

СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Поярков Евгений Витальевич

Коррекция ангиогенеза при окклюзирующем атеросклерозе артерий нижних  
конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях

14.00.27 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
член корр. РАМН,  
доктор медицинских наук,  
профессор Г.Ц. Дамбаев

Томск 2003

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
Введение	5
Глава 1 Диагностика и коррекция ишемических процессов	9
1.1 Некоторые аспекты патогенеза и возможные пути коррекции ишемических нарушений	9
1.2 Диагностика окклюзирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях	13
1.3 Клинические аспекты комплексного лечения ОАСНК в амбулаторных условиях	16
Глава 2 Материалы и методы исследования	25
2.1 Количественная характеристика амбулаторных наблюдений	25
2.2 Клиническая и инструментальная диагностика	28
2.3 Исследование биохимических параметров	33
2.4 Тонометрия костномозгового канала большеберцовой кости	34
2.5 методы вариационной статистики	34
Глава 3 Лечение больных ОАСНК в условиях поликлиники	35
3.1 Общая характеристика схемы лечения	35
3.2 Метаболические изменения под воздействием амбулаторного лечения	41
3.3 Изменения микроциркуляции по данным реовазографии у больных ОАСНК, леченных амбулаторно	44
3.4 Динамика внутрикостного давления у больных ОАСНК, леченных в амбулаторных условиях	61
3.5 Клиническая, сцинтиграфическая и ангиографическая характеристика комплексной амбулаторной терапии больных	63

ОАСНК.

3.6 Ультразвуковая функциональная характеристика мышц голени под воздействием амбулаторного лечения у больных ОАСНК	75
Заключение	81
Выводы	90
Практические рекомендации	91
Литература	92

## Список принятых в диссертации сокращений

АОК- антиоксидантного коктейля

ВПХ- военно-полевая хирургия

ГПИ – голеностопно-плечевой индекс

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ОАСНК – окклюзирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей

Р - реограмма

РВ - реовозограмма

РОТ – реваскуляризирующая остеотрпанация

РИ – реографический индекс

РФП – радиофармпрепарат

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

Q – объемная скорость кровотока

V – ударный объем

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей не считается решенной до настоящего времени (Савельев В. С., Кошкин В. М., 1997; Покровский А. В., Кияшко В. А., 1999; Кунгурцев В.В., и соавт., 2000; Соколович А.Г., 2000; Байтингер В.Ф., 2001).

Ишемический синдром, закономерно развивающийся в результате снижающегося кровоснабжения тканей, 2% населения планеты поражает в возрасте 30-50 лет. В возрастном интервале от 55 до 64 лет частота перемежающейся хромоты встречается уже до 10% (Белов Ю. В., 1999; Ивченко О. А., 1990; Кошкин В.М. и соавт.,1993; Неугодов В. В., 1991; Покровский А. В., Кияшко В. А., 1999; Поярков В. Д., 1994; Савельев В. С., Кошкин В. М., 1997; Соколович А.Г., 2000; Шабанов А. Н., Котельников В. П., 1983;Collow A.D.,1988). Без лечения прогноз больных с окклюдизирующими заболеваниями артерий конечностей плохой. Общая продолжительность жизни укорачивается на 10 лет, а после установления диагноза без лечения каждый пятый пациент умирает в течение пяти лет. Хирургическим реконструкциям брюшной аорты и ее ветвей в силу обширных повреждений органной и внеорганной сосудистой систем могут быть подвергнуты лишь 15-20% больных (Бытка П. Ф., Чикалэ Е. Т.,1982; Зусманович Ф. Н., 1994; Зыков Д. В., 1992; Зырянов Б. Н., 1979; Лосев Р. З. и соавт., 1999; Покровский А. В. и соавт., 1990, 1995). В то же время ряд хирургов проявляет большую озабоченность в связи с высокими цифрами летальности и ампутаций после реконструктивных операций. При изучении отдаленных результатов положительный эффект после восстановительных вмешательств сохраняется в течение трех лет у 50-69% пациентов (Авченко М. Т., 1985; Бытка П. Ф., Чикалэ Е. Т., 1982; Зусманович Ф. Н., 1994; Зыков Д. В.,1992; Зырянов Б. Н., 1979; Лосев Р. З. и соавт., 1999; Покровский А. В. и соавт., 1990, 1995; Shepherd J. Т. и соавт., 1986). В связи с этими обстоятельствами в литературе вновь обсуждаются вопросы о показаниях к хирургическому лечению, поскольку альтернативных методов использования неспецифических способов профилактики послеоперационных

осложнений практически не существует ( Байтингер В.Ф., 2001;Isner J.M.и соавт.,1994). Неудовлетворенность результатами оперативного лечения, появление новых исследований о патогенезе и возможности воздействия на различные звенья ангиогенеза заставляют искать новые, неординарные подходы к разрешению этой проблемы. Все большее значение приобретает разработка и внедрение амбулаторных схем лечения и реабилитации больных с окклюзирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать и внедрить оригинальную схему коррекции ангиогенеза у больных с окклюзирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в условиях поликлиники.

## ЗАДАЧИ РАБОТЫ

1. Разработать оригинальную методику лечения больных окклюзирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей для условий поликлиники.
2. Изучить эффективность предлагаемой методики по сравнению с традиционной у 210 больных в условиях поликлиники в сроки до двух лет.
3. Выбрать наиболее рациональную схему амбулаторной коррекции терапевтического ангиогенеза при второй и третьей степенях ишемии нижних конечностей.
4. Изучить возможности сочетания декомпрессивной остеотрепанации и антиоксидантной терапии у пациентов с третьей степенью ишемии.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Разработан новый метод амбулаторного лечения больных с ОАСНК;

В условиях поликлиники осуществлено совместное использование методов реваскуляризации и декомпрессии костномозговой полости;

Впервые использована ультразвуковая морфология мягких тканей для определения показаний к инвазивному методу лечения.

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Обоснован подход к лечению больных с ОАСНК в зависимости от степени ишемии, уровня преимущественного поражения сосудистого бассейна в условиях поликлиники;

На основании опыта лечения 210 больных с ОАСНК показаны возможности использования оригинальной методики в амбулаторно-поликлинических условиях;

Предложена оригинальная схема сочетанного использования внутримышечного введения антигипоксической смеси и декомпрессивных мероприятий у пациентов с ишемией третьей степени в амбулаторных условиях.



## ГЛАВА 1

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

## 1.1 Некоторые аспекты патогенеза и возможные пути коррекции ишемических нарушений

Нарушения периферического кровообращения конечности характеризуются прогрессирующим снижением кровенаполнения, объема крови в дистальных отделах, линейной скорости кровотока и величины объемного кровотока в пораженной конечности. Патогенез ишемического синдрома при окклюзирующем атеросклерозе артерий конечностей сложен и до сего времени дискуссионен. К числу наиболее характерных механизмов возникновения стойких и преходящих ишемических болей относят гемодинамические и тромбэмболические, изменения реологических свойств крови и метаболические сдвиги на уровне клетки. Значительное место в развитии ишемии отводится состоянию коллатерального кровотока. (Алексеев О. В., 1977; Долго-Сабуров Б. А., 1956, 1961; Долго-Сабуров Б. А. и соавт., 1979; Куприянов В. В. и соавт., 1975; Чернух А. М. и соавт., 1975 ). Выявление недостаточности и разработка возможных способов стимуляции коллатеральных сосудов всегда привлекали к себе большое внимание.

В зависимости от выраженности ишемических нарушений и скорости их развития клинические проявления могут быть самыми разнообразными - от кратковременного болевого приступа до развития критической ишемии, некроза и даже гангрены конечности (Неугодов В.В., 1991; Зыков Д. В., 1992, Соколович А.Г., 2000).

В клинических и экспериментальных исследованиях В.Д. Поярков (1995) выявил появление гипертензионного синдрома в костномозговой полости при резком снижении кровотока по магистральным и коллатеральным сосудам.

Эти исследования убедительно показали возникновение повышенного давления в костномозговой полости в ответ на снижение магистрального кровотока. Хроническая ишемия вызывает увеличение внутрикостного давления с  $69 \pm 3,9$  до  $140 \pm 1,9$  мм вод. ст. ( $P \geq 0,01$ ), т.е. в 2 раза по сравнению с контралатеральной конечностью. Боер В.А. (1982), изучая условия кровоснабжения кости, отмечают, что внутрикостное давление, измеренное ими в губчатом веществе кости, прямо зависит от давления в регионарных сосудах. Измерение внутрикостного давления при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей показало, что оно снижается тем больше, чем хуже кровоснабжение (Гервазиев В.В., Перфильев А.В., 1973). Если давление, измеренное в губчатом веществе и справедливо названное авторами «кровяным», отражает по существу кровенаполнение органа, то давление в костномозговом канале зависит почти целиком от степени реакции стромы костного мозга на ишемию и в незначительной степени изменением кровенаполнения сосудистого русла. Наши взгляды находят поддержку в исследованиях А.Н.Шабанова и П.Котельникова (1983), которые, изучая изменения костных структур при облитерирующем эндартериите, приходят к мысли, что нарушения кровоснабжения костей может играть иницирующую роль в патогенезе нарушений регионарной гемодинамики и микроциркуляции. По мнению авторов в ишемизированных тканях повышается уровень «местных гормонов» (гистамин, кинины и др.), что приводит к развитию отека и появлению болей.

Еще в 1948 г. Ярошевский в своих исследованиях показал, что костный мозг является обширным рецепторным полем, раздражение которого вызывает мощные сдвиги в сосудистой и дыхательной системе. Касаясь вопросов остеорецепции, нельзя не упомянуть о работах П.П. Озолиньш и Г.А. Янковского (1996). В понятие «остеорецепторы» авторы включают нервные окончания, расположенные в надкостнице, веществе кости и костном мозге. Эти рецепторы воспринимают химические (никотиновая кислота, молочная кислота, цианиды, ацетилхолин, адреналин и др.), вибрационные и

барометрические раздражители. Остеорецепторы чувствительны к гипоксии, 15 минутное прекращение артериального притока к конечности вызывает немедленное усиление афферентной импульсации, сохраняющейся в течение 20 минут и проявляющееся выраженными нарушениями внутрикостного кровотока. Параллельные исследования в условиях ишемии показали большую энергетическую активность остеорецепторов по сравнению с рецепторами икроножной мышцы. Иначе говоря, ишемическое состояние в костном мозге развивается раньше и интенсивнее, чем в окружающих тканях. Сосудистые реакции в ответ на раздражение остеорецепторов отличаются своеобразием. При действии порогового раздражителя происходит вазоконстрикция, а надпорогового – вазодилатация. При раздражении рецепторов кожи и мышц эти проявления имеют обратную направленность. Это подтверждают результаты изучения сосудов надкостницы в ответ на перевязку магистральных сосудов (Озолиньш П.П и соавт., 1996). Боли покоя у больных ОАСНК с критической ишемией, у больных с синдромом длительного сдавления конечностей, у пациентов с глубокими отморожениями конечностей в раннем реактивном периоде и у больных острым гематогенным остеомиелитом имеют много общего. Главная причина их возникновения - сдавление сосудисто-нервных структур мягких тканей и костного мозга в результате повышения тканевого давления в туннельных, субфасциальных и внутрикостных пространствах. Это, в свою очередь, влечет за собой развитие вторичных нарушений микроциркуляции, асептических очагов некробиоза и гнойного воспаления (Дерижанов С. М., 1940; Король Л. Н. и соавт., 1996; Кричевский А. Л. , 1994, 1997; Кузьмин К. П., 1980; Поярков В.Д., 1995; Ревской А. К., 1978, 1989; Соколович Г. Е. и соавт., 1985, 1989). Нарастающий отек тканей является причиной порочного патофизиологического механизма саморазрушения. Под влиянием нарастающего внутритканевого давления первоначально сдавливаются лимфатические капилляры, значительно страдает лимфатический дренаж иммунного и гормонального содержимого интерстициального пространства. Прогрессирование отека ведет к сдавлению теперь уже

тонкостенных венул. (Чернух А. М. и соавт., 1984). Вследствие этого полностью прекращается отток жидкости из межклеточных пространств при сохранившемся, хотя и уменьшившемся притоке крови по артериолам, что ведет к переполнению капилляров. Возникновение отеков обусловлено патологией трех составляющих: вен, микроциркуляторного русла и лимфатической системы. Повышение давления в капиллярах предопределяет нарушение соотношения сил Старлинга, что проявляется переходом части плазмы в межклеточное пространство путем диффузии через капиллярную стенку. Повреждение микроциркуляторного русла усугубляется выходом и активацией лейкоцитов и макрофагов. Причина этой активации неизвестна в настоящее время. Особый интерес вызывают работы, посвященные механизму существованию и стимуляции ангиогенеза. Термин «терапевтический ангиогенез» введен рядом автором в 1993 году. Наряду с этим предлагается выделять «неоангиогенез», предусматривающий образование новых, не существовавших ранее сосудов (Hockel M. и соавт., 1993). Особого внимания заслуживает мысль о генной детерминированности факторов, отвечающих за стимуляцию «терапевтического ангиогенеза». Выделенные в этой связи сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF) отвечают за уровень «терапевтического ангиогенеза». Синтез, экспериментальные исследования и первый клинический опыт использования факторов роста для лечения больных с критической ишемией подтверждает состоятельность идеи о возможной стимуляции развития мелких коллатеральных сосудов (Baumgartner I., 1999; Gordon M.S., 2000; Isner J.M., 1996, 2001). Рядом авторов (Ziche M., 1999) показана иницирующая роль окиси азота в стимуляции ангиогенеза. В этой связи остается неясным механизм запуска этих реакций. Исследования эти носят в основном экспериментальный характер. В последних исследованиях рассматривается и первые клинические результаты при критической ишемии. Они оцениваются как весьма обнадеживающие.

## 1.2 Диагностика окклюзирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях

Диагностика ОАСНК в условиях приема хирурга поликлиники начинается с тщательного клинического обследования больного. Для целей ранней диагностики первостепенное значение придается анамнестическому выявлению "малых признаков" начинающейся ишемии нижних конечностей. Это манифестируется в виде повышения чувства к холоду, ранней утомляемости, зябкости, парестезий, судорог, онемения участка пальца, обеднения волосяного покрова голени, бледности с цианотичным оттенком пальцев стоп (Петровский Б.В. и соавт., 1980; Покровский А. В., 1979; Покровский А. В., Кияшко В. А., 1999; Савельев В. С., Кошкин В. М., 1997). Наиболее ярким и постоянным симптомом, свидетельствующим о значительном сужении или уже развившейся окклюзии одного из сегментов сосудистого русла является "перемежающаяся хромота". По ее выраженности можно оценить в определенной мере степень ишемии и классифицировать процесс в терминах: компенсация, субкомпенсация и декомпенсация (Зырянов Б.Н., 1979). Боль, возникающая в икроножной мышце вначале лишь при физической нагрузке, при прогрессировании заболевания принимает постоянный упорный характер в покое и в ночное время. Функциональные пробы Опделя, Самуэльса, Гольдфлама, Бурденко, Мошковича играют лишь вспомогательную роль для целей дифференциальной диагностики в условиях амбулаторного приема. При исследовании состояния кровообращения конечности определенную ценность представляет пальпация. Отсутствие или ослабление пульсации бедренной, подколенной или заднебольшеберцовой артерии свидетельствуют о нарушении их проходимости. Выслушивание систолического шума над сосудом обогащает диагностику. Так по данным ряда авторов наличие шума в проекции бедренной артерии свидетельствует о наличии стеноза в 60-95% случаев (Виноградов В.В. и соавт., 1985;), а по мнению А. Б. Покровского (1979) систолический шум выслушивается при

стенозе практически в 100% случаев. В зависимости от степени выраженности клинической симптоматики различают четыре степени ишемии тканей конечности:

- 1.Функциональной компенсации;
- 2.Декомпенсации при Физической нагрузке;
- 3.Декомпенсация в покое;
- 4.Появление некрозов (Мужиков В.Г., 1985).

По мнению многих исследователей " неинвазивные методы диагностики стенозирующих поражений являются необходимым этапом отбора больных для амбулаторного лечения (Шипулин В.М., 1991;). Так, для исследования выраженных нарушений кровотока ранее широко использовались осцилография, объемная сфигмография, плетизмография, теплография, электротермометрия (Алексеев П.П.,1975; Зырянов Б.Н.,1979; Малиновский М.Н. и соавт.,1982; Ревской А.К., Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.П.,1984). При гемодинамически значимом стенозе БА снижается давление в дистально расположенных участках сосуда, что выявляется путем измерения РСД. Из большого числа предложенных разновидностей РСД наибольшее распространение получили 2 варианта. Путем доплерографической методики измеряется и определяется соотношение давления в заднебольшеберцовой и плечевой артериях. Это соотношение определяется как ЛБИ. Показанием для малых операций Б.Л.Гамбарин (1986) и Б.П.Дудкин (1987) считают ЛБИ равным  $0,67+0,07$ , а для ампутации голени и бедра  $0,37+0,2$  и  $0,17+0,04$  соответственно. Для определения тяжести ишемии Н.Н.Затевахин с соавторами предложили определять ГПИ, который вычисляется путем деления разницы давления в артерии выше и ниже колена на показатель давления в артерии выше колена. При ГПИ менее 0,4 больному, по мнению авторов, показано протезирование глубокой бедренной артерии, как основного коллатерального коллектора бедра. В настоящее время показана возможность методов компьютерной эхотомографии, ядерно-магнитного резонанса, цифровой ангиографии для визуализации патологических изменений в сосудистом

бассейне и определения степени атеросклеротического поражения. Применение этих методов в России сдерживается высокой стоимостью этой аппаратуры. Благодаря достижениям в области изучения кислородного обмена, усовершенствованы методы оценки парциального давления в поверхностно расположенных тканях чрезкожным методом.

При сочетании этих методик с клиническими и ультразвуковыми исследованиями их чувствительность резко возрастает. В оценке гемодинамической недостаточности кожного и мышечного кровотока конечности наибольшее распространение нашли радиоизотопные методы. Снижение локального клиренса радиоизотопного препарата может, по мнению В.С.Савельева (1988), указывать на уменьшенный приток крови, вследствие стенозирования магистральных артерий, но не исключает нарушения метаболической потребности капиллярного кровотока. Сцинтиграфическое исследование наряду с онкологической практикой широко применяется для диагностики репаративных и воспалительных процессов костной и мышечной тканей. Для диагностики ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда в сложных случаях используется перфузионная сцинтиграфия миокарда. В.Д.Поярков (1995) оценивает накопление пирфотеха в метаэпифизарных отделах длинных трубчатых костей при окклюзирующих заболеваниях как результат появления стойких очагов повышенного внутрикостного давления. Для оценки жизнеспособности и уровня ишемических нарушений в скелетной мышце этот метод имеет, на наш взгляд, достаточно большое значение.

Наиболее чувствительными методами неинвазивного выявления стенозирующих поражений брюшной аорты, подвздошной и бедренной артерий являются ультразвуковое дуплекссканирование и доплерульตราзвуковое исследование (Агаджанов Л.П.,1986; Покровский А.В. и соавт.,1987; Швальб П.Г., Сигаев А.А., Пигин С.А.,1985;Bernstein E.F.,1978; Canger K.N.,1987; Strandnes D.E.,1987). В опытных руках эта комбинация дает результаты,

сравнимые с ангиографией (Баркаускас Э.М., Паулюкас П.А., Жибурус И.И.,1987; Strecker W.,1990).

Реовазография (РВ) по-прежнему не потеряла своего клинического значения. Использование различных методик позволяет судить о состоянии коллатерального и объемного кровотока, степени ишемии, а также оценить состояние компенсаторных возможностей сосудистого бассейна конечности (Луцевич Э.В., Беремаденко Д.Д., Иванов В.В.1991).

По-прежнему основным методом в диагностике окклюзирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей остается ангиография, дающая сведения об анатомо-морфологических изменениях сосудов, степени и протяженности стеноза, топическую диагностики поражения артерии, состояние путей коллатерального кровообращения, характеристику путей оттока (Дадвани С. А. и соавт., 1996; Неугодова В. В.,1991). К сожалению эта методика относится к инвазивным и применение ее в амбулаторных условиях является трудновыполнимой.

### 1.3 Клинические аспекты комплексного лечения ОАСНК в амбулаторных условиях

Большинство исследователей считает важным негативным моментом в формировании ишемии спазм коллатералей и периферических артерий, что служит главным теоретическим обоснованием для использования сосудорасширяющих и спазмолитических средств в сочетании с препаратами, обладающими антиагрегантными свойствами. Широко используются ангиопротекторы (Апсатаров Э.А., Горячев С.П., Любинский В.Д.,1985; Гуденов М.А., Кравченко Л.Ф.,1982).

Не менее важной задачей является уменьшение метаболических нарушений в ишемизированных тканях, что может быть достигнуто с помощью антиоксидантной терапии, блокирования повышенной кининовой активности, улучшения функции печени. Эффективно применение солкосерила в



комбинации с витаминами группы В. В условиях дневного стационара поликлиники хорошие результаты получают при внутривенном введении реополиглюкина, трентала, раствора никотиновой кислоты (Савельев В.С., Кошкин В.М., 1997).

Одним из наиболее эффективных препаратов, в последние годы применяемых для лечения ОАСНК, стал препарат вазапостан, относящийся к группе простангландинов (L.A.Carlson и соавт., 1973; A.G.Olsson и соавт., 1976).

Терапевтическое действие вазапостанна у больных с тяжелыми степенями ишемии конечностей вызвано прежде всего высвобождением свободных радикалов кислорода и лизосомальных ферментов из активированных в условиях ишемии лейкоцитов. В результате снижается повреждающее действие этих субстанций на эндотелий. В значительной степени данный эффект обусловлен уменьшением адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке.

Вазапостан блокирует функцию тромбоцитов, что позволяет ему уменьшать агрегацию и адгезию к эндотелию, значительно снизить риск тромбообразования.

Вазапостан оказывает существенное влияние на липидный обмен, способствуя увеличению захвата холестерина ЛПНП соответствующими рецепторами в печени. По данным В.С.Савельева и соавт. (1998), при этом увеличивается содержание антиатерогенных ЛПВП. Кроме того, вазапостан повышает уровень белков в мышцах и тормозит процессы их расщепления, повышает чувствительность к инсулину, благоприятно влияет на метаболизм аминокислот, способствует более активному окислению глюкозы.

Эффективность вазапостана сохраняется в течение 6-9 месяцев, причем некоторые авторы отмечают у ряда больных продолжающийся процесс клинического улучшения после прекращения курса лечения.

Таким образом, вазапостан благоприятно влияет практически на все основные звенья патогенеза критической ишемии, а также на ряд важных компонентов атерогенеза. Получение такого же многопрофильного воздействия

при лечении больных ОАСНК было бы возможным только при применении трех-четырех препаратов различного механизма действия.

К сожалению, вазапостан имеет высокую стоимость, поэтому он не доступен широкому кругу пациентов.

Широкое распространение при лечении больных ОАСНК с 1972 года получил пентоксифиллин, используемый в ангиологической практике под названием «трентал». Этот препарат обладает выраженным воздействием на реологические свойства крови (Соловьев, О.В., 1999; Тепляков А.Т., и соавт., 1996; Тепляков А.Т., и соавт., 1998).

Сравнительная оценка эффективности папаверина и трентала (Кошкин В.М. и соавт., 1996) позволило выявить более выраженное воздействие на периферическую гемодинамику и тканевой метаболизм у больных, получавших трентал.

Основное действие трентала происходит в результате снижения агрегации эритроцитов и тромбоцитов; ингибирования продукции воспалительных цитокинов (TNF, интерлейкинов, С-реактивного белка) и кислородных радикалов; увеличения в плазме уровня ЛПВП; увеличения внутриклеточного цАМФ (Савельев В.С., Кошкин В.М., 1997).

В стадии перемежающейся хромоты пентоксифиллин позволяет получить положительные результаты у 74 % пациентов. При оценке зависимости эффекта пентоксифиллина от тяжести заболевания обнаружено, что он вызывает относительно лучший ответ у пациентов с более тяжелой ишемией. Это подтверждают также данные G.Ciuffetti и соавт. (1992), показавшие, что при тяжелой ишемии пентоксифиллин ингибирует образование активированными лейкоцитами свободных радикалов. Высокую эффективность этого препарата на 14000 больных подтвердил R.C.Kester (1995). Автор получил эффект у половины пациентов с критической ишемией уже на седьмой день лечения. J.Dormandy и соавт. (1989) также отмечают эффективность пентоксифиллина при критической ишемии, объясняя это ингибирующим влиянием на активность лейкоцитов крови и улучшением ее реологических характеристик.

Определенные трудности испытывают практические врачи при использовании для лечения ОАСНК гепарина и непрямых антикоагулянтов. Применение нефракционированных антикоагулянтов большинство авторов считает нецелесообразным. По мнению В.И.Добровольского и соавт. (1990), в комплекс противотромботических средств после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей включать гепарин не следует, тем более, что в определенных условиях он может усилить агрегацию эритроцитов. В то же время всегда назначают гепарин в послеоперационном периоде, а М.Д.Князев и соавт.(1980), А.А.Шалимов (1975) применяют гепаринотерапию только у больных с распространенным поражением сосудистого русла. В последнее время для профилактики и лечения тромбозов сосудов используется группа препаратов, относящихся к низкомолекулярным гепаринам. Эти лекарственные вещества (фрагмин, варфарин, эноксапарин, тинзапарин) могут быть использованы как в амбулаторных, так и в домашних условиях.

В связи с множественным характером нарушений лечение ОАСНК носит, как правило, комплексный характер. В начальных стадиях нарушения кровообращения конечности показанным считается амбулаторное лечение, которое целесообразно проводить 2-3 раза в год курсами, продолжительностью 5-6 дней. Используется внутривенная лазерная терапия, которая, по данным Р.З.Лосева и соавт. (1999), позволяет получить положительный результат в 50-83% случаев. Он отметил улучшение при III стадии артериальной недостаточности у 53% пациентов. При сочетании внутривенного лазерного облучения крови с ГБО Бабаджанов Б.Р., и соавт. (1998) получил хорошие и удовлетворительные результаты в 85-92% случаев. Данный вид лечения оказывает гипокоагуляционный и дезагрегационный эффекты с выраженной нормализацией мембранной проницаемости и биоэнергетики тканей.(Изарев О.А., 1992) По данным В.И. Прокубовского и соавт. (1994), на фоне внутривенной лазерной терапии вязкость крови снижается до нормы уже после 1-2 сеансов.

Положительную оценку получила магнитно-лазерная терапия, позволившая улучшить микроциркуляцию, снизить капиллярную проницаемость, увеличить кислородное напряжение тканей, снизить содержание общего холестерина и атерогенных липопротеидов. (Изарев О.А., 1992).

Белов Ю.В. (1996) считает перспективным одновременное использование электростимуляции спинного мозга, вазопростана и управляемой гемодилюции для лечения больных с критической ишемией.

В последние годы при лечении ОАСНК создано немало схем и способов введения лекарственных препаратов. Так, Н.Н. Еланский предложил внутриартериальное введение новокаина и морфия; А.А. Вишневецкий в 1972 году сформулировал комплексное лечение ОАСНК; А. В. Серкина в 1980 году обосновала применение реополиглюкина, трентала, солкосерила, новокаина; В. Л. Ермолаев в 1982 году применил никотиновую кислоту, трентал, ацетилхолин; М. И.Лыткин в 1981 году - ацетилхолин и морфия; И, А. Беличенко в 1989 году - но-шпу, прозерин, адреналин, ацетилхолин; Л.В. Лебедев в 1984 году добился неплохих результатов при внутриартериальном введении 0,15% перекиси водорода; М.Л.Авченко в 1985 году - при введении адреноблокаторов. При этом мнения авторов по поводу эффективности состава применяемых препаратов и способов введения весьма противоречивы.

Большое распространение для коррекции ишемии получил метод гипербароокситерапии (Гильдебрандт А.Е., 1991; Лукич В.Л., Филимонова М.В., Базарова В.С., 1978; Мунькин Л.Е., Чукин Р.Н., Шерова А.А., 1982). Для продления жизнеспособности тканей предложено внутрикостное введение смеси препаратов (Ревской А.К., 1970, 1978). Наряду с этим, в 1978 года Г.Е. Соколович предложил использовать «антигипоксический коктейль», вводимый в толщу икроножной мышцы. При применении этой методики В.Д. Поярковым (1995) и Н.Э. Куртсеитовым (1998) получены обнадеживающие результаты при лечении больных со второй и третьей степенью ишемии.

В последнее время для временного устранения из крови пациентов атерогенных липопротеидов применяется иммуногемосорбция и плазмаферез (Геньк С.Н.,1985; Затевахин И.И. с соавт.,1983).

Методологические аспекты плазмафереза подробно изложены в отечественной литературе (Лопухин Ю.М. 1986). Разделение крови на плазму и клеточные элементы производится либо непрерывно с помощью специальных аппаратов-фракционаторов крови с одновременным замещением отделяемой плазмы плазмозамещающими растворами, либо используются специальные контейнеры для забора крови и последующего ее центрифугирования (прерывистый плазмаферез). Плазма, содержащая патологические компоненты отбрасывается, а форменные элементы крови вместе с растворами возвращаются больному. Плазмаферез может проводиться амбулаторно однократно или в виде курса сеансов с суммарным количеством замещаемой плазмы от 200 до 450 мл (Лопухин Ю.М.,1986). При этом объем кристаллоидов замещающих растворов не должен превышать 30% от общего объема возмещения. Рядом исследователей было показано отсутствие разницы методики проведения плазмафереза в отношении его клинического, биохимического и гемодинамического эффектов на организм больного. Для целей амбулаторной практики более применим прерывистый метод плазмафереза. Положительный клинический эффект в виде исчезновения или уменьшения болевого синдрома в нижних конечностях был отмечен при лечении плазмаферезом больных с острым неспецифическим аорто-артериитом (Георгадзе А.К., и соавт.,1989). Ряд авторов использовали этот метод в лечении облитерирующего тромбоангиита и атеросклероза (Dormandy J.A., 1989). Было отмечено уменьшение синдрома "перемежающейся хромоты", потепление конечностей, заживление трофических язв, увеличение индексов систолического давления на различных уровнях.

Улучшение реологических свойств крови после сеансов плазмафереза у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей Г. Д.

Захарова с соавт.(1989) объясняют увеличением линейной скорости кровотока как по магистральным, так и по коллатеральным сосудам.

Данные о сроках сохранения клинического эффекта после плазмафереза противоречивы. По мнению Л.П. Воробьева (1989), критерием в этом должна служить общая клиническая оценка. Наблюдая в отдаленные сроки после курса лечения плазмаферезом больных с ангиологическими заболеваниями нижних конечностей клинический эффект сохранялся от 4-6 до 12 месяцев. Применение плазмафереза в амбулаторных условиях связано в известной мере и с его безопасностью.

В настоящее время в 40-69% случаев выполнение реконструктивных вмешательств у больных ОАСНК представляется затруднительным или невозможным. В этих случаях предлагаются иные методы коррекции нарушенного кровотока. Из альтернативных операций особое внимание заслуживает реваскуляризирующая остеотрепанация, предложенная в 1991 году Зусмановичем Ф.Н., которая в последнее время получила достаточно широкое распространение. В результате дозированного раздражения костной ткани в определенных местах костей конечностей, по мнению авторов, происходит увеличение коллатеральной сети и улучшение кровотока к конечности (Сорокин В.А., 1999). А.В.Образцов с соавт. (2000) на основании ультразвуковых исследований, лазерной флуометрии, изотопной сцинтиграфии, пульсоксиметрии, ангиографии и медуллографии в сроки до двух лет после РОТ у 131 больного выявили, что положительный эффект получен у 76% больных с бедренно-подколенными и дистальными поражениями. При болезни Бюргера и синдроме Лериша хороший результат отмечен у 64% и 37% больных соответственно. По мнению авторов положительный эффект РОТ заключается в усилении костномозгового кровотока, раскрытии существующих коллатералей и увеличении метаболической активности тканей.

В.Д.Поярков (1995) для целей декомпрессии костномозговой полости при критической ишемии в условиях трофических и воспалительных изменений тканей предложена закрытая декомпрессия кости спицей. Создание

osteотрепанации по закрытой технологии позволило бы применить эту методику в амбулаторных условиях.

После реконструктивных операций у 19-74% пациентов полностью или частично восстанавливается трудоспособность (Древина А.И., Бейнусов С.А., 1989).

В ближайшие 1-2 года после удачно выполненной реконструкции у 19,5-63,5% больных развивается рецидив ишемии нижних конечностей вследствие тромбоза трансплантата, реокклюзии зоны реконструкции, прогрессирования окклюзионного процесса в дистальном артериальном русле (Арипов У.А., Азизов А.А., Турсунов Б.З., 1979; Говорунов Г.В., 1987; Лепнер У.Р., 1986). В сроки до 5 лет после удачно выполненной реконструкции аорто-подвздошного сегмента рецидив ишемии развивается у 34-85% больных (Лыткин М.И., Баринов В.С., Чалисов И.А., 1983; Неугодов В.В., 1991).

После реконструкции бедренно-подколенно-берцового спуска 1-2 года рецидив ишемических процессов отмечен рядом авторов у 57-89% больных (Ашуров Р.Б., 1986; Зырянов Б.Н., 1979; Климов В.Н., Бурлаева В.П., 1984).

Таким образом, у больных с проксимальными сегментарными окклюзиями при отсутствии противопоказаний к операции, решается однозначно в пользу реконструктивного вмешательства. Намного труднее, решается вопрос о лечении при дистальных формах поражения. Появившиеся новые методики в решении этой проблемы являются перспективными. Однако, эти методики применяются в основном в условиях хирургического стационара. Что касается эффективного использования амбулаторных схем лечения, то в настоящее время они находятся на стадии разработки. В связи с отсутствием эффективных средств профилактики атеросклеротического процесса большое значение приобретает разработка и внедрение схем и методик

неспецифической профилактики ишемических процессов. Разработка новых амбулаторных методик лечения на основе современных патогенетических аспектов будет посвящено наше исследование.



## ГЛАВА 2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования в поликлинике ТВМИ охватывают период с января 1999 по январь 2001 года. В качестве сравниваемой группы нами использован опыт амбулаторного обследования, лечения и наблюдения за 438 больными ОАСНК в клинике военно-полевой хирургии за период с 1982 по 1994 год. Применялся комплексный подход с предварительным определением прогноза предполагаемого метода лечения. Оперативное лечение в виде закрытой декомпрессивной остеотрепанации использовалось в основном при лечении 3Б степени ишемии, когда консервативное лечение по оригинальной методике не приводило к желаемому результату. За больными в течение двух лет проводилась динамическое клиническое, функциональное и лабораторное наблюдение в сроки: сразу после курса лечения, через полгода, более года.

## 2.1 Количественная характеристика амбулаторных наблюдений

Основной группой для исследования послужили 210 больной ОАСНК. Сравнимая группа составила 438 больных, леченых амбулаторно в клинике ВПХ. Для анализа биохимических данных использована контрольная группа в количестве 25 человек. Анализируемый в диссертации материал представлен в таблице 1. Данные пациенты лечены нами с января 1999 по январь 2001 года в поликлинике Томского военно-медицинского института. Амбулаторное обследование и лечение больных ОАСНК проводилось лично диссертантом в хирургическом кабинете и дневном стационаре поликлиники ТМВИ.

В поликлинику ТВМИ больные поступали по направлению врачей города и области, а также соседних областей Западносибирского региона, и в виде самообращения.

## Объем материала, анализируемого в диссертации

№	Группы больных	Количество
1	Леченые амбулаторно с использованием только лекарственных коктейлей	180
2	Леченые сочетанием закрытой декомпрессивной остеотрепанации и лекарственных коктейлей	30
3	Сравнимая группа больных, леченых амбулаторно в клинике ВПХ	438
4	Контрольная группа	25
6	Всего	673

Средняя продолжительность заболевания у наших пациентов составила  $4,88 \pm 0,47$  года. При этом у 61,1% диагноз впервые был установлен нами. 25 человек лечились ранее амбулаторно, а 20 в других стационарах г.Томска.

Среди наших пациентов было 92% мужчин и 8% женщины. 181 больной имели различные сопутствующие заболевания, при этом многие из них сразу имели по два и более сопутствующих заболеваний. Характеристика сопутствующих заболеваний приведена в таблице 2. Среди наблюдаемых больных наибольший удельный вес составили пациенты со 2 (58,5%) степенью ишемии. Выявление преимущественной сегментарной локализации атеросклеротического процесса показывает, что чаще всего мы встретились с поражением бедренно-подколенного сегмента (48%) и окклюзией ниже уровня подколенной артерии (41%). Показаниями к выбору метода лечения являлась в основном степень ишемии тканей конечности. У больных со второй и 3А степенью ишемии проводилось введение препаратов антигипоксического действия в преимущественный очаг ишемии.

## Общая характеристика больных ОАСНК, леченных в поликлинике ТВМИ

№	Показатели	Количество	% к общему количеству
1	2	3	4
1	Продолжительность заболевания (в годах)	4,88±0,47	-
2	Степень ишемии (по А.В. Покровскому)		
2.1	Вторая	123	58,5
2.2	Третья	87	41,5
3.1	Мужчины	193	92
3.2	Женщины	17	8
4	Возраст	62±2,5	-
5	Сопутствующие заболевания, в том числе	181	86
5.1	Ишемическая болезнь сердца	85	40,5
5.2	Инфаркт миокарда в анамнезе	19	9
5.3	Гипертоническая болезнь	102	49
5.4	Церебросклероз	22	10,5
5.5	Инсульт в анамнезе	4	1,9
5.6	Сахарный диабет	10	4,8
5.7	Единственная нижняя конечность	1	0,5
5.8	Остеохондроз	63	30
5.9	Другие заболевания	53	25
6.1	Аорто-бедренные поражения	15	7
6.2	Бедренно-подколенное поражения	101	48
6.3	Дистальные формы поражения	86	41

Продолжение таблицы 2

№	Показатели	Количество	% к общему количеству
6.4	Многоэтажные поражения	8	4
7	Предшествующее лечение	45	21,4
8	Не лечены	165	78,6

У больных со второй и 3А степенью ишемии проводилось введение препаратов антигипоксического действия в преимущественный очаг ишемии. При этом, большей части из них препараты вводились в камбаловидную мышцу. Меньшей группе коктейль вводился в мышцы бедра. В качестве антигипоксических препаратов использовались витамины группы В, Но-шпа, раствор натрия оксипутирата (рацпредложение №). У больных с 3Б степенью ишемии наряду с проведением внутриочаговых введений антигипоксических препаратов обязательным мероприятием являлись декомпрессивные мероприятия костно-мозговых каналов поврежденных костей конечности. Показанием к выполнению декомпрессии являлось тонометрическое исследование. Декомпрессия костно-мозговой полости осуществлялась с помощью специального комплекта, включающего набор сверл от 0,5 мм до 2,5 мм и проводника, изготовленного по оригинальной технологии. В качестве механического привода использовалась электродрель с регулируемым числом оборотов.

## 2. 2 Клиническая и инструментальная диагностика

Методические подходы для решений поставленных задач осуществлялись, исходя из понимания, что атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей - это проявление системного заболевания, при котором избирательное поражение какого-либо сосудистого региона является

скорее исключением, чем правилом. Клиническое и биохимическое исследование, реовазография, ультразвуковое исследование проводили в подразделениях поликлиники Томского Военно-медицинского института. Учитывая известные данные о значительном удельном весе в развитии ишемического синдрома изменений на уровне микроциркуляции костной ткани, нами в динамике наблюдения за больными проведены исследования внутрикостного давления в костях нижних конечностей. Для оценки динамики изменений коллатерального кровотока у 4 больных в клинике хирургии ТВМИ до и после амбулаторного лечения проводилась пункционная артериография. Сцинтиграфическое изучение мягкотканного и костномозгового кровотока выполнялось в отделении лучевой диагностики областной клинической больницы г. Томска.

Амбулаторный прием больных осуществлялся ежедневно. Для целей ранней диагностики окклюзирующих поражений нижних конечностей большое значение имеет выявление синдрома "малых признаков" ранней ишемии тканей: зябкость, трудно мотивируемая утомляемость нижних конечностей, парестезии, чувство онемения, судороги икроножных мышц, бледность пальцев стоп с цианотичным оттенком. Для проведения дифференциальной диагностики использовались пробы Оппеля, Самуэльса, Гольдфлама, Бурденко. Большое значение придается пальпации и аускультации артерий в фиксированных точках. Ослабление или отсутствие пульсации артерий, выслушивание систолического шума свидетельствовало о стенозе сосуда. Выявление симптома "перемежающейся хромоты" свидетельствовало о наличии хронической ишемии нижних конечностей. Появление болей в икроножных мышцах через 500 м быстрой ходьбы говорило о 2А степени ишемии. Боли, заставляющие больного останавливаться через 200 м и менее позволяли диагностировать 2Б степень ишемии. При появлении болей через 25 метров пути и менее позволяли оценивать степень ишемии как 3А. Боли покоя и ночные боли в сочетании с трофическими язвами свидетельствовали о

развитии тяжелой ишемии 3Б степени. При подозрении на наличие ОАСНК пациенты направлялись для проведения реовазографии, выполняемой в амбулаторных условиях.

### Реография (Р)

Реография основана на измерении полного электрического сопротивления исследуемого участка тела, которое меняется в зависимости от количества крови, проходящей через них. Реографическая волна отражает величину пульсового артериального притока по отношению к венозному оттоку, происходящему одновременно. Данный метод наряду с центральной гемодинамикой позволяет характеризовать коллатеральное кровообращение. Метод реографии объективно отражает состояние кровообращения конечности в зависимости от артериального притока и венозного оттока. При расчете показателей реовазограммы (РВГ) мы учитывали опыт и рекомендации Луцевич Э.В., Беремаденко Д.Д., Иванов В.В. (1991) При качественной оценке РВГ принимались во внимание регулярность, крутизна подъема, спада волн, наличие дополнительных волн, их выраженность, симметричность. Количественная оценка РВГ более объективна, так как отражает выявленные изменения, которые подвергаются математическому выражению. РВГ проводили с помощью реографа Bioset 8000. Окружность конечности, где прилегали электроды и расстояние между ними измеряли в сантиметрах. Рабочая частота реографа задавалась автоматически, запись РВГ выполнялась на специальной ленте. Оценка реографической кривой базировалась на вычислении времени ее подъема (анакрота)-L; спада (катакрота)-B; реографической амплитуды - отношение длительности анакроты ко всей реографической амплитуде в процентах; величины реографического индекса ( отношение высоты реографической кривой к величине калибровочного сигнала ) - РИ. Для определения пульсового ( ударного ) объема крови и объемной скорости кровотока в 100 см ткани в минуту использовали следующие формулы:

а) пульсовой объем крови

кривой - способ А. И. Шумейко и А. В. Скотникова, 1975) в ом;

б) объемная скорость кровотока на 100 см ткани в минуту

$Q = V_1 \times Y \div V_2$ , где

$V_2$  - пульсовой объем крови в см ;

$V_2$  - объем исследуемого участка в см . Он  $V = W \times l \times R_2 \div R_1$ , где:

$W$  - удельное сопротивление крови, ом  $\times$  см. Оно определяется по способу

Г. М. Яковлева (1973), исходя из количества эритроцитов в мл крови;

$l$  - расстояние между электродами в см;

$R_1$ - электрическое сопротивление тканей (по показаниям реографа) в ом;

$R_2$ - эквивалентное изменение сопротивления крови (по реографической кривой) равно произведению длины участка на его поперечное сечение.

$Y$  - частота пульса в минуту.

Для ускорения процесса математической обработки пульсового объема и объемной скорости кровотока мы использовали таблицы расчета реограмм.

### Ангиография

Основным методом топической диагностики атеросклеротических поражений брюшной аорты и ее ветвей является ангиография, выполняемая по известным методикам Seidinger (1953) или пункционным способом.

Исследования проводились на рентгенаппарате ROM1. Ангиография проведена у 4 больных до и после лечения.

## Ультразвуковое сканирование мягких тканей и мышц задних поверхностей голени

Ультразвуковое исследование мышц задних поверхностей голени проводилось с использованием эхокамеры Toshiba-Justvision(Япония). Применялись линейные и секторальные датчики 5 и 7,5 МГц. Ультразвуковое сканирование выполнялось на уровне верхней и средней трети голени, строго перпендикулярно ее задней поверхности. В качестве тестов использовалась степень дифференциальной визуализации мышц, фасций, фиброзно-жировых прослоек, эхогенность камбаловидной и икроножной мышц в сочетании с исследованием однородности мышечной и фиброзно-жировой ткани. Параметрами качественного определения служили: толщина подкожно-жировой клетчатки, число перимизиальных септ на площади поперечного сечения  $1\text{см}^2$  камбаловидной и икроножной мышц. Эта методика оформлена нами (совместно с Гибадулиной И.О., Бауэром В.А., Соколовичем Г.Е., Гибадулиным Н.В.) в виде приоритетной справки №023512 от 6 августа 2001 года.

## Радиоизотопное сканирование и сцинтиграфия костей

Принцип метода: радионуклидные методы исследования основанные на изучении интенсивности минерального обмена, т. е. на способности остеотропных радиоизотопных фосфорсодержащих препаратов (РФП) включаться в ионный обмен и осаждаться на поверхности гидрооксипатита. При измерениях кровоснабжения костной ткани изменяются условия для накопления остеотропного РФП. Следовательно, с помощью этой методики возможно исследование динамики кровоснабжения костной ткани нижних конечностей при изменении превходящих первичных условий. Период образования костной ткани, усиление ее функциональной активности документируется более интенсивным поглощением остеотропных РФП.



Методика: исследование проводилось на гамма-камере «Диакам» «Simens»с помощью компьютеросцинтиграфической системы. Пациентам внутривенно вводили  $^{99m}\text{Tc}$  (технеций) с пирфотехом в объеме 20,0 мКю. Сцинтиграфия и сканирование для определения мягкотканной фазы исследования проводили сразу после введения препарата. Для получения изображения костной структуры изучение выполняли через три часа после инъекции препарата и опорожнения мочевого пузыря. Обследование проводили в двух проекциях: сначала на животе, потом на спине. При укладке больного на столе животом вниз, при положении, рук вдоль туловища теменная часть головы устанавливается на отметку " 0 " в центре датчика гамма-камеры. Скорость движения стола при 16 000 - 20 000 импульсов составляет 16 см в минуту, при 32 000 и более - 32 см в минуту. Сцинтиграммы бедер, голеней и стоп обрабатывались построением равных по площади "районов интереса" и сравнивались по количеству импульсов со здоровой и больной конечностью. Результаты выражались в процентах накопления, принимая показатели счета над здоровой конечностью за 100%.

### 2.3 Исследование биохимических параметров

Исследования концентрации лактата производили непосредственно в образцах плазмы крови (без предварительной обработки) согласно методическим инструкциям, прилагаемым к наборам. Регистрации радиоактивности производили на гамма-спектрометре «Тгасог» (США).

Для определения концентрации лактата пробы крови непосредственно после забора помещали в охлажденный раствор хлорной кислоты. В надосадочной жидкости определяли содержание молочной кислоты с помощью реактивов стандартных наборов фирмы "Boehringer" (Германия). Регистрацию оптической, плотности производили на спектрофотометре "Specord M-40» (Германия).

## 2.4 Тонометрия костномозгового давления большеберцовой кости

В поликлинике ТВМИ у 10 больных ОАСНК внутрикостное давление измерялось через иглу, установленную в дистальном метафизе большеберцовой кости по способу Вальдмана, при этом нулевая отметка выводилась на уровень правых отделов сердца. Для определения глубины введения иглы проводилась рентгенография большеберцовой кости. Измерялась толщина компактного слоя до десятых долей миллиметров. Дозировано через разрез тканей длиной до 5 мм сверлом трепанировалось отверстие на глубину, не превышающую толщину компактного слоя. Диаметр сверла и иглы был одинаков. Полученные данные оценивались в миллиметрах водного столба.

## 2.5 Методы вариационной статистики

Для сравнения значений корреляционно не связанных друг с другом выборок использовали методы вариационной статистики. Обсчет производился при помощи компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

## ГЛАВА 3

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОАСНК В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

## 3.1 Общая характеристика схемы лечения

За период с 1999 по 2001 годы в поликлинике Томского Военно-медицинского Института нами обследовано, пролечено и проведено наблюдение 210 пациентов. В общей группе наблюдаемых по уровню поражения больные распределились следующим образом: стеноз или окклюзия аорто-бедренного сегмента диагностировано в 7% случаев, нарушение магистрального кровотока на уровне бедренно-подколенного сегмента и ниже уровня коленного сустава выявлено в 48% и 41% случаев соответственно. В 4% случаев имело место многоэтажное повреждение.

Таблица 3

Распределение больных по степени ишемии нижних конечностей (по А.В.Покровскому, 1978 в модификации А.Г. Соколовича (2000))

Степень хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК)	Количество пациентов (%)
2А степень	50 (23.8)
2Б степень	73 (34.7)
3А степень	57 (27.1)
3Б степень	30 (14.4)

При клиническом обследовании пациенты жаловались на повышенное чувство к холоду, быструю утомляемость ног при выполнении физических нагрузок, парестезии. На основании этих признаков мы предполагали у них ОАСНК. Эти больные выявлялись среди страдающих остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, проходящих лечение у невропатолога без достаточного эффекта и больных с артралгиями неясного генеза. При осмотре у них отмечалась бледность пальцев стоп, иногда имел место цианотичный оттенок. Ведущим клиническим признаком стенотического поражения бедренных артерий являлся систолический шум при их аускультации.

Кардинальным симптомом поражения являлась перемежающаяся хромота, выявляемая в 58,5% случаев (123 человек) при прохождении не более 200 - 250 м пути. У этих пациентов отмечалось наличие систолического шума при аускультации на уровне бедренной артерии в 27% случаев, а в 96% отмечено отсутствие пульсации магистральной артерии ниже уровня окклюзии. При реографическом исследовании в этой группе отмечено снижение показателей:  $PI=0,51\pm 0,05$ ;  $V=0,37\pm 0,06$  куб.см;  $Q=2,18\pm 0,2$  куб.см./мин./100 см.

У 57 пациентов (27%) боли возникали при прохождении менее 25 м, 30 пациентов на фоне болей покоя имели трофические нарушения. Средние показатели РВГ в этой группе были следующие:  $PI = 0,29\pm 0,06$ ;  $V=0,1\pm 0,03$  куб.см;  $Q=0,08\pm 0,01$  куб.см./мин./ 100 см.

Средняя продолжительность заболевания до начала лечения у больных, обследованных и леченных амбулаторно составила  $4,88\pm 0,47$  года. 25 больных (12%) проходили ранее лечение в поликлиниках города, 20 пациентов ранее лечились в стационарах г. Томска без особого эффекта и 165 (78,6%) обратились впервые.

86% больных имели сопутствующие заболевания, представленные в таблице 2. Обращает внимание, что наиболее часто встречается гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и остеохондроз позвоночника, нередко маскирующего проявления ОАСНК.

У 32 человек проведено исследование лактата в крови, взятой пункционным способом из бедренных артерии и вены. У 11 пациентов изучено внутрикостное давление в костномозговом канале большеберцовой кости после курса консервативной терапии по амбулаторной схеме.

После установления диагноза больному назначалась схема амбулаторного лечения по предлагаемой нами технологии. В камбаловидную мышцу вводился антиоксидантный коктейль, включающий: новокаин 0,5% 10.0; тиамин бромид 3% 1.0; витамин РР 1% 1.0; пиридоксина гидрохлорид 1% 1.0; натрия оксибутират 20% 2.0; цианокобаламин 0,01% 1.0. По нашему мнению данный коктейль увеличивает интервал безболевого пути, уменьшает потребность ткани в кислороде, способствует развитию коллатерального кровотока. Курс лечения состоит из 10 процедур и повторяется 2 раза в год. У больных с критической ишемией наряду с введением антиоксидантного коктейля проводилась закрытая декомпрессивная остеотрепанация костей поврежденной конечности. Показаниями к ее выполнению служили выравнивание лактатной активности в артериальной и венозной крови бедренных сосудов и повышенные тонометрические показатели внутрикостного давления, с одной стороны, и отсутствие улучшения от проводимой антиоксидантной терапии - с другой.

Оценивая образ жизни наших пациентов, следует отметить что 151 (72%) из них курили. На категорическое предложение оставить курение выполнили это условие 76 (36%).

Для оценки проведенного лечения нами использован непосредственный результат лечения и отдаленные результаты через 0,5 года, свыше года. Основным критерием оценки эффективности лечения являлась степень ишемии конечности, которая в амбулаторных условиях определялась на основании клинических данных и показателей РВГ. Уровень лактата, артерио-венозного градиента по лактату и показатели внутрикостной тонометрии изучались у ограниченного числа больных и служили в качестве объективного критерия для оценки качества лечения. Артериографическое

исследование выполнены у 4 больных до и через полгода после курса лечения для оценки динамики магистрального и коллатерального кровотока. Сцинтиграфическое исследование конечностей, проведенные у 4 больных до и после курса лечения показывают динамику мягкотканного и внутрикостного кровотока в ответ на проводимое лечение.

За период применения схемы лечения встретилось 2 осложнения (0,95%): гематома в области икроножной мышцы с нагноением, аллергическая реакция в виде кожного дерматита. Оба осложнения закончились благоприятно для больных.

Общие показатели эффективности лечения в амбулаторных условиях за весь период наблюдения выглядят следующим образом. Умерло 8 пациентов от причин, не связанных с проводимым курсом лечения. Причинами летальных исходов явились прогрессирование опухолевого процесса – 2 пациента, инфаркт миокарда – 1 пациент, ишемический инсульт – 4, по невыясненной причине 1 пациент. Смерть наступила в сроки более 5 месяцев после последнего курса терапии. Прогрессирование процесса отмечено у 5 (2,4%), стабилизация показателей выявлена в 12 случаях (5,7%), улучшение произошло у 193 больных (91,9%). Если рассматривать исходы лечения в соответствии со степенью ишемии, то картина будет несколько иной. У больных 2 степенью ишемии через месяц после лечения отмечается улучшение во всех случаях. Все 123 больных со 2 степенью ишемии отмечают потепление конечностей, исчезновение парестезий, ходят без остановки до  $600 \pm 35$  метров. Ни один из больных не оставил места работы из-за заболевания.

В качестве примера привожу клинический случай. Больной С., 52 года, обратился 27.02. 99 года (рис.1). Диагноз ОАСНК, окклюзия бедренно-подколенных сегментов., ХИНК 2Б степени справа и слева. При обращении жалуется на боли в икроножных мышцах слева после прохождения 150 м пути, справа безболевой путь составляет 100 м. Парестезии, ночные судороги в икроножных мышцах. РИ справа - 0,30, слева - 0,50; Q. справа –

2,80куб.см /мин/100 см , слева – 2,90 куб.см /мин/100 см Назначен курс амбулаторного лечения: антиоксидантный коктейль №10. После проведения сеансов антиоксидантных коктейлей больной отмечает отсутствие ночных судорог, увеличение дистанции безболевого пути до 400 метров с обеих сторон. Через десять недель после окончания курса дистанция безболевого пути - 800 метров (рис.2).



Рис.1. Больной С. до лечения.

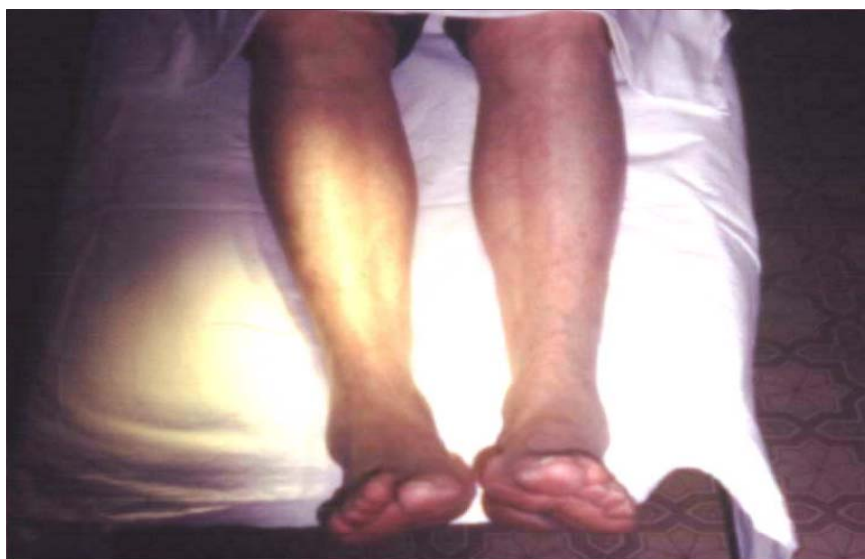


Рис.2. Больной С. через десять недель с момента начала лечения.

Несколько по-другому происходит при 3 степени ишемии. Непосредственный благоприятный эффект в этой группе получен у 70 человек (80% от группы больных с 3-ю степенью ишемии).

Клинический пример. Больной П., 54 лет, обратился впервые 20.11.00 г. с жалобами на боли в икроножных мышцах, возникающие в ночное время и при физической нагрузке (рис.3). Проходит без болей 10-15 метров. Беспокоят парестезии, похолодание конечностей, чувство зябкости, наличие нескольких трофических язв тыла правой стопы общей площадью 15 см<sup>2</sup>. Пульс на бедренных артериях: справа резко ослаблен, справа не определяется, аускультативно выслушивается систолический шум. РИ слева - 0,15. справа - 0,15; V слева - 0,31 куб. см, справа - 0,35 куб. см; Q. слева - 1,16 куб.см /мин/100 см, справа - 1,24 куб.см /мин/100 см. Диагноз: ОАСНК, синдром Лериша. ХИНК 3Б степени, трофические язвы тыла правой стопы, гипертоническая болезнь 2 ст. Назначен курс лечения: антиоксидантные коктейли № 10, местное лечение в виде наложения асептических повязок с гелем актовегина 20%. После проведенного лечения дистанция безболевого пути 150-200 метров. Трофические язвы в стадии эпителизации (рис.4).



Рис. 3. Трофические язвы тыла правой стопы больного П. до лечения.





Рис. 4. Эпителизирующиеся трофические язвы тыла правой стопы больного П. спустя два месяца с момента начала лечения.

Следовательно, у части пациентов этой группы под воздействием амбулаторного лечения дистанционный путь до появления болей увеличивается с  $10 \pm 3,5$  м до  $187 \pm 25$  м, исчезают судороги. У 12 пациентов (5,7%) удалось лишь стабилизировать проявления заболевания. Удастся купировать или уменьшить боли покоя, ограничить некрозы, трофические язвы проявляют тенденцию к заживлению и заживают. Больные получают возможность к самообслуживанию и передвижению на расстояние до 50 м без болей. В 5 случаях (2,4%) несмотря на лечение ишемические процессы не имели тенденции к купированию, трофические процессы прогрессировали. Эти больные были направлены в стационар.

### 3.2 Метаболические изменения под воздействием амбулаторного лечения.

Мы проанализировали состояние ишемических процессов по данным содержания лактата крови, взятой из бедренной артерии и вены у 32 больных, леченных в амбулаторных условиях. В качестве тестов использован уровень лактата в артериальной и венозной крови и уровень артерио-венозного градиента. Показатели лактата контрольной группы исследованы у

10 добровольцев из числа слушателей, не имеющих признаков заболеваний сосудов.

Таблица 4

Концентрация лактата в регионарной крови конечности у больных ОАСНК, леченных амбулаторно

Группы обследованных	Уровень лактата в крови в ммоль/л		Артерио-венозный градиент в ммоль/л
	Артерия	Вена	
1	2	3	4
Контрольная, п =10	1,28±0,05	1,48±0,06	0,20±0,04
Больные ОАСНК, п=32	1,42±0,06	2,13±0,07*	0,69±0,04*
По степени ишемии 2, п=12	1,29±0,08	1,60±0,07	0,31±0,03*
3А, п=10	1,48±0,08*	2,09±0,12*	0,61±0,06*
3Б, п=10	1,48±0,12	2,69±0,14*	1,21±0,05*

Примечание: звездочкой (\*) помечены достоверные различия по отношению к контрольной группе.

Как видно из таблицы 4, у больных ОАСНК концентрация лактата по сравнению с контрольной группой повышается в венозной и статистически не меняется в артериальной крови больной конечности. Венозно-артериальная разница возрастает в зависимости от тяжести ишемии. При ишемии 2 степени отмечается лишь тенденция к повышению концентрации лактата в венозной крови, в то время как у пациентов с 3 степенью ишемии наблюдается выраженная венозная гиперлактатемия, Венозно-артериальная

разница по содержанию молочной кислоты в крови больных при 3 степени вдвое выше, чем у пациентов с 2 степенью.

Динамическое наблюдение позволило установить, что при эффективности амбулаторного лечения показатели венозно - артериальной разницы содержания лактата уменьшаются за счет снижения его уровня в регионарной венозной крови на фоне улучшения клинического состояния. Так, у части больных с 3 степенью ишемии к концу 3-й недели после начала лечения (таблица 5) отмечено отчетливое уменьшение венозно-артериального градиента в содержании лактата с  $0.61 \pm 0,06$  до  $0,42 \pm 0,05$  ммоль/л ( $P 0,05$ ). Через 2-е недели после этого отмечено отчетливое клиническое улучшение, а еще через 2-3 недели улучшаются реографические показатели. Рассматривая особенности механизмов прямого воздействия лекарственных средств в зоне ишемизированных тканей, которые оказывают; более благоприятное воздействие на метаболические процессы, чем после действия через системное кровообращение в условиях нарушенного магистрального кровотока мы пришли к следующему выводу.

Таблица 5

Изменение венозно-артериальной разницы по лактату под воздействием амбулаторного лечения в различных функциональных группах.

Группа обследованных	Венозно-артериальная разница ммоль/л		достоверность
	До лечения	После лечения	
1	2	3	4
2 степень n=12	$0,31 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,03$	$\geq 0,05$

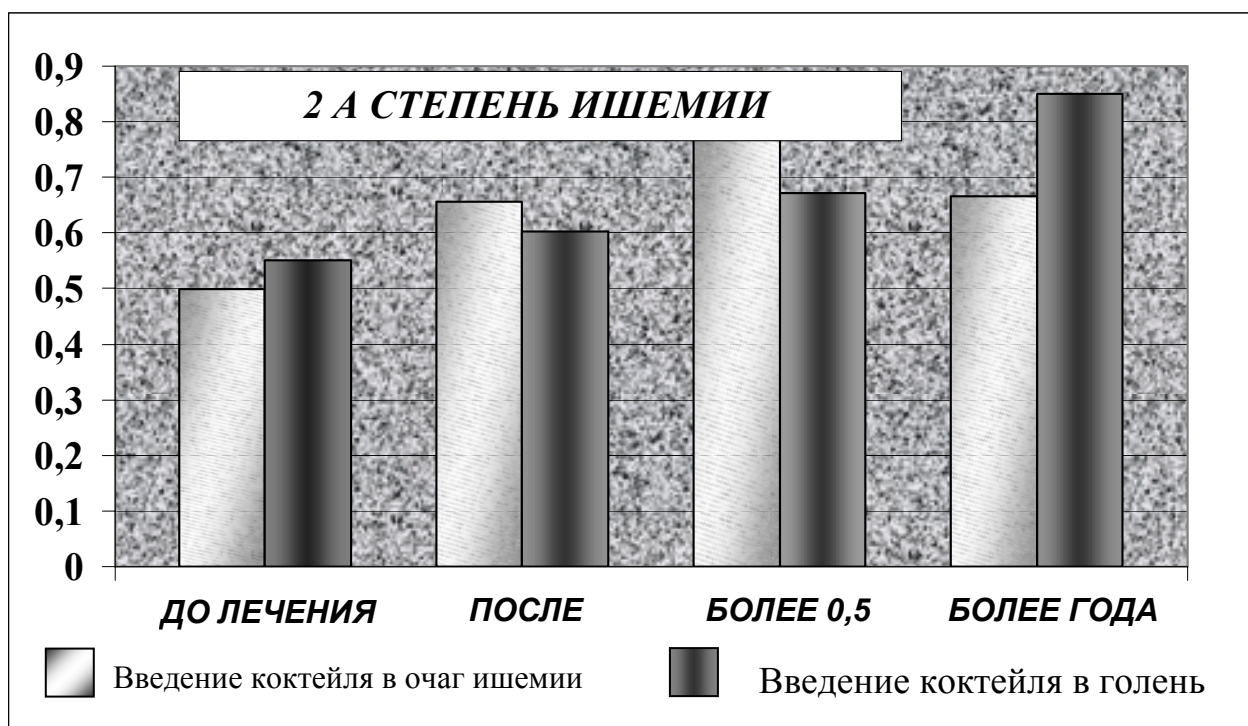
Группа обследованных	Венозно-артериальная разница ммоль/л		достоверность
	До лечения	После лечения	
3А степень n=10	0,51±0,06	0,27±0,05	≥0,05
3Б степень n=10	0,61±0,06	0,38±0,05	≥0,05

Изучение регионарного артерио-венозного градиента по лактату показало, что под воздействием применяемого лечения снижается уровень венозной гиперлактатемии и степень выраженности внутрикостной гипертензии. Это свидетельствует об улучшении метаболизма ишемизированных клеток.

### 3.3 Изменения микроциркуляции по данным реовазографии у больных ОАСНК, леченных амбулаторно

Исследования микроциркуляции проведены нами на основании изучения реовазографических показателей, проведенных и рассчитанных на аппарате Биосет-8000. В качестве тестов наиболее приемлемыми для амбулаторной практики нами признаны реографический индекс, ударный объем и объемная скорость кровотока, обоснование расчетов которых представлены в главе 2. Анализ реографических тестов проведен нами в группах сравнения и представлен диаграммами. Хорошо известно, что микроциркуляторные

нарушения в конечности определяются, в первую очередь, выраженностью ишемических изменений. В связи с этим мы проанализировали изменение реовазографических показателей в зависимости от степени ишемии и характера использованного лечения. Как видно на диаграмме (рис. 5) использование антиоксидантного коктейля (АОК) по стандартной технологии позволяет при 2А степени ишемии улучшить ситуацию сразу после курса лечения, повысив реовазографический индекс (РИ) более, чем в 1,2 раза.



**Рис.5. Динамика реовазографического индекса при 2А степени ишемии.**

Через 0,5 и более года после курса лечения тенденция увеличения реовазографических тестов сохраняется, при этом в сроки более года эти показатели увеличиваются более чем в 1,5 раза, достигая субнормальных величин. Введение АОК в очаги ишемии позволяет улучшать ситуацию в целом, однако эффект от лечения у больных со 2А степенью ишемии сохраняется лишь в течение полугода.

В качестве примера привожу клинический случай. Больной С., 46 лет, обратился 16.03.99 года. Диагноз ОАСНК, окклюзия бедренно-подколенных

сегментов, ХИНК 2А степени справа и слева. При обращении жалуется на боли в икроножных мышцах слева после прохождения 500 м пути. Парестезии, ночные судороги в икроножных мышцах. РИ справа - 0,60, слева - 0,60 (рис.6).

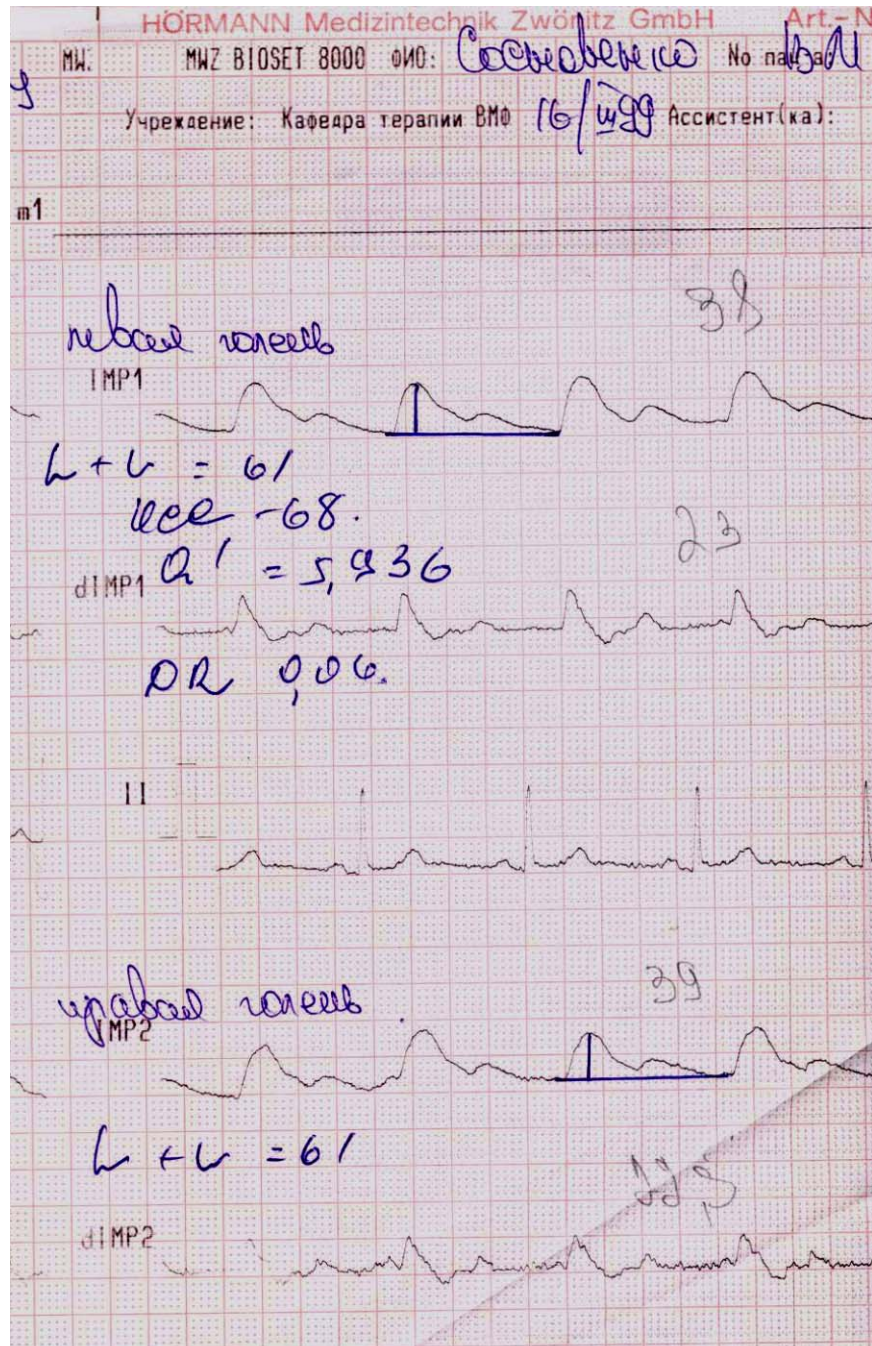


Рис.6. Реовазограмма больного С. со 2А степенью ишемии до лечения



Назначен курс амбулаторного лечения: антиоксидантный коктейль №10. После проведения сеансов антиоксидантных коктейлей больной отмечает отсутствие ночных судорог, увеличение дистанции безболевого пути до 1000 метров с обеих сторон. РИ справа - 1,00, слева - 0,80 (рис.7).

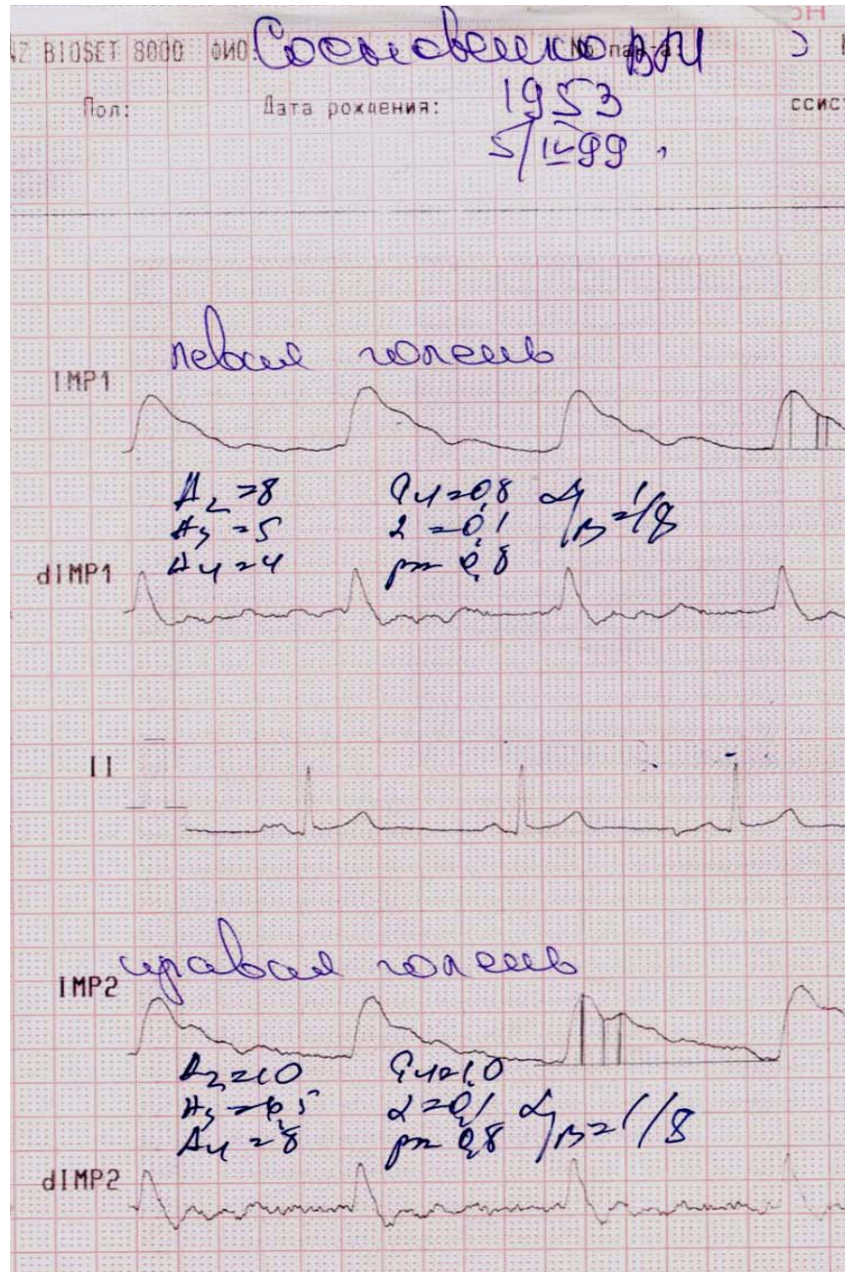


Рис.7. Реовазограмма больного С. со 2А степенью ишемии после лечения

Совершенно по-другому проявляется эффект от лечения у больных со 2Б и 3А степенью ишемии ( рис. 8 и рис. 9 соответственно).

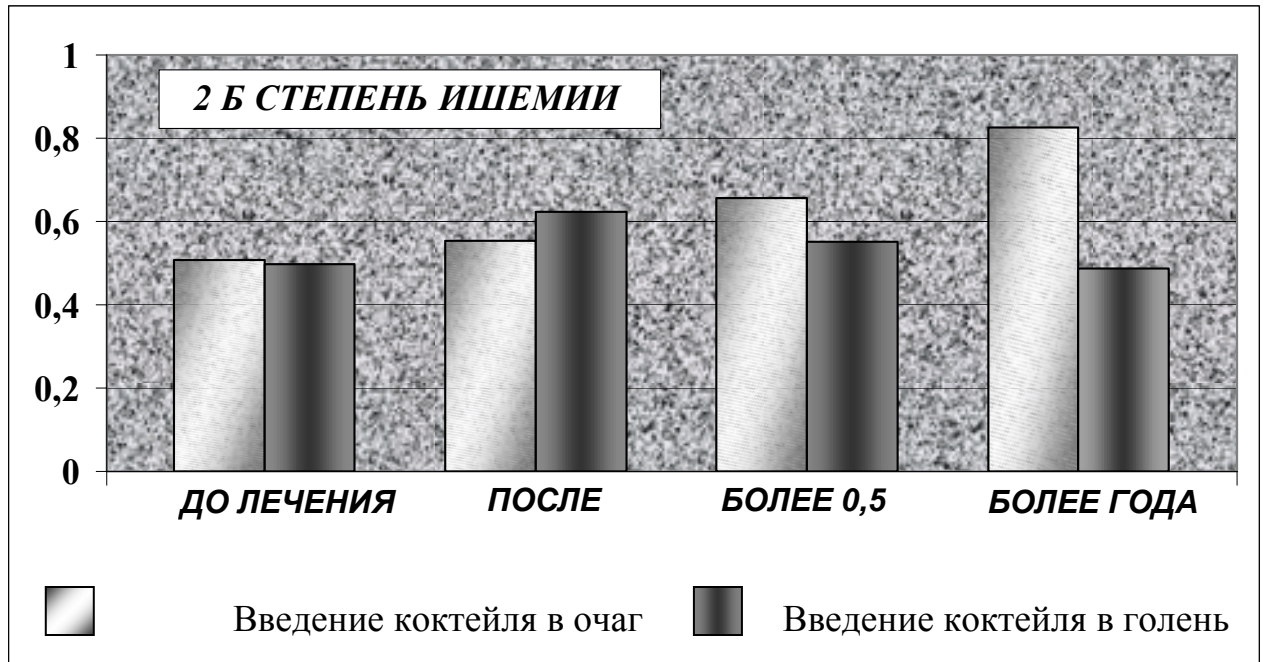


Рис.8. Динамика реовазографического индекса при 2Б степени ишемии.

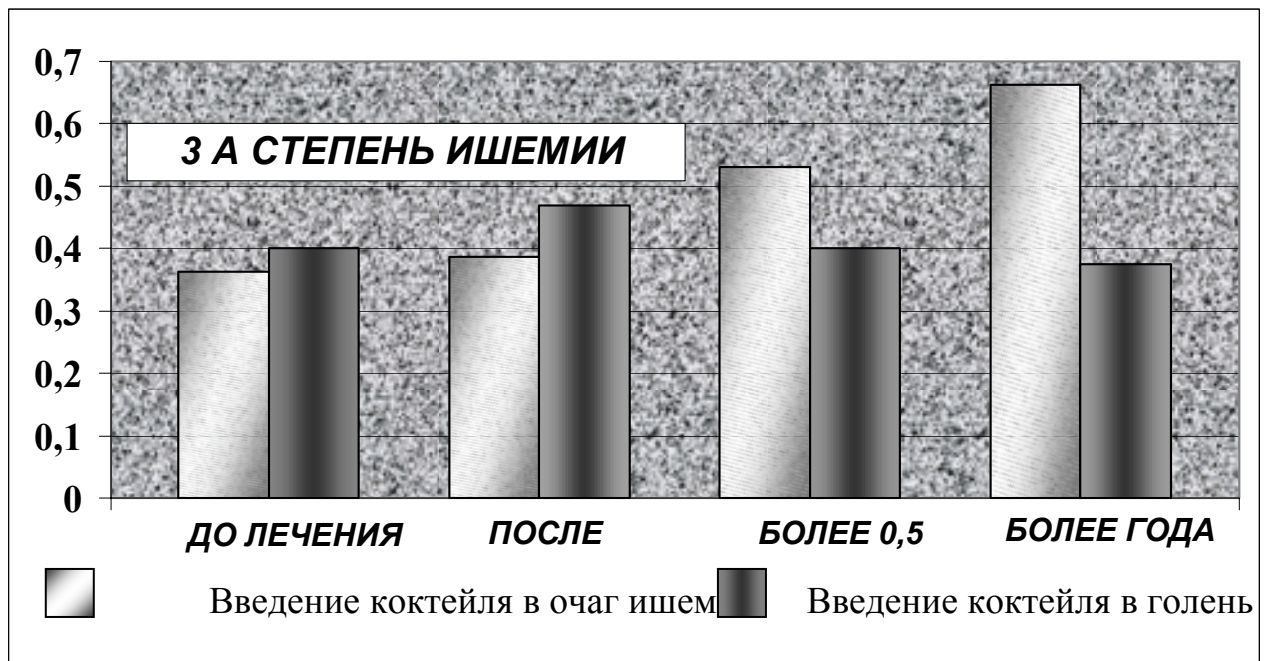


Рис.9. Динамика реовазографического индекса при 3А степени ишемии.



При проведении лечения больных этих групп по стандартной технологии отмечается лишь некоторое увеличение РИ сразу после лечения ( $0,61 \pm 0,08$  против  $0,45 \pm 0,07$  до лечения при 2Б степени и  $0,4 \pm 0,07$  против  $0,47 \pm 0,09$  при 3А степени). Что касается других показателей, то они начинают уменьшаться сразу после лечения, достигая, или даже становятся меньше их уровня, регистрируемого до лечения.

Напротив, введение АОК в очаг ишемии, как при 2А так и при 3А степени ишемии позволяет существенно улучшить реовазографические показатели сразу после курса лечения, а в сроки через полгода. Тенденция достоверного повышения наиболее наглядно отмечается в сроки наблюдения более года. Реографические показатели увеличиваются в среднем в 2 раза, достигая субнормальных величин.

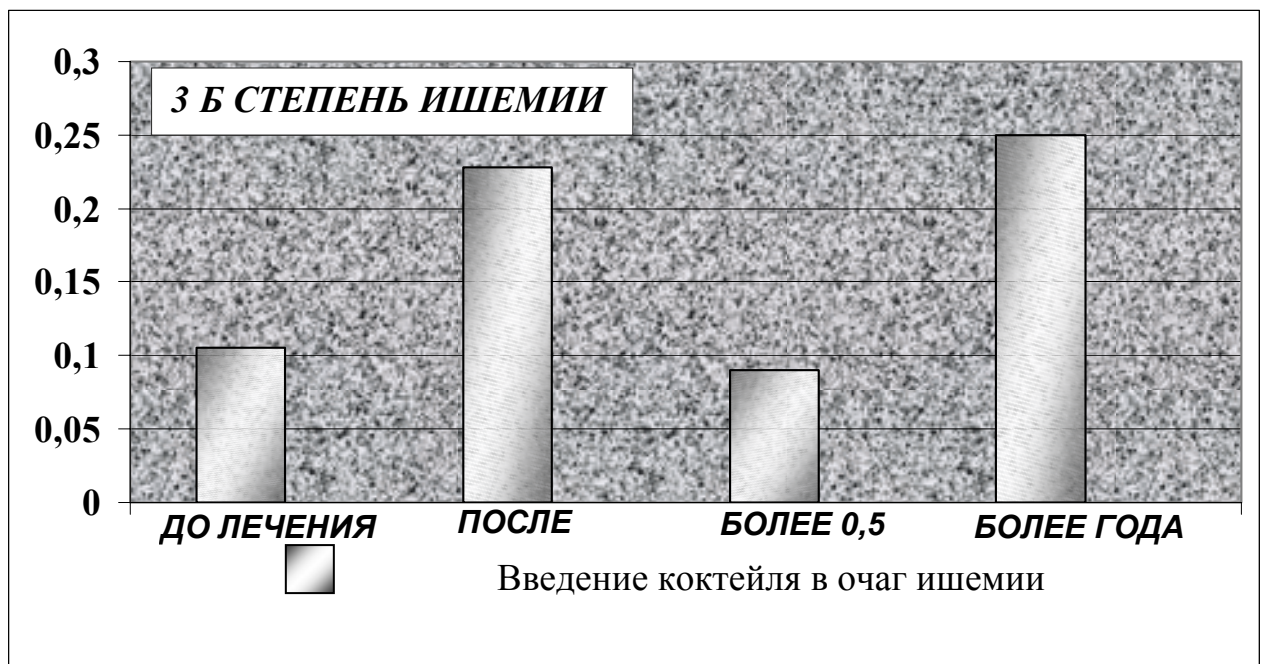


Рис.10. Динамика ударного объема при 3Б степени ишемии по данным реовазографии

Следует сразу оговориться, что у больных с 3Б степенью ишемии мы использовали введение АОК только в очаг ишемии (рис.10). Оценивая воздействие этой схемы на изменение микроциркуляторного русла, можно увидеть, что сразу после курса лечения имеется тенденция к увеличению ударного объема ( $0,23 \pm 0,07$  см<sup>3</sup> против  $0,01 \pm 0,05$  см<sup>3</sup>).

РИ и Q увеличиваются незначительно по сравнению с исходными данными. В этой связи следует отметить, что у 30 больных этой группы во время введения лекарственного коктейля не отмечалось положительной динамики. В связи с этим, после УЗИ-диагностики, тонометрии, исследовании лактата в артериальной и венозной крови, им выполнялась декомпрессивная остеотрепанация в сроки через три недели после начала лечения.

Что касается курса АОК, то он повторялся в этой группе через 3 месяца после первого, уже на фоне выполненной декомпрессии. Подобная комбинированная схема лечения позволила в сроки через полгода увеличить РИ до  $0,6 \pm 0,06$  против  $0,29 \pm 0,05$  до лечения,  $P \leq 0,01$ . Что особенно важно отметить, в сроки более года наступила относительная нормализация всех показателей реовазографического исследования, вполне согласующаяся с улучшением клинического состояния конечности у пациентов.

Клинический пример. Больной С., 73 лет, обратился впервые 20.11.00 г. с жалобами на боли в икроножных мышцах, возникающие в ночное время и при физической нагрузке. Проходит без болей 10-15 метров. Беспокоят парестезии, похолодание конечностей, чувство зябкости. Пульс на бедренных артериях: справа резко ослаблен, справа не определяется, аускультативно выслушивается систолический шум. РИ слева - 0,15. справа - 0,15; V слева - 0,31 куб. см, справа - 0,35 куб. см ; Q. слева - 1,16 куб.см /мин/100 см , справа - 1,24 куб.см /мин/100 см (рис.11). Диагноз: ОАСНК, синдром Лериша. ХИНК 3Б степени, гипертоническая болезнь 2 ст. Назначен курс лечения: антиоксидантные коктейли № 10. Выполнена декомпрессивная остеотрепанация

через три недели после начала лечения.

После проведенного лечения дистанция безболевого пути 150-200 метров. В дальнейшем курс антиоксидантной терапии повторялся дважды, с интервалом в четыре месяца.

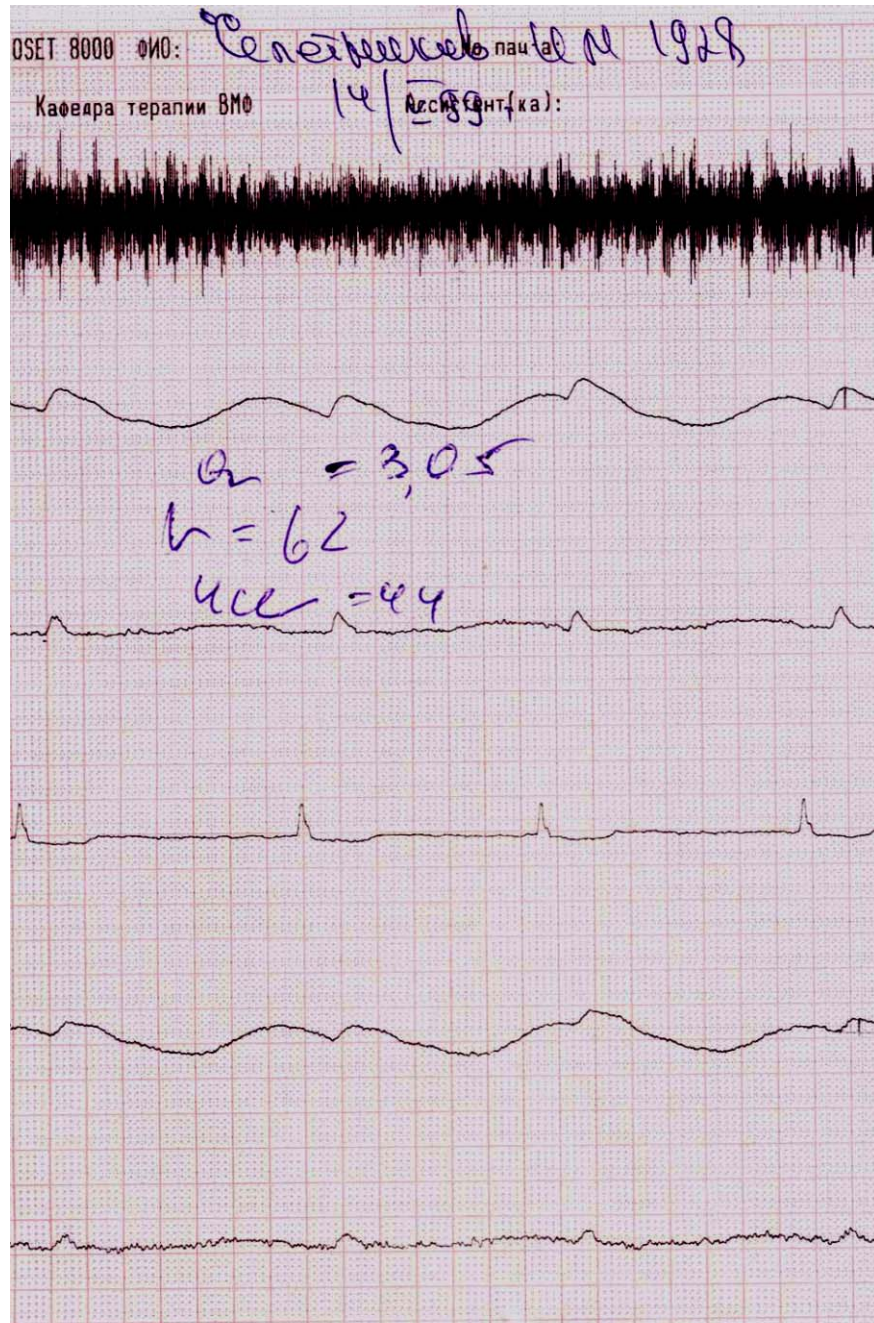


Рис.11. Реовазограмма больного С. со 2А степенью ишемии до лечения



Спустя полтора года активных жалоб по заболеванию больной не предъявляет, дистанция безболевого пути 800 м. РИ слева - 0,80. справа - 0,80; V слева - 0,49 куб. см, справа - 0,49 куб. см; Q. слева - 4,2 куб.см /мин/100 см, справа - 4,2 куб.см /мин/100 см (рис.12). На обеих бедренных артериях определяется отчетливая пульсация.

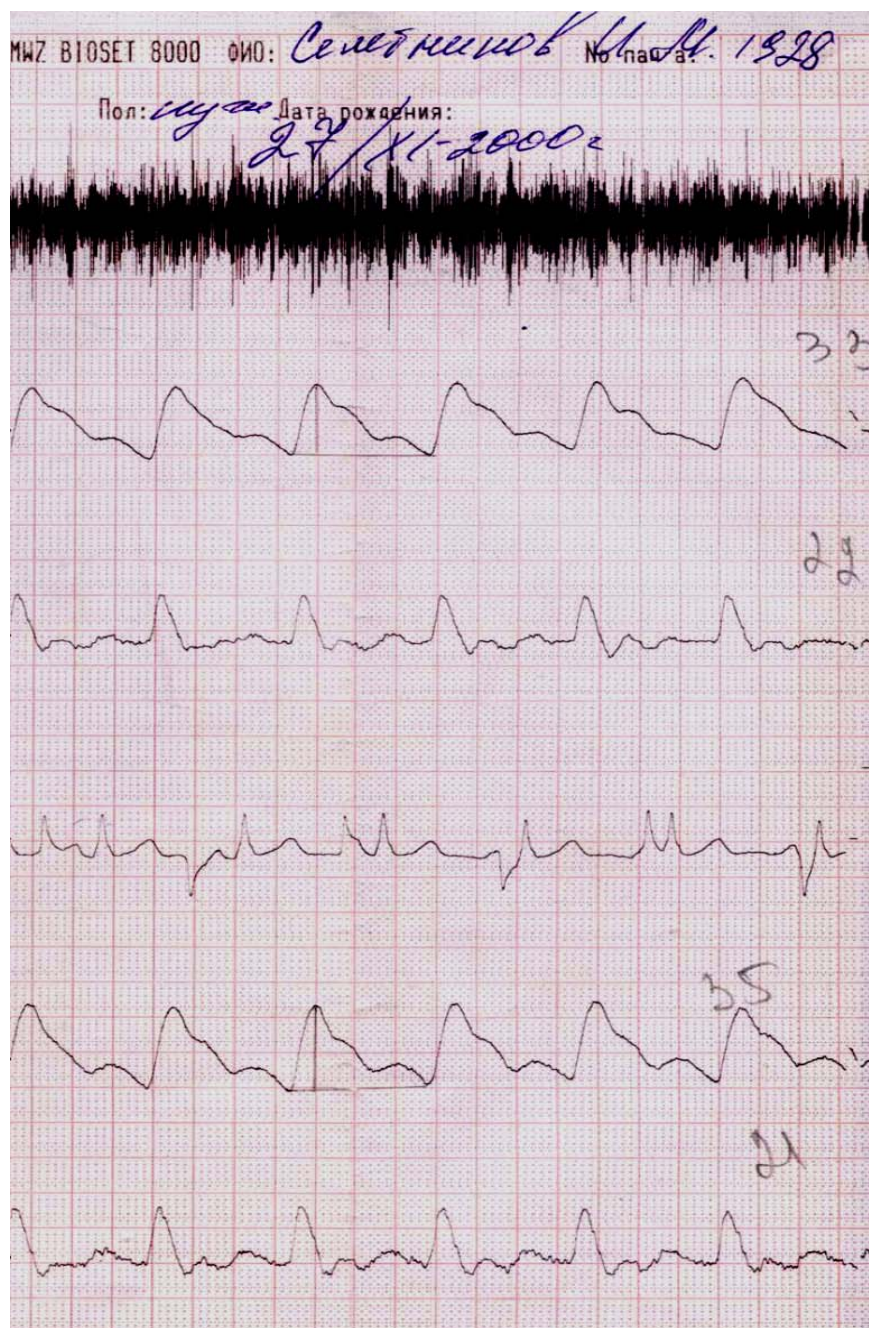


Рис.12. Реовазограмма больного С. со 2А степенью ишемии после лечения

Уровень поражения определялся с помощью клинических данных – определение пальпируемой пульсации артерии и ее аускультация. До лечения РИ и Q были практически на одном уровне при поражении различных отделов.

Ударный объем при проксимально расположенном поражении не соответствовал его числовому выражению при дистальном поражении. Ответная реакция реовазографических показателей на стандартное введение АОК имело положительную направленность сразу после лечения и через полгода после него. В срок более одного года отмечено тенденция к снижению РИ, V и Q, имеющая большую выраженность при синдроме Лериша и поражении бедренно-подколенного сегмента. При введении лекарственной смеси в определяемый очаг ишемии увеличение показателей происходит более плавно с течением времени и существенно не зависит от преимущественного поражения сосудистого бассейна.

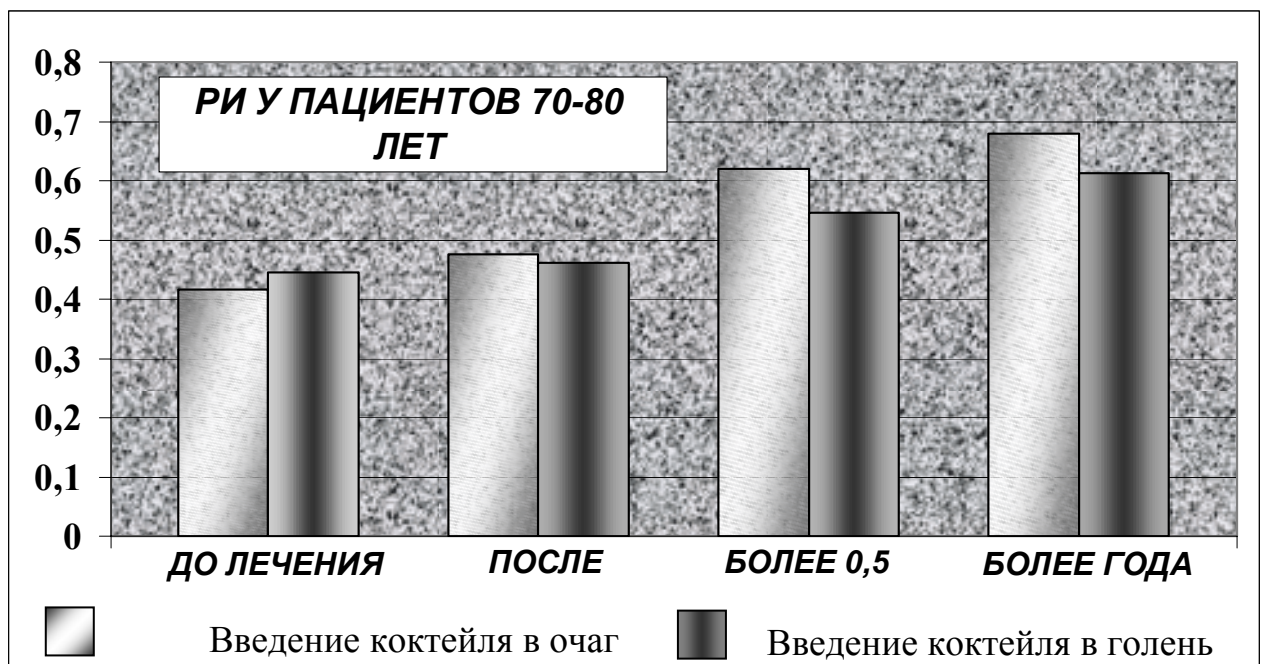


Рис.13. Динамика реовазографического индекса у пациентов в возрасте от 70 до 80 лет.

При изучении изменений реовазографических показателей, леченых согласно нашим методикам, в зависимости от возрастных групп выявляется

следующая картина. Значения РИ почти во всех возрастных группах сохраняют тенденцию к увеличению в срок более одного года после лечения. При этом следует отметить, что введение АОК в область ишемии позволяет вызвать его более существенный рост, даже в возрасте пациентов 70-80 лет (рис.13).

У больных старше 80 лет тенденция к увеличению РИ сохраняется в течение полугода, а в срок более одного года начинает снижаться.

Динамика изменений объемной скорости кровотока в целом повторяет картину, описанную выше для РИ. Правда снижение исследуемого показателя через полгода после курса лечения происходит уже в группе 70-80 лет. Стандартное введение АОК в голень приводит к существенному снижению объемной скорости кровотока даже в возрасте 40-60 лет. Если в этой группе не повторять лечебные мероприятия, то в срок более года Q падает до  $0,7 \pm 0,08$  ( $\text{см}^3/\text{мин}/100 \text{ см}$ ), оказываясь в 4 раза ниже исходного состояния (рис.14).

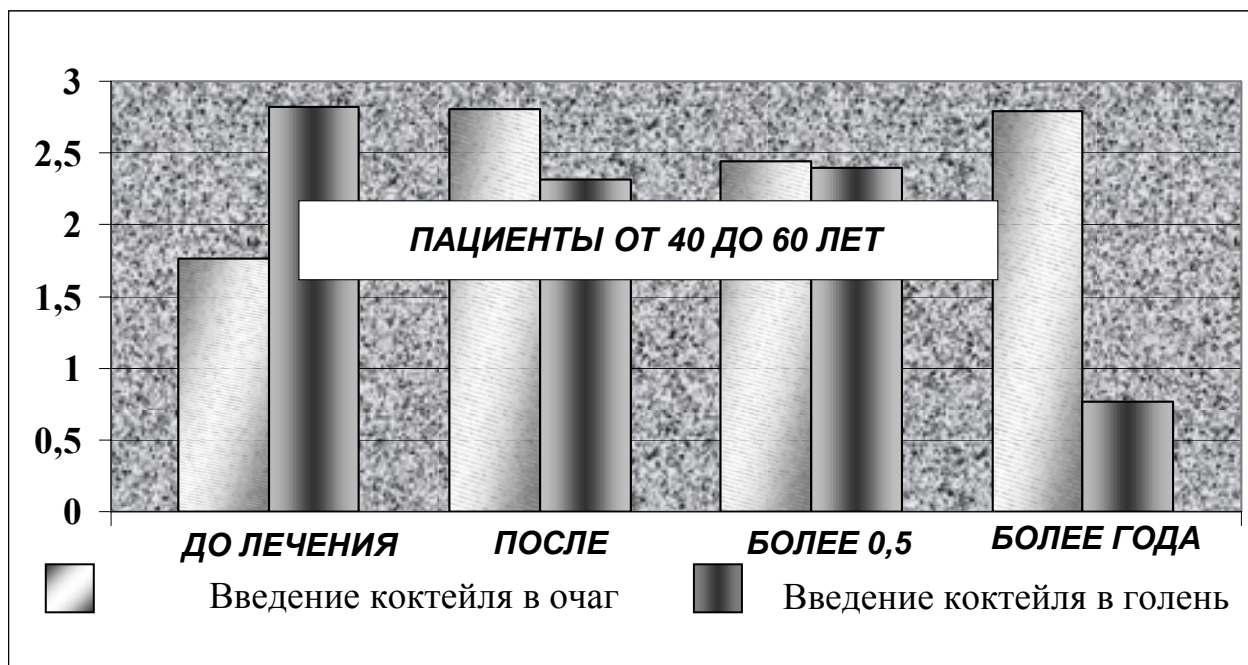


Рис.14. Динамика объемной скорости кровотока у пациентов от 40 до 60 лет по данным реовазографии.



При анализе изменений ударного объема можно отметить его неоднозначное поведение в возрастных группах 40-60 и 60-70 лет. У пациентов в возрасте 70-80 лет со временем ударный объем увеличивается. Напротив, в возрасте старше 80 лет ударный объем снижается, достигая минимальных значений в срок более одного года (рис. 15).

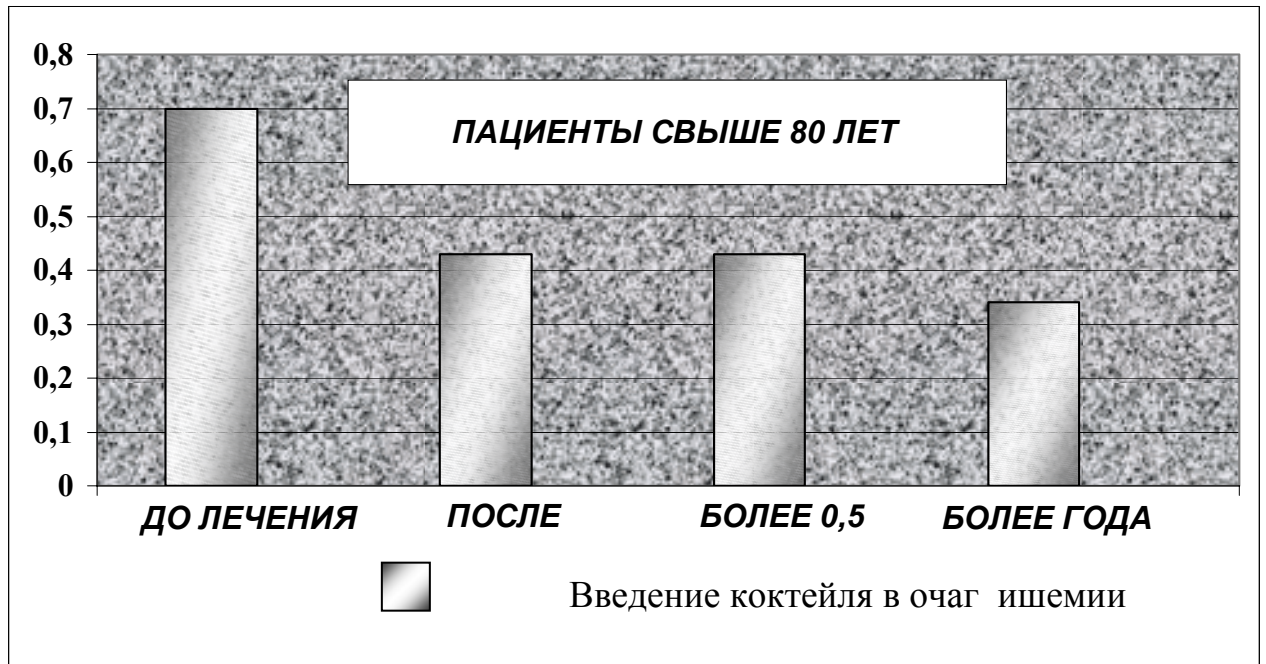


Рис. 15. Динамика ударного объема у пациентов старше 80 лет по данным реовазографии.

Исследуя зависимость изменений реовазографических показателей от половой принадлежности, можно отметить некоторое различие при использовании различных схем лечения. Введение АОК в район ишемических расстройств позволяет получить однонаправленную тенденцию к увеличению РИ как у мужчин, так и у женщин. При использовании коктейля в мышцу голени у мужчин сохраняются вышеуказанные изменения. У женщин же эта схема не приводит к увеличению РИ сразу после курса лечения, а через полгода интегральный показатель оказывается ниже исходного уровня (рис.16).

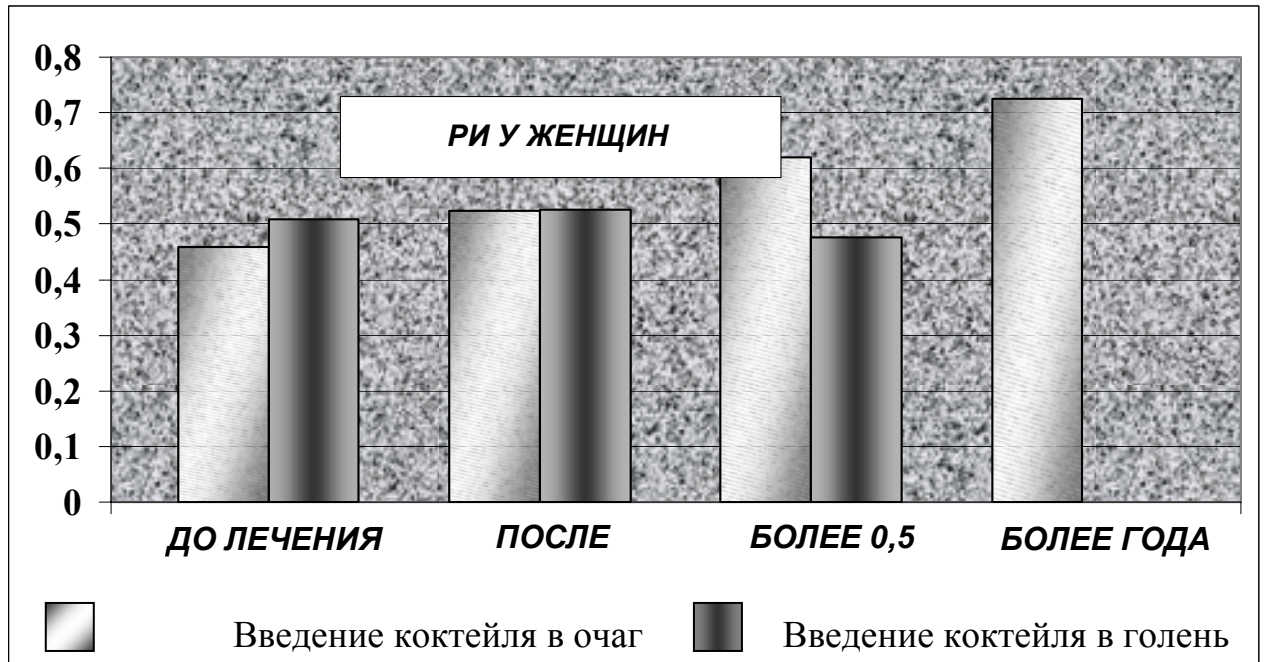


Рис.16. Динамика реовазографического индекса у женщин.

Ударный объем у мужчин увеличивается при любом введении коктейля. У женщин этот показатель нарастает после лечения и значительно уменьшается в срок через полгода после курса лечения. Объемная скорость кровотока независимо от пола и метода введения лекарственной смеси имеет тенденцию к нарастанию через полгода после лечения, оставаясь значительно выше исходных величин в сроки более года.

Особый интерес представляет анализ изменения показателей микроциркуляции в зависимости от метода лечения при различных степенях ишемии. В связи с этим мы провели сравнительное исследование изучаемых показателей реовазографии при использовании:

1. антиоксидантного коктейля в очаг ишемии (В.Д. Поярков Е.В. Поярков, 2001 год)
2. антиоксидантного коктейля в камбаловидную мышцу голени (В.Д.



Поярков Е.В. Поярков, 1998 год)

3. антигипоксического коктейля, предложенного Г.Е. Соколовичем (1978 год), вводимого в икроножную мышцу (по материалам диссертации В.Д.Пояркова, 1995; раздел амбулаторное лечение).

4. схема лечения А.Г. Соколовича (2000 год);

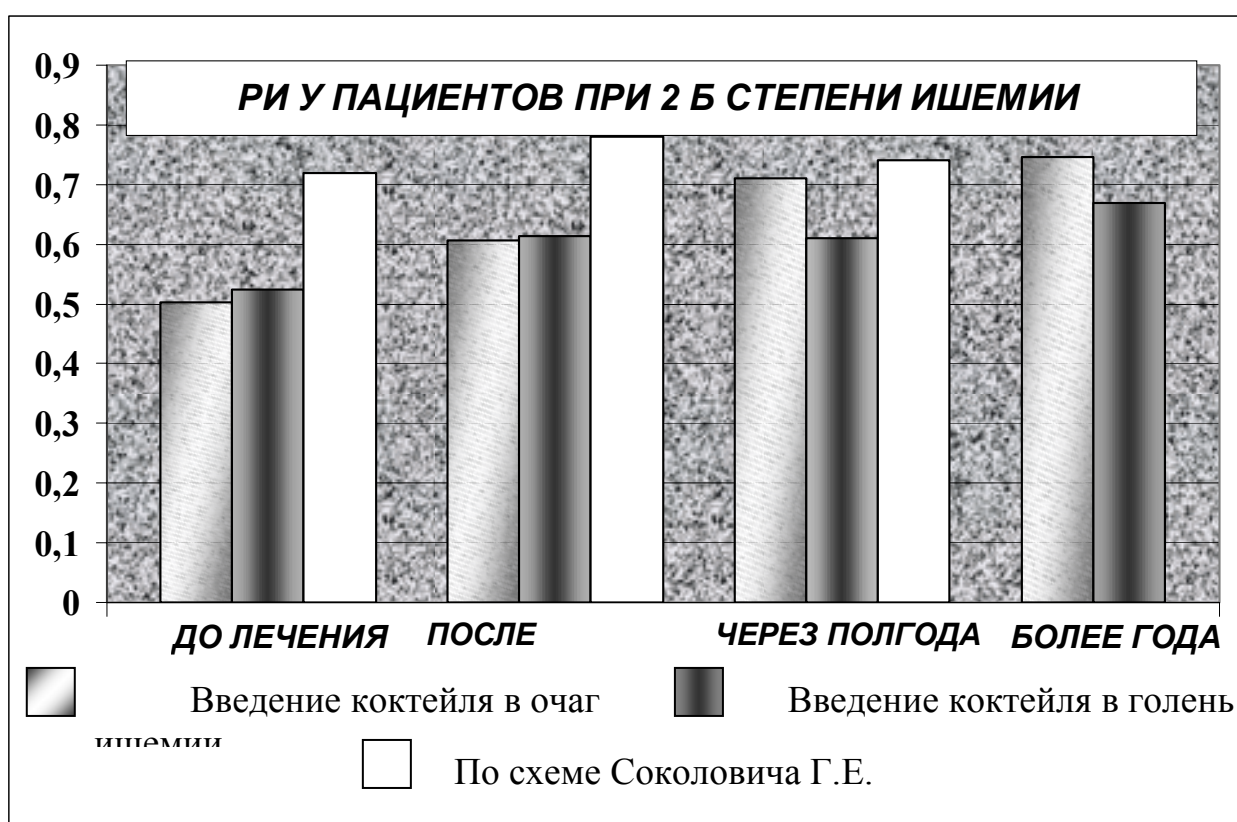


Рис.17. Динамика реовазографического индекса при 2Б степени ишемии в зависимости от применяемого способа лечения.

Следует отметить, что при 3Б степени в нашу схему лечения в амбулаторных условиях у 30 больных введение коктейля дополнялось закрытой декомпрессивной остеотрепанацией. При сравнительном исследовании эффективности предлагаемых нами двух первых схем лечения и «антигипоксического коктейля» в икроножную мышцу обращает на себя

внимание несоизмеримость исходных показателей до лечения. Большая часть исходных реовазографических показателей третьей группы оказывались на более высоком уровне. Так, например, РИ при 2 степени ишемии был в 1,2 раза выше чем в первой и второй группах. Под воздействием внутрикраноужного введения антигипоксического коктейля по схеме Соколовича Г.Е. (рис.17) у больных со 2 степенью ишемии отмечается некоторое повышение реовазографического индекса после курса лечения, которое сохраняется на измененном уровне в течение полугода. Используя предлагаемые нами способы коррекции у больных со второй степенью ишемии, мы получаем более значительный рост РИ, значения которых через полгода становятся сопоставимыми с показателями контрольной группы. При 3А и 3Б степенях ишемии применение антигипоксического коктейля не улучшает состояние изучаемых тестов сразу вслед за курсом (рис. 18 и 19).



Рис.18. Динамика реовазографического индекса при 3А степени ишемии в зависимости от применяемого способа лечения.

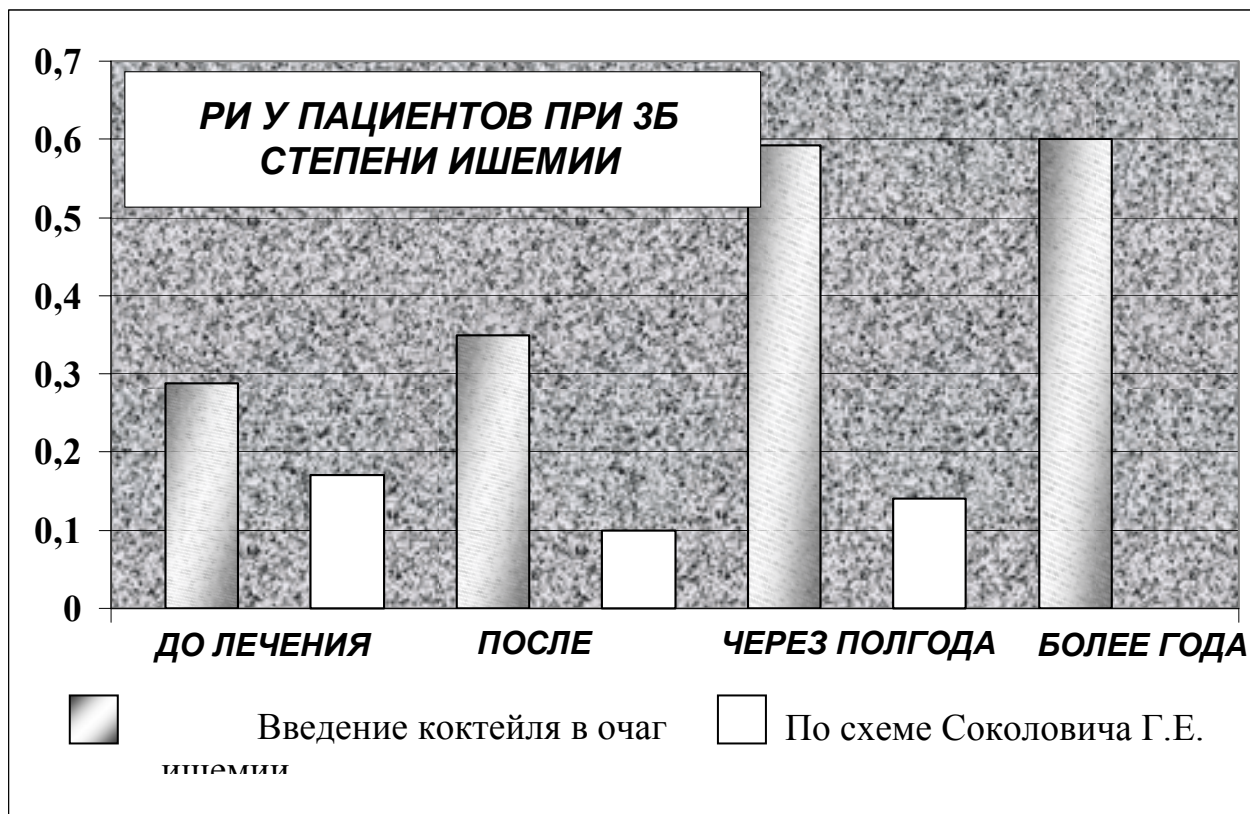


Рис.19. Динамика реовазографического индекса при 3Б степени ишемии в зависимости от применяемого способа лечения.

Достаточно эффективным в группе больных с 3А степенью ишемии оказывается применение АОК в область ишемических расстройств. Достаточно отметить, что в сроки через год РИ превышает исходные величины более чем в 2 раза. При 3Б степени ишемии комбинированное применение АОК и закрытой декомпрессивной остеотрепанации восстанавливает расстройства микроциркуляторного звена в целом. Так в срок через полгода и более года РИ в этой группе достигает  $0,6 \pm 0,07$  (рис.19).

Подобная картина наблюдается при сравнении результатов лечения по предлагаемым нами способам и схемам лечения, использованными А.Г. Соколовичем (2000г.) (см. рис.20 – 21). Если положительную динамику РИ у больных 2Б степенью ишемии можно расценивать как сопоставимой по отношению к исходным величинам (рис 20), то при 3Б степени (рис 21) это сравнение показывает явное преимущество внутриочагового введения АОК.



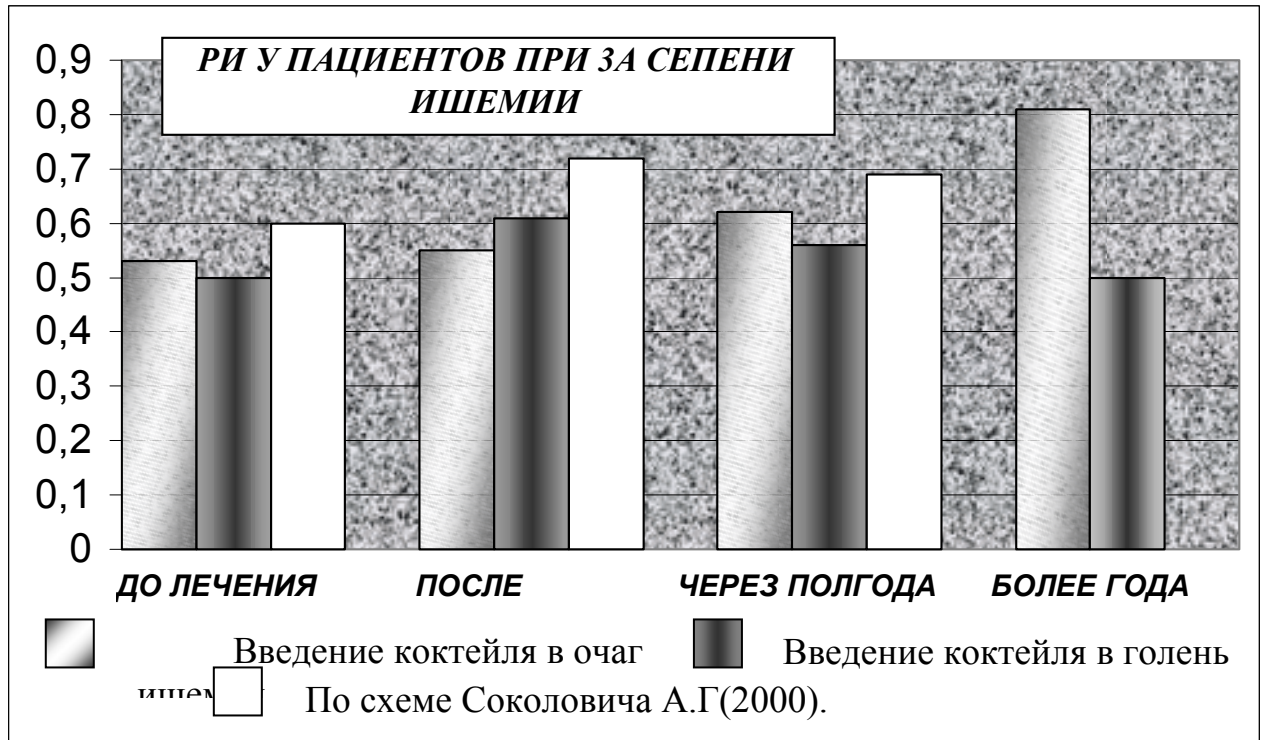


Рис.20. Динамика реовазографического индекса при 2Б степени ишемии в зависимости от применяемого способа лечения.



Рис.21. Динамика реовазографического индекса при 3Б степени ишемии в зависимости от применяемого способа лечения.

Использование «антиоксидантного» коктейля в очаг ишемии позволяет у пациентов со 2-й степенью ишемии увеличить безболевым путем с  $200 \pm 20$  м до  $850 \pm 42$  м. При этом РИ с  $0,5 \pm 0,05$  через год после лечения достигает  $0,8 \pm 0,03$ . Обращает на себя внимание тот факт, что это преимущество имеет нарастающее во времени значение, особо проявляется в сроки 0,5 и более года.

#### 3.4 Динамика внутрикостного давления у больных ОАСНК, леченных в амбулаторных условиях

Как видно из таблицы 6 из группы амбулаторного лечения наблюдается повышение внутрикостного давления на стороне поражения, более выраженное у больных с 3 Б степенью ишемии ( $161 \pm 28$  мм вод.ст.).

Под воздействием консервативного амбулаторного лечения по оригинальной методике давление в костномозговой полости к концу 3 недели лечения достоверно снижается у больных со 2 и 3А степенью ишемии. Это обусловлено, вероятно, воздействием лекарственного коктейля на состояние мышечно-надкостничного кровотока. При 3Б степени ишемии нормализующее достоверное снижение внутрикостного давления обусловлено комбинированным воздействием антиоксидантного коктейля на фоне закрытой декомпрессивной остеотрепанации костей голени и стопы.

Динамика внутрикостного давления в группе амбулаторного лечения до и после курса

Группа обследованных	Внутрикостное давление в большеберцовой кости (мм.вод.ст.)		Достоверность
	До лечения	После лечения	
Больные ОАСНК n=11	139±22	91±15	≤0,05
2 степень n=5	120±16	78±18	≤0,05
3А степень n=3	136±23	92±14	≤0,05
3Б степень n=3	161±28	102±12	≥0,05

### 3.5 Клиническая, сцинтиграфическая и ангиографическая характеристика комплексной амбулаторной терапии больных ОАСНК

Основным критерием эффективности амбулаторного лечения больных с ОАСНК остается динамика клинической манифестации. В таблице 7 приведены изменения дистанции безболевого пути под воздействием предлагаемой схемы лечения.

Таблица 7

Динамика клинических тестов у больных ОАСНК под воздействием комплексной терапии

Степень ишемии	Дистанция безболевого пути			
	При обращении	Сразу после курса лечения	Через полгода после первого курса	Более 1 года после начала лечения
2	200±36	600±35 *	800±42 *	720±50 *
3А	15±3	200±43 *	408±56 *	680±184 *
3Б	0,боли покоя,трофические язвы	50±16 *	120±48*	300±112*

Примечание - \* помечены достоверно отличающиеся результаты после лечения по сравнению с исходными показателями.

Анализ данных таблицы 7 показывает, что в ответ на предлагаемую терапию сразу после первого курса лечения отмечается достоверное увеличение

дистанции безболевого пути, более выраженное в группе больных со 2-й степенью ишемии. Тем не менее, наиболее впечатляющим эффектом является результат в группе больных с 3Б степенью ишемии. Купирование болей покоя и уменьшение размеров трофических язв, оживление грануляционной ткани является большим достижением. Для понимания механизмов благоприятного воздействия лекарственной внутриочаговой терапии у 10 больных проведено скинтиграфическое исследование мягкотканной и костной фазы распределения радиоактивного технеция с пирфотехом до и после первого курса амбулаторного лечения. Результаты исследования приведены в таблице 8.

Таблица 8

Распределение накопления Тс 99 с пирфотехом по районам до и после амбулаторного лечения.

локализация	Сторона поврежденная	Накопление Тс 99 (в импульсах)			
		До лечения		После курса лечения	
		Мягкотканная фаза	Костная фаза	Мягкотканная фаза	Костная фаза
бедро	Справа	16876±134	6719±302	24349±286 *	6049±307
	Слева	14089±208	6247±213	22406±387*	5417±213
голень	Справа	8657±132	6142±312	12076±143*	4862±203*
	Слева	6796±231	5441±231	10534±153*	5499±341
стопа	Справа	2489±87	3166±98	2546±76	5076±88*
	Слева	3227±102	2975±87	2542±96	4586±93*

Примечание: \* отмечены результаты с достоверной разницей между соответствующими группами до лечения и после курса лечения.



Анализ результатов таблицы 8 позволяет отметить, что у больных с ОАСНК на преимущественной стороне повреждения ишемическим процессом в мягкотканную фазу отмечается снижение накопления радиоизотопного препарата по сравнению с контрлатеральной конечностью. При этом обращает внимание снижение уровня накопления в направлении от проксимальных участков конечности к более дистальным. В ответ на внутриочаговое введение антиоксидантных коктейлей происходит достоверное увеличение накопления Тс 99 с пирфотехом на уровне бедра и голени в сосудисто-мягкотканной фазе его исследования. Что касается костной фазы, то на уровне голени происходит заметное снижение задержки препарата. Напротив, на уровне голеностопного сустава уровень поглощения остеотропного вещества увеличивается. Таким образом, благоприятный клинический эффект применяемой нами консервативной терапии в поликлинических условиях связан прежде всего с улучшением кровенаполнения мягких тканей конечности и отсутствием выраженных признаков депонирования в области костномозгового канала. В качестве иллюстрации вышесказанного привожу клинический пример. Больной П., 82 лет, обратился в поликлинику ТВМИ 14.06.2001 г. с жалобами на наличие перемежающейся хромоты через 25 метров пути. Более выраженная симптоматика на левой нижней конечности в области голени. При объективном исследовании стопы холодные, пульсация отмечается только на уровне бедренных артерий. При реографическом исследовании РИ слева 0,3; справа 0,5. При радиоизотопном исследовании (рис. 22) в мягкотканной фазе отмечается выраженное снижение накопления Тс 99 в области голеностопных суставов и средней трети голени (1171, 2150 импульсов). При этом на 48% более выраженное в области левой голени по сравнению с правой. Через 3 часа после введения радиоизотопного препарата (рис.23) суммарное накопление его в костях на уровне голеностопного сустава слева больше, чем справа на 6% (3257 и 3074 импульсов соответственно). На уровне голени картина иная. Накопление РФП справа на 20% увеличено по сравнению с левосторонней локализацией. Больному проведен курс внутриочаговой антиоксидантной

терапии.

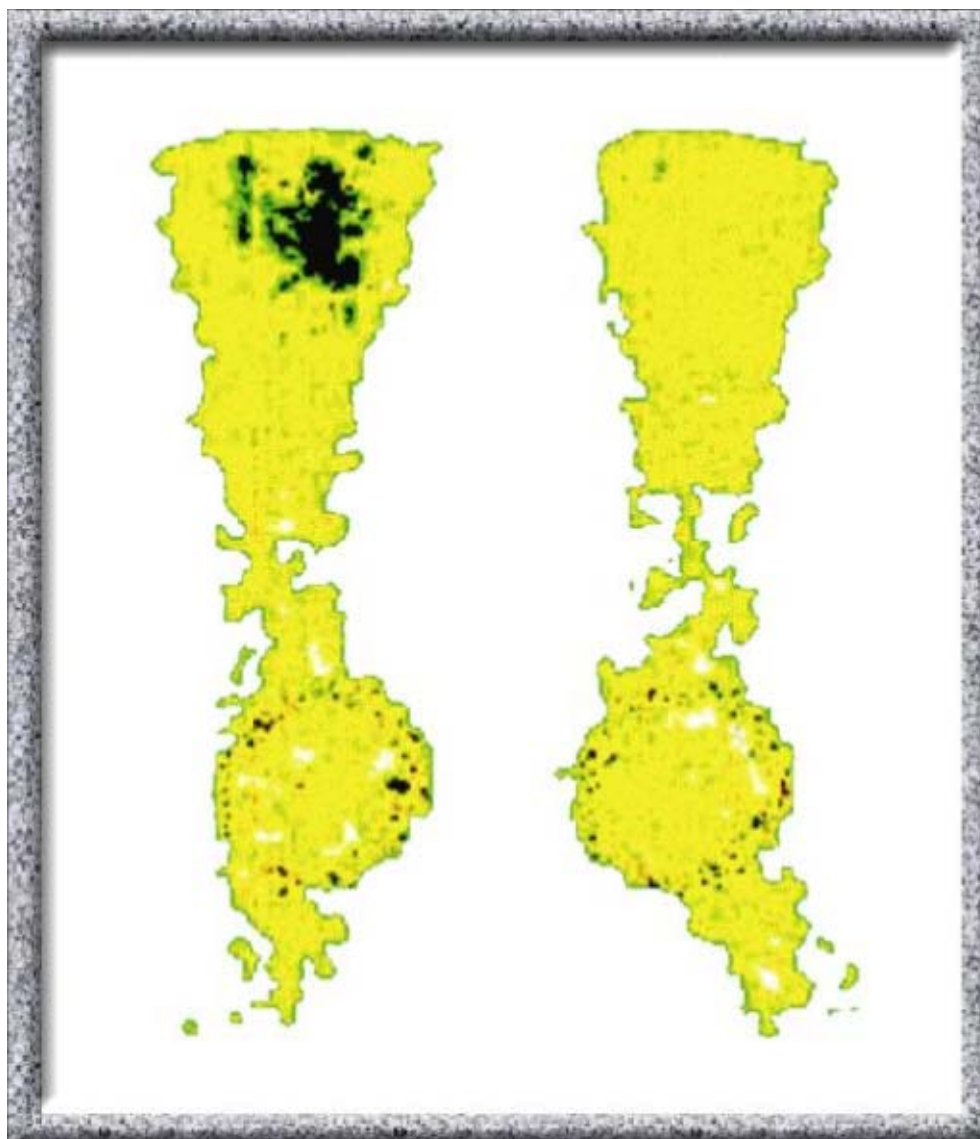


Рис.22. Мягкотканная фаза сцинтиграфии голеней и стоп пациента П. до лечения.

После курса лечения на контрольной сцинтиграмме (рис.24) уровень накопления в мягкотканной фазе на уровне голеней повысился более, чем в 6 раз (19206 и 17500 имп соответственно). Накопление РФП в костях голени и стопы (рис.25) увеличилось по сравнению с исходными цифрами в 1,5 раза, при этом более всего это касается уровня голеней. На контрольной реограмме через 2 месяца после исходной реовазографии РИ справа 1,1; слева 1,2. Больной отмечает значительное улучшение со стороны нижних конечностей стопы

теплые. Дистанция безболевого пути составляет 500 м.

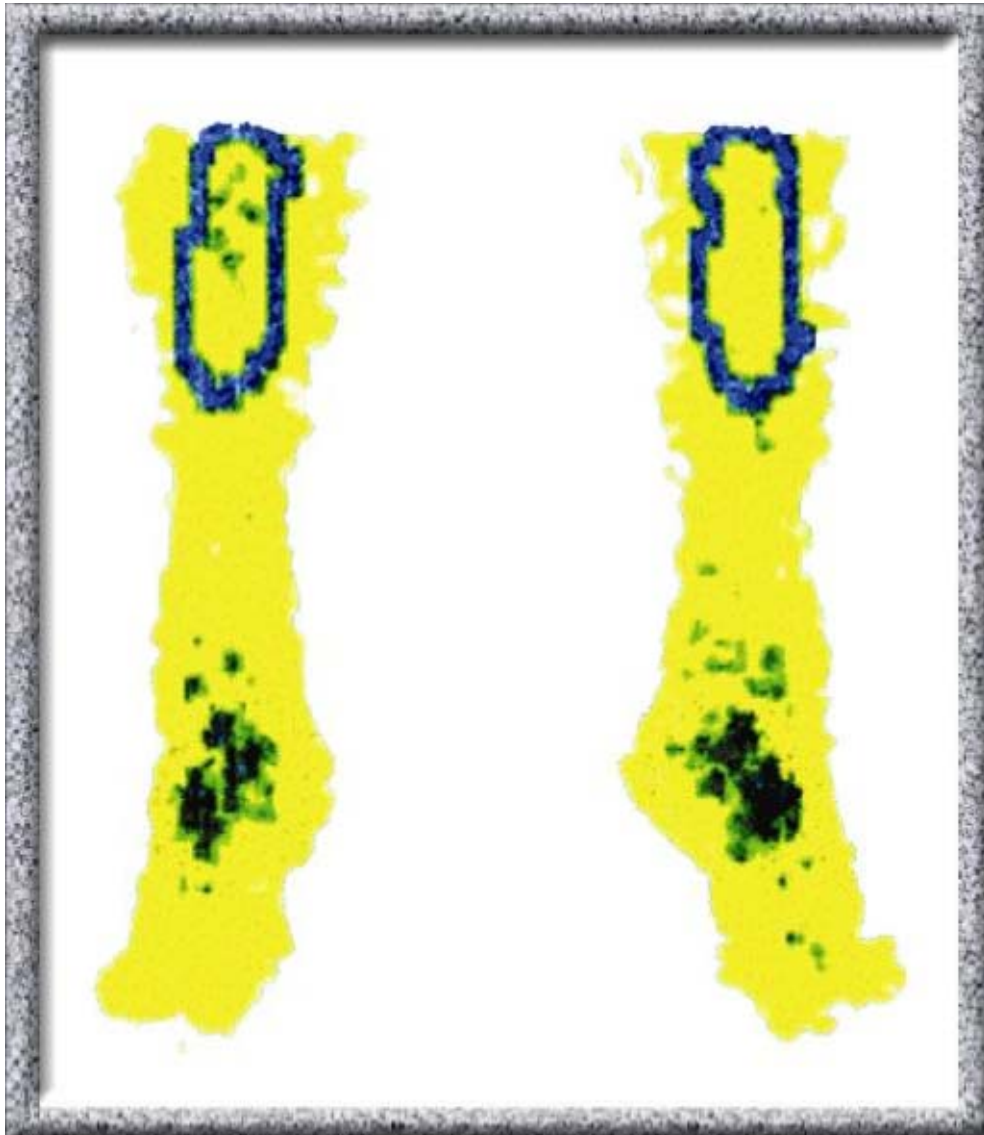


Рис.23. Костная фаза сцинтиграфии голеней и стоп пациента П. до лечения.

Для определения характера изменений со стороны сосудистого русла у двух больных с тяжелой ишемией результаты лечения удалось документировать ангиографией до и спустя полгода после комплексной терапии, включающей 3 курса антиоксидантной терапии и закрытой декомпрессивной остеотрпанации. Больной Б., 58 лет обратился в поликлинику ТВМИ 10.03.1999 года с жалобами на наличие болей покоя в

области правой нижней конечности. Болен в течение полугода. При осмотре правая нижняя конечность синюшно-багрового цвета в области стопы, с умеренным отеком до уровня голеностопного сустава.



Рис.24. Мягкотканная фаза сцинтиграфии голеней и стоп пациента П.  
после лечения

Пульсация определяется на уровне бедренной артерии. На подколенной и нижележащих отделах артериального русла пульс не определяется. При реографическом исследовании РИ справа на уровне голени 0,2. Больному выставлен диагноз: ОАСНК. Окклюзия правой бедренной артерии. Ишемия 3

степени. Для решения вопроса о возможности проведения реконструктивной операции больной направлен в хирургическое отделение клиники ТВМИ. При пункционной артериографии (рис.26) выявлено стенозирование правой бедренной артерии в верхней ее трети с полной окклюзией на уровне средней трети бедренной кости.

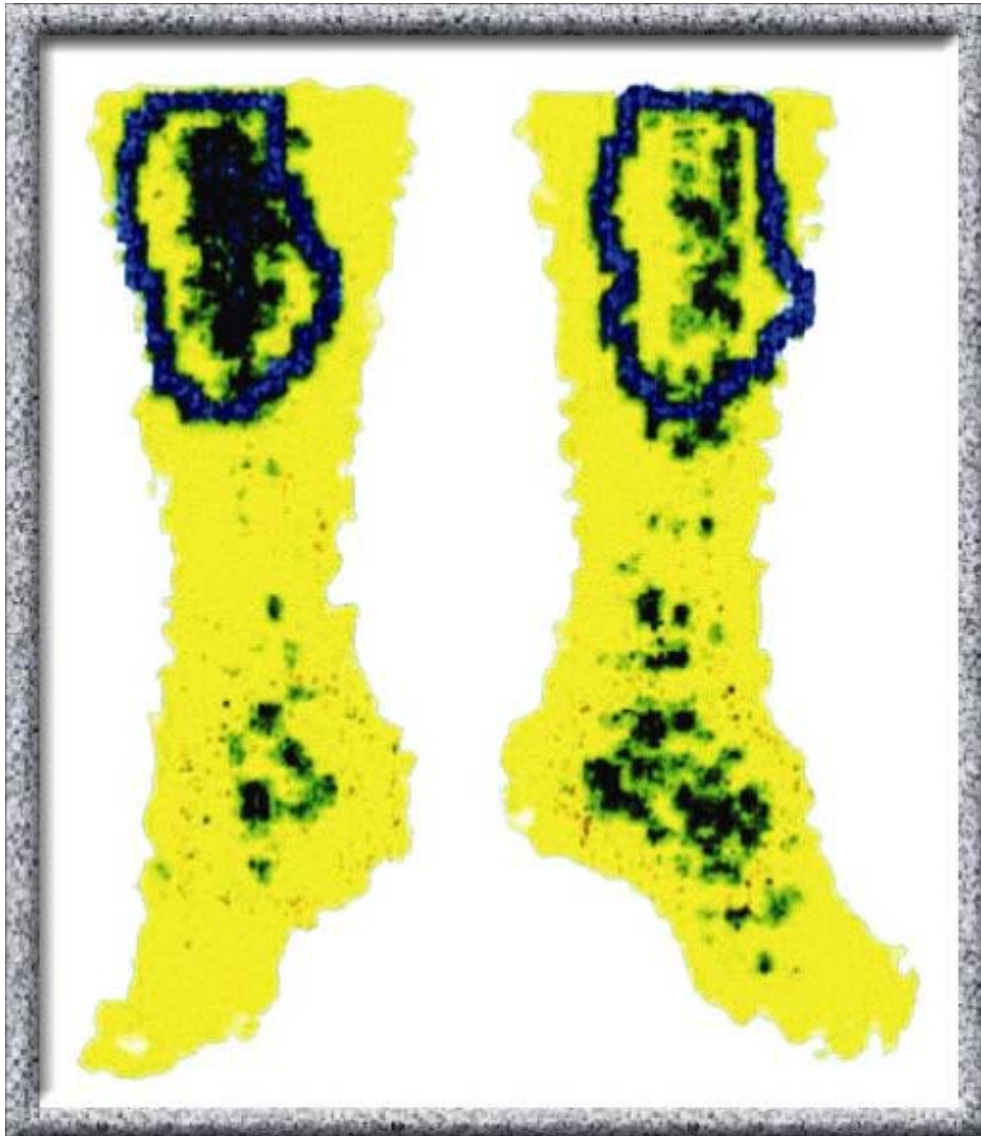


Рис.25. Костная фаза сцинтиграфии голеней и стоп пациента П. после лечения

Дистальный участок магистрального русла на уровне подколенного



отдела и верхней трети голени не контрастируется. Глубокая бедренная артерия контрастируется отчетливо с визуализацией извитого сосуда на уровне средней трети бедренной кости.



Рис.26. Ангиограмма пациента Б. до лечения

Ситуация признана не операбельной для выполнения реконструкции и

больному назначена консервативная терапия, включающая антиоксидантные коктейли, внутривенные инфузии реополиглюкина и трентала, по неотложным показаниям выполнена закрытая декомпрессивная остеотрепанация костей бедра, голени и стопы.

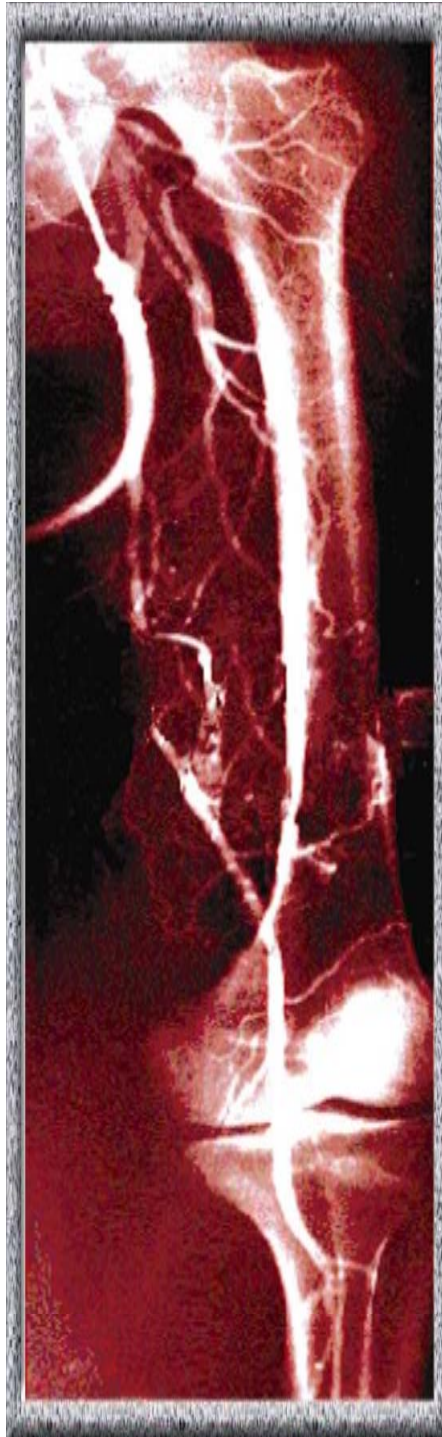


Рис.27. Ангиограмма пациента Б. после лечения

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Купировались боли покоя, ликвидирован отек голени и стопы, окраска кожных покровов стопы изменилась до нормального. Через три недели больной выписан для продолжения лечения в условиях поликлиники ТВМИ. За полугодовой период больному в условиях поликлиники выполнено два курса антиоксидантной терапии. При контрольном осмотре в октябре 1999 года состояние больного удовлетворительное, в покое правая конечность не беспокоит. Дистанция безболевого пути составляет 450 метров. Больной госпитализирован в клинику хирургии ТВМИ 27.09.1999 г. для выполнения контрольной ангиографии. На рисунке 27 выявляется сохраняющийся стеноз и окклюзия правой бедренной артерии. Однако, по сравнению с исходной ангиограммой отмечается выраженное развитие коллатеральной сети с новообразованием путей перетока из стенозированного участка бедренной артерии в сохраненный просвет подколенной артерии с контрастированием артерий голени.

Следующий клинический пример характеризует в определенной степени возможности новообразования сосудистого русла под воздействием предложенной нами терапии у больных с явлениями критической ишемии. Больной К., обратился в поликлинику ТВМИ 12.04.2000 г. с жалобами на наличие болей покоя и наличием влажного некроза в области 1 пальца правой стопы единственной конечности. Левая конечность ампутирована 1 год назад по поводу окклюзирующего повреждения сосудов. Пальпаторно пульсация определяется на уровне бедренной артерии под паупартовой связкой. На подколенной артерии и дистально расположенных участках пульсация не определяется. Выявляется выраженный отек до уровня средней трети правой голени. На реограмме на уровне голени выявляется изолиния. На консультации ангиолога больному была предложена ампутация конечности в условиях общехирургического стационара. От предложенной операции больной категорически отказался. По настоятельной просьбе больного выполнена



закрытая остеотрепанация большеберцовой кости и костей стопы. Проведен курс антиоксидантной терапии.



Рис.28.Ангиограмма пациента К. до лечения.

В результате проведенной терапии уменьшилась интенсивность болевого

синдрома и отек голени. Некроз 1 пальца из влажного переведен в сухой. По согласованию больной госпитализирован в клинику хирургии ТВМИ. После выполнения закрытой пункционной катетеризации бедренной артерии выполнена ангиография (рис.28).



Рис.29. Ангиограмма пациента К. после лечения.

На представленной ангиограмме определяется стенозирование бедренной артерии с полной окклюзией на уровне нижней трети бедра. Дистальное сосудистое русло не контрастируется. Глубокая бедренная артерия развита слабо. После курса внутриаартериальной и антиоксидантной терапии у больного купированы боли покоя. Через 2 месяца после обращения в поликлинику больному выполнена экономная некрэктомия 1 пальца на уровне плюснефалангового сустава. С хорошо гранулирующей раной больной выписан на амбулаторное долечивание. В условиях поликлиники наряду с редкими перевязками в течение полугола выполнено 2 курса антиоксидантной терапии. Через 4 месяца после начала лечения рана зажила. Больной начал пользоваться конечностью для передвижения на костылях. Спустя 6 месяцев после начала лечения в условиях клиники хирургии выполнена контрольная пункционная ангиография (рис.29). На представленной ангиограмме отмечается вновь образованная сеть коллатеральных ветвей в области нижней трети бедра, коленного сустава и верхней трети голени. Большая часть этих сосудов имеет извитую, спиралеобразную форму. С помощью этой вновь образованной сети происходит переток контрастного вещества из бедренной артерии в большеберцовую.

### 3.6 Динамика ультразвуковых параметров у больных ОАСНК, леченых в амбулаторных условиях.

Для определения фонового значения ультразвуковой характеристики задней группы мышц голени у 70 добровольцев в возрасте  $28 \pm 6$  лет без признаков ишемии нижних конечностей произведено ультразвуковое сканирование на эхокамере Toshiba-Justvision(Япония), работающем в реальном времени, линейным датчиком 7,5 МГц.. Результаты этих

исследовании представлены в таблице 9 и приняты за контрольные значения.

Таблица 9

Ультразвуковая характеристика мягких тканей голени в контрольной группе

Исследуемый контингент	Толщина подкожно-жировой клетчатки, мм	Число перимизиальных септ на 1 см <sup>2</sup> камбаловидной мышцы, усл.ед	Число перимизиальных септ на 1 см <sup>2</sup> икроножной мышцы, усл.ед
Контрольная группа, n=70	2,4±0,09	18±0,5	22±0,7

Изучение ультразвуковых параметров проводилось у 160 больных ОАСНК до и после окончания курса лечения. Мы поставили перед собой задачу изучения изменений ультразвуковых характеристик мягких тканей голени в зависимости от выраженности ишемических изменений. Результаты этого обследования представлены в таблице 10.

Данные ультразвукового исследования мягких тканей голени у больных ОАСНК в зависимости от выраженности ишемических процессов

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Степени ишемии у больных ОАСНК			
		2А степень	2Б степень	3А степень	3Б степень
1	2	3	4	5	6
Толщина, мм	2,4±0,03	2,1±0,06	1,8±0,05	1,6±0,07	1,4±0,08
% по отношению к контрольным показателям		85,5	75	66,7	58,3
Число перимизиальных септ на 1 см <sup>2</sup> в камбаловидной мышце	18±0,5	15±0,6	14±0,4	12±0,6	10±0,6
% по отношению к контрольным показателям		83,3	77,8	66,6	55,6

1	2	3	4	5	6
Число перимизиальных септ на 1 см <sup>2</sup> в икроножной мышце	22±0,7	18±0,4	17±0,6	15±0,3	12±0,6
% по отношению к контрольным показателям		81,8	77,3	68,2	54,6

При анализе данных, представленных в этой таблице выявлено, что у больных ОАСНК отмечается прогрессирующая нарастающая атрофия подкожно-жировой клетчатки и уменьшение количества перимизиальных септ в камбаловидной и икроножной мышцах в прямопропорциональной зависимости от степени выраженности ишемических процессов. Так, например, толщина подкожно-жировой клетчатки на границе средней и верхней трети голени у добровольцев контрольной группы составило  $2,4\pm 0,03$  мм, в то время как у больных ЗБ степенью ишемии она равнялась  $1,4\pm 0,06$  мм. При этом число перимизиальных септ как в камбаловидной так и в икроножной мышцах уменьшается у больных с ЗБ степенью на 55,6% и 54,6% соответственно. Эти значения объективно указывают на выраженную функциональную и органическую недостаточность подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани у больных с ишемическими процессами, которые могут быть объективизированы с помощью предложенной оригинальной методики.

Достаточно интересно было сравнивать результаты проведенного ультразвукового исследования у больных ОАСНК до и после курса

консервативного лечения, проводимого нами в амбулаторных условиях по ранее описанной схеме. Эти данные представлены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11

Изменения ультразвуковых параметров мягких тканей у больных ОАСНК со 2 степенью ишемии при амбулаторном лечении

Параметры УЗИ	Степени ишемии у больных ОАСНК			
	2А n=72		2Б n=52	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Толщина подкожно-жировой клетчатки, мм	2,1±0,06	2,1±0,07	18±0,05	18±0,06
Число перимизиальных септ на 1 см <sup>2</sup> в камбаловидной мышце, усл.ед	15±0,6	17±0,4*	14±0,4	15±0,6

Как видно из них проводимое лечение практически не оказывает воздействия на подкожно-жировую клетчатку. В то же время мышечная ткань реагирует на выполнение консервативного курса лечения совершенно по-другому. Так, например, достоверно происходит увеличение числа перимизиальных септ в 1 см<sup>2</sup> ткани у больных 2А, 3А и 3Б степенью ишемии.

Таблица 12

Изменения ультразвуковых параметров мягких тканей у больных ОАСНК со 3 степенью ишемии при амбулаторном лечении

Параметры УЗИ	Степени ишемии у больных ОАСНК			
	3А n=21		3Б n=15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Толщина подкожно-жировой клетчатки, мм	1,6±0,07	1,6±0,08	1,4±0,08	1,4±0,09
Число перимизиальных септ на 1 см <sup>2</sup> в камбаловидной мышце, усл.ед	12±0,6	14±0,4*	10±0,6	12±0,6*

Примечание: \* отмечено достоверное различие между результатом в группах до и после лечения.

При этом следует отметить, что динамика возрастания ультразвуковых показателей в икроножной мышце наиболее выражена. Так например у больных 2А степенью ишемии число перимизиальных септ в 1 см<sup>2</sup> увеличилось с 16±0,4 усл.ед до 21±0,4 усл.ед. Это обстоятельство расценивается нами как положительный эффект на проведение антиоксидантной терапии, что в определенной степени согласуется с положительной клинической динамикой у больных ОАСНК.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема коррекции системного окклюзирующего атеросклеротического поражения артериального русла нижних конечности не может быть решена, к сожалению, только путем сосудистой реконструкции (Авченко М.Т., 1985; Байтингер В.Ф. 2001; Зусманович Ф.Н., 1994; Соколович А.Г. и соавт., 2001; Asahara T., 1999). Особые трудности возникают при лечении дистальных и многоэтажных окклюзий. Исследования последнего времени показали, что наряду с известными механизмами значительное место в развитии и возможной терапии ишемических процессов отводится потенциальной возможности перестройки микрососудистого бассейна тканей, составляющих нижнюю конечность. Возникновение ишемических болей, имеющих преходящий или постоянный характер, убедительно связывается напрямую с появлением повышенного тканевого давления в костно-мозговой полости, фасциальных футлярах и туннельных пространствах (Поярков В.Д., 1995; Куртсеитов Н.Э., 1998; Соколович А.Г. и соавт., 2001; Гаврилин Е.В., 2001). Нарастающее внутритканевое давление в конечном счете приводит к повреждению микроциркуляторного, венозного и лимфатического бассейнов.

Появление этих данных предопределило изменение стратегии консервативного лечения у больных ОАСНК. Так, наряду с назначением сосудистых препаратов, воздействующих в основном на микроциркуляторное русло и обменные процессы эндотелиальной клетки, необходимыми стали мероприятия по адаптации поврежденных тканей к «новым условиям» кровотока (Пулин А.Г. и соавт., 2000; Кательницкий И.И. и соавт., 2000).

Большой интерес вызвали работы, посвященные механизмам существования и стимуляции ангиогенеза (Baumgartner I., 1999; Gordon

M.S.,2000; Isner J.M.,1996,2001). Предпосылками для нашего исследования послужили работы, показавшие возможности терапевтического воздействия лекарственного коктейля и медикаментов, включающих факторы роста, у больных облитерирующим энтеритом при их внутрикраножном введении (Соколович Г.Е., 1979; Isner J.M.,1996).

Полезным для нас оказались предположения о целесообразности совмещения декомпрессии костно-мозговой полости и внутриочаговой лекарственной терапии у больных с субкритической и критической ишемией (Поляков В.Д., 1995) в амбулаторных условиях.

Основной целью нашей работы предполагалось разработка и внедрение оригинальной схемы коррекции ангиогенеза у больных с окклюзирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в условиях поликлиники. Для решения поставленных перед нами задач выполнено амбулаторное обследование, лечение и наблюдение в течение двух лет у 210 пациентов с ОАСНК. Средняя продолжительность заболевания до начала лечения у больных, обследованных и леченных амбулаторно составила  $4,88 \pm 0.47$  года. После установления диагноза больному назначалась схема амбулаторного лечения по предлагаемой нами технологии. В камбаловидную мышцу вводился антиоксидантный коктейль, включающий: новокаин 0,5% 10.0; тиамина бромид 3% 1.0; витамин РР 1% 1.0; пиридоксина гидрохлорид 1% 1.0; натрия оксипутират 20% 2.0; цианокобаламин 0,01% 1.0. По нашему мнению данный коктейль увеличивает интервал безболевого пути, уменьшает потребность ткани в кислороде, способствует развитию коллатерального кровотока. Курс лечения состоит из 10 процедур и повторяется 2 раза в год. У больных с критической ишемией наряду с введением антиоксидантного коктейля проводилась закрытая декомпрессивная остеотрепанация костей поврежденной конечности. Показаниями к ее выполнению служили

выравнивание лактатной активности в артериальной и венозной крови бедренных сосудов и повышенные тонометрические показатели внутрикостного давления, с одной стороны, и отсутствие улучшения от проводимой антиоксидантной терапии - с другой.

Для оценки проведенного лечения нами использован непосредственный результат лечения и отдаленные результаты через 0,5 года, свыше года. Основным критерием оценки эффективности лечения являлась степень ишемии конечности, которая в амбулаторных условиях определялась на основании клинических данных и показателей РВГ. Уровень лактата, артерио-венозного градиента по лактату и показатели внутрикостной тонометрии изучались у ограниченного числа больных и служили в качестве объективного критерия для оценки качества лечения. Артериографическое исследование выполнены у 4 больных до и через полгода после курса лечения для оценки динамики магистрального и коллатерального кровотока. Сцинтиграфическое исследование конечностей, проведенные у 4 больных до и после курса лечения показывают динамику мягкотканного и внутрикостного кровотока в ответ на проводимое лечение. Ультразвуковая диагностика позволила нам оценить мягкотканые структуры голеней и динамику их изменений в ответ на лечение.

Оказалось, что под воздействием предлагаемого нами амбулаторного лечения прогрессирование процесса отмечено у 5 (2,4%), стабилизация показателей выявлена в 12 случаях (5,7%), улучшение произошло у 193 больных (91,9%). Если рассматривать исходы лечения в соответствии со степенью ишемии, то картина будет несколько иной. У больных 2 степенью ишемии через месяц после лечения отмечается улучшение во всех случаях. Все 123 больных со 2 степенью ишемии отмечают потепление конечностей, исчезновение парестезий, ходят без остановки до  $600 \pm 35$  метров. Ни один из больных не оставил места работы из-за заболевания.

Несколько по-другому происходит при 3 степени ишемии.

Непосредственный благоприятный эффект в этой группе получен у 70 человек (80% от группы больных с 3-ю степенью ишемии).

Анализ состояния ишемических процессов по данным содержания лактата крови, взятой из бедренной артерии и вены у 32 больных, леченных в амбулаторных условиях, показывает следующее. Венозно-артериальная разница возрастает в зависимости от тяжести ишемии. При ишемии 2 степени отмечается лишь тенденция к повышению концентрации лактата в венозной крови, в то время как у пациентов с 3 степенью ишемии наблюдается выраженная венозная гиперлактатемия, Венозно-артериальная разница по содержанию молочной кислоты в крови больных при 3 степени вдвое выше, чем у пациентов с 2 степенью.

Динамическое наблюдение позволило установить, что при эффективности амбулаторного лечения показатели венозно - артериальной разницы содержания лактата уменьшаются за счет снижения его уровня в регионарной венозной крови на фоне улучшения клинического состояния. Так, у части больных с 3 степенью ишемии к концу 3-й недели после начала лечения отмечено отчетливое уменьшение венозно-артериального градиента в содержании лактата с  $0.61 \pm 0,06$  до  $0,42 \pm 0,05$  ммоль/л ( $P 0,05$ ). Через 2-е недели после этого отмечено отчетливое клиническое улучшение, а еще через 2-3 недели улучшаются реографические показатели.

Рассматривая особенности механизмов прямого воздействия лекарственных средств в зоне ишемизированных тканей, которые оказывают более благоприятное воздействие на метаболические процессы, чем после действия через системное кровообращение в условиях нарушенного магистрального кровотока мы пришли к следующему выводу. Изучение регионарного артерио-венозного градиента по лактату показало, что под воздействием применяемого лечения снижается уровень венозной гиперлактатемии и степень выраженности внутрикостной гипертензии по данным тонометрии. Это свидетельствует об улучшении метаболизма

ишемизированных клеток.

Исследования микроциркуляции проведены нами на основании изучения реовазографических показателей, проведенных и рассчитанных на аппарате Биосет-8000. В качестве тестов наиболее приемлемыми для амбулаторной практики нами признаны реографический индекс, ударный объем и объемная скорость кровотока, обоснование расчетов которых представлены в главе 2. Анализ реографических тестов проведен нами в группах сравнения и представлен диаграммами (рис.5-21). Хорошо известно, что микроциркуляторные нарушения в конечности определяются, в первую очередь, выраженностью ишемических изменений. В связи с этим мы проанализировали изменение реовазографических показателей в зависимости от степени ишемии и характера использованного лечения. Как видно на диаграммах (рис. 5) использование антиоксидантного коктейля (АОК) по стандартной технологии позволяет при 2А степени ишемии улучшить ситуацию сразу после курса лечения, повысив реовазографический индекс (РИ) более, чем в 1,2 раза. Через 0,5 и более года после курса лечения тенденция увеличения реовазографических тестов сохраняется, при этом в сроки более года эти показатели увеличиваются более чем в 1,5 раза, достигая субнормальных величин. Совершенно по-другому проявляется эффект от лечения у больных со 2Б и 3А степенью ишемии. При проведении лечения больных этих групп по стандартной технологии отмечается лишь некоторое увеличение РИ сразу после лечения ( $0,61 \pm 0,08$  против  $0,45 \pm 0,07$  до лечения при 2Б степени и  $0,4 \pm 0,07$  против  $0,47 \pm 0,09$  при 3А степени). Что касается других показателей, то они начинают уменьшаться сразу после лечения, достигая, или даже становятся меньше их уровня, регистрируемого до лечения.

Напротив, введение АОК в очаг ишемии, как при 2А так и при 3А степени ишемии позволяет существенно улучшить реовазографические показатели сразу после курса лечения, а в сроки через полгода и, что особо выражено более года, тенденция достоверного повышения сохраняется. РИ, V, и Q

увеличивается в среднем в 2 раза, достигают субнормальных величин.

Следует сразу оговориться, что у больных с 3Б степенью ишемии мы использовали введение АОК только в очаг ишемии. Оценивая воздействие этой схемы на изменение микроциркуляторного русла, можно увидеть, что сразу после курса лечения имеется тенденция к увеличению ударного объема ( $0,23 \pm 0,07$  см<sup>3</sup> против  $0,01 \pm 0,05$  см<sup>3</sup>). РИ и Q увеличиваются незначительно по сравнению с исходными данными. В этой связи следует отметить, что у 30 больных этой группы во время введения лекарственного коктейля не отмечалось положительной динамики. В связи с этим, после УЗИ-диагностики, тонометрии, исследовании лактата в артериальной и венозной крови, им выполнялась декомпрессивная остеотрепанация в сроки через три недели после начала лечения.

Что касается курса АОК, то он повторялся в этой группе через 3 месяца после первого, уже на фоне выполненной декомпрессии.. Подобная комбинированная схема лечения позволила в сроки через полгода увеличить РИ до  $0,6 \pm 0,06$  против  $0,29 \pm 0,05$  до лечения,  $P \leq 0,01$ . Что особенно важно отметить, в сроки более года наступила относительная нормализация всех показателей реовазографического исследования, вполне согласующаяся с улучшением клинического состояния конечности у пациентов.

Особый интерес представляет анализ изменения показателей микроциркуляции в зависимости от метода лечения при различных степенях ишемии. В связи с этим мы провели сравнительное исследование изучаемых показателей реовазографии при использовании различных методик (см. главу 3, стр. 56-61)

Используя предлагаемые нами способы коррекции у больных со второй степенью ишемии, мы получаем более значительный рост РИ, значения которых через полгода становятся сопоставимыми с показателями контрольной

группы. При 3А и 3Б степенях ишемии применение антигипоксического коктейля (Соколович Г.Е., 1979) не улучшает состояние изучаемых тестов сразу вслед за курсом и спустя полгода после него (рис. 17-19). Достаточно эффективным в группе больных с 3А степенью ишемии оказывается применение АОК в область ишемических расстройств. Достаточно отметить, что в сроки через год РИ превышает исходные величины более чем в 2 раза. При 3Б степени ишемии комбинированное применение АОК и закрытой декомпрессивной остеотрепанации восстанавливает расстройства микроциркуляторного звена в целом. Так в срок через полгода и более года РИ в этой группе достигает  $0,6 \pm 0,07$  (рис. 18).

Использование «антиоксидантного» коктейля в очаг ишемии позволяет у пациентов со 2-й степенью ишемии увеличить безболевой путь с  $200 \pm 20$  м до  $850 \pm 42$  м. При этом РИ с  $0,5 \pm 0,05$  через год после лечения достигает  $0,8 \pm 0,03$ . Обращает на себя внимание тот факт, что это преимущество имеет нарастающее во времени значение, особо проявляется в сроки 0,5 и более года.

Под воздействием консервативного амбулаторного лечения по оригинальной методике давление в костномозговой полости к концу 3 недели лечения достоверно снижается у больных со 2 и 3А степенью ишемии. Это обусловлено, вероятно, воздействием лекарственного коктейля на состояние мышечно-надкостничного кровотока. При 3Б степени ишемии нормализующее достоверное снижение внутрикостного давления обусловлено комбинированным воздействием антиоксидантного коктейля на фоне закрытой декомпрессивной остеотрепанации костей голени и стопы.

. Купирование болей покоя и уменьшение размеров трофических язв, оживление грануляционной ткани является большим достижением.

Для понимания механизмов благоприятного воздействия лекарственной внутриочаговой терапии у 10 больных проведено сцинтиграфическое исследование мягкотканной и костной фазы распределения радиоактивного

технеция с пирфотехом до и после первого курса амбулаторного лечения. Анализ результатов таблицы 8 позволяет отметить, что у больных с ОАСНК на преимущественной стороне повреждения ишемическим процессом в мягкотканную фазу отмечается снижение накопления радиоизотопного препарата по сравнению с контрлатеральной конечностью. При этом обращает внимание снижение уровня накопления в направлении от проксимальных участков конечности к более дистальным. В ответ на внутриочаговое введение антиоксидантных коктейлей происходит достоверное увеличение накопления ТС 99 с пирфотехом на уровне бедра и голени в сосудисто-мягкотканной фазе его исследования. Что касается костной фазы, то на уровне голени происходит заметное снижение задержки препарата. Напротив, на уровне голеностопного сустава уровень поглощения остеотропного вещества увеличивается. Таким образом, благоприятный клинический эффект применяемой нами консервативной терапии в поликлинических условиях связан прежде всего с улучшением кровенаполнения мягких тканей конечности и отсутствием выраженных признаков депонирования в области костномозгового канала

Для определения характера изменений со стороны сосудистого русла у двух больных с тяжелой ишемией результаты лечения удалось документировать ангиографией до и спустя полгода после комплексной терапии, включающей 3 курса антиоксидантной терапии и закрытой декомпрессивной остеотрепанации. В ответ на эту терапию, выполнявшуюся в течении полугодия появляются сосуды, ранее не документируемые ангиографическим исследованием. Большая часть этих сосудов имеет извитую, спиралеобразную форму. С помощью этой вновь образованной сети происходит переток контрастного вещества из бедренной артерии в большеберцовую. Это позволяет подтвердить факт стимуляции и нового образования сосудистой сети, позволяющей не только сохранить конечность, но и улучшить гемодинамику конечности в целом.

Изучение ультразвуковых параметров, проведенное у 160 больных



ОАСНК до и после окончания курса лечения, проводимого нами в амбулаторных условиях по ранее описанной схеме, показало, что существенного воздействия на подкожно-жировую клетчатку не оказывается. В то же время мышечная ткань реагирует на выполнение консервативного курса лечения совершенно по-другому. Так, например, достоверно происходит увеличение числа перимизиальных септ в  $1 \text{ см}^2$  ткани у больных 2А, 3А и 3Б степенью ишемии. При этом следует отметить, что динамика возрастания ультразвуковых показателей в икроножной мышце наиболее выражена. Так например у больных 2А степенью ишемии число перимизиальных септ в  $1 \text{ см}^2$  увеличилось с  $16 \pm 0,4$  усл.ед до  $21 \pm 0,4$  усл.ед. Это обстоятельство расценивается нами как положительный эффект на проведение антиоксидантной терапии, что в определенной степени согласуется с положительной клинической динамикой у больных ОАСНК.

## ВЫВОДЫ

1. Внутрочаговое введение оригинального «антиоксидантного коктейля» является наиболее эффективной методикой из изученных нами для использования в условиях поликлиники.
2. Предлагаемая методика амбулаторного лечения эффективна у 91,9% пациентов.
3. При второй степени ишемии у больных ОАСНК использование предлагаемой терапии два раза в год позволяет в 100% случаев увеличить дистанцию безболевого пути в три раза.
4. У пациентов ОАСНК с третьей степенью ишемии сочетание декомпрессии костно-мозгового пространства и введение «антиоксидантного коктейля» один раз в три месяца в условиях дневного стационара поликлиники позволяет сохранить конечность, увеличить дистанцию безболевого пути до  $150 \pm 13$  метров в 80% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ультразвуковое сканирование с тестированием перемизиальных септ в камбаловидной и икроножной мышцах прямопропорционально зависит от выраженности ишемического процесса и может быть использована для диагностики и оценки эффективности лечения у больных ОАСНК.

2. Всем больным с ишемией второй степени нижних конечностей показано проведение антиоксидантной коррекции ангиогенеза путем введения коктейлей два раза в год.

Больным с ишемией 2Б и 3 степенью нижних конечностей показано сочетанное использование внутримышечного введения антиоксидантной смеси и декомпрессивных мероприятий в амбулаторных условиях

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аблмасов К.Г. Окклюзирующие поражения дистального русла. Проблемы диагностики и лечения / К.Г.Аблмасов, К. М. Морозов// *Анналы хирургии.*-1997.-№4.-С.42-48.
2. Авченко М.Т. Лечение больных облитерирующими заболеваниями с окклюзией дистального артериального русла нижних конечностей/ М.Т. Авченко: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск, 1985.- 25 с.
3. Агаджанов Л.П. Ультразвуковая доплерография в динамике заболеваний сосудов нижних конечностей. /Л.П. Агаджанов // *Вестник АМН СССР.*-1986.-№2.-С.83-89.
4. Алексеев О.В. Эндотелиальное сокращение: оперативная структурализация микрофибриллярного аппарата при образовании меченных сосудов и ее триггерный механизм / О.В. Алексеев, А.М. Чернух// *О проблемах микроциркуляции (функция и структура).*-М., 1977.-С.132-134.
5. Алексеев П.П. Методы диагностики заболеваний сосудов конечностей/ П.П.Алексеев// *Медицина.*- 1975.-217 с.
6. Бабаджанов Б.Р. Комплексная терапия длительно не заживающих трофических язв. / Б.Р. Бабаджанов, И.А. Султанов // *Хирургия.*-1998.- №4.-С.42-45.
7. Апсатаров Э.А. Изменение микроциркуляции и реологических свойств крови при консервативном лечении больных с синдромом Лериша / Э.А.Апсатаров, С.П.Горячев, В.Д.Любинский, // *Хирургия.*-1985.-№6.- С.44-48.
8. Арипов У.А. Восстановительные операции при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей и тяжелой ишемии/ У.А.Арипов, А.А.Азизов, Б.З.Турсунов // *Вестн. хир.*-1979.- №3.- С.40-44.

9. Ашуров Р.Б. Результаты повторных хирургических вмешательств при реокклюзиях бедренных и подколенных артерий/ Р.Б. Ашуров: Автореф. дис.... канд. мед. наук- Москва, 1986.- 28 с.
10. Байтингер В.Ф. Основные закономерности перестройки сосудистого русла при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей (обзор литературы)/ В.Ф. Байтингер // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.-2001.-№1.-С.53-54.
11. Баркаускас Э.М. Значение доплеровской флоуметрии и ангиографии для выбора хирургической тактики при лечении окклюзий артерий голени / Э.М. Баркаускас, И.А. Паулюкас, И.И. Шибуркус // Хирургия.- 1987.- N 6.- С.43-47.
12. Беличенко И. А. Лечение больных с поздним тромбозом после реконструктивных операций на терминальном отделе аорты и ее ветвях./И.А. Беличенко, Г.С. Рыбаков, А.И. Куценко // Вестн. хирургии.- 1989.-№1.-С.35-38.
13. Белов Ю.В. Тактики хирургического лечения больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей./ Ю.В. Белов, А.Н. Касенков, Н.Л. Баяндин // Хирургия.-1999.-№4.-С.4-10.
14. Хирургическое лечение больных с хронической критической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии/ Ю.В. Белов [и др.] // Хирургия. – 1997. - № 2. – С.45-51.
15. Белов Ю.В. Хирургическое лечение при сочетанном атеросклеротическом поражении сосудов сердца, мозга и нижних конечностей / Ю.В. Белов, Т.Л. Султанян, Н.Л. Баяндин, А.Н. Косенков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.– 1996. - № 6. – С.264-265.
16. Боер В.А. Изменение внутрикостной гемодинамики при нарушениях регионарного кровообращения в конечности. /В.А. Боер // Повреждение и регионарные процессы организма: Тез. докл. III Всесоюз. съезда патофизиологов.- М., 1982.- С.54-56.

- 17.Быков М.А. Особенности структуры артерий нижних конечностей у человека./ М.А. Быков// Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.-1985.-т.89.-вып.12.-С.46-49.
- 18.Бытка П.Ф. Стимуляция кровотока в конечностях при облитерирующих поражениях артерий. / П.Ф. Бытка, Е.Т. Чикалэ//Хирургия.-1982.-№7.-С.102-105.
- 19.Виноградов В.В. Окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей./ В.В. Виноградов, Ю.Ф. Пауткин – М.,: Издательство Университета Дружбы народов. – 1985. – 85 с.
- 20.Вишневский А.А. Облитерирующие заболевания артерий конечностей./ А.А. Вишневский, Н.И. Краковский, В.Я. Золотаревский - М.,: Медицина,- 1972.- 248с.
- 21.Воробьев Л.П. О комплексном лечении больных с заболеваниями нижних конечностей в условиях дневного стационара поликлиники. / Л.П. Воробьев // ВМЖ.-1989.-№9.-С.49-51.
- 22.Галимзянов В.Ф. Возможности лазерной и электромагнитной терапии в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей / В.Ф. Галимзянов // Вестн. хир.-1996.-№5.-С.22-23.
- 23.Гамбарин Б.Л. Оценка регионарного кровотока нижних конечностей методом ультразвуковой доплерографии / Б.Л. Гамбарин, Ф.Ш. Бахриддинов, Н.М. Хаза // Клин.медицина.-1986.-Т.63.-С.123-126.
- 24.Геньк С.Н. Гемосорбция в сосудистой хирургии / С.Н. Геньк // Хирургия.-1985.-№12.-С.128-132.
- 25.Гервазиев В.В. Некоторые показатели метаболизма тканей нижних конечностей при хроническом ишемическом синдроме / В.В. Гервазиев, А.В. Перфильев //Тез.докл. Всесоюзной конф."Нарушение метаболизма".-Томск.-1974.-с.82-86.
- 26.Гильдебрант А.Е. Предоперационная коррекция тромбоопасности методом гипербарической оксигенации у больных с синдромом

- Лериша/ А.Е. Гильдебрант: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1991. – 21 с.
27. Говорунов Г.В., Хирургическое лечение рецидива ишемии после реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей/ Г.В. Говорунов Г.В. : Автореф. дис....доктора мед. наук.- М., 1987.-24с.
28. Гуденов М.А. Влияние сочетаний некоторых сосудорасширяющих препаратов с гипербарической оксигенацией на микроциркуляцию у больных сосудистыми заболеваниями / М.А. Гуденов, Л.Ф. Кравченко // Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний.- Казань.- 1982.-С.140-141.
29. Дадвани С. А. Значение дуплексного сканирования для выбора хирургической тактики при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей / С. А. Дадвани, Е.Г. Артюхина, Д.А. Ульянов // Ангиология и сосудистая хирургия.-Т.5.-№1.- 1999.-С.42-50.
30. Дадвани С.А. Роль дуплексного сканирования в определении показаний к шунтирующим операциям у больных с синдромом Лериша/ С.А. Дадвани, Л.В. Успенский, Е.Г. Артюхина // Хирургия.- 1996.-№3-с.34-37.
31. Державин В. М. Эпифизарный остеомиелит у детей / В. М. Державин. - М.: Медгиз, 1965.- 213с.
32. Дерижанов С. М. Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита./ В. М. Державин. - Смоленск, 1940.-123с.
33. Долго-Сабуров Б. А. Анастомозы и пути окольного кровообращения у человека/ Б. А. Долго-Сабуров. - Л.: Медгиз, 1956.-214с.
34. Долго-Сабуров Б. А. Очерки функциональной анатомии кровеносных сосудов./ Б. А. Долго-Сабуров - Л.: Медгиз, 1961.- 342с.
35. Долго-Сабуров Б. А. Коллатерали сосудистые/ Б. А. Долго-Сабуров, И. Д. Лев, С. А. Русанов: БМЭ.- Главн. ред. Б. В. Петровский. Изд. 3-е: В 30-ти т.- М.: Сов. энциклопедия, 1979.- Т. 11.- С. 140 - 143.

36. Древина А.И., Критерии реабилитации больных и инвалидов, оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей /А.И. Древина, С.А. Бейнусов //Вестник хирургии.-1989.-№4.-С.47-51.
37. Дудкин Б.П. Классификация пораженной коллатеральной сети бедренно-подколенного сегмента для выбора хирургической тактики / Б.П. Дудкин, Ю.З. Крейншлин, А.Г. Кротовский, В.В. Воронцов// Хирургия. – 1987. - № 1. – С.67-69.
38. Еланский Н.Н. Хирургические болезни./ Н.Н. Еланский. - М.: Медицина,- 1964.-650 с.
39. Затевахин И.И. Роль реконструкции глубокой артерии бедра в лечении поздних бедренно-подколенных реокклюзий / И.И.Затевахин, Г.В. Говорунов, Д.С. Добронравов// Хирургия.- 1986.- N 12.- С. 48-51.
40. Затевахин И.И. Превентивные повторные реконструктивные операции как один из путей улучшения хирургического лечения больных с поздними аорто-подвздошными и бедренно-подколенными реокклюзиями / И.И. Затевахин, Г.В. Говорунов, В.Е. Комраков // Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов: Тезисы республиканской конференции.- Алма-Ата, 1987.- С. 106-108.
41. Затевахин И.И. Ближайшие и отдаленные результаты микрохирургической трансплантации свободного лоскута большого сальника у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / И.И. Затевахин, Б.У. Сабилов, С.А. Дроздов // V съезд хирургов Средней Азии и Казахстана.- Ташкент, 1991.- ч.2.- С. 262-263.
42. Затевахин И.И. К вопросу о классификации хронической артериальной недостаточности / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, Р.Ю. Юдин// Ангиология и сосудистая хирургия. – Т. 5. - № 1. – 1999. – С.5-12.
43. Захарова Г.Н. Реконструктивные операции при изолированных и сочетанных атеросклеротических окклюзионных поражениях



- магистральных сосудов./ Г.Н. Захарова, Р.З. Лосев, В.А. Гаврилов//\_Хирургия.-1989.-№9.-С.52-55.
- 44.Зусминович Ф. Н. Новый метод активизации коллатерального кровообращения реваскуляризирующей остеотрснацией./ Ф.Н. Зусманович // Вестн. хирургии. – 1992. – С.114-115.
- 45.Зусманович Ф.Н. Остеотрпанация - альтернатива ампутации конечности при ее ишемии / Ф.Н. Зусманович // Хирургия.- 1992.- N 1.- С. 93-94.
- 46.Зусманович Ф.Н. Реваскуляризирующая остеотрпанация в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей/Ф.Н. Зусманович, В.М. Дмитриев// Хроническая критическая ишемия конечности: Материалы научной конференции. – Москва – Тула, 1994. – С.108-109.
- 47.Зыков Д.В. Диагностика и коррекция тромбоопасности у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при амбулаторном и стационарном лечении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Томск, 1992.- 23 с.
- 48.Зырянов Б.Н. Реконструктивная хирургия окклюзионных поражений бедренных и подколенных артерий. / Б.Н. Зырянов. - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1979.-302 с.
- 49.Ивлиев С.В. Применение лазеротерапии у больных с нарушениями микроциркуляции при системных васкулитах. Автореф.дис....канд.мед.наук.-Красноярск, 1998.-23с.
- 50.Ивченко О.А. Клинико-патогенетическое обоснование методов коррекции синдрома Лериша и атеросклеротических окклюзий артерий нижних конечностей/ О.А.Ивченко: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- М.,1990.- 35 с.
- 51.Изарев О.А. Применение гелий-неонового лазера в комплексном лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних

- конечностей/ О.А. Изарев О.А.: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Саратов, 1992. – 20 с.
- 52.Кедров А.А.Реография: сущность, перспективы, направления и ошибки использования./ А.А. Кедров // Клинич. Медицина. - Т.67.-№1.-с.13-18.
- 53.Кириченко А.А. Применение нового периферического вазодилататора простогландина Е при атеросклерозе сосудов нижних конечностей и синдроме Рейно./ А.А. Кириченко, [и др.] // Тер. Архив. - № 8.-1991. – С.40-43.
- 54.Климов В.Н. Тактика при тяжелой ишемии конечностей у больных с облитерирующими заболеваниями артерий/ В.Н. Климов, В.П. Бурлаева //Вест хир.-1984.-Т.133.№9.-С.52-56.
- 55.Князев М.Д. Хирургия аорто-подвздошных окклюзий./ М.Д. Князев , О.С. Белоусов, А.И. Савченко // Минск.-1980.-182с.
- 56.Король Л. Н. Превентивные методы хирургического вмешательства в комплексном лечение острой холодовой травмы конечностей/ Л. Н. Король, Ю.Л. Старков, Г.Е. Соколович // Внедрение новейших технологий в здравоохранение Сибири.-Новокузнецк, 1996.-С.46
- 57.Кошкин В.М. Амбулаторное лечение атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей / В.М. Кошкин // Ангиология и сосудистая хирургия.-1998.-№1.- С.106-109.
- 58.Кошкин В.М. Резекция задних большеберцовых вен с перевязкой артериовенозных анастомозов при критической ишемии нижних конечностей / В.М. Кошкин, Л.М. Розофаров, А.Е. Багданов //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-1993.-№4.-С.18-20.
- 59.Кошкин В.М. Лечение трофических язв нижних конечностей «Тренталом-400» / В.М. Кошкин, Л.И. Богданец, Л.Д. Макарова//Хирургия.-1996.-№1.-С.49-52.
- 60.Кричевский А. Л. Прогноз и предупреждение осложнений ишемической травмы на догоспитальном этапе в условиях

- черезвычайных ситуаций./ А. Л. Кричевский, И.К. Галеев, В.И. Рудаев // Кемерово, 1997.-203с.
- 61.Кротовский Г.С. Клинические аспекты применения вазопростана у больных с атеросклеротическим поражением сосудов конечностей./ Г.С. Кротовский, Т.Ф. Забельская, Д. М. Мамедов // Тер. Архив. - № 8.- 1991. –С.64-66.
- 62.Кузнецова Н.И. Функциональная реовазография нижних конечностей у здоровых лиц различных возрастных групп./ Н.И. Кузнецова, Л.В. Егорова // Хирургия сосудов и анестезиология. - Л.,:1974. –С. 134-141.
- 63.Кузьмин К. П. Роль гипоксии и отека мягких тканей в исходе их повреждений.Состояние сухожильно-мышечного аппарата при травмах и ортопедических заболеваниях. / К. П. Кузьмин.- Куйбашев,1980.- С.60-64.
- 64.Кунгурцев В.В. Лимфостимуляция в комплексном лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей./ В.В. Кунгурцев, А.И. Шиманко, А.Н. Пищита // Конгресс лимфологов России: Сборник материалов /М:2000.-С.144.
- 65.Кунгурцев В.В. Морфология периферической лимфатической системы нижних конечностей у больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей./ В.В. Кунгурцев, А.И. Шиманко, В.К. Шишло // Конгресс лимфологов России: Сборник материалов /М:2000.- С.145.
- 66.Кунгурцев В.В. Хирургическое лечение окклюзирующих поражений артерий голени./ В.В. Кунгурцев, Д.Г.Китатзе, М.Д.Дибиров // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. –1996. – С. 316-317.
- 67.Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло. / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов //- М.: Медицина, 1975.- 215 с.
- 68.Куртсеитов Н.Э. О роли нарушения внутрикостного давления в патогенезе ишемического синдрома и возможность его коррекции у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних

- конечностей/ Н.Э. Куртсеитов: Дис....канд.мед.наук. Томск.-1996.-163 с.
- 69.Куртсеитов Н.Э. О роли нарушения внутрикостного давления в патогенезе ишемического синдрома и возможность его коррекции у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей/ Н.Э. Куртсеитов: Автореф.дис....канд.мед.наук. Томск.-1996.-28с.
- 70.Ларионов А.А. Пути совершенствования чрезкостного остеосинтеза для компенсации хронической ишемии. / А.А. Ларионов, С.Е. Алеева, С.П. Изотова, Н. К. Махнина//Новые технологии в медицине.- 2000. –С. 171.
- 71.Ларионов А.А. Экспериментально-клиническое обоснование применения повторных остеотрепанаций для стимуляции периферического кровоснабжения./ А.А. Ларионов, М.Ю. Речкин,Г.П. Иванов// Новые технологии в медицине.- 2000. –С. 172.
- 72.Лебедев Л.В. Опыт применения вазопростана у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Л.В. Лебедев [ и др.] // Вестник хирургии.- 1993.- N 5-6.- С. 151-153.
- 73.Лебедев Л.В. Хирургия атеросклероза и его осложнений./ Л.В. Лебедев.- Л., 1982.-23с.
- 74.Лепнер У.Р. Повторные реконструктивные операции у больных с окклюзионными заболеваниями брюшной аорты и артерий нижней конечности / У.Р. Лепнер У.Р.: Дис....док.мед.наук.-Тарту,1986.-189с.
- 75.Лопухин Ю.М. Новые подходы к профилактике и лечению атеросклероза / Ю.М. Лопухин //Кардиология.-1986.-Т.26.-№10.-С.2-7.
- 76.Лосев Р.З. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза / Р.З. Лосев [ и др.] // Вестник хирургии. – 1999. – Т. 158. - №4. – С.42-45.
- 77.Лукич В.Л. Изменение газообмена и кислородного баланса тканей при гипербарической оксигенации у больных хроническими

- тромбооблитерирующими заболеваниями конечностей / В.Л. Лукич, М.В. Филимонова, В.С. Базарова // Вест.хир.-1978.-№8.-С.65-70.
- 78.Луцевич Э.В. Реовазография в оценке методов консервативного лечения облитерирующего атеросклероза. /Э.В.Луцевич, Д.Д. Беремаденко, В.В.Иванов // Хирургия. – 1991. – N 4. – С.105-108.
- 79.Лыткин М. И. Внутриартериальные инфузии в лечение тяжелых форм облитерирующих поражений сосудов нижних конечностей / М. И. Лыткин, Г.Д. Назаров, В.С. Баринов // Вест.хир.-1981.-Т.186,№1.-С.78-82.
- 80.Лыткин М.И. Морфологические критерии уровня ампутации конечности при облитерирующем поражении сосудов / М.И. Лыткин, В.С. Баринов, И.А. Чалисов // Вест.хир.-1983.-Т.130,№3.-С.81-84.
- 81.Малиновский М.Н. Место ангиографии, осцилографии и реовазографии в обследовании больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / М.Н. Малиновский, А.А. Замалетдинов, В.Е. Мамаев // Казан.мед.журнал.-1982.-Т.63,№3.-С.17-19.
- 82.Матвейков Г.П.. Клиническая реография./ Г.П. Матвейков, С.С. Пшоник.- Минск: Бе-лорусь. - 1976.- 176с.
- 83.Мужиков В.Г. Клинико-функциональные критерии нарушения периферического кровоснабжения и их значение для рационального трудоустройства больных и инвалидов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей/В.Г. Мужиков: Автореф.дис....канд.мед.наук. Л.-1985.-165с.
- 84.Мунькин Л.Е. Гипербарическая оксигенация и перидуральная симптоматическая блокада в комплексном лечении больных облитерирующим эндартериитом и атеросклерозом сосудов нижних конечностей/ Л.Е. Мунькин, Р.Н. Чукин, А.А. Шерова //Здравоохранение Киргизии.-1982.-№4.-С.54-57.

85. Пути оптимизации результатов реконструктивных операций на терминальном отделе аорты и артериях нижних конечностей / В.В. Неугодов: Дисс. ... докт. мед. наук. – Новосибирск, 1991. – 328 с.
86. Новиков А.М. Реография легких в комплексе клинико-физиологических исследований больных с врожденными дефектами сердечной перегородки./ А.М. Новиков// Кардиология.-1970.-№10.-С. 98-105.
87. Образцов А.В. Патогенетические аспекты операции реваскуляризирующей остеотрепанации./ А.В. Образцов [ и др.]// Ангиология и сосудистая хирургия. - №1.- 2000. – С.18-21.
88. Озолиньш П.П. Роль остецепции в регуляции регионарного кровообращения в эксперименте и клинике./ П.П. Озолиньш., Г.А. Янковский // Вестник АМН СССР.-1996.-№4.-С.49-54.
89. Оппель В.А. Коллатеральное кровообращение./ В.А. Оппель.-СПб., 1991.-123с.
90. Петровский Б.В. Хирургия ветвей дуги аорты / Б.В. Петровский, И.А. Беличенко, В.С. Крылов.- М.: Медицина, 1970.-352с.
91. Петровский Б.В. Кровеносные сосуды / Б.В. Петровский, М.Д. Князев, В.С. Савельев // БМЭ, изд 3-е.-М.: Советская энциклопедия, 1980.-С.30-48.
92. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина./ А.В. Покровский. – 1979. – 367 с.
93. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей./ А.В. Покровский. - М., 1979.-234 с.
94. Покровский А.В. Ультразвуковые доплерографические методы исследования в прогнозировании результатов реконструкций сочетанных и бедренно-подколенных артериальных сегментов / А.В. Покровский, А.П. Агаджанова, П.О. Казанчян // Актуальные вопросы диагностики и лечения больных окклюзиями артерий нижних конечностей :Тез. Всесоюзн. конф. - Москва-Рязань, 1987.- С. 91-93.

95. Покровский А.В. Хирургическое лечение ложных аневризм дистальных анастомозов после аортобедренных реконструкций / А.В. Покровский, В.Н. Дан, В.Я. Кияшко, Г.Л. Каразеев // Вестник хирургии.- 1994.- №5- С. 104-109.
96. Покровский А.В., Ультразвуковая доплерография при окклюзирующих поражениях ветвей дуги аорты/ А.В. Покровский, Ю.М. Никитин // Хирургия. - 1981. - N 2. – С. 48-52.
97. Покровский А.В. Хирургическое лечение осложнений в области дистальных анастомозов после аортобедренных реконструкций / А.В. Покровский, Б.М. Ашуров // Хирургия.- 1983.- N 4.- С. 64-74.
98. Покровский А.В. Ультразвуковое исследование при окклюзирующих поражениях брюшной аорты / А.В. Покровский, П.О. Казанчян, В.И. Юдин.// Хирургия.- 1987.- N 7.- С. 9-14.
99. Покровский А.В. Изменения центральной гемодинамики во время реконструктивных вмешательств на брюшной аорте / А.В. Покровский, М.Я. Авруцкий, П.О.Казанчян// Хирургия.- 1988.- N 12. – С.3-7.
100. Покровский А.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и артериях (прошлое, настоящее, перспективы) /А.В.Покровский, В.А. Кияшко // Тез.докл.Всеосюз.конф. с международным участием: «Повторные реконструктивные сосудистые операции, актуальные вопросы флебологии». – Ярославль, 1990. – Ч.1. – С.146-153.
101. Покровский А.В. Артериализация венозного кровотока стопы у больных с критической ишемией конечностей / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин // Хроническая критическая ишемия конечности: Материалы науч. конф. – Москва – Тула, 1994. – С.197-198.
102. Покровский А.В. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. хирургов, посвященной 50-летию научного хирургического общества на Кавказских Минеральных Водах. – Кисловодск, 1996. – С.92.

103. Покровский А.В. Клиническая ангиология на пороге XXI века / А.В. Покровский, В.А. Кияшко // Российский медицинский журнал. – 1999. - № 3. – С.3-7.
104. Поярков В.Д. Роль нарушений внутрикостной гемодинамики в патогенезе ишемического синдрома и их коррекция при окклюзирующем атеросклерозе инфраингвинальных артерий/ В.Д. Поярков: Автореф. дис.... д-ра мед. наук.- Томск, 1995.- 33 с.
105. Ревской А.К. Материалы экспериментального исследования о продлении жизнеспособности конечности после перевязки магистральных артерий/А.К. Ревской: Автореф.дис....докт.мед.наук.- Томск.-1970.-26с.
106. Ревской А.К. Сохранение жизнеспособности конечности при остром нарушении кровоснабжения./ А.К. Ревской. - Томск: Издательство Томск. ун-та, 1977.- 246 с.
107. Ревской А.К. Клиническая оценка микроциркуляции./ А.К. Ревской, Г.Г. Савицкий // Томск, -1983.-240 с.
108. Савельев В.С. Тромбоэмболия легочных артерий./ В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко. - М.: Медицина, 1979. - 264 с.
109. Савельев В.С. Рентгено-эндоваскулярная хирургия - новое направление в профилактике и лечении хирургических заболеваний / В.С. Савельев, В.И. Прокубовский, С.М Колодий // Хирургия. - 1984. - № 8. – С.113-117.
110. Савельев В.С. Особенности метаболизма у больных облитерирующим атеросклерозом и и артериитом / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, Т.Т.Чеснокова // Кардиология.- 1988. - № 9. - С. 36-38.
111. Савельев В.С. Критическая ишемия нижних конечностей./ В.С. Савельев, В.М. Кошкин.– М.;; Медицина, 1997. –160 с.
112. Серкина А. В. Раннее выявление, дифференциальная диагностика и комплексное лечение больных облитерирующим эндартериитом в



- условиях диспансеризации/А.В. Серкина: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.-1969.-23с.
113. Соколович А.Г. Новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / А.Г. Соколович: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск.-2000.-46с.
114. Савельев В.С. Амбулаторное лечение больных с хроническими ишемическими расстройствами в конечностях / В.С. Савельев, В.М. Кошкин // Материалы к распротр. передового опыта мед. обеспеч. войск. Новосибирск: Изд-во ВМО и ОБП КОВО, 1979.- С.122-123.
115. Соколович Г. Е., Гаврилин Е.В. Значение нарушений микроциркуляции реологических свойств крови в раннем реактивном периоде отморожений / Г. Е. Соколович, Е.В. Гаврилин // Холодовая травма: Тез. докл 1-й науч. конф. 4-5 апреля 1985г.-Ленинград, 1985.- С.69-70.
116. Соловьев О.В. Антиишемическая эффективность, безопасность периферического вазодилататора корватона (форте и ретард), дезагреганта трентала 400 у больных инфарктом миокарда, отягощенным стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей/ О.В. Соловьев: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Томск, 1999.-25с.
117. Сорокин В.А. Лечение критической ишемии нижних конечностей методом костной реваскуляризации/ В.А. Сорокин В.А.: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1999. – 24 с.
118. Тепляков А.Т. Влияние трентала 400 на состояние тканевого транскапиллярного обмена кислорода при сочетанном атеросклерозе коронарных артерий и артерий нижних конечностей./ А.Т. Тепляков, А. А. Гарганеева, О.В.Соловьев, Т.Г. Браславская//Ангиология и сосудистая хирургия.- 1996.- N3.-С.22.

119. Тепляков А.Т. Трентал и корватон в лечении больных с распространенным атеросклерозом./ А.Т. Тепляков, А. А. Гарганеева, Т.Г. Браславская, О.В. Соловьев // Актуальные вопросы профилактики, диагностики, клиники и лечения ишемической болезни сердца. - 1998.- С.50.
120. Чернух А.М. Микроциркуляция./ Александров П.Н., Алексеев О.В.- М.:Медицина, 1984.-429с.
121. Шабанов А.Н. Патогенез и лечение облитерирующего эндартериита./ А.Н. Шабанов, В.П. Котельников. - М.: Медицина,1983.- 176 с.
122. Шалимов А.А. Современные принципы диагностики и лечения окклюзионных заболеваний периферических артерий / А.А. Шалимов// Патология сосудистой системы.- Киев, 1975.- С. 213-215.
123. Шатохин В. Д. Новые возможности компенсации кровообращения и микроциркуляции при хронической ишемии конечности./ В. Д. Шатохин, А.Ю. Марьев, С.Н. Измалков// Новые технологии в медицине.- 2000. –С. 113.
124. Швальб П.Г. Ультразвуковая доплерография в диагностике заболеваний сосудов нижних конечностей/ П.Г. Швальб, А.А. Сигаев, С.А. Пигин //Вестн.хир.-1985.-№7.-С.54-58.
125. Шипулин В.М. Комплексное хирургическое лечение больных окклюдирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий/ В.М. Шипулин В.М.: Автореф. Дис ... д-ра мед. наук.- М.,1991.- 32 с.
126. Amant C. Angiogenesis and gene therapy in man: dream or reality? / C. Amant, L. Berthou, K. Walsh // Drugs. - 1999. - 59 Spec No. – P. 33-36.
127. Aoki M. Gene therapy for arteriosclerotic diseases. / M. Aoki, R. Morishita, T. Ogihara // Nippon Rinsho. - 2001. - Jan; 59 (1). - P. 43-52.
128. Asahara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis./ T. Asahara, T. Murohara, A. Sullivan // Science.- 1997.- Feb 14; 275 (5302).- P.964-967.

129. Asahara T. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells / T. Asahara, T. Takahashi, H. Masuda // *EMBO J.*- 1999.- Jul 15; 18 (14).- P. 3964-3972.
130. Asahara T. Arterial gene therapy: a molecular biological perspective for the treatment of arterial ischemia. / T. Asahara, S. Takeshita, Y. Tsurumi // *Z Kardiol.* - 1997. - 86 Suppl . - P.65-69.
131. Ballara S.C. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders./ S.C. Ballara, J.M. Miotla, E.M. Paleolog // *Int J Exp Pathol.*- 1999.- Oct; 80 (5).- P. 235-250.
132. Baumgartner I. Stimulation of peripheral angiogenesis by vascular endothelial growth factor (VEGF) / I. Baumgartner, J.M. Isner // *Vasa.*- 1998.- Nov; 27 (4).- P. 201-206.
133. Baumgartner I. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia./ I. Baumgartner, A. Pieczek, O. Manor // *Circulation.*- 1999.- Jun 8; 99(22).-P. 2967-2968.
134. Bauters C. From the angiogenic response to ischemia to the validation of the concept of "therapeutic angiogenesis" / C. Bauters, E. Van Belle, M.E. Bertrand // *Arch Mal Coeur Vaiss.*- 1998.- Sep; 91 (9).- P. 1159-1170.
135. Bernstein E.F. Non-invasive diagnostic techniques in vascular disease. / E.F. Bernstein // *Saint Jomis.* – 1978. - P. 243-245.
136. Blot E. Modulation of angiogenesis. A new therapeutic tool for vascular diseases. / E. Blot, O. Delastre, H. Levesque. // *J Mal Vasc.* – 1999. - Jun; 24 (3).- P. 189-193.
137. Breier R. Functions of the VEGF/VEGF receptor system in the vascular system. / R. Breier // *Semin Thromb Hemost.*- 2000.- 26 (5).- P. 553-559.
138. Canger K.H. Risk and benefits of peripheral arterial reconstruction in octogenarians. / K.H. Canger, Reutelerch, A. Senn // *Vasc.Surg.* -1987. - vol.21.-№1.-P.28-31.

139. Capogrossi M. Protocols on clinical research and therapeutical applications of angiogenic therapy. / M. Capogrossi // *Minerva Cardioangiol.*- 1999.- Nov; 47 (11).- P.380-381.
140. Carmeliet P. Fibroblast growth factor-1 stimulates branching and survival of myocardial arteries: a goal for therapeutic angiogenesis./ P. Carmeliet // *Circ Res.*- 2000.- Aug 4; 87 (3).- P. 176-178.
141. Ciuffetti G. Role of leucocytes in critical limb ischemia / G. Ciuffetti, L. Pascualni // *Int.Angiology.*-1995.-Vol.1.-№14.- P.179.
142. Collow A.D. Problems in the construction of a small diameter graft/ A.D. Collow // 1-st Mediterranean Congress of angiology, Corfu, Greece, May 29 – June 3,1988. –P.208.
143. Couffinhal T. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. / T.Couffinhal, M. Kearney, B. Witzembichler // *Am J Pathol.* – 1997. - May; 150 (5). – P. 1673-1685.
144. Detmar M. The role of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis./ M. Detmar // *J Dermatol Sci* 2000 Dec; 24 Suppl 1:S78-84.
145. Dock W.Neuromuscular diseases: evaluation with high-frequency sonography/ W.Dock, W.Happac, K.Toifl // *Radiology.*-1990.-V. 177.- P.825-828.
146. Dormandy J.A. Fate of the patients with chronic leg ischemia / J.A. Dormandy, M. Mahir, G. Ascady // *J.Cardiovasc.Surg.*-1989. - Vol.30.- P.50-57.
147. Elbaz M. VEGF in therapeutic coronary and peripheral artery angiogenesis./ M. Elbaz, B. Malavaud // *Pathol Biol Paris.* – 1999. - Apr; 47 (4). - P380-401.
148. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. / N. Ferrara // *J Mol Med.* – 1999. - Jul; 77 (7). –P. 527-543.
149. Folkman J. Angiogenesis research: from laboratory to clinic. / J. Folkman // *Forum Genova.* – 1999. - Jul-Dec; 9 (3 Suppl 3). – P. 59-62.

150. Gordon M.S. Vascular endothelial growth factor as a target for antiangiogenic therapy./ M.S. Gordon // J Clin Oncol. – 2000. - Nov 1; 18 (21 Suppl). – P. 455-465.
151. Isner J.M. Angiogenesis for revascularization of ischaemic tissues./ J.M. Isner // Eur Heart J. – 1997. - Jan; 18 (1). – P.1-2.
152. Isner J.M. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. / J.M. Isner., I. Baumgartner, G. Rauh // J Vasc Surg. – 1998. - Dec; 28 (6). – P. 964-973.
153. Isner J.M. Manipulating angiogenesis against vascular disease. / J.M. Isner // Hosp Pract Off Ed. – 1999. - Jun 15; 34 (6). - P.69-74, 76, 79-80
154. Isner J.M. Vascular endothelial growth factor: gene therapy and therapeutic angiogenesis. / J.M. Isner // Am J Cardiol. – 1998. - Nov 19; 82 (10A). –P. 635-645.
155. Klohs W.D. Antiangiogenic agents. / W.D. Klohs, J.M. Hamby // Curr Opin Biotechnol. – 1999. - Dec; 10 (6). –P. 544-549.
156. Luo Z. Reduction of vein graft intimal hyperplasia and preservation of endothelium-dependent relaxation by topical vascular endothelial growth factor./ Z. Luo, T. Asahara, Y. Tsurumi // J Vasc. Surg .- 1998.- Jan; 27 (1) P. 167-173.
157. Marti H.H. Angiogenesis in ischemic disease. / Marti H.H., W. Risau // Thromb Haemost.- 1999. - Sep; 82 Suppl. – P. 144-152.
158. Masaki H. Gene-therapy for peripheral vascular diseases. / H. Masaki E, H. Tateishi, T. Matsubara, T. Iwasaka //Nippon Rinsho. - 2001 Jan; 59 (1). - P.141-146.
159. Mishra N.K. Therapeutic angiogenesis./ N.K. Mishra, R.S. Sinha, S. Malhotra, B. Gupta, B.K. Tripathi // J Assoc Physicians India.- 2000.- Sep.- 48 (9).- P. 913-915.

160. Murohara T. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia / T. Murohara, T. Asahara, M. Silver // *J Clin Invest.*- 1998.- Jun 1.- 101 (11).- P.2567-2578.
161. Murohara T. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin./ T. Murohara, J.R. Horowitz, M. Silver // *Circulation.*- 1998.- Jan 6.-13; 97 (1).- P99-107.
162. Murohara T. Role of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cell migration. / T. Murohara, B. Witzendichler, I. Spyridopoulos // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*- 1999.- May.- 19 (5).-P.1156-1161.
163. Riessen R. Immunolocalization of thrombospondin-1 in human atherosclerotic and restenotic arteries. / R. Riessen, M. Kearney, J. Lawler // *Am Heart J.*- 1998.- Feb.- 135 (2 Pt 1).-P.357-364.
164. Rivard A., Silver M., Chen D., et al. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF.// *Am J Pathol* 1999 Feb; 154 (2). - P. 355-363.
165. Sato Y. Molecular mechanism of angiogenesis transcription factors and their therapeutic relevance.// *Pharmacol Ther* 2000 Jul; 87 (1): p51-60
166. Shyu KG. Direct intramuscular injection of plasmid DNA encoding angiopoietin-1 but not angiopoietin-2 augments revascularization in the rabbit ischemic hindlimb./ K.G. Shyu, O. Manor, M. Magner // *Circulation.*- 1998.- Nov 10.- 98 (19).-P.2081-2087.
167. Strandness D.E. Ultrasound in the study of atherosclerosis/ D.E. Strandness // *Ultrasound in Med. Biol.*- 1986.- V. 12.- P. 453-464.
168. Strecker W. Wertigkeit der pra-und postoperative angiologischen Ultraschalldiagnostik (B=Scan) / W. Strecker // *Chir.Prax.*-1990.-Bd.41.Nº3.- P. 391-404.
169. Takahashi T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization./ T.

- Takahashi, C. Kalka, H. Masuda // *Nat Med.*- 1999.- Apr.- 5 (4).- P. 434-438.
170. Thompson W.D. The clinical manipulation of angiogenesis: pathology, side-effects, surprises, and opportunities with novel human therapies./ W.D. Thompson, W.W. Li, M. Maragoudakis // *J Pathol.*- 1999.- Apr; 187 (5).-P. 503-510.
171. Tsurumi Y. Treatment of acute limb ischemia by intramuscular injection of vascular endothelial growth factor gene./ Y. Tsurumi, M. Kearney, D. Chen // *Circulation.*- 1997.- Nov 4; 96 (9 Suppl).- P. 382-388.
172. Turunen M.P. Gene therapy for angiogenesis, restenosis and related diseases. / M.P. Turunen, M.O. Hiltunen, S. Yla-Herttuala // *Exp Gerontol.* – 1999., - Jul; 34 (4). – P. 567-574.
173. Vale P.R. Images in Cardiovascular Medicine: Percutaneous myocardial gene transfer of phVEGF-2./ P.R. Vale, D.W. Losordo, C.E. Milliken, D.D. Esakof, J.M. Isner // *Circulation.*- 1999.- Dec 14; 100 (24).- P.2462-2463.
174. Van Belle E. From the angiogenic response to ischemia to the validation of the concept of "therapeutic angiogenesis"/ E.Van Belle, C. Bauters, M.E. Bertrand // *Arch Mal Coeur Vaiss.*- 1998.- Sep; 91 (9):- P.1159-1170.
175. Van Belle E. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. / E. Van Belle, A.Rivard, D. Chen / *Circulation.*- 1997.- Oct 21; 96 (8).- P. 2667-2667.
176. Wang. Rat sponge implant model: A new system for evaluating angiogenic gene transfer./ Wang, Gordon, Olszewski, Song, Kovesdi, Keiser.// *Int J Mol Med.*- 2000.- Dec; 6 (6).- P.645-653.
177. Witzendichler B. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C/VEGF-2) promotes angiogenesis in the setting of tissue ischemia./ B. Witzendichler, T. Asahara, T. Murohara // *Am J Pathol.*-1998.- Aug; 153 (2).- P.381-394.

178. Wynendaele W. Angiogenesis: possibilities for therapeutic interventions./ W. Wynendaele, A.T. van Oosterom, A. Pawinski // Pharm World Sci.- 1998.- Dec; 20 (6).-P.225-235.
179. Ziche M; Sorrison C; Parenti A., et all. Biological parameters for the choice of antiangiogenic therapy and efficacy monitoring./ M. Ziche, C. Sorrison, A. Parenti // - Int J Biol Markers.- 1999.- Oct-Dec; 14 (4).- P.214-217.