

Оценка отдалённых результатов лечения при различных подходах к ведению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете

Р.Е. Калинин¹, И.А. Сучков¹, А.А. Крылов^{1,2*}, Н.Д. Мжаванадзе¹,
А.С. Пшенников^{1,2}, С.А. Виноградов², Н.А. Соляник¹, В.В. Карпов²

¹Рязанский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия;

²Областная клиническая больница, г. Рязань, Россия

Реферат

Актуальность. Всем пациентам с критической ишемией показан поиск путей для проведения реваскуляризации нижних конечностей, однако присоединение диабетической ангиопатии существенно ухудшает прогноз оперативного подхода, а консервативная терапия, как правило, оказывается неэффективной уже в ближайшем периоде, при этом терапевтическая стимуляция ангиогенеза у данной группы пациентов становится дополнительной точкой приложения для возможного улучшения результатов лечения.

Цель. Анализ лечения пациентов с критической ишемией и фоновым диабетом через 5 лет от начала наблюдения, а также оценка пользы дополнительного ангиогенеза в составе лечения.

Материал и методы исследования. В исследование включены данные 140 пациентов, разделённых на четыре группы, получавших хирургическое [группы IA (n=45) и IB (n=30)] или терапевтическое [группы IIIA (n=40) и IIIB (n=25)] лечение. Также в двух группах проводили дополнительную ангиогенную терапию (группы IB и IIIB). Выполняли оценку результатов лечения в течение 5 лет. Оценивали критерии эффективности в виде сохранности конечности и выживаемости пациентов. Обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики. Качественные данные при внутригрупповом сравнении терапевтического и хирургического подходов анализировали путём построения таблиц сопряжённости 2×2 и использованием методики χ^2 .

Результаты. Наилучшие показатели сохранности конечности и наименьшая летальность пациентов были получены в группе после проведённой реваскуляризации с дополнительной ангиогенной терапией, при этом геннотерапевтическая индукция достоверно улучшала течение заболевания по параметру сохранности конечности на сроках от 6 мес до 2 лет (30% ампутаций к 2 годам наблюдения, $p=0,045$). Ангиогенная индукция ангиогенеза также позволила улучшить результаты лечения в группах консервативной терапии, однако для обеих групп хирургического подхода были получены достоверно лучшие показатели сохранности конечности.

Вывод. Оптимальной тактикой ведения пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете служит прямое реваскуляризирующее вмешательство на артериях нижних конечностей с дополнительной ангиогенной терапией в послеоперационном периоде; дополнительная геннотерапевтическая индукция ангиогенеза позволяет снизить количество ампутаций как в составе комбинированного хирургического лечения, так и в составе комплексного терапевтического подхода, но не может быть альтернативой оперативному вмешательству.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, сахарный диабет, ангиогенная индукция, генная терапия.

*Для переписки: andrewkrylov1992@gmail.com
Поступила 20.09.2021; принята в печать 24.11.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: andrewkrylov1992@gmail.com
Submitted 20.09.2021; accepted 24.11.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Крылов А.А., Мжаванадзе Н.Д., Пшенников А.С., Виноградов С.А., Соляник Н.А., Карпов В.В. Оценка отдалённых результатов лечения при различных подходах к ведению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1): 23–34. DOI: 10.17816/KMJ2022-23.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-23

Evaluation of long-term treatment results of patients with critical limb ischemia and diabetes mellitus with different management approaches

R.E. Kalinin¹, I.A. Suchkov¹, A.A. Krylov^{2*}, N.D. Mjavanadze¹, A.S. Pshennikov^{1,2}, S.A. Vinogradov², N.A. Solianik¹, V.V. Karpov²

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Ryazan State Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Abstract

Background. In all cases of critical lower limb ischemia revascularization should be performed. However, the overlay of diabetic angiopathy significantly worsens the prognosis of the surgery, and the conservative therapy also frequently turns out to be ineffective even in the nearest future. Therapeutic stimulation of angiogenesis in this group of patients is an additional application point for the possible improvement of treatment results.

Aim. Evaluating treatment results of patients with critical ischemia and underlying diabetes after 5 years from the beginning of supervising, as well as assessing the benefits of additional angiogenesis as a part of treatment.

Material and methods. The study included data from 140 patients with critical ischemia and diabetes mellitus, divided into 4 groups, who received surgical [groups IA (n=45) and IB (n=30)] or therapeutic [groups IIA (n=40) and IIB (n=25)] treatment. Additional angiogenic therapy was also carried out in two groups (groups IB and IIB). Treatment outcomes were assessed over a 5-year period. Efficacy criteria were evaluated in the form of limb preservation and patient survival. The results were studied using descriptive statistics methods. Qualitative data were analyzed by constructing 2×2 contingency tables and using the xi-square method.

Results. The best indices of limb preservation and the lowest mortality of patients were obtained in the group after revascularization with additional angiogenic therapy. Gene therapy induction significantly improved the course of disease in limb preservation for periods from 6 months to 2 years (30% amputations by 2 years of follow-up, p=0.045). Angiogenic induction of angiogenesis also made it possible to improve the treatment results in the groups of conservative therapy but reliably better indicators of limb preservation were obtained in two groups with surgical interventions.

Conclusion. The optimal management tactic for patients with critical lower limb ischemia and underlying diabetes mellitus is direct revascularizing intervention on the lower limb arteries with additional angiogenic therapy in the postoperative period. Additional gene therapy induction of angiogenesis makes it possible to reduce the number of amputations both as part of combined surgical or therapeutic treatment, but it cannot be an alternative to surgery.

Keywords: atherosclerosis, critical ischemia of the lower limbs, diabetes mellitus, angiogenic induction, gene therapy.

For citation: Kalinin RE, Suchkov IA, Krylov AA, Mjavanadze ND, Pshennikov AS, Vinogradov SA, Solianik NA, Karpov VV. Evaluation of long-term treatment results of patients with critical limb ischemia and diabetes mellitus with different management approaches. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(1):23–34. DOI: 10.17816/KMJ2022-23.

Актуальность

Причиной критической ишемии нижних конечностей (КИНК) в подавляющем большинстве случаев (80–90%) бывает атеросклероз [1]. Наличие сахарного диабета повышает частоту поражения атеросклерозом артерий нижних конечностей в 53 раза по сравнению с пациентами без диабета [2]. Атеросклероз и сахарный диабет — два самостоятельных заболевания, которые потенцируют своё негативное действие в отношении периферических артерий за счёт нескольких основных механизмов. Системная гипергликемия вызывает в организме явления эндотелиальной дисфункции за счёт угнетения

синтеза оксида азота NO [3]. Происходит сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, за счёт активации протеинкиназы С возникают проявления системной воспалительной реакции, а также явления оксидативного стресса за счёт повышения количества свободных радикалов [4, 5].

При длительном течении сахарного диабета, неадекватной коррекции гликемии отдельно заслуживает внимания появление «диабетического парадокса», который заключается в проявлении диабетической ретинопатии за счёт гиперангиогенеза высокопроницаемых сосудов в сетчатке глаза, с одной стороны, и недоста-

точного ангиогенеза в мышцах нижних конечностей и сердце — с другой стороны. Таким образом, развиваются тяжёлая ишемия и трофические язвы, что в конечном итоге приводит к ампутациям нижних конечностей [6, 7].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что всех пациентов с критической ишемией следует рассматривать как кандидатов на выполнение прямой реваскуляризирующей операции (открытой, эндоваскулярной, гибридной) в ближайшем периоде по причине высокого риска потери конечности. Именно поэтому, согласно Национальным рекомендациям, ангиогенная терапия у данных пациентов не показана по причине дефицита времени и появления первых признаков реваскуляризации через 3–4 нед [8].

К сожалению, у данной группы пациентов реваскуляризацию конечности выполняют приблизительно в 50% случаев, в то время как 25% пациентов проходят консервативную терапию, а остальные 25% обречены на выполнение первичной ампутации по причине частого сопутствующего поражения берцовых артерий из-за диабетической макро- и микроангиопатии [9]. Количество ампутаций, которые выполняют в течение 3 лет после установления клинического диагноза КИНК при фоновом диабете, доходит до 62,5% среди консервативных больных и 42% в группе пациентов, которым проводили реваскуляризирующие операции [10], а 5-летняя летальность пациентов с КИНК на фоне диабета достигает 13–43%, 10-летняя — 30–70% [11].

Даже при наличии технической возможности проведения реконструктивного вмешательства их результаты не являются удовлетворительными. Так, операции прямой реваскуляризации выполнимы у 41,8% пациентов, при этом в 41% случаев в течение 1 года возникает тромбоз зоны реконструкции [12]. Периоперационная летальность у пациентов с критической ишемией достигает 14%. Учитывая вышеизложенные данные, частота ампутаций 20,4% в течение 6 мес видится закономерной [12, 13].

При использовании эндоваскулярных методов через 1 год после операции 71% пациентов не были подвергнуты ампутации, сохранность конечности через 3 года составила 52–57% [13]. При этом, несмотря на тот факт, что технически успешный результат достигается в 85–100% случаев, а клинический эффект варьирует в пределах 65–91%, 3-летняя первичная проходимость в инфраингвинальном сегменте составила 52% [14].

Результаты лечения пациентов с КИНК и сахарным диабетом неудовлетворительны по причине нескольких основных механизмов:

- неудовлетворительные пути оттока и, как следствие, малая доля первично выполнимых реконструкций;
- частые послеоперационные осложнения;
- прогрессирование заболевания;
- тромбоз зоны реконструкции;
- гнойно-септические осложнения, эндотелиальная дисфункция.

Дополнительным методом, который способен улучшить результаты лечения пациентов данной группы, служит стимуляция эндогенных процессов ангиогенеза [15, 16]. Одна из методик, позволяющих улучшить результаты лечения, — индукция ангиогенеза. По данным литературы, использование экзогенной стимуляции ангиогенеза (плазмида pVEGF-165) продемонстрировало отсутствие побочных и нежелательных явлений и хорошие результаты лечения у пациентов с перемежающейся хромотой [17]. Введение сосудистого эндотелиального фактора роста показало купирование явлений ишемии через 6 мес наблюдения с сохранением эффекта от проведённой терапии до 2 лет [18]. При этом ранее не проводили оценку отдалённых 5-летних результатов лечения пациентов с КИНК при фоновом сахарном диабете с использованием ангиогенных технологий.

Цель

Цель работы заключалась в проведении анализа лечения пациентов с КИНК и фоновым сахарным диабетом на протяжении 5 лет, сравнения консервативного и хирургического подходов, а также оценки пользы дополнительного ангиогенеза в составе комбинированного с хирургическим вмешательством и комплексного (в составе конвенциональной терапии) лечения.

Материал и методы исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проведено в 2015–2021 гг. на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (отделения сосудистой хирургии в г. Рязани в ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Больница скорой медицинской помощи»).

Работа одобрена локальным этическим комитетом ВО «Рязанский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол №10 от 06.10.2015).

Была проведена оценка результатов лечения 140 пациентов с КИНК и сахарным диабетом 2-го типа. В исследование включали пациентов, впервые поступивших на лечение в отделение сосудистой хирургии, с диагнозом «критическая ишемия», имеющих среди сопутствующих заболеваний сахарный диабет.

Пациенты были распределены на два основных подхода к лечению: хирургический (I) и консервативный (II). Следует отметить, что пациенты в группах консервативной терапии имели непригодное для реконструкции периферическое сосудистое русло и не имели срочных показаний к выполнению ампутации конечности (в том числе и малой) либо самостоятельно отказывались от оперативного вмешательства. Критерием нереконструктабельности сосудистого русла был дистальный тип поражения берцовых артерий с отсутствием удовлетворительных путей оттока (более 7 баллов по классификации Рутерфорда), а также распространённое мультифокальное поражение артерий нижних конечностей, при котором невозможно проведение большой реконструктивной операции по причине высокого интраоперационного риска и общего соматического фона пациента.

Критерии включения пациентов в работу:

- возраст от 40 лет вне зависимости от пола;
- КИНК атеросклеротического генеза (в том числе наличие сухих некрозов площадью не более 3 см²; 0–2-я стадия по Вагнеру);
- сахарный диабет 2-го типа;
- отсутствие срочных показаний к ампутации;
- возможность повседневного контроля пациентами уровня гликемии;
- согласие пациента выполнять требования по обследованию и лечению.

Кроме того, в зависимости от распределения в группы хирургической или терапевтической тактики критериями включения были успешно проведённое реваскуляризирующее вмешательство на артериях нижних конечностей в течение последних 7 сут или невозможность проведения реваскуляризирующей операции по причине дистального поражения периферических артерий голени (отказ от операции).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст моложе 40 лет;
- ишемия конечности неатеросклеротической природы (тромбангит, артериит, травмы и аномалии развития сосудов);

- отсутствие приверженности пациента к лечению;
- перенесённые за последние 6 мес случаи инфаркта миокарда и инсульта;
- декомпенсация сердечно-сосудистой системы, функции почек или печени;
- декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа и сахарный диабет 1-го типа;
- тяжёлые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 лет;
- наличие злокачественных новообразований (активных или в анамнезе);
- инфекционные состояния или сепсис;
- беременность или лактация.

В группу IA (45 пациентов) включали пациентов после операций прямой реваскуляризации открытым, гибридным или рентгенэндоваскулярным способом. В группе IIA (40 человек) пациенты, которые были признаны не подходящими для реконструктивных вмешательств, получали курс консервативной терапии. Пациенты исследуемых групп (суммарно 55 человек) дополнительно наряду с хирургическим вмешательством (группа IB, 30 человек) или консервативным лечением (группа IIB, 25 человек) получали препарат для терапевтического ангиогенеза (дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхскрученная pCMV-VEGF-165).

Индукцию ангиогенеза производили инъекционным способом. Всего выполняли две серии инъекции (по 2–3 инъекции) в ишемизированную зону переднелатеральной и задней групп мышц в средней-нижней трети голени. Индукцию ангиогенеза выполняли с учётом ангиосомного принципа, в проекционные линии передней большеберцовой артерии и ветвей тibiоперонеального ствола. Препарат вводили в дозе 1,2 мкг двукратно, с интервалом 14 дней.

В дальнейшем наблюдение за данной ишемизированной конечностью проводил врач сердечно-сосудистый хирург на базе профильного отделения в течение 5 лет путём очных (обязательно для 6 мес) и очно-заочных визитов. Контрольные визиты проходили через 6 мес, 1 год и далее ежегодно до 5 лет. В течение первых 6 мес наблюдения пациентам проводили инструментальные исследования в следующем объёме: путём ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, измерения транскутанного напряжения кислорода, определения лодыжечно-плечевого индекса и выполнения тредмил-теста. В дальнейшем проводили постклиническое наблюдение для определения первичных точек эффективности

Таблица 1. Распределение пациентов по уровню поражения внутри групп

Уровень поражения	Группа IA (n=45)	Группа IB (n=30)	Группа IIA (n=40)	Группа IIB (n=25)
Подвздошный сегмент	6 (13,3%)	—	4 (10%)	2 (8%)
Бедренно-подколенный сегмент	25 (57,8%)	23 (76,7%)	24 (60%)	13 (52%)
Дистальный сегмент	4 (8,9%)	4 (13,3%)	8 (20%)	8 (32%)
Мультифокальный	10 (20%)	3 (10%)	4 (10%)	2 (8%)



Рис. 1. Дизайн исследования. ДБХ — дистанции безболевого ходьбы; ЛСК — линейная скорость кровотока; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; ТКНК — транскутанное напряжение кислорода

в виде сохранности жизни пациента и свободы от ампутации (рис. 1)

Были проанализированы результаты лечения 140 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении сосудистой хирургии в 2015–2016 гг.: 87 мужчин и 53 женщины. Средний возраст пациентов составил $67,2 \pm 7,7$ года. Между группами было сопоставимое распределение по полу и возрасту, стадии заболевания (группа IA — 35 мужчин и 10 женщин, $67,5 \pm 7,9$ года; группа IB — 20 мужчин и 10 женщин, $63,3 \pm 7,8$ года; группа IIA — 18 мужчин и 22 женщины, $69,6 \pm 7$ лет; группа IIB — 14 мужчин и 11 женщин, $67,8 \pm 6,8$ года).

Распределение больных внутри групп в зависимости от стадии заболевания выглядит следующим образом. В группе IA у 15 человек была III стадия заболевания, у 30 пациентов — IV стадия. В группе IB — 9 пациентов с III стадией хронической ишемии и 21 пациент с IV стадией. В группе IIA у 12 человек была III стадия заболевания, у 28 — IV стадия. В группе IIB — 7 пациентов с III стадией хронической ишемии и 18 пациента с IV стадией.

III стадия хронической ишемии нижних конечностей по классификации А.В. Покровского–Фонтейна установлена у 43 пациентов, IV стадия у 97 человек.

По уровню патологии сосудистого русла преимущественное поражение артерий аорто-подвздошного сегмента зарегистрирова-

но у 12 человек. Наиболее часто встречался бедренно-подколенный уровень окклюзии (85 пациентов). Дистальная окклюзия выявлена у 24 пациентов, мультифокальное поражение — у 19 человек, за исключением подвздошного сегмента, по остальным уровням поражения пациенты имели схожую характеристику (табл. 1).

Сопутствующий сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 100% пациентов, при этом 43,6% находились на таблетированной коррекции, а 56,4% получали комбинированную терапию с подкожным введением инсулина (короткого или длительного действия). Средняя продолжительность течения сахарного диабета в группе IA составила $3,9 \pm 1,5$ года, в группе IB — $4,1 \pm 1,9$ года, в группе IIA — $4,2 \pm 2,2$ года, в группе IIB — $4,4 \pm 2,7$ года. Распределение по методу коррекции гипергликемии во всех группах было сопоставимым.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями для всех четырех групп пациентов были заболевания кардиальной группы: ишемическая болезнь сердца (57,9%) и гипертоническая болезнь (72,1%) (табл. 2). Это, безусловно, можно отнести к прогностически неблагоприятным признакам в отношении риска инфаркта и других сосудистых событий, однако факторы влияния сопутствующих заболеваний на прогноз течения атеросклеротического процесса в данной работе не изучали.

Таблица 2. Сводная таблица по сопутствующим заболеваниям у пациентов при включении в исследование

Сопутствующее заболевание	Группа IA (n=45)	Группа IB (n=30)	Группа IIA (n=40)	Группа IIB (n=25)
Гипертоническая болезнь	35 (77,8%)	24 (80%)	24 (60%)	18 (72%)
Ишемическая болезнь сердца	32 (71,1%)	19 (63,3%)	14 (35%)	16 (64%)
Постинфарктный кардиосклероз	5 (11,1%)	12 (40%)	11 (27,5%)	5 (20%)
Цереброваскулярная болезнь	9 (20%)	2 (6,7%)	3 (7,5%)	6 (24%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	8 (17,8%)	1 (3,3%)	2 (5%)	4 (16%)
Хронические неспецифические заболевания лёгких	3 (6,7%)	1 (3,3%)	4 (10%)	2 (8%)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	2 (4,4%)	2 (6,7%)	2 (5%)	1 (4%)

В течение первичной госпитализации пациентам с хирургическим подходом (группы IA и IB) выполняли открытое или эндоваскулярное оперативное вмешательство на артериях нижних конечностей в зависимости от принятой лечебной тактики. Объём открытых оперативных вмешательств (n=25) включал шунтирующие операции (15 аутовенозных шунтов и 5 шунтирований с использованием синтетического протеза) и эндартерэктомии с пластикой сосуда (5 операций). В 20 случаях выполняли гибридные оперативные вмешательства (6 стентирований подвздошных артерий с последующим шунтированием бедренно-подколенного сегмента и 14 шунтирующих операций в последующей баллонной ангиопластикой дистальных отделов). Ещё 35 пациентов были пролечены эндоваскулярным способом, им была выполнена баллонная ангиопластика артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Во всех случаях использовали голометаллические стенты и баллоны без лекарственного покрытия. Группы с хирургической тактикой были сопоставимы по методу хирургического лечения.

В послеоперационном периоде пациентам группы IB на 7-е и 21-е сутки после операции проводили инъекционную индукцию ангиогенеза. Пациенты консервативного подхода (группы IIA и IIB) после принятия решения о нереконструктабельности сосудистого русла проходили курс консервативной терапии, заключающийся в приёме гиполипидемических препаратов в индивидуально подобранной дозировке, антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), ангиопротективной терапии (сулодексид в дозе 600 липофильных единиц в сутки с последующим переходом на 250 липофильных единиц 2 раза в день; депротеинизированный гемо-

дериват 2000 мг/сут), приёме метаболических препаратов (препараты α -липоевой кислоты 600 мг/сут), препаратов из группы простагландинов (простагландин E1 и простациклин I2 в дозе 50 до 200 мкг 1 раз в сутки). При этом в группе IIB также проводили инъекционную стимуляцию ангиогенеза.

У всех пациентов, включённых в исследование, выполняли модификацию факторов риска на протяжении всех 5 лет наблюдения: отказ от курения, подбор гиполипидемической диеты, коррекция уровня потребления углеводов, модификация образа жизни (физическая активность), 9-й стол.

Распределение пациентов внутри групп хирургического или терапевтического лечения происходило случайным образом (путём применения случайной последовательности), при этом пациенты были сопоставимы по стадии заболевания, характеру поражения и методу реваскуляризации. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет, получали постоянную поддерживающую сосудистую терапию, коррекцию факторов риска, проходили повторные курсы инфузионной терапии каждые 6 мес, а также совершали ежегодные контрольные визиты. Активный период наблюдения с оценкой инструментальных параметров составил 6 мес, в дальнейшем происходила оценка первичных точек эффективности (см. рис. 1).

За первичные критерии эффективности были приняты показатели летальности и количество выполненных ампутаций со стороны ишемизированной конечности. За вторичные точки эффективности принимали инструментальные показатели степени компенсации кровообращения, которые подробно оценивали в течение первых 6 мес наблюдения за пациентами.

Таблица 3. Сводные данные по показателю дистанции безболевого ходьбы у пациентов, включённых в исследование

Группа		Исходно	Через 6 мес	Внутригрупповое значение p
IA	Число наблюдений	45	29	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	4,6 м	151,7 м	
IB	Число наблюдений	30	29	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	8,2 м	132,1 м	
Межгрупповое значение p_{IA-IB}		0,625	0,240	—
IIA	Число наблюдений	40	20	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	0 м	48,5 м	
IIB	Число наблюдений	25	19	$p_{0-6 \text{ мес}}=0,001$
	Среднее значение	0 м	72,9 м	
Межгрупповое значение $p_{IIA-IIB}$		1,000	0,032	—

Результаты работы оценивали с помощью описательной статистики. Использовали параметрические и непараметрические критерии. Для каждой группы пациентов производили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ количественных данных внутри групп в процессе наблюдения при нормальном распределении выполняли методом сравнения парных случаев Уилкоксона. Для межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественные данные анализировали путём построения таблиц сопряжённости 2×2 и использованием методики χ^2 с поправкой Йейтса и критерия Фишера.

Результаты

В течение 5-летней оценки результатов лечения пациентов не было выявлено серьёзных нежелательных реакций после проведения ангиогенной терапии, так же как и местных осложнений непосредственно после введения препарата. Инъекции в ишемизированные ткани выполняли без анестезии. Они вызывали небольшие болезненные ощущения во время самой процедуры, что прекращалось сразу после окончания инъекции. Всем пациентам в динамике проводили лабораторные исследования показателей крови, при этом не было отмечено значимых колебаний со стороны общеклинических показателей. При прохождении пациентами повторных ежегодных осмотров также не было выявлено фактов появления новообразований.

В течение первых 6 мес наблюдения для всех групп пациентов была проведена оценка дистанции безболевого ходьбы (табл. 3).

При анализе полученных данных выявлено, что дистанция безболевого ходьбы достоверно увеличивалась у всех пациентов, включённых в работу, при сохранности конечности на протяжении 6 мес (пациенты с выполненной ампутацией выбывали из оценки данного критерия).

Наибольший прирост происходил в группах после проведения хирургического вмешательства, при этом дополнительный ангиогенез в группе IB не влиял на данный показатель, что обусловлено удовлетворительными результатами реваскуляризации и, как следствие, быстрым приростом дистанции безболевого ходьбы в обеих группах более чем в 10 раз.

Однако в группах консервативной терапии через 6 мес наблюдения при дополнительной ангиогенной индукции нами была получена достоверно лучшая дистанция безболевого ходьбы (72,9 м против 48,5 м, $p=0,032$), что свидетельствует о лучшем развитии микроциркуляторного русла у пациентов при отсутствии восстановления кровотока по магистральной артерии.

Также нами были проанализированы показатели лодыжечно-плечевого индекса, транскутанного напряжения кислорода и линейной скорости кровотока при проведении ультразвукового дуплексного сканирования. Данные инструментальные показатели у всех пациентов после проведения реваскуляризации и при сохранении проходимости зоны реконструкции в течение последующих 6 мес по понятным причинам имели достоверно лучшие результаты по сравнению с моментом включения в исследование, в связи с чем их отдельный анализ не представляет интереса.

При этом в группах с консервативным подходом мы проанализировали отдельно параме-

Таблица 4. Сводные результаты лечения пациентов по параметрам сохранности конечности и выживаемости на протяжении 5 лет наблюдения

Показатель	Летальные исходы						Количество ампутаций					
	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Группа IA, операция (n=45)	5 (11,1%)	8 (17,7%)	13 (28,9%)	16 (35,6%)	20 (44,4%)	22 (48,9%)	13 (28,8%)	17 (37,8%)	23 (51,1%)	26 (57,8%)	27 (60%)	28 (62,2%)
Группа IB, операция + ангиогенез (n=30)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)	9 (30%)	12 (40%)	14 (46,7%)	3 (10%)	5 (16,7%)	9 (30%)	12 (40%)	15 (50%)	16 (53,3%)
P_{IA-IB}	0,223	0,430	0,510	0,610	0,703	0,850	0,032*	0,041*	0,045*	0,058	0,393	0,443
Группа IIA, консервативная терапия (n=40)	6 (15%)	10 (25%)	19 (47,5%)	27 (67,5%)	30 (75%)	32 (80%)	17 (42,5%)	24 (60%)	30 (75%)	35 (87,5%)	35 (87,5%)	35 (87,5%)
Группа IIB, консервативная терапия + ангиогенез (n=25)	2 (8%)	4 (16%)	8 (32%)	10 (40%)	13 (52%)	16 (64%)	5 (20%)	9 (36%)	14 (56%)	16 (64%)	18 (72%)	18 (72%)
$P_{IIA-IIB}$	0,165	0,296	0,358	0,420	0,057	0,153	0,041*	0,0496*	0,050	0,061	0,117	0,117

Примечание: *статистически значимая разница.

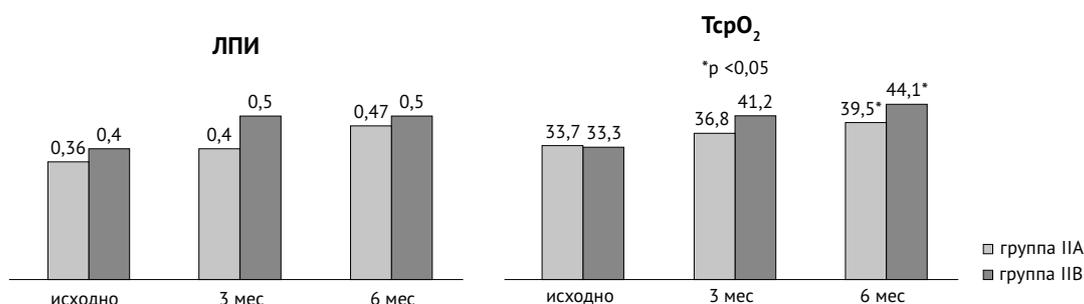


Рис. 2. Динамика лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и транскутанного напряжения кислорода (ТсрО₂)

тры лодыжечно-плечевого индекса и транскутанного напряжения кислорода на протяжении 6 мес. Динамика показателя лодыжечно-плечевого индекса для групп IIA и IIB была сопоставима исходно (0,36 в группе IIA и 0,4 в группе IIB), через 3 и 6 мес (0,36–0,4–0,47 к 6 мес для группы IIA, 0,4–0,5–0,5 для группы IIB), прирост составил 0,1–0,11 для обеих групп. При этом не было выявлено достоверных различий между ними (0,47 в группе IIA и 0,5 в группе IIB, $p=0,569$ к 6 мес наблюдения), что свидетельствует об отсутствии изменений по давлению в магистральных артериях на нижних конечностях (рис. 2).

При анализе транскутанного напряжения кислорода нами были получены следующие данные: в группе IIA показатель в динамике составил 33,7–36,8–39,5 мм рт.ст. к 6 мес наблюдения с суммарным приростом 17,2%. Для группы IIB данный показатель составил 33,3–41,2–44,1 мм рт.ст. с приростом 32,4% к 6 мес наблюдения. При межгрупповом сравнении ис-

ходно сопоставимых групп к 6 мес наблюдения была получена достоверная разница в пользу группы IIB ($p=0,028$), что свидетельствует о лучшем насыщении тканей кислородом при дополнительной ангиогенной индукции ангиогенеза (см. рис. 2).

Следует отметить, что рост показателей транскутанного напряжения кислорода и лодыжечно-плечевого индекса в данных группах связан с тем, что пациентам с неудовлетворительными результатами лечения в обеих группах при прогрессировании ишемии выполняли ампутацию конечности, и их автоматически исключали из данного анализа. Таким образом, на графиках проанализированы данные тех пациентов, у кого была положительная динамика на фоне консервативного лечения.

Нужно обратить внимание, что показатели 5-летней выживаемости пациентов с данной патологией вне зависимости от выбранной тактики лечения были сопоставимы с исходами течения различных злокачественных ново-

образований (46,7–80% летальных исходов) (табл. 4) [7].

Наилучшие результаты по первичным точкам эффективности были получены для пациентов группы IV прямой реваскуляризации с ангиогенезом (46,7% летальности, 53,3% ампутаций), причём намеченная тенденция появилась, начиная с 6 мес наблюдения, и сохранялась на протяжении всего периода исследования (5 лет). Наихудшие результаты выживаемости и сохранности конечности были получены в группе IIА стандартной консервативной терапии (80% летальных исходов, 87,5% ампутаций к 5 годам наблюдения; см. табл. 4).

Стимуляция ангиогенеза в составе комплексного терапевтического подхода к 5 годам наблюдения также позволила снизить частоту выполненных ампутаций (87,5% в группе IIА против 72% в группе IIВ), что привело к меньшему количеству летальных исходов в данной группе (64% в группе IIВ против 80% в группе IIА). В целом результаты лечения пациентов, которым проводили реваскуляризирующую операцию (группы IA и IB), были лучше по сравнению с группами консервативной терапии по первичным точкам эффективности (сохранность конечности, выживаемость, компенсация кровообращения) вне зависимости от наличия или отсутствия дополнительных ангиогенных стимуляций (см. табл. 4).

Дополнительная геннотерапевтическая индукция в послеоперационном периоде позволила снизить частоту ампутаций в отдалённом периоде (62,2% в группе IA и 53,3% в группе IB к 5 годам наблюдения), однако практически не влияла на показатель летальности (48,9% в группе IA и 46,7% в группе IB через 5 лет). В результате исследования были получены достоверно лучшие результаты при межгрупповом сравнении как в группах с хирургическим подходом (51,1 против 30%, $p=0,045$), так и в группах консервативной терапии (75 против 56%, $p=0,050$) на сроках от 6 мес до 2 лет при дополнительной индукции ангиогенеза по параметру сохранности конечности. При этом не было выявлено достоверной разницы между летальностью пациентов (28,9 против 23,3%, $p=0,510$ в хирургических группах, 47,5 против 32%, $p=0,358$ при терапевтическом подходе).

При межгрупповом сравнении пациентов между хирургическим и консервативным подходом на всех сроках наблюдения были получены лучшие результаты лечения в группах хирургического вмешательства, однако мы не стали отдельно выделять данную статистическую выборку по причине нецелесообразности

сравнения отдельно хирургического и консервативного подходов между собой.

Обсуждение

В связи с вышеизложенными данными становится понятным, что на современном этапе, несмотря на различные подходы к лечению пациентов с критической ишемией и диабетической ангиопатией нижних конечностей, ни один из них не является оптимальным и не позволяет добиться удовлетворительных результатов лечения, в связи с чем дополнительное использование ангиогенных технологий в качестве послеоперационной индукции или в составе комплексной терапии может стать дополнительным рычагом, позволяющим работать на перспективу для улучшения результатов. Введение терапевтических агентов, позволяющих улучшать периферическую микроциркуляцию, представляется перспективным при отсутствии у пациента срочных показаний к ампутации, возможности контроля над болью с уходом за трофическими изменёнными тканями и коррекцией факторов риска.

Пациенты с КИИНК и фоновым сахарным диабетом бывают наиболее тяжёлой для курации группой в прогностическом плане. Исходы лечения таких пациентов в отдалённом периоде (до 5 лет) сопоставимы с исходами лечения пациентов со злокачественными новообразованиями и бывают неудовлетворительными [7].

Не вызывает сомнения тот факт, что всем пациентам показан поиск путей для реваскуляризации конечности, что служит максимально эффективным методом лечения и позволяет быстро купировать явления ишемии [7], однако в отдалённом периоде по причине прогрессирования заболевания и системного поражения сосудов атеросклеротическим процессом частота сохранения конечности и сохранения жизни оставляет желать лучшего.

Учитывая данные, полученные в нашей работе, отсутствие адекватного периферического русла — прогностически неблагоприятный показатель, который может свидетельствовать о более тяжёлой степени поражения не только артерий нижних конечностей, но и других бассейнов, а специфическая безболевая клиническая картина течения заболевания вследствие диабетической невропатии приводит к более поздним обращениям пациентов за помощью и, как следствие, худшим результатам лечения.

Выводы

1. Оптимальной тактикой ведения пациентов с критической ишемией нижних конечностей

стей при фоновом сахарном диабете служит прямое реваскуляризирующее вмешательство на артериях нижних конечностей с дополнительной ангиогенной терапией в послеоперационном периоде (46,7% сохранность конечности к 5 годам наблюдения).

2. Наилучшие показатели сохранности конечности и наименьшая летальность пациентов были получены в группе после проведенной реваскуляризации с дополнительной ангиогенной терапией. При этом геннотерапевтическая индукция достоверно улучшала течение заболевания по параметру сохранности конечности на сроках от 6 мес до 2 лет (30% ампутаций к 2 годам наблюдения, $p=0,045$).

3. Ангиогенная индукция ангиогенеза также позволила улучшить результаты лечения в группах консервативной терапии, однако для обеих групп хирургического подхода были получены лучшие показатели сохранности конечности.

Участие авторов. Р.Е.К. — руководитель работы; И.А.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; А.А.К. — анализ полученных данных, хирургическое лечение, диагностические исследования, написание текста; Н.Д.М. — сбор и обработка материалов, обзор литературы; А.С.П. и В.В.К. — хирургическое лечение, диагностические исследования; С.А.В. — диагностические исследования; Н.А.С. — анализ полученных данных, написание текста.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных — кандидатов наук МК-1393.2021.3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространённость, эпидемиология, статистика заболеваний периферических артерий. *Медицинский сайт Surgeryzone*. <http://surgeryzone.net/info/info-hirurgia/rasprostranennost-epidemiologiya-statistika-zabolevaniiperifericheskix-arterij.html> (дата обращения: 13.09.2021). [Prevalence, epidemiology, statistics of peripheral arterial disease. *Surgeryzone Medical Site*. <http://surgeryzone.net/info/info-hirurgia/rasprostranennost-epidemiologiya-statistika-zabolevaniiperifericheskix-arterij.html> (access date: 13.09.2021). (In Russ.)]
2. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun L, Li J, Dou J. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2017;9(2):133–140. DOI: 10.1111/1753-0407.12474.
3. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Сузов И.Ю., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В. Эндо-

телией *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450–465. [Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450–465. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ201973450-465.

4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(1):79–87. [Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, Egorov AA, Povarov VO. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika IP Pavlova*. 2020;28(1):79–87. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87.

5. Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2015;23(3):348–352. [Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. Reperfusion injury of tissues in lower limb arterial reconstructive surgery. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(3):348–352. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

6. Veerman KJ, Venegas-Pino DE, Shi Y, Khan MI, Gerstein H, Werstuck GH. Hyperglycaemia is associated with impaired vasa vasorum neovascularization and accelerated atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):250–258. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.018.

7. Hamasaki H, Moriyama S, Yanai H. A crosstalk between macroangiopathy and microangiopathy in type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):550–551. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.199.

8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей, 2019. Российский согласительный документ. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения: 14.09.2021). [National guidelines on the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities, 2019. Russian conciliation document. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (access date: 13.09.2021) (In Russ.)]

9. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;58(1):1–109. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.05.006.

10. Forsythe RO, Hinchliffe RJ. Management of critical limb ischemia in the patient with diabetes. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016;57(2):273–281.

11. Троицкий А.В., Лысенко Е.Р., Хабазов Р.И., Орехов П.Ю., Паршин П.Ю., Королёв В.И., Устьянцева Н.В., Малютина Е.Д., Нищенко А.В. Результаты реконструктивных операций у больных с поражением артерий голени. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003;(1):102–108. [Troitskiy AV, Lysenko ER, Khabazov RI, Orekhov PYu, Parshin PYu, Korolev VI, Ustyantseva NV, Malyutina ED, Nishchenko AV. Results of reconstructive operations in patients with lesions of the leg arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2003;(1):102–108. (In Russ.)]

12. Дибиров М.Д., Дибиров А.А., Гаджимуратов Р.У., Терещенко С.А., Соболева С.Р., Рамазанова Ю.И., Баженов М.С. Дистальные реконструкции при критической ишемии нижних конечностей у больных старших возрастных групп. *Хирургия*. 2009;(1):49–

52. [Dibirov MD, Dibirov AA, Gadzhimuradov RU, Tereshchenko SA, Soboleva SR, Ramazanova YuI, Bazhenov MS. Distal reconstructions under critical lower limb ischemia in elderly patients. *Khirurgiya. Zhurnal imeni NI Pirogova*. 2009;(1):49–52. (In Russ.)]

13. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multi-centre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925–1934. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5.

14. Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation*. 2001;104:2057–2062. DOI: 10.1161/hc4201.097943.

15. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д., Крылов А.А. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2):33–40. [Kalinin RE, Suchkov IA, Deev RV, Mzhavanadze ND, Krylov AA. Gene-mediated induction of angiogenesis in inoperable patients with atherosclerosis and diabetes mellitus. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(2):33–40. (In Russ.)]

16. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J*. 2011;8(6):612–620. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00840.x.

17. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Киселёв С.Л., Исаев А.А., Швальб П.Г., Староверов И.Н., Нерсисян Е.Г. Результаты применения генотерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6(4):20–25 [Deev RV, Kalinin RE, Chervyakov YV, Gryaznov SG, Mzhavanadze ND, Kiselev SL, Isaev AA, Schwalb PG, Staroverov IN, Nersessian EG. Results of gen-therapeutic drug “Neovasculgen” in patients with chronic lower limb ischemia: 1 year of observation. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011;6(4):20–25. (In Russ.)]

18. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мжаванадзе Н.Д., Нерсисян Е.Г., Чухраля О.В., Швальб П.Г., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Калинин Р.Е., Воронов Д.А., Гавриленко А.В., Исаев А.А. Эффективность применения гена VEGF165 в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2А–3 стадии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(2):38–48. [Deev RV, Bozo IYA, Mzhavanadze ND, Nersessian EG, Chukhralia OV, Shvalb PG, Chervyakov YuV, Staroverov IN, Kalinin RE, Voronov DA, Gavrilenko AV, Isaev AA. Efficacy of using VEGF165 gene in comprehensive treatment of patients with stage 2A–3 lower limb chronic ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014;20(2):38–48. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., ректор, зав. каф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, докт. мед. наук, проф., проректор по научной работе и инновационному развитию, проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; suchkov_med@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Крылов Андрей Александрович, канд. мед. наук, асс., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; andrewkrylov1992@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>

Мжаванадзе Нина Джансуговна, канд. мед. наук, доц., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Пшеников Александр Сергеевич, докт. мед. наук, проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; pshennikov1610@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>

Виноградов Сергей Андреевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; vsergey1993@icloud.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-4798>

Соляник Никита Андреевич, клин. ординатор, каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России; solianik.nikita@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-3513>

Карпов Вячеслав Владимирович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОКБ; sdrr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-112X>

Author details

Roman E. Kalinin, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Rector, Head, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, Ryazan State Medical University, Russia; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Igor A. Suchkov, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research and Innovative Development, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, Ryazan State Medical University; suchkov_med@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Andrey A. Krylov, MD, Cand.Sc. (Med.), Assistant, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University; Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital; andrewkrylov1992@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2393-0716>

Nina D. Mzhavanadze, MD, Cand.Sc. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Alexander S. Pshennikov, MD, D.Sc. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital; pshennikov1610@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>

Sergey A. Vinogradov, Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital, Ryazan; vsergey1993@icloud.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-4798>

Nikita A. Solyanik, Clinical Resident, Depart. of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiological Diagnostics, Ryazan State Medical University; solianik.nikita@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-3513>

Vyacheslav V. Karpov, MD, Cand.Sc. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Depart. of Vascular Surgery, Ryazan State Clinical Hospital; sdr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-112X>