

# MEDICAL SCIENCES

## PALLIATIVE REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH NECROTIZING INFECTIONS OF THE LOWER EXTREMITIES ON THE BACKGROUND OF CRITICAL ISCHEMIA

**Avakimyan S.V.,**

*Kuban State Medical University, d.m.s.,  
Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery.*

**Bazlov S.B.,**

*Kuban State Medical University, c.m.s.,  
Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery.*

**Popandopulo K.I.,**

*Kuban State Medical University, d.m.s.,  
Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery.*

**Gromak S.S.,**

*Kuban State Medical University, 5th year student of medical faculty.*

**Chilingarov Y.R.**

*Kuban State Medical University, 5th year student of the medical faculty.*

## ПАЛЛИАТИВНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

**Авакимян С.В.**

*ФГБОУ Кубанский Государственный Медицинский Университет, д.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии.*

**Базлов С.Б.**

*ФГБОУ Кубанский Государственный Медицинский Университет, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии.*

**Попандопуло К.И.**

*ФГБОУ Кубанский Государственный Медицинский Университет, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии.*

**Громак С.С.**

*ФГБОУ Кубанский Государственный Медицинский Университет,  
студент 5 курса лечебного факультета.*

**Чилингаров Ю.Р.**

*ФГБОУ Кубанский Государственный Медицинский Университет,  
студент 5 курса лечебного факультета.*

### Abstract

Currently, the question of choosing tactics for the treatment of patients with necrotizing infections of the lower extremities is increasingly being raised. This is due to the fact that to stop the progression of this pathological process, it is necessary not only surgical treatment and antibacterial therapy, but also restoration of the main blood flow and microcirculation. In this regard, we analyzed the method of angiogenesis stimulation developed by us, which was used in 37 patients.

### Аннотация

В настоящее время всё чаще встаёт вопрос выбора тактики для лечения больных с некротизирующими инфекциями нижних конечностей. Связано это с тем, что для остановки прогрессирования данного патологического процесса, необходимо не только хирургическое лечение и антибактериальная терапия, но и восстановление магистрального кровотока и микроциркуляции. В связи с этим, мы провели анализ разработанного нами метода стимуляции ангиогенеза, который применили у 37 пациентов.

**Keywords:** critical ischemia, platelet-rich autoplasm, angiogenesis.

**Ключевые слова:** критическая ишемия, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, ангиогенез.

**Актуальность:** Лечение больных с некротизирующими инфекциями нижних конечностей на фоне хронической ишемии представляет тяжелую задачу. Остановить прогрессирование гнойно-некротического процесса может только активное хирургическое лечение и адекватная антибактери-

альная терапия при условии восстановления магистрального кровотока и микроциркуляции в пораженной конечности [1,2]. При отсутствии нормального кровообращения в конечности эти больные обречены на выполнение высокой ампутации [3]. Несмотря на значительный прогресс ангиохирургии в настоящее время остается не менее 25-40%

больных с критической ишемией конечностей, у которых проведение радикальной операции не представляется возможным [4,5]. Последнее время активно изучаются возможности паллиативных реваскуляризации на основе введения генных конструкций, стволовых клеток, аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами [6-8]. Результаты применения указанных технологий сложно оценивать в связи с недостаточно сформированной доказательной базой. Несмотря на это вопросы стимуляции ангиогенеза у больных с ишемическими поражениями нижних конечностей являются актуальными и требуют проведения дальнейших исследований. Нами разработан способ стимуляции ангиогенеза заключающийся в механическом формировании вертикальных туннелей в мышечных футлярах голени с последующим заполнением этих туннелей аутоплазмой обогащенной тромбоцитами (АПОТ) (патент РФ № 2529410 от 27.09.2014).

**Цель:** изучить эффект применения разработанного метода у больных с критической ишемией нижних конечностей.

**Материалы и методы.** Предлагаемый способ стимуляции ангиогенеза применен у 37 пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Мужчин было 24 (64,9%), женщин – 13 (35,1%). Средний возраст пациентов составил  $68,6 \pm 4,7$  года. У 20 (54,1%) больных критическая ишемия была обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, у 12 (32,4%) сочетанием атеросклероза и сахарного диабета 2 типа. В 5 (13,5%) случаях причиной критической ишемии стала диабетическая ангиопатия с формированием дистальной нейро-ишемической формой диабетической стопы. В комплекс обследования входили определение дистанции безболевого ходьбы (ДББХ) ультразвуковая доплерография нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), транскутанная оксиметрия ( $TcPO_2$ ) и морфологические исследования мышечной ткани голени, которые включали определение плотности капилляров в поле зрения и пространственной ориентировки капилляров по методу Г.Г. Автандилова [9]. Материал для морфометрического исследования получали при проведении туннелирования мышечных футляров голени и из тканей ампутированных конечностей. Срезы мышечной ткани окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали при общем увеличении  $\times 600$ . Для получения достоверных результатов минимальное число полей зрения составило не менее 15 на один срез. Выбор полей зрения проводился с помощью таблицы случайных чисел.

**Результаты:** Во всех случаях установлено наличие критической ишемии нижних конечностей обусловленной дистальным поражением артериального русла или многоуровневыми критическими стенозами и окклюзиями магистральных артерий.

Индекс путей оттока по Rutherford составил  $8,2 \pm 0,1$ ед. и выполнение прямой артериальной реконструкции не представлялось возможным. ДББХ составила  $43,6 \pm 5,2$  м, а ЛПИ –  $0,34 \pm 0,02$ . У всех пациентов имелись некротические осложнения в виде акральные некрозов пальцев и дистальных отделов стопы (W1-2 I2-3 FI1-2 sv5 wifi). Транскутанное напряжение кислорода ( $TcPO_2$ ) на стопе составило  $27,7 \pm 5,2$  мм.рт.ст. После проведения комплексного обследования все больные оперированы в кратчайшие сроки после поступления. Реваскуляризация осуществлялась следующим образом: производился разрез кожи, подкожной клетчатки и фасции в верхней трети голени в проекции мышечного футляра голени. Тубусным скальпелем диаметром не более 6 мм с заточенным торцевым концом в толще мышцы параллельно сосудисто-нервному пучку формировался вертикальный туннель до 20 см длиной. Скальпель выводился из мышечного массива на границе средней и нижней трети голени через дополнительный дистальный разрез длиной 1 см. Мышечная ткань извлекалась из просвета тубусного скальпеля и отправлялась на морфологическое исследование. Тубусный скальпель подтягивался назад на 2-3 см, дистальный разрез зашивался наглухо. В просвет тубусного скальпеля вводился катетер, через который туннель заполнялся аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами по мере извлечения тубусного скальпеля. Операция заканчивалась зашиванием проксимальной раны. В зависимости от выраженности мышечного массива голени формировались 2 или 3 туннеля. На заполнение каждого расходовали 5 мл аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. АПОТ готовили и активировали непосредственно перед операцией по стандартным технологиям. Среднее количество тромбоцитов в полученных образцах аутоплазмы составило  $1351,7 \pm 96,3$  тыс./мкл.

При проведении морфологических исследований полученных образцов мышечной ткани голени установлены значительные изменения в виде дистрофии мышечных волокон и их замещения жировой и соединительной тканью, спазм и запустение значительного числа капилляров (рисунок 1).

Предпочтительной ориентированности осей капилляров не выявлено. Средний уровень отклонения оси капилляров от выбранной направляющей составил  $83,4 \pm 6,2^\circ$ , а объемная плотность капилляров мышечной ткани голени составила  $2,8 \pm 0,6$  у.е.

В течение первых 14 дней послеоперационного периода пациенты субъективно не отмечали никаких изменений в состоянии конечности. При контрольном ультразвуковом исследовании, выполненном на 14 сутки после операции статистически достоверных изменений ЛПИ и скоростей кровотока по магистральным артериям не выявлено (рисунок 1).

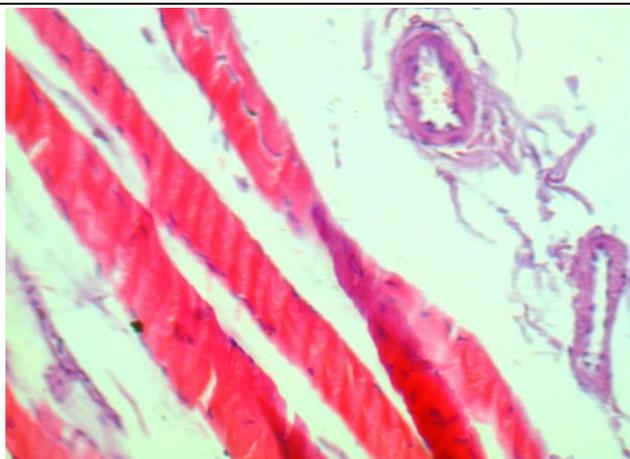


Рисунок 1. Спазмированные и запустевшие капилляры мышечной ткани (гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$  (объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ )).

Также не менялись показатели транскутанного напряжения кислорода. Через 2 недели после реваскуляризации 16 (43,2%) пациентов отметили небольшое улучшение в виде снижения выраженности ночного болевого синдрома. Мы не имели возможности выполнять биопсию мышечной ткани в послеоперационном периоде, так как это было связано с дополнительной травмой для пациента. Однако у 9 (24,3%) больных вынужденно были выполнены высокие ампутации на уровне средней трети бедра. Средний срок сохранения конечности составил у этих пациентов  $18,5 \pm 4,3$  дня. Причиной для ампутации во всех случаях стало распространение гнойно-септического процесса и невозможность сохранить опорную функцию конечности. Участки

мышечной ткани голени в области проведения реваскуляризации, полученные из ампутированных конечностей подвергли морфологическому исследованию.

При этом выявлено достоверное увеличение объемной плотности капиллярного русла ( $p=0,04$ ) в участках мышечной ткани в непосредственной близости от сформированных ранее туннелей до  $4,1 \pm 0,3$  у.е., при отсутствии признаков какой-либо пространственной перестройки и ориентации капилляров. Кроме того значительно уменьшилось число спазмированных и запустевших капилляров в мышечной ткани пораженной конечности (рисунок 2).

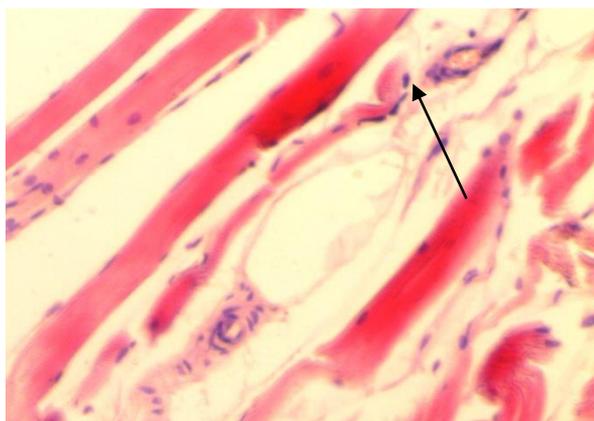


Рисунок 2. Функционирующий капилляр, заполненный эритроцитами (гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ ; объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ ).

У 28 (75,7%) больных наблюдение продолжено в течение 6 месяцев. Прогрессирование ишемии и ухудшение состояния отметили еще 4 (10,8%) больных, которым выполнена высокая ампутация. В остальных 24 (64,9%) случаях пациенты отметили умеренное улучшение. При обследовании этих пациентов ЛПИ и скорости кровотока по магистральным сосудам оставались без существенных изменений. Отмечено повышение показателей транскутанного напряжения кислорода на 26% до  $34,9 \pm 2,5$  мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и ДББХ на 29,1% до  $56,3 \pm 4,8$  м ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными.

Таким образом, из 37 нереконструктабельных пациентов с некротизирующими инфекциями нижних конечностей на фоне критической ишемии удалось сохранить опорную функцию у 24 (64,9%) путем выполнения малых ампутаций и паллиативной реваскуляризации.

**Обсуждение:** Применение паллиативных методов стимуляции ангиогенеза является «шагом последней надежды» для пациентов с некротизирующими инфекциями нижних конечностей на фоне критической ишемии и отсутствием возможности для радикальной сосудистой реконструкции. Од-

ним из перспективных видов лечения таких больных является применение АПОТ. Еще в 1986 году D. Knighton сообщил о применении АПОТ при лечении больных с трофическими язвами [10]. В последующие годы создана обширная доказательная база для использования АПОТ в различных областях медицины [11-15]. Нами предложен оригинальный комбинированный способ стимуляции ангиогенеза, заключающийся в механическом туннелировании мягких тканей пораженной конечности с последующим заполнением туннелей активированной АПОТ. Метод применен у 37 больных с некротическими осложнениями критической ишемии. Установлено, что введение АПОТ в мягкие ткани пораженной конечности вызывает увеличение плотности капилляров в области введения, что улучшает микроциркуляцию и тканевую перфузию при отсутствии влияния на показатели магистрального кровотока. Вертикальное расположение туннелей и достаточная их длина обеспечивает эффект на всем протяжении конечности. Эффект формируется достаточно медленно, но уже к исходу 2 недель после проведения ревааскуляризации значительное число больных отмечает улучшение состояния. По данным исследования удалось сохранить опорную функцию конечности у 64,9% пациентов, что можно считать неплохим результатом для лечения больных с критическим уровнем ишемии. В настоящее время АПОТ широко применяется для стимуляции регенеративных процессов в различных областях косметологии и медицины. Большое количество разнообразных факторов роста, выделяемых  $\alpha$ -гранулами тромбоцитов определяет разнообразие эффектов при ее применении и широкие перспективы для развития технологий ее применения [16,17]. Метод является простым технически, практически не имеет противопоказаний и ограничений, связанных с дефицитом исходного материала [18]. Необходимо проведения дальнейших исследований для стандартизации протоколов применения АПОТ для стимуляции ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей, вызванной разными причинами.

**Заключение:** Применение АПОТ для стимуляции ангиогенеза у больных с нереконструктабельной ишемией нижних конечностей является простой, безопасной и эффективной процедурой, которая позволяет улучшить состояние микроциркуляции и перфузию тканей за счет увеличения плотности капиллярного русла в пораженной конечности. Применение паллиативных ревааскуляризаций с использованием АПОТ позволит снизить частоту высоких ампутаций у больных с отсутствием показаний к прямой артериальной реконструкции.

### Литература

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчури Р.С., Алекаян Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. 89 с. Режим доступа:

[https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf).

2. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 2019; 69(6S): 3S–125S. e40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>.

3. Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Возможности применения генной терапии у больных с нереконструктабельной критической ишемией нижних конечностей при проксимальных реокклюзиях. *Гены & Клетки*, 2018; XIII(3): 94–98. DOI: 10.23868/201811040

4. Бондарь И.А. Клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей. *Атеротромбоз*. 2019;1:25-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-25-35>

5. Калинин Р.Е. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Чобанян // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*, 2019; 7(2): 274-282. DOI:10.23888/HMJ201972274-282

6. Казанцев А. В. Стимуляция неангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей аутологичными прогенитарными клетками костного мозга // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2010. – № 7–8. – С. 171–173.

7. Goshchynsky V.B., Lugoviy O.B., Pyatnychka O.Z. PRP-Therapy as a part of surgical treatment of critical ischemia of lower extremities. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*, May 2019; 18(2): 115-119. DOI:10.24061/1727 - 0847.18.2.2019.22

8. Gao W., Chen D., Liu G., Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy* (2019) 10:140 <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1254-5>

9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. – 384 с.

10. Knighton D.R., Ciresi K.F., Fiegel V.D., Austin L.L., Butler E.L. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986; 204(3): 322–330. <https://doi.org/10.1097/0000658-198609000-00011>.

11. Sánchez M., Andia I., Anitua E., Platelet rich plasma (PRP) biotechnology: concepts and therapeutic applications in orthopedics and sports medicine. *Innovations in Biotechnology*. 2012:113–138. <https://doi.org/10.5772/28908>

12. Болдырева О.В., Вахрушев С.Г., Торопова Л.А. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5.

13. Айрапетов Г.А. Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях и повреждениях крупных суставов. *Медицинский совет*. 2019;1:84-87.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87>

14. Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б. Результаты лечения некротизирующей инфекции у пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова., 2019;10:43–49. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910143>.
15. Медведев В.Л., Опольский А.М., Коган М.И. Перспективы развития регенеративных технологий. Современные знания об аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, и возможности ее применения в лечении урологических заболеваний. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(3):155–161. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-155-161>.
16. International Cellular Medicine Society. Guidelines for the use of platelet rich plasma (adopted 2011). Доступно по: <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines>. Дата обращения: 12.06.2023.
17. Tavukcu HH, Aytaç Ö, Atuğ F, Alev B, Çevik Ö, Bülbül N, Yarat A, Çetinel Ş, Şener G, Kulaksızoğlu H. Protective effect of platelet-rich plasma on urethral injury model of male rats. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1286–1293. <https://doi.org/10.1002/nau.23460>.
18. Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунов С.Н. Аутологичная плазма обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? Вестник урологии. 2020; 8(2): 67-77. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77>