунок 4. Сравнение результатов лечения трех групп при комбинации Wifi 130 по частоте ампутации (а), выживаемости без ампутации (б), заживлению трофических язв (в) общей смертности (г) в течение 1 года

Выводы

1. Стандартная консервативная терапия «неоперабельных» пациентов с декомпенсированной ишемией нижних конечностей с трофическими нарушениями по исследованным комбинациям WifI (130, 131, 230, 231), позволяет избежать ампутации от 57% (при СКТ) до 66% (СКТ+ПГЕ1) больных в течение одного года наблюдения. Применение ПГЕ1 в сроки до 6 месяцев достоверно уменьшает частоту ампутации ($p=0,02$) и увеличивает выживаемость без ампутации ($p=0,02$), но только при комбинации WifI 130. При дальнейшем наблюдении (до 1 года) это влияние перестает быть значимым.

Не получено достоверного отличия между 1 и 2 группами по частоте ампутации, общей смертности и заживлению трофических нарушений в сроки наблюдения один год.

2. Использование препарата на основе плазмиды с геном VEGF165 в комплексном лечении пациентов в подгруппе 130 по комбинации WifI является эффективным. В результате лечения, достигается заживление трофических дефектов у 88% больных, выживаемость без ампутации составляет 94%, сохранность конечности - 100%. В подгруппах 131 и 230 препарат демонстрирует значительно меньшую эффективность. При увеличении глубины трофических язв до костей, суставов или сухожилий, при присоединении инфекции (подгруппа 231), применение генной терапии не целесообразно.

3. При комбинации WifI 130, использование генной терапии позволяет уменьшить частоту ампутации, увеличивает выживаемость без ампутации и заживление трофических язв у пациентов в сравнении с другими схемами консервативного лечения. Между подгруппами пациентов с другими комбинациями WifI (131, 230, 231), не выявлено достоверных отличий по всем конечным точкам исследования.

Практические рекомендации

1. Применение системной классификации WIfI, как нового инструмента для стратификации пациентов с трофическими разрушениями, имеет потенциальную полезность для разработки алгоритма их лечения.

2. Применение разработанного метода оценки размеров трофических дефектов в клинической практике поможет правильно распределить пациентов по подгруппам WIfI для выбора индивидуальной тактики лечения. С помощью этого метода удобно следить за динамикой заживления язв.

3. Разработанный способ введения генного препарата при окклюзии дистального артериального русла позволяет проводить введение препарата рядом с артериями под контролем ультразвукового исследования, при этом достигается формирование большого количества мелких межсосудистых сообщений (анастомозов), что приводит к улучшению коллатерального кровоснабжения конечности.

4. Консервативная терапия при комбинации WIfI 230, 231 демонстрирует неблагоприятный прогноз. Для увеличения эффективности лечения и предотвращения высокой ампутации, в схему лечения «неоперабельных» пациентов следует включать генную терапию препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 на более ранних стадиях заболевания, не допуская трофических изменений на конечностях.

5. Считаем целесообразным использовать критерий «выживаемость без ампутации» в качестве стандартной конечной точки в исследованиях данной группы больных для комплексной оценки эффективности различных методов лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

А. В изданиях, рекомендованных ВАК

1. Ха, Х.Н. Пятилетние результаты консервативной терапии больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, О.Н. Власенко // Пермский медицинский журнал. -2017. -Т 34. N 5. - С. 20-27.

2. Ха, Х.Н. Возможности применения генной терапии у нереконструктабельных больных с критической ишемией нижних конечностей при проксимальных реокклюзиях / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха // Гены и клетки. -2018. -Т 13. N 3. - С. 94-98.

3. Ха, Х.Н. Первый опыт использования генной терапии в комплексном лечении окклюзирующих поражений аорто-бедренной зоны / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, А.В. Гавриленко // Анналы хирургии. -2018. -Т 23. N 5. - С. 293-298.

4. Ха, Х.Н. Дифференцированный подход к больным с декомпенсированной ишемией нижних конечностей с использованием системной классификации WIFI / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, А.Е. Климов, А.В. Гавриленко // Ангиология и сосудистая хирургия. -2019. -Т 25. N 1. - С. 9-17.

5. Ха, Х.Н. Возможности использования системной классификации WIFI у больных с критической ишемией нижних конечностей / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, А.Е. Климов, А.В. Гавриленко // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. -2019. -Т 7. N 1. - С. 54-61.

6. Ха, Х.Н. Ближайшие результаты консервативного лечения "нереконструктабельных" больных с критической ишемией нижних конечностей с трофическими изменениями / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, А.Е. Климов, А.В. Гавриленко // Ангиология и сосудистая хирургия. -2019. -Т 25. N 2.

Б. В других изданиях

7. Ха, Х.Н. Результаты консервативной терапии «критической ишемии» нижних конечностей [Электронный ресурс] / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, О.Н. Власенко // Здоровье. Медицинская Экология. Наука. -2017.

Режим доступа: <http://doi.org/10.5281/zenodo.836360>.

8. Ha, H.N. Long-term outcomes of therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease with Fontaine stage II / Yu.V. Chervyakov, H.N. Ha // *Cantho Journal of Medicine and Pharmacy*. -2018. - N 11. - P. 398-403.

9. Ha, H.N. Results of treating patients with critical limb ischemia using a naked plasmid based vascular endothelial growth factor 165 gene therapy / Yu.V. Chervyakov, H.N. Ha // *Abstracts of conference 26th Annual meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery*. -2018. -N 26. - P. 256-257.

10. Ха, Х.Н. Эффективность консервативной терапии у «неоперабельных» больных с атеросклеротическими окклюзиями инфраингвинального сегмента с различными по распространенности трофическими изменениями по классификации WIfI / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха, А.Е. Климов, Т.М. Данг // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2018,- Т 24. N 3 (прил.). - С. 516-518.

11. Ха, Х.Н. Ближайшие результаты генной терапии у «неоперабельных» больных с атеросклеротическими окклюзиями инфраингвинального сегмента с трофическими нарушениями / Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха // *Ангиология и сосудистая хирургия*. -2018. -Т 24. N 3 (прил.). - С. 518-520.

АННОТАЦИЯ

Представлен первый опыт включения генной терапии препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 в комплексное лечение «неоперабельных» больных с декомпенсированной ишемией нижних конечностей с различными по тяжести трофическими изменениями. Группа состояла из 43 пациентов. Проведено сравнение результатов терапии с 2 группами больных со стандартной терапией (n=58) и включением препаратов ПГЕ1 (n=58) в течение 1 года наблюдения. Для углубленной оценки тяжести трофических изменений впервые использовали классификацию WIFI. Результаты: использование генного препарата в подгруппе 130 по комбинации WIFI является эффективным: заживление трофических дефектов отмечено у 88% больных, выживаемость без ампутации составила 94%, сохранность конечности - 100%. В подгруппах 131 и 230 препарат демонстрирует значительно меньшую эффективность. При увеличении глубины трофических язв до костей, суставов или сухожилий, и при присоединении инфекции (подгруппа 231), использование генной терапии не целесообразно. При комбинации WIFI 130, использование генной терапии позволяет достоверно уменьшить частоту ампутации, увеличивает выживаемость без ампутации и заживление трофических язв, в сравнении с другими схемами консервативного лечения. Между подгруппами с другими анализируемыми комбинациями WIFI (131, 230, 231), не выявлено отличий по всем конечным точкам.

ANNOTATION

The study presents the first experience of incorporating gene therapy with a drug based on a plasmid with the VEGF165 gene into the complex treatment of “inoperable” patients with critical limb ischemia with ulcers. The group consisted of 43 patients. The results of therapy were compared with two groups of patients with standard therapy (n = 58) and the inclusion of PGE1 drugs (n = 58) in treatment during 1 year of follow-up. For an in-depth assessment of the severity of ulcers, the WIFI classification was first used. Results: the use of the gene preparation in the subgroup with the WIFI 130 combination is effective: healing of trophic defects was noted in 88% of patients, amputation-free survival was 94%, limb salvage rate - 100%. In subgroups 131 and 230, the drug shows significantly lower efficacy. When increasing the depth of ulcers to the bones, joints or tendons, and has an infection (subgroup 231), the use of gene therapy is not advisable. With the combination of WIFI 130, the use of gene therapy can significantly reduce the frequency of amputation, increases survival free amputation and healing, in comparison with other conservative treatment. Between subgroups of patients with other analyzed combinations of WIFI (131, 230, 231), no significant differences at all endpoints of the study.