

Возможности терапевтического ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей

И.П. Михайлов, Н.В. Боровкова, Б.В. Козловский ✉, И.Н. Пономарев, Н.Е. Кудряшова, О.В. Лещинская

Отделение сосудистой хирургии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Козловский Борис Васильевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: boris.v.kozlovskiy@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Продemonстрированы два клинических наблюдения эффективного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей с применением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов. Оба пациента мужского пола, 73 и 53 лет. У обоих диагностировано тотальное поражение артерий инфраингвинальной зоны. Один из них ранее перенес эндартерэктомию из бедренной артерии с последующим ее тромбозом. После обследования и совместного обсуждения с рентгенэндоваскулярными хирургами признаны неоперабельными. Ввиду неэффективности стандартной консервативной терапии пациенту было предложено местное введение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов. После получения письменного информированного согласия осуществлена процедура забора венозной крови, получения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов и введение данного препарата в мышцы голени со стороны ишемии по оригинальной методике. Методом оценки микроциркуляции была трехфазная сцинтиграфия: до лечения у обоих пациентов отмечено значительное снижение включения остеотропного радиофармпрепарата в мягких тканях голени. Для очагов гиперфиксации радиофармпрепарата рассчитаны коэффициенты относительного накопления: для одного пациента результаты расчетов продемонстрировали формирование очагов асептического некроза.

При повторной госпитализации пациентов через 6 месяцев отмечено улучшение в локальном статусе, купирование болей покоя. По данным сцинтиграфии отмечено значительное улучшение микроциркуляции, очагов асептического некроза не выявлено.

Таким образом, применение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов в сочетании с комплексной консервативной терапией продемонстрировало положительные результаты, данный метод может быть рассмотрен в качестве альтернативной реваскуляризации ишемизированной конечности.

Ключевые слова:

критическая ишемия нижних конечностей, терапевтический ангиогенез, бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов, консервативная терапия, трехфазная сцинтиграфия

Ссылка для цитирования

Михайлов И.П., Боровкова Н.В., Козловский Б.В., Пономарев И.Н., Кудряшова Н.Е., Лещинская О.В. Возможности терапевтического ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2023;12(4):676–682. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-676-682>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

БЛАТ — бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов
ГАБ — глубокая артерия бедра
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КИНК — критическая ишемия нижних конечностей
КОН — коэффициент относительного накопления
КФ — костная фаза

ПБА — поверхностная бедренная артерия
РФП — радиофармпрепарат
ТФ — тканевая фаза
ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

ВВЕДЕНИЕ

Оптимальным методом лечения критической ишемии нижних конечностей (КИНК) является реваскуляризация — открытая хирургическая или эндоваскулярная [1, 2]. Однако для пациентов с КИНК характерна высокая частота неудовлетворительного состояния дистального артериального русла, и прямая ревас-

куляризация у таких пациентов выполнима только в 50–75% наблюдений [3, 4]. Стандартная консервативная терапия при КИНК приводит к кратковременному улучшению или вовсе оказывается неэффективной [5].

Прорывом в лечении КИНК стала разработка методов терапевтического ангиогенеза, направленного на

развитие коллатерального кровообращения за счет стимуляции факторами роста. С целью индуцирования ангиогенеза применяют как ангиогенные факторы, так и стволовые клетки [6].

Перспективным методом в лечении КИНК является применение аутотромбоцитарных проангиогенных ростовых факторов. Известно, что тромбоциты содержат проангиогенные факторы, в частности, сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*) и фактор роста фибробластов (*FGF*) [7, 8].

Однако на сегодняшний день существует довольно мало исследований, посвященных применению богатых тромбоцитами сред при хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК). К тому же в данных исследованиях изучался эффект от применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами у пациентов с перемежающейся хромотой после проведенной реваскуляризации [9, 10]. В отношении пациентов с КИНК сообщается о хороших результатах местного применения аутотромбоцитов [11]. Но сообщения о специальных разработках в области применения факторов роста, выделенных из аутологичных тромбоцитов, применительно к неоперабельным пациентам с КИНК как самостоятельного терапевтического лечения, отсутствуют.

В рамках совместного исследования отделения сосудистой хирургии и отдела биотехнологий в нашем учреждении разработана оригинальная методика применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов (БЛАТ) у неоперабельных пациентов с КИНК. Данная методика применена на 68 пациентах с КИНК. Ниже приводим два клинических наблюдения.

Целью работы является демонстрация эффективности на клинических примерах возможности успешного проведения терапевтического ангиогенеза у пациентов с КИНК путем селективного внутримышечного введения БЛАТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические наблюдения проведены в 2020–2021 годах на базе отделений неотложной сосудистой хирургии, отдела биотехнологий и трансфузиологии и отделения радиоизотопной диагностики.

Процедуру терапевтического ангиогенеза предлагали пациентам из-за отсутствия результатов от консервативной терапии и угрозы потери нижней конечности вследствие прогрессирования КИНК. Процедуру выполняли после получения добровольного информированного согласия.

Для расчета дозы препарата и обеспечения возможности его введения непосредственно в ишемизированные ткани (селективно) пациентов обследовали методом трехфазной сцинтиграфии с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -пирфотех (доза 500 МБк, лучевая нагрузка — 2,85 мЗв) на гибридном сканере *Discovery 670 NM/CT* (GE, США). Обработку результатов с оценкой характера, локализации и объема поражения (по степени накопления РФП) проводили на рабочей станции *XELERIS*.

К признакам нарушения микроциркуляции относили: снижение либо отсутствие накопления РФП в фазе тканевого кровотока, зоны гиперфиксации РФП в тканевой фазе с нарастанием захвата в костной фазе, соответствующие участкам формирующегося асептического некроза (данный признак оценивали визу-

ально и по значениям коэффициента относительного накопления (КОН) РФП в обе фазы исследования).

Расчет объема поражения проводили по методике, изложенной в патенте RU 2759478 C1 от 15.11.2021 г. В случае диффузного ишемического поражения — использовали формулу усеченного конуса, при очаговых нарушениях микроциркуляции — формулу объема эллипсоида.

Расчет объема суспензии тромбоцитов (с концентрацией не менее 1000×10^9 клеток/л и долей функционально полноценных клеток не менее 38%) для приготовления аутологичного бесклеточного препарата производили по формуле $V_{\text{препарата}} = \frac{\text{«объем ишемизированной зоны»} \times 0,05}{V_{\text{крово}}}$, где 0,05 — оптимальная доза препарата (мл) на каждые 1 см³ объема ишемизированной зоны (данные получены при исследовании на культуре клеток ростостимулирующего эффекта бесплазменного лизата тромбоцитов). Затем вычисляли количество венозной крови пациента ($V_{\text{крово}}$, мл), необходимое для формирования суспензии, рассчитанного ранее объема, по эмпирической формуле $V_{\text{крово}} = V_{\text{преп}} \times 10$.

Бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов готовили способом, представленным в материалах изобретения по патенту RU2739515. Для этого у пациента из кубитальной вены забирали кровь в стерильные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в ранее рассчитанном объеме ($V_{\text{крово}}$). Тромбоциты выделяли по стандартной методике с двумя центрифугированиями при 300 и 700 g соответственно. После формирования осадка тромбоцитов из пробирки полностью удаляли обедненную плазму и вносили стерильный физиологический раствор 0,9% NaCl в количестве, эквивалентном рассчитанной дозе препарата ($V_{\text{препарата}}$). Содержимое пробирки тщательно перемешивали и замораживали при температуре -40°C . Размораживание тромбоцитов в бесплазменной среде осуществляли при $+4^\circ\text{C}$ в течение 12 часов. После размораживания пробирку центрифугировали при 3000 g в течение 20 минут. Бесклеточный супернатант отбирали для внутримышечного введения.

Введение препарата проводили в условиях чистой манипуляционной, положение пациентов — лежа на спине или животе. Зоны, соответствующие нарушению микроциркуляции, предварительно маркировали на коже, имея данные сцинтиграфии. Препарат инъекционно распределяли таким образом, чтобы препарат попал как в ишемизированные, так и пограничные ткани (рис. 1).



Рис. 1. Предварительная разметка кожным маркером наибольшего нарушения микроциркуляции на основании данных сцинтиграмм для селективного введения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов

Fig. 1. Preliminary marking of the greatest microcirculation disturbance based on scintigram data for selective administration of plasma-free lysate autologous platelets

Через 6 месяцев после процедуры пациентов повторно обследовали методом трехфазной сцинтиграфии с остеотропным РФП, при этом также проводили оценку характера, локализации и объема поражения. По разнице между исходными и новыми данными оценивали динамику процесса и эффективность процедуры терапевтического ангиогенеза.

В качестве демонстрации эффективности применения БЛАТ приводим два клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент С., 73 лет, с диагнозом: «Атеросклероз. Окклюзия поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии, артерий голени слева. Критическая ишемия левой нижней конечности».

Жалобы: на боль в покое в левой нижней конечности, снижение чувствительности в пальцах левой стопы.

Анамнез заболевания: длительное время страдал перемежающейся хромотой, боль в покое в левой нижней конечности отмечал в течение последних 6 месяцев до поступления. Неоднократно проходил курсы консервативной терапии без существенного улучшения. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз; хронический бронхит курильщика.

Локально: левая нижняя конечность бледной окраски, стопа с застойной гиперемией, прохладная на ощупь. Движения сохранены, чувствительность в стопе снижена. Икроножные мышцы мягкие, несколько болезненные при пальпации. Пульсация магистральных артерий определяется на уровне паховой складки, дистальнее не определяется. Правая нижняя конечность нормальной окраски, теплая на ощупь. Движения и чувствительность сохранены. Икроножные мышцы при пальпации безболезненные. Пульсация магистральных артерий определяется в подколенной ямке, дистальнее не определяется.

КТ-ангиография: слева выявлена окклюзия от уровня дистального отдела общей бедренной артерии с переходом на начальный отдел глубокой артерии бедра (ГАБ), поверхностную бедренную артерию (ПБА) слева от устья на всем протяжении, подколенную артерию, отсутствие контрастирования артерий голени слева, передней большеберцовой артерии (ПББА) справа, признаки кальциноза артерий нижних конечностей (рис. 2).

Пациент осмотрен совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами: учитывая протяженное тотальное поражение артериального русла левой нижней конечности, условий для выполнения реконструктивной сосудистой и эндоваскулярной операции нет. Пациенту было предложено проведение процедуры терапевтического ангиогенеза. После получения добровольного информированного согласия в рамках подготовки к получению БЛАТ выполнена трехфазная сцинтиграфия мягких тканей и костей нижних конечностей с остеотропным РФП ^{99m}Tc -пирфотех.

Протокол исследования. В тканевую и костную фазы обе нижние конечности визуализируются на всем протяжении в обе фазы. На уровне бедер кровотоки симметричны. Слева в обе фазы исследования отмечается диффузно-повышенное накопление РФП (КОН=1,3 в тканевую и 2,0 – в костную фазу), на фоне которого на уровне верхней трети левой голени в проекции задней группы мышц регистрируется зона очаговой гиперфиксации РФП с КОН 1,9 в тканевую фазу с нарастанием до 5,7 в костную (формирующие некротические изменения) (рис. 3).

Расчет объемов очагов гиперфиксации РФП проводили по формуле объема эллипсоида. Суммарный объем очагов ишемии составил 80 см³. Определена доза БЛАТ, которая

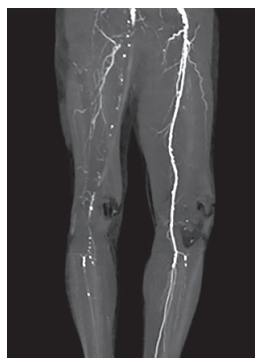


Рис. 2. Компьютерно-томографическая ангиограмма пациента 1
Fig. 2. CT-angio scan of patient 1

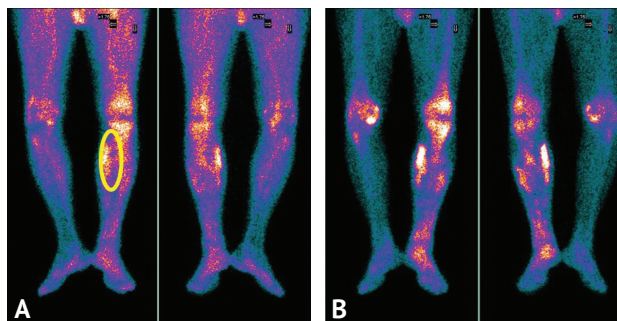


Рис. 3. Пациент С. А — тканевая фаза; В — костная фаза. Зона очаговой гиперфиксации радиофармпрепарата обведена эллипсом
Fig. 3. Patient S. A – tissue phase, B – bone phase. Zone of focal hyperfixation radiopharmaceutical is outlined in an ellipse

составила 80×0,05 мл = 4 мл. Количество венозной крови пациента, необходимое для формирования препарата, составило 40 мл. Далее был получен БЛАТ по стандартной методике.

Процедура введения препарата: положение пациента лежа на животе, кожу левой голени в проекции задней группы мышц широко обработали в соответствии с правилами асептики и антисептики. Предварительно точки для введения препарата, особенно в проекции формирующихся некрозов, разметили кожным маркером. Введение препарата производили шприцем через иглу на глубину до 5 см. После выполнения всех инъекций была наложена асептическая повязка. Местных осложнений не отмечено.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии через 5 дней. Повторная госпитализация – через 6 месяцев.

Жалобы: на боли в левой нижней конечности при прохождении 200 м.

Локально: левая нижняя конечность нормальной окраски, теплая на ощупь. Движения и чувствительность сохранены. Икроножные мышцы при пальпации безболезненные. Пульсация магистральных артерий определяется на уровне паховой складки, дистальнее не определяется. Правая нижняя конечность нормальной окраски, теплая на ощупь. Движение и чувствительность сохранены. Икроножные мышцы при безболезненной пальпации. Пульсация магистральных артерий определяется в скаarpовском треугольнике.

Трехфазная сцинтиграфия мягких тканей и костей с остеотропным РФП ^{99m}Tc -пирфотехом: в тканевую и костную фазы обе нижние конечности визуализируются на всем протяжении в обе фазы. На уровне бедер кровотоки симметричны. Слева в верхней половине голени в проекции задней группы мышц сохраняется зона гиперфикса-

ции РФП в тканевую фазу (КОН=2,7) без нарастания его в костную фазу (КОН 1,7), что свидетельствует об инволюции развивавшегося асептического некроза. Зоны отсутствия микроциркуляции не определяются (рис. 4).

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 53 лет, с диагнозом: «Атеросклероз. Окклюзия левой поверхностной бедренной артерии. Окклюзия левой подколенной артерии, артерий левой голени. Критическая ишемия левой нижней конечности».

Жалобы: на похолодание и боли в левой нижней конечности в покое, чувство онемения в стопе.

Анамнез заболевания: длительное время страдает перемежающейся хромотой. За 5 лет до поступления пациенту выполняли тромбэктомию из левой поверхностной бедренной артерии с пластикой синтетической заплаткой. Настоящее ухудшение в течение 4 месяцев до поступления. Проходил курсы консервативной терапии без существенного эффекта. Сопутствующие заболевания: ИБС. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Гипертоническая болезнь. Бронхиальная астма. Сахарный диабет 2-го типа, инсулиннепотребный. Ожирение.

Локально: левая стопа бледно-розовой окраски, прохладнее правой на ощупь. Подкожные вены на стопе заполнены слабо. Движения в стопе сохранены. Чувствительность в стопе снижена. Икроножные мышцы не напряжены, при пальпации слабоболезненны. Пульсация магистральных артерий определяется в бедренном треугольнике, дистальнее отсутствует. В нижней трети левого бедра имеется послеоперационный рубец. Правая нижняя конечность нормальной окраски, теплая на ощупь. Движения и чувствительность сохранены. Икроножные мышцы не напряжены, при пальпации безболезненны. Пульсация магистральных артерий определяется на всех уровнях.

КТ-ангиография: слева окклюзия ПБА от устья, окклюзия начального отдела ГАБ, артерии голени не контрастируются, кальциноз артерий нижних конечностей (рис. 5).

Пациент осмотрен совместно с рентгенэндоваскулярными хирургами: учитывая протяженное тотальное поражение артериального русла левой нижней конечности, атеросклероз вследствие диабетической ангиопатии, условий для выполнения реконструктивной сосудистой операции и эндоваскулярной интервенции нет.

Пациенту было предложено проведение процедуры терапевтического ангиогенеза. После получения добровольного информированного согласия в рамках подготовки к получению БЛАТ выполнена трехфазная сцинтиграфия мягких тканей и костей нижних конечностей с остеотропным РФП ^{99m}Tc -пирфотех.

Протокол исследования: накопление РФП на уровне бедер симметричное. Слева, с области проксимальной и средней третей голени отмечается умеренное снижение накопления РФП (КОН 0,8–0,87) — зона нарушенного тканевого кровотока; очагов некроза и зоны отсутствия кровотока не определяются. На уровне предплюсны левой стопы накопление индикатора умеренно повышено в обе фазы (КОН — 1,17), что более вероятно связано с инфильтративными изменениями и дегенеративно-воспалительными изменениями суставов стопы (рис. 6).

В связи с диффузным характером изменения тканевого кровотока расчет объема области ишемических изменений проводили по формуле объема усеченного конуса. Расчетным способом объем зоны ишемии составил 803 см³. Доза БЛАТ составила 803×0,05=40 мл. Количество венозной крови пациента, необходимое для формирования препарата в соответствии с эмпирической формой, составило 400 мл. Однако в связи с тем, что концентрация

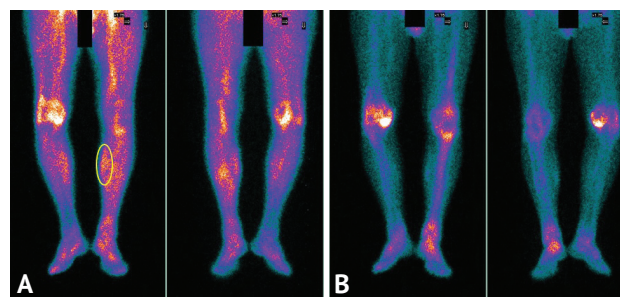


Рис. 4. Пациент С. А — тканевая фаза; В — костная фаза. Контроль через 6 месяцев

Fig. 4. Patient S. A — tissue phase; B — bone phase. Repeated study in 6 months



Рис. 5. Компьютерно-томографическая ангиограмма пациента 2

Fig. 5. CT-angio scan of patient 2

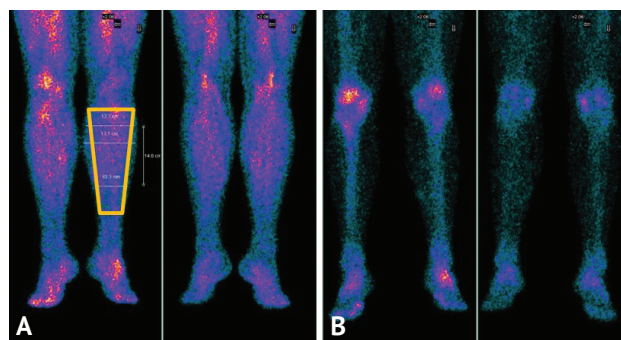


Рис. 6. Пациент К. Трехфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирфотехом (А — тканевая фаза; В — костная фаза) — определяется диффузное снижение накопления радиофармпрепарата в мягких тканях проксимальной и средней третей голени в фазе тканевого кровотока; в костной фазе очагов гиперфиксации, подозрительных на зоны некроза не выявлено

Fig. 6. Patient K. Three-phase scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrphotech (A — tissue phase, B — bone phase), diffuse decreased accumulation of a radiopharmaceutical in the soft tissues of the proximal and middle thirds of the leg in the phase of tissue blood flow; in the bone phase, no foci of hyperfixation suspicious for areas of necrosis were identified

тромбоцитов в крови у пациента составляла $390 \text{ кл} \times 10^9/\text{л}$ с долей полноценных 49%, то для достижения требуемого количества функционально полноценных тромбоцитов было достаточным забрать 200 мл крови. У пациента был произведен забор 200 мл крови из кубитальной вены в пробирки с антикоагулянтom ЭДТА с сохранением стерильности.

Далее получен препарат БЛАТ по стандартной методике в объеме 20 мл.

Процедура введения препарата: положение пациента лежа на животе, кожу левой голени в проекции задней группы мышц широко обработали в соответствии с правилами асептики и антисептики. Предварительно точки для введения препарата разместили кожным маркером. Введение препарата производили шприцем через иглу на глубину до 5 см. После выполнения всех инъекций была наложена асептическая повязка. Местных осложнений не отмечено.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии через 5 дней. Повторная госпитализация через 6 месяцев.

Жалобы: на боли в левой нижней конечности при прохождении 50–70 м.

Локально: Левая нижняя конечность нормальной окраски, теплая на ощупь. Движения и чувствительность сохранены. Икроножные мышцы при пальпации безболезненные. Пульсация магистральных артерий определяется на уровне паховой складки, где ослаблена, дистальнее не определяется. Правая нижняя конечность нормальной окраски, теплая на ощупь. Движение и чувствительность сохранены. Икроножные мышцы при пальпации безболезненные. Пульсация магистральных артерий определяется в скаarpовском треугольнике.

Трехфазная сцинтиграфия нижних конечностей с остеотропным РФП ^{99m}Tc -пирфотехом: в ТВ и КФ фазы слева и справа накопление РФП определяется на всех уровнях до стоп включительно. Распределение РФП достаточно симметричное, отмечается нормализация значений КОН в обе фазы исследования (КОН 0,97–1,0). Зоны отсутствия микроциркуляции и очаги гиперфиксации РФП (очагов некроза) не определяются (рис. 7).

В таблице представлены сводные данные полуколичественных показателей для обоих пациентов и их изменения в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические наблюдения демонстрируют улучшение кровообращения и, таким образом, снижение степени ишемии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей при лечении бесплазменным лизатом аутологичных тромбоцитов. У обоих пациентов на сроке наблюдения 6 месяцев удалось добиться положительного клинического эффекта, что подтверждено данными сцинтиграфии.

Терапевтический ангиогенез посредством введения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов в мышцы голени может быть рассмотрен в качестве альтернативной реваскуляризации ишемизированной конечности. Разработанная методика оценки ишемии тканей, объема очагов некроза позволяет рассчиты-

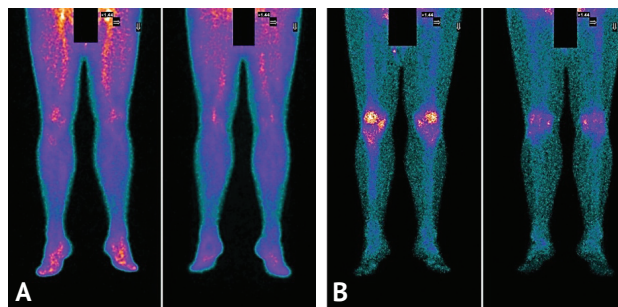


Рис. 7. Пациент К., контроль через 6 месяцев. Трехфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирфотехом (А — тканевая фаза; В — костная фаза). В тканевую и костную фазы слева и справа накопление радиофармпрепарата определяется на всех уровнях до стоп включительно

Fig. 7. Patient K., repeated study in 6 months. Three-phase scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrfotech (A — tissue phase, B — bone phase). In the tissue and bone phases on the left and right, the accumulation of radiopharmaceuticals is determined at all levels including the feet

Таблица

Полуколичественные данные

Table

Semi-quantitative data

	Пациент 1	Пациент 2
КОН ТФ1	1,9	0,8
КОН ТФ2	2,7	1,0
КОН КФ1	5,7	0,9
КОН КФ2	1,7	0,9

Примечания: КОН — коэффициент относительного накопления; КФ — костная фаза; ТФ — тканевая фаза. Индекс 1 — до лечения. Индекс 2 — контроль
Notes: КОН — relative accumulation coefficient; КФ — bone phase; ТФ — tissue phase. Index 1 — before treatment. Index 2 — repeated study in 6 months

вать объем необходимого количества препарата и областей его преимущественного введения. Данный способ может существенно повысить эффективность лечения критической ишемии нижних конечностей даже у неоперабельных больных.

Следует отметить, что применение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов является экономически более выгодным по сравнению с другими способами терапевтического ангиогенеза (ауто трансплантация стволовых клеток, применение генноинженерных препаратов).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют необходимость проведения дополнительных клинических исследований в данном направлении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Червяков Ю.В., Власенко О.Н., Ха Х.Н. Пятилетние результаты консервативной терапии больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии. *Пермский медицинский журнал*. 2017;34(5):20–27.
2. Козловский Б.В., Михайлов И.П., Исаев Г.А., Кудряшова Н.Е., Лещинская О.В. Оценка эффективности оперативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических осложнений. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(4):545–550. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-545-550>
3. Зубова Е.С., Вавилов В.Н., Аргюшин Б.С., Мовчан К.Н., Крутиков А.Н., Романенков Н.С., и др. Возможности применения гемопоэтических клеток моноцитарного ряда в лечении больных критической ишемией нижних конечностей. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28990> [Дата обращения 02 ноября 2022 г.]
4. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor

- outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932–938. PMID: 25650396 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>
5. Kret MR, Perrone KH, Azarbal AF, Mitchell EL, Liem TK, Landry GJ, et al. Medical comorbidities but not interventions adversely affect survival in patients with intermittent Claudication. *J Vasc Surg*. 2013;58(6):1540–1546. PMID: 23972525 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.012>
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1S):S1–S109. PMID: 31182334 <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
7. Суковатых Б.С., Орлова А.Ю. Стимуляция ангиогенеза клетками костного мозга при экспериментальной ишемии конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):43–50.
8. Martínez CE, Smith PC, Alvarado VAP. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front Physiol*. 2015;6:290. PMID: 26539125 <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00290>

9. Суковатых Б.С., Орлова А.Ю., Артюшкова Е.Б. Влияние плазмы, обогащённой тромбоцитами, и препарата «Миелопептид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2012;20(2):41–48.
10. Драгунов А.Г., Александров Ю.В., Хрипунов С.А. Применение внутритканевого введения аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами (АОТ), при лечении ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;14(4):17–21.
11. Goshchynsky V, Migenko B, Lugoviy O, Migenko L. Perspectives on Using Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin for Managing Patients with Critical Lower Limb Ischemia After Partial Foot Amputation. *J Med Life*. 2020;13(1):45–49. PMID: 32341700 <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0028>

REFERENCES

1. Chervyakov YV, Vlasenko ON, Kha KN. Five-Year Conservative Therapy Results in Patients with Lower Extremity Arterial Atherosclerosis at Critical Ischemia Stage. *Perm Medical Journal*. 2017;34(5):20–27. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj34520-27>
2. Kozlovsky BV, Mikhailov IP, Isayev GA, Kudryashova NE, Leshchinskaya OV. Evaluation of the Efficacy of Surgical Treatment of Patients with Chronic Critical Ischemia of Lower Extremities at the Stage of Trophic Complications. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(4):545–550. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-545-550>
3. Zubova ES, Vavilov VN, Artyushin BS, Movchan KN, Krutikov AN, Romanenkov NS, et al. Possibilities of the Application of Hemopoietic Cells of Monocytary Series in the Treatment of Patients with Critical Limb Ischemia. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28990> [Accessed Nov 2, 2022]
4. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932–938. PMID: 25650396 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>
5. Kret MR, Perrone KH, Azarbal AF, Mitchell EL, Liem TK, Landry GJ, et al. Medical comorbidities but not interventions adversely affect survival in patients with intermittent Claudication. *J Vasc Surg*. 2013;58(6):1540–1546. PMID: 23972525 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.012>
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1S):S1–S109. PMID: 31182334 <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
7. Sukovatykh BS, Orlova AYU. Stimulation of Angiogenesis by Bone Marrow Cells in Experimental Ischaemia of Lower Limb. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(1):43–50. (In Russ.)
8. Martínez CE, Smith PC, Alvarado VAP. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front Physiol*. 2015;6:290. PMID: 26539125 <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00290>
9. Sukovatykh BS, Orlova AYU, Artyushkova EB. Influence of plasma enriched with platelets and of the preparation “Myelopid” on the course of acute and chronic ischemia of the lower limbs. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(2):41–48. (In Russ.)
10. Dragunov AG, Aleksandrov YuV, Khripunov SA. Primenenie vnutritkanevogo vvedeniya autoplazmy, obogashchennoy trombotsitami (AOT), pri lechenii ishemii nizhnikh konechnostey. *Angiology and Vascular Surgery*. 2008;14(4):17–21. (In Russ.)
11. Goshchynsky V, Migenko B, Lugoviy O, Migenko L. Perspectives on Using Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin for Managing Patients with Critical Lower Limb Ischemia After Partial Foot Amputation. *J Med Life*. 2020;13(1):45–49. PMID: 32341700 <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0028>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Игорь Петрович

доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-0265-8685>, mikhailovip@sklif.mos.ru;
 21%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение

Боровкова Наталья Валерьевна

доктор медицинских наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>, borovkovanv@sklif.mos.ru;
 19%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение

Козловский Борис Васильевич

врач сердечно-сосудистой хирургии отделения сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-9023-5863>, boris.v.kozlovskiy@mail.ru;
 17%: анализ полученных данных, участие в лечебном процессе, подготовка текста статьи

Пономарев Иван Николаевич

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-2523-6939>, ponomarevin@sklif.mos.ru;
 16%: анализ полученных данных, участие в диагностическом процессе, подготовка текста статьи

Кудряшова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-1647-1635>, kudryashovaen@sklif.mos.ru;
 14%: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи, окончательное утверждение

Лещинская Ольга Валерьевна

врач-рентгенолог отделения радиоизотопной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-2902-6338>, leschinskayaov@sklif.mos.ru;
 13%: участие в диагностическом процессе, подготовка текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Possibilities of Therapeutic Angiogenesis in Patients with Critical Lower Limb Ischemia

I.P. Mikhailov, N.V. Borovkova, B.V. Kozlovsky✉, I.N. Ponomarev, N.Ye. Kudryashova, O.V. Leshchinskaya

Department of Vascular Surgery
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Boris V. Kozlovsky, Cardiovascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
Email: boris.v.kozlovskiy@mail.ru

ABSTRACT Two clinical observations of effective treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities using plasma-free lysate autologous platelets. Both patients were male, 73 and 53 years old. Both were diagnosed with total damage to the arteries of the infrainguinal zone. One of them had previously undergone endarterectomy from the femoral artery with subsequent thrombosis. After examination and joint discussion with x-ray endovascular surgeons, they were found inoperable. Due to the ineffectiveness of standard conservative therapy, the patient was offered local administration of plasma-free lysate autologous platelets. After receiving written informed consent, the procedure for collecting venous blood and obtaining plasma-free lysate autologous platelets and the introduction of this drug into the muscles of the leg from the side of ischemia according to the original method. The method for assessing microcirculation was three-phase scintigraphy: before treatment, both patients showed a significant decrease in the inclusion of osteotropic radiopharmaceutical in the soft tissues of the legs. For areas of radiopharmaceutical hyperfixation, relative accumulation coefficients were calculated: for one patient, the calculation results demonstrated the formation of foci of aseptic necrosis.

When patients were re-hospitalized after 6 months, there was an improvement in local status and relief of rest pain. According to scintigraphy, a significant improvement in microcirculation was noted; no foci of aseptic necrosis were identified.

Thus, the use of plasma-free lysate autologous platelets in combination with complex conservative therapy has demonstrated positive results; this method can be considered as an alternative revascularization ischemic limb.

Keywords: critical ischemia of the lower extremities, therapeutic angiogenesis, plasma-free lysate autologous platelets, conservative therapy, triphasic scintigraphy

For citation Mikhailov IP, Borovkova NV, Kozlovsky BV, Ponomarev IN, Kudryashova NYe, Leshchinskaya OV. Possibilities of Therapeutic Angiogenesis in Patients with Critical Lower Limb Ischemia. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):676–682. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-676-682> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Igor P. Mikhailov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Tutor of the Vascular Surgery Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-0265-8685 , mikhailovip@sklif.mos.ru; 21%, development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing the text of the article, final approval
Natalya V. Borovkova	Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8897-7523 , borovkovav@sklif.mos.ru; 19%, development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing the text of the article, final approval
Boris V. Kozlovsky	Cardiovascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-9023-5863 , boris.v.kozlovskiy@mail.ru; 17%, analysis of the data obtained, participation in the treatment process, preparation of the text of the article
Ivan N. Ponomarev	Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Biotechnology and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-2523-6939 , ponomarevin@sklif.mos.ru; 16%, analysis of the data obtained, participation in the diagnostic process, preparation of the text of the article
Natalia Ye. Kudryashova	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Department of Radiation Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1647-1635 , kudryashovaen@sklif.mos.ru; 14%, development of the concept and design of the study, editing the text of the article, final approval
Olga V. Leshchinskaya	Radiologist at the Department of Radioisotope Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-2902-6338 , leshchinskayaov@sklif.mos.ru; 13%, participation in the diagnostic process, preparation of the text of the article

Received on 02.11.2022

Review completed on 28.08.2023

Accepted on 26.09.2023

Поступила в редакцию 02.11.2022

Рецензирование завершено 28.08.2023

Принята к печати 26.09.2023