

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕСПЛАЗМЕННОГО ЛИЗАТА АУТОЛОГИЧНЫХ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Коков Л.С.^{1,2}, Михайлов И.П.¹, Боровкова Н.В.^{1,3}, Козловский Б.В.¹,
Пономарев И.Н.¹, Кудряшова Н.Е.¹, Петриков С.С.^{1,2}**

¹ ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

² ФГБУ ВО Российский Университет Медицины Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического восстановления кровотока и терапевтического ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Материал и методы: проведен анализ результатов лечения 117 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2Б-4ст. Критерии включения: хроническая ишемия нижних конечностей 2Б-4ст. Критерии исключения: облитерирующий тромбангиит, инсульты и острый инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца (без реваскуляризации), хроническая болезнь почек в терминальной стадии, сахарный диабет, некомплаентность пациентов. Группу I (n=63) составили пациенты, которым проведен стандартный курс консервативной терапии, дополненный введением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов по оригинальной методике. В группу II (n=54) были включены пациенты, которым провели хирургическую реваскуляризацию тканей нижней конечности. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Обязательные методы исследования, демонстрирующие динамику: трехфазная сцинтиграфия нижних конечностей с ^{99m}Tc-пирфотехом, динамика ЛПИ.

Результаты: По основным характеристикам группы статистически достоверно не отличались ($p>0,05$). Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса возросло с 0,38 [0,31; 0,45] до 0,47 [0,39; 0,54] в группе I ($p=0,01607$) и с 0,43 [0,38; 0,49] до 0,61 [0,42; 0,67] в группе II ($p=0,0163$). Для всех пациентов с клиническим улучшением отмечено улучшение микроциркуляции – равномерное распределение радиофармпрепарата, уменьшение зон обеднённой микроциркуляции, инволюция очагов асептического некроза, что подтверждено расчётами коэффициента относительного накопления. У 61,9% пациентов группы I и у 83,3% пациентов группы II ($p<0,05$) отмечено улучшение в локальном статусе, нашедшее подтверждение инструментально. Ампутиаций в группе I – 4,7%, в группе II – 3,7% ($p=0,320$). Летальных исходов не было.

Заключение: Наиболее эффективный метод лечения хронической ишемии нижних конечностей – хирургическая реваскуляризация. Однако, тем пациентам, кому невозможно или противопоказано выполнение хирургического лечения, можно рекомендовать применение внутримышечных инъекций бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов, как перспективный, эффективный метод, дополняющий стандартную консервативную терапию.

Ключевые слова:

хроническая ишемия нижних конечностей, терапевтический ангиогенез, неоваскулогенез, бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов, реваскуляризация.

THERAPEUTIC ANGIOGENESIS USING PLASMA-FREE AUTOLOGOUS PLATELET LYSATE IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES

**Kokov L.S.^{1,2}, Mikhaylov I.P.¹, Borovkova N.V.^{1,3}, Kozlovskiy B.V.¹,
Ponomarev I.N.¹, Kudryashova N.E.¹, Petrikov S.S.^{1,2}**

¹ Sklifosovsky research institute of medical care, Moscow, Russia

² FSBE Institution of higher education "Russian University of medicine" of the Ministry of health care of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ FSBE Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The objective. To conduct a comparative analysis of the long-term results of surgical restoration of blood flow and therapeutic angiogenesis in patients with critical ischemia of the lower extremities.

Materials and methods. The article presents an analysis of the results of treatment of 117 patients with chronic ischemia of the lower extremities. Inclusion criteria: chronic ischemia of the lower extremities 2B-4 stages. Exclusion criteria: thromboangiitis obliterans, strokes and acute myocardial infarction less than 1 month old (without revascularization),

end-stage chronic kidney disease, patient non-compliance. Group I (n=63) consisted of patients who underwent a standard course of conservative therapy, supplemented by the introduction of plasma-free autologous platelet lysate according to the original method. Group II (n=54) consisted of patients who underwent surgical revascularization of lower limb. The observation period was 6 months. Diagnostic methods demonstrating dynamics were: three-phase scintigraphy of the lower extremities with ^{99m}Tc -pyrfotech, ABI dynamics.

Results. The groups did not differ statistically significantly in the main characteristics ($p > 0.05$). The average value of the ankle-brachial index increased from 0.38 [0.31; 0.45] to 0.47 [0.39; 0.54] in group I ($p = 0,01607$) and decreased from 0.43 [0.38; 0.49] to 0,61 [0,42; 0,67] in group II ($p = 0,0163$). For all patients with clinical improvement, was noted an improvement in microcirculation (uniform istribution of the radiopharmaceutical, reduction of areas of depleted microcirculation, involution of foci of aseptic necrosis, which is confirmed by calculation of the relative accumulation coefficient). In 61.9% of patients in group I and 83.3% of patients in group II ($p < 0.05$), an improvement in local status was noted, which was confirmed instrumentally. Amputations in group I – 4.7%, in group II – 3.7% ($p = 0.320$). There are no deaths in our study.

Conclusion. The most effective treatment for chronic lower limb ischemia is surgical revascularization. For those patients for whom surgical treatment is impossible or contraindicated, plasma-free autoplatelet lysate can be recommended as a promising, effective and cost-effective method that complements standard conservative therapy for those patients for whom surgery is impossible or contraindicated.

Keywords:

chronic ischemia of the lower extremities, therapeutic angiogenesis, neovasculogenesis, plasma-free autologous platelet lysate, revascularization.

Введение

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы хронические облитерирующие заболевания нижних конечностей составляют 20% и занимают третье место по частоте встречаемости. У 30-50% таких больных при отсутствии должного лечения ишемия прогрессирует с формированием критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [1-3]. Частота ампутации при КИНК в течение 6 месяцев, по разным данным, достигает 40%. Согласно анализу М. Ponticello, до 90% нетравматических ампутаций выполняются по поводу прогрессирования КИНК [4]. Однако даже после перенесённой ампутации летальность достигает 50% в течение первых 6 месяцев [5].

Главной целью в лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей является снижение степени ишемии, увеличение дистанции безболевого ходьбы при перемежающейся хромоте. При этом для пациентов, которым невозможно выполнить оперативное лечение, разрабатываются технологии, позволяющие терапевтически достичь улучшения коллатерального кровообращения в нижних конечностях, повышения адаптивности тканей к редуцированному кровотоку, увеличения дистанции безболевого ходьбы. В результате снимаются показания к оперативному лечению [6].

Таким образом, помимо совершенствования хирургической техники, необходим поиск действенных путей улучшения микроциркуляции. Большое количество исследований посвящено различным методам стимуляции терапевтического ангиогенеза (ТА). Первые сообщения о ТА относятся к 1996 г. [7]. С тех пор различные методы индукции терапевтического ангиогенеза призна-

ны перспективными в лечении ишемии нижних конечностей. Улучшение кровообращения в нижних конечностях при ТА происходит за счёт процессов регенерации сосудов микроциркуляторного звена и развития коллатералей [8].

Перспективным и малоизученным методом лечения пациентов с ишемией нижних конечностей является применение аутотромбоцитарных факторов роста. Известно, что альфа-гранулы тромбоцитов содержат множество факторов роста, среди которых в большом количестве содержатся и проангиогенные: VEGF, FGF, PDGF, EGF и другие [9]. Процедура получения плазмы, обогащённой тромбоцитами, достаточно проста и не требует значительных финансовых затрат. Забор крови осуществляется из кубитальной вены пациента в стандартные пробирки, а процесс получения тромбоконцентрата занимает не более суток. Поэтому аутологичные тромбоциты можно назвать перспективным источником факторов роста.

Большинство исследований, посвящённых применению сред, обогащённых тромбоцитами, отражает результаты либо местного введения препарата, либо в комплексе с эндоваскулярными методами лечения [10-12].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического восстановления кровотока и терапевтического ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Материал и методы

Исследование основано на результатах лечения в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» 117 пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) 2Б-4 ст. по Фонтейну-Покровскому с 2022 по 2024 год. Кри-

териям не включения в исследования были облитерирующий тромбангиит, инсульт и острый инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца (без реваскуляризации), хроническая болезнь почек в терминальной стадии, некомплаентность пациентов, сахарный диабет ввиду атерокальциноза дистального артериального русла.

В группу I включены 63 пациента, которым в связи с невозможностью хирургической реваскуляризации ишемизированных тканей нижних конечностей проводили консервативную терапию, дополненную терапевтическим ангиогенезом. Лечение осуществляли на основании добровольного информированного согласия пациентов и положительного решения локального этического комитета. Терапевтический ангиогенез осуществляли по оригинальной методике, изложенной в патенте и методических рекомендациях Департамента Здравоохранения г. Москвы (Патент RU 2759478 С1 от 15.11.2021 г.). Перед началом лечения у пациентов методом трёхфазной сцинтиграфии с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -пирфотехом, дополненной компьютерной ангиографией (КТ-АГ), определяли ключевые характеристики зоны ишемии – объем и локализация в мягких тканях (рис. 1).

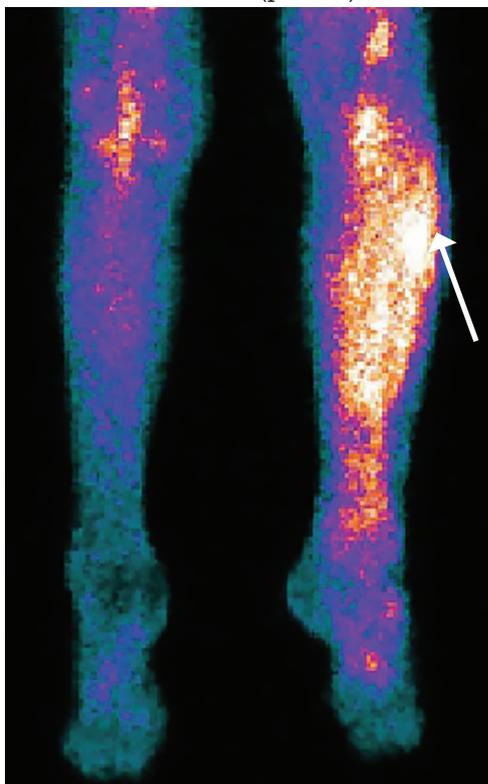


Рис. 1. Пример сцинтиграммы для расчёта зоны поражения: Пациент Д., 69 лет. Изображение в тканевую фазу, задняя поверхность. Визуализирован очаг гиперфиксации радиофармпрепарата (стрелка) в задней группе мышц правой голени, соответствующий инфильтративному очагу

Затем на основании этих данных рассчитывали требуемый объем беспламенного лизата аутологичных тромбоцитов (БАТ), намечали точки его внутримышечного прецизионного введения в зону ишемии и пограничные ткани. Использование БАТ выбрано на основании того, что лизис тромбоцитов *in vitro* на финальном этапе изготовления препарата позволяет высвободить факторы роста, что при применении способствует их взаимодействию с резидентными прогенеторными клетками. При этом разрушение клеток в бесплазменной среде обеспечивает сохранение существенно большего количества факторов роста, значимых для ангиогенеза (PGDF FGF EGF VEGF), чем лизис в плазме крови (Патент RU 2739515 С1 от 25.12.20220 г.).

Во II группу включены 54 пациента, которым провели хирургическую реваскуляризацию тканей нижней конечности: аорто-бедренное бифуркационное протезирование – 1 (1,9%), подвздошно-бедренное линейное протезирование 10 (18,5%), бедренно-подколенное протезирование – 12 (22,2%), профундопластика – 2 (3,7%), эндартерэктомия из подколенной артерии – 3 (5,5%), эндоваскулярные реваскуляризации – 19 (35,2%), гибридные операции – 9 (16,7%).

По гендерной принадлежности, возрасту, тяжести поражения и сопутствующей патологии группы были сопоставимы. В I группе мужчин было 44 (77,2%), женщин – 19 (22,8%). Их средний возраст составлял 68 (64–73) лет. В группе II: мужчин 40 (74,1%), женщин 14 (25,9%), средний возраст 67,5 (62–73) лет. Степень ишемии и сопутствующая патология у пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляли через 6 месяцев при повторной плановой госпитализации. Обследование при повторной госпитализации включало измерение ЛПИ и трёхфазную сцинтиграфию нижних конечностей. Ввиду того, что в течение полугода при отсутствии хирургической реваскуляризации конечностей у пациентов с атеросклерозом отсутствует динамика на КТ-ангиограммах и ультразвуковом артериальном сканировании, в оценке состояния кровотока по магистральным артериям нижних конечностей важными инструментальными данными были: динамика лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления и сцинтиграфические критерии. Так же учитывали такие исходы заболевания как летальность, ампутации.

Стоит отметить, что радиоизотопное обследование наиболее важно, так как способно отразить состояние микроциркуляции тканей в динамике,

Таблица 1

Степень ишемии тканей нижней конечности и сопутствующая патология у пациентов I и II групп

Показатель		Группа I (n=63)	Группа II (n=54)	p
Степень ишемии по Fontaine-Покровскому	2Б	20 (31,7%)	15 (27,7%)	0,645
	3	15 (23,8%)	14 (25,9%)	0,886
	4	28 (44,5%)	25 (40,7%)	0,864
ИБС, n (%)		47 (75,4%)	41 (75,9%)	0,982
Гипертоническая болезнь, n (%)		47 (75,4%)	43 (79,6%)	0,699
ОНМК, давностью более 1 месяца, n (%)		14 (22,2%)	15 (27,7%)	0,444
Ампутация контралатеральной конечности в анамнезе, n (%)		5 (8,8%)	5 (9,3%)	0,085
Хроническая болезнь почек, компенсация, n (%)		6 (10,5%)	5 (9,3%)	0,234
Ожирение, n (%)		28 (49,1%)	25 (46,3%)	0,912
ХСН, компенсация, n (%)		18 (31,6%)	18 (33,3%)	0,765
Курение, n (%)		42 (73,7%)	40 (74,1%)	0,698
Индекс коморбидности Charlson, M±s		4±1	4±1	1

диагностировать инфильтративно-некротические очаги в мягких тканях на ранней стадии их образования. Так, обеднение распределения РФП в мягких тканях в тканевую фазу отражает степень гипоперфузии соответствующей области, в то время как в костную фазу гиперфиксация РФП свидетельствует о формировании некроза. В исследовании мы опирались на два вида критериев: визуальные и количественные. Под визуальными критериями подразумеваются уменьшение или исчезновение зон гипоперфузии и очагов гиперфиксации РФП. Под количественными критериями подразумеваются изменения коэффициента относительного накопления (КОН) для тканевой и костной фаз в очагах некроза. Известно, что прирост КОН в костную фазу относительно тканевой фазы свидетельствует о формировании очагов некроза. Снижение прироста КОН в костную фазу накопления относительно тканевой свидетельствует только о наличии инфильтративных очагов и об их инволюции [13].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA для Windows Версия 10.0 (Statsoft, Inc., США). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью метода Шапиро-Уилка. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 , для сравнения исходов лечения применяли тест Мак-Немара. Сравнение групп по количественным признакам оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

За положительный исход принимали улучшение в локальном статусе, подтвержденное инструментально. Для статистического анализа результаты переведены в качественные переменные в формате «улучшение/нет улучшения». Через 6 месяцев наблюдения в группе I улучшение отмечено у 39 (61,9%) пациентов, в группе II – у 45 (83,3%) пациентов ($p < 0,005$). Летальность составила 0% в обеих группах. На сроке наблюдения 6 месяцев ампутации выполнены трем (4,7%) больным в группе I и двум (3,7%) больным в группе II ($p = 0,320$).

На рисунке 2 представлено изменение ЛПИ у пациентов сравниваемых групп через 6 месяцев после проведенного лечения. У пациентов как I, так и II групп значения ЛПИ были достоверно выше, чем до лечения ($p = 0,016$ и $0,001$, соответственно, критерий Вилкоксона). Отметим, что в группе хирургического лечения восстановление магистрального кровотока ведет к значительно более выраженному приросту ЛПИ, по сравнению с пациентами группы терапевтического ангиогенеза ($p = 0,016$, критерий Манна-Уитни).

В таблице 2 представлены усредненные значения КОН, количество пациентов, для которых данный показатель рассчитан, и динамика его изменения в процессе лечения. Через полгода после проведенного лечения у пациентов как I, так и II групп мы отметили снижение прироста КОН в костную фазу, что расценено как прекращение формирования очагов асептического некроза и регресс инфильтративных изменений.

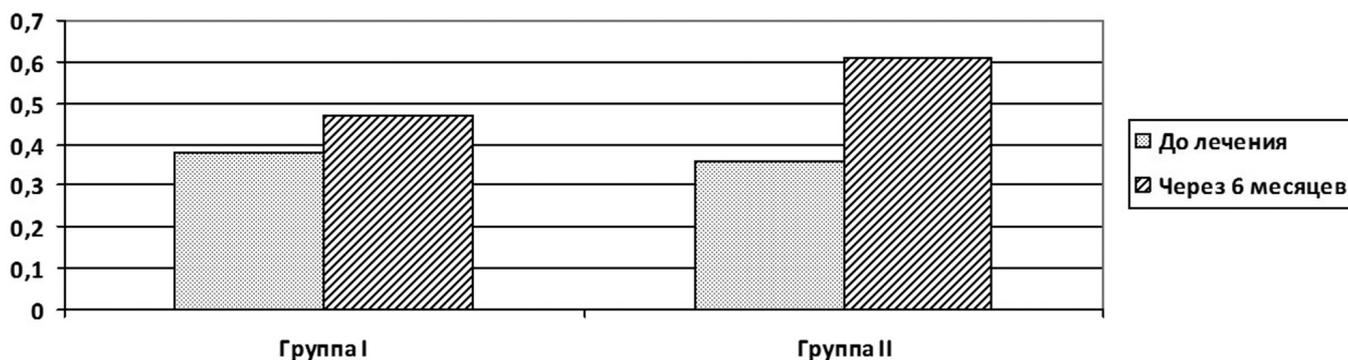


Рис. 2. Изменение лодыжечно-плечевого индекса через 6 месяцев у пациентов I и II групп

Таблица 2

Изменения коэффициента относительного накопления РФП в костную фазу относительно тканевой

	Группа I			Группа II		
	КОН в тканевую фазу	КОН в костную фазу	n	КОН в тканевую фазу	КОН в костную фазу	n
До лечения	1,1 [0,8; 1,4]	1,1 [0,6; 1,45]	33 (52,6%)	0,9 [0,5; 1,0]	0,9 [0,4; 1,2]	34 (62,9%)
Через 6 месяцев после лечения	1,2 [0,6; 1,5]	0,8 [0,6; 1,45]	33 (52,6%)	0,9 [0,5; 1,0]	0,5 [0,2; 1,0]	29 (53,7%)

Поскольку КОН рассчитывается для участков гиперфиксации РФП, соответствующих начальным инфильтративно-некротическим изменениям, то при лучших результатах, количество таких расчётов будет меньше. Этим объясняется меньшее количество пациентов в группе II, которым рассчитан КОН. Таким образом, на основании данных сцинтиграфии можно отметить сходную картину изменения накопления РФП в конечности при хирургическом лечении и при применении терапевтического ангиогенеза.

На рисунке 3 продемонстрирован пример улучшения микроциркуляции у пациента группы I.

Обсуждение

Общеизвестно, что на сегодня наиболее эффективным методом лечения хронической, в том числе критической ишемии нижних конечностей, является реваскуляризация конечности (открытым или эндоваскулярным путём) [1, 14], что и было подтверждено в нашем исследовании. Однако, значительной части больных с ишемией нижних конечностей (до 30%) невозможно выполнить хи-

рургическую реваскуляризацию. Это может быть связано с несколькими причинами: отсутствие дистального артериального русла, тяжёлая сопутствующая патология, ранее выполненные неоднократные реконструктивные вмешательства на артериях, исключающие технические возможности повторных операций. Для таких пациентов шансом на сохранение конечности остаётся консервативная терапия, которая показывает довольно низкую эффективность [6, 15-17]. Вопрос об эффективности препаратов простагландина E1, считающихся наиболее эффективными при КИНК, и физиотерапии так же остаётся дискуссионным [18, 19].

В отношении пациентов с перемежающейся хромотой (ПХ) хороший эффект показывают различные препараты для терапевтического ангиогенеза: генно-инженерные препараты, введение стволовых клеток и др. Так, например, препарат плазмиды VEGF-165 показал высокую эффективность у пациентов с ПХ, а также у пациентов с КИНК при умеренных трофических нарушениях [8, 20-22].

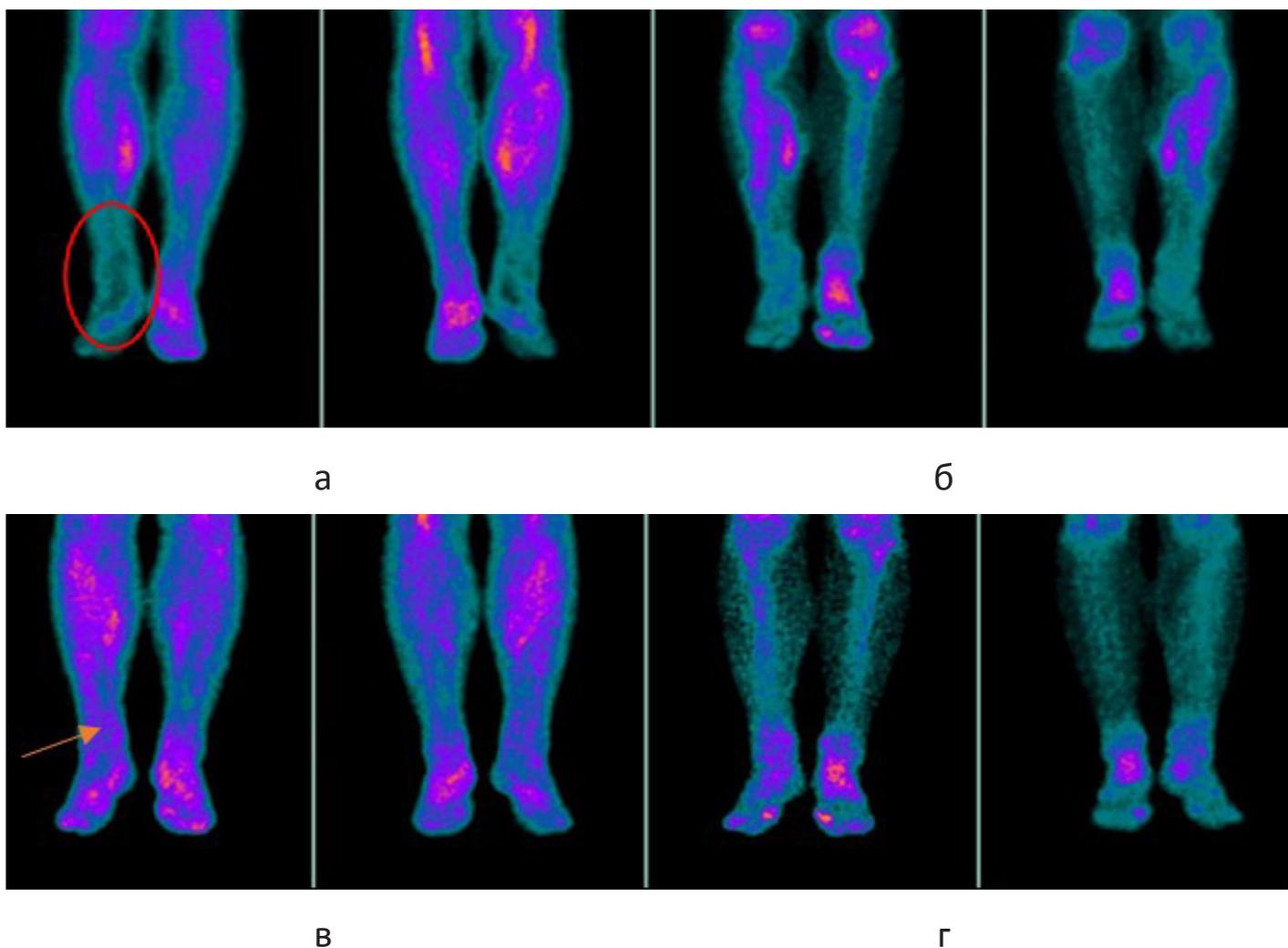


Рис. 3. Сцинтиграммы пациента К, 66 лет, до (а, б) и через 6 месяцев после (в, г) проведения ангиогенеза: а) тканевая фаза, передняя и задняя проекции; определяется зона гипоперфузии в правой голени; КОН в тканевую фазу 1,02; б) костная фаза, передняя и задняя проекции; определяется зона гипоперфузии в правой голени; КОН костную фазу 1,30. в) тканевая фаза, передняя и задняя проекции – равномерное распределение РФП, минимальная зона гипоперфузии в правой голени. КОН в тканевую фазу 1,10; г) костная фаза, передняя и задняя проекции в костную фазу 1,05

Эффективность стимуляции терапевтического ангиогенеза посредством введения стволовых клеток в сосудистое русло или в ишемизированные ткани продемонстрирована во многих исследованиях. Существенным ограничением метода является дороговизна технологий, позволяющих выделить стволовые гемопоэтические клетки из периферической крови или костного мозга. Кроме того, для получения стволовых клеток часто забирают не периферическую кровь больного или донора, а костный мозг, что требует проведения анестезиологического пособия и может доставлять дискомфорт пациентам [23–25]. В настоящее время генные и клеточные препараты вводятся всем пациентам диффузно в мышцы голени [11]. В отечественной литерату-

ре имеется только два сообщения, посвящённых разработке способа введения препарата с целью ангиогенеза [20, 26].

Очевидно, что при отсутствии хирургической реваскуляризации нижних конечностей, рост коллатералей и улучшение микроциркуляции способно привести к замедлению прогрессирования хронической ишемии и даже снизить её степень. В нашем исследовании посредством терапевтического ангиогенеза достигнуты хорошие показатели, свидетельствующие о развитии микроциркуляторного русла и восстановления кровоснабжения ишемизированных тканей. Таким образом, в нашем исследовании в группе пациентов, которым консервативная терапия дополнялась внутримышечным введением бес-

плазменного лизата аутотромбоцитов, отмечено достоверно большое число положительных исходов сопоставимое и результатами хирургического восстановления кровотока при сроке наблюдения 6 месяцев. Данные подтверждены инструментально.

К настоящему времени существует ряд ограничений, которые могут быть преодолены углубленным изучением данной проблемы. К таким ограничениям относятся: небольшая выборка больных, относительно малый срок наблюдения, строгие критерии исключения. Ещё один нерешённый вопрос – не определена необходимая частота повторных введений БААТ, особенно, на длительных сроках наблюдения.

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают наибольшую эффективность хирургической реваскуляризации нижних конечностей при хронических облитерирующих заболеваниях. Они так же позволяют рекомендовать инъекции бесплазменного лизата аутотромбоцитов как перспективный, эффективный метод, дополняющий стандартную консервативную терапию тем пациентам, которым выполнение операции невозможно или противопоказано. Разработанная нами методика расчета необходимого объёма препарата для введения в выбранные зоны, в зависимости от степени «объёма ишемизированной зоны» с последующей маркировкой на коже мест внутримышечного введения препарата позволяет оптимизировать методику лечения больных и повысить ее эффективность.

Очевидно, требуется продолжение наблюдения за пациентами в рамках более масштабного исследования с тестированием различной периодичности введения БААТ и расширением критериев включения.

Литература

1. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia [Text] / M.S. Conte, A.W. Bradbury, P. Kolh [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2019. - Vol. 58, N. 1S. - S1-S109.e33.
2. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) [Text] / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dorandj [et al.] // J. Vasc. Surg. - 2007. - Vol. 45, Suppl. - S5-S67.
3. Покровский, А.В. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингвинальное поражение [Текст] / А.В. Покровский, Ю.И. Казаков, И.Б. Лукин. - Тверь: Тверской государственный университет, 2018. - 225 с.
4. Ponticello, M. Limb salvage versus amputation: a closer look at the evidence, costs and long-term outcomes [Text] / M. Ponticello, C.A. Andersen, V.L. Marmolejo (Schade) // Podiatry today. - 2016. - Vol. 29, N. 3. - P. 30-39.
5. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events Implications for Prevention [Text] / D. P. Howard, A. Banerjee, J. F. Fairhead [et al.] // Circulation. - 2015. - Vol. 132, N. 19. - P. 805-815.
6. Reinecke, H. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence/ H. Reinecke, M. Unrath, E. Freisinger et al // Eur. Heart. J. -2015. - Vol 36. N 15. - P.932-938.
7. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of pVEGF 165 in patient with ischaemic limb [Text] / J. M. Isner, A. Pieczek, R. Schainfeld [et al.] // Lancet. - 1996. - Vol. 348, N. 9024. - P. 370-374.
8. Gorenai V., Brehm M.U., Koch A., Hagen A. Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6): CD011741. PMID: 28594443, PMCID: PMC6481523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011741.pub2>
9. Драгунов, А.Г. Применение внутритканевого введения аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами (АОТ), при лечении ишемии нижних конечностей [Текст] / А.Г. Драгунов, Ю.В. Александров, С.А. Хрипунов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Т. 14, № 4. - С. 17-21.
10. Martínez, C.E. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update [Text] / C.E. Martínez, P.C. Smith, V.A. Palma Alvarado // Front. Physiol. - 2015. - Vol. 6. - P. 290.
11. Perspectives on Using Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin for Managing Patients with Critical Lower Limb Ischemia After Partial Foot Amputation [Text] / V. Goshchynsky, B. Migenko, O. Lugoviy, L. Migenko // J. Med. Life. - 2020. - Vol. 13, N. 1. - P. 45-49.
12. Суковатых, Б.С. Влияние плазмы, обогащённой тромбоцитами, и препарата «Милелопептид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей [Текст] / Б.С. Суковатых, А.Ю. Орлова, Е.Б. Артюшкова // Новости хирургии. - 2012. - Т. 20, № 2. - С. 41-48.
13. Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г., Михайлов И.П., Мигунова Е.В., Лещинская О.В. Радионуклидная семиотика ишемии при острых окклюзионных заболеваниях магистральных артерий нижних конечностей. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019;8(3):257-265. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-257-265>
14. Conte, S.M. Peripheral arterial disease/ S.M. Conte, P.R. Vale // Heart. Lung. Circ. -2018. - Vol 27. N 4. - P.427-432.
15. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей [Текст] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2019. - Т. 25, № 2. - Прил. 2. - С. 22-31.

16. Червяков, Ю.В. Пятилетние результаты консервативной терапии больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии [Текст] / Ю.В. Червяков, О.Н. Власенко, Х.Н. Ха // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т. 34, № 5. - С. 20-27.
17. Отдалённые результаты лечения пациентов с критической ишемией конечностей [Текст] / А.В. Максимов, Э.А. Гайсина, Д.И. Ситдикова, Р.М. Нуретдинов // Практическая медицина. - 2016. - № 4. - С. 120-122.
18. Abu Dabrh, A.M. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia/ A.M. Abu Dabrh, M.W. Steffen, N. Asi et al. // J. Vasc. Surg. - 2015. - Vol 62. N 5. - P.1330-1353.
19. Kurien, J.S. Effectiveness of Prostaglandin E1 in the Pain Management of Patients with Critical Limb Ischaemia- a Prospective Observational Study/ J.S. Kurien, S.E. Ulahannan, S.A. Varghese et al // Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare. - 2017. - Vol 4. N 67. - P.4011-4014.
20. Ю.В. Червяков, Х.Н. Ха Первый опыт генной терапии в комплексном консервативном лечении нереконструктабельных пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей/ Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(4):83-91 DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-83-91
21. Червяков Ю.В., Ха Х.Н., Гавриленко А.В. Первый опыт использования генной терапии в комплексном лечении окклюзирующих поражений аортобедренной зоны// Анналы хирургии. - 2018. - Т.23 - №5. - С.293-298. - DOI 10.18821/1560-9502-2018-23-5-293-298.
22. Гавриленко, А.В. Эффективность применения генно-инженерных конструкций VEGF165 в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей / А.В. Гавриленко, Е.М. Олейник // Анналы хирургии. - 2015. - № 6. - С. 5-9. - EDN VPECVL.
23. Возможности применения гемопоэтических клеток моноцитарного ряда в лечении больных критической ишемией нижних конечностей [Электронный ресурс] / Е.С. Зубова, В.Н. Вавилов, Б.С. Артюшин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - №3. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28990>
24. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [Text] / SPRINT Research Group; J.T. Wright Jr, J.D. Williamson, P.K. Whelton [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 373, N. 22. - P. 2103-2116.
25. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial [Text] / R.J. Powell, W.A. Marston, S.A. Berceli [et al.] // Mol. Ther. - 2012. - Vol. 20, N. 6. - P. 1280-1286.
26. Михайлов И.П., Боровкова Н.В., Козловский Б.В., Пономарев И.Н., Кудряшова Н.Е., Лещинская О.В. Возможности терапевтического ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2023;12(4):676-682. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-676-682>.

Контакты авторов:

Коков А.С.

e-mail: lskokov@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует