

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Гурмикова Наталья Леонидовна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ**

14.01.02 – эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Галстян Г.Р.

**Москва – 2014 г.**

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
Глава 1. Обзор литературы .....	11
1.1. Эпидемиология заболеваний периферических артерий и критической ишемии нижних конечностей у пациентов с СД.....	11
1.2. Клинические и морфологические особенности атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом.....	13
1.3. Особенности неинвазивной диагностики критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом .....	18
1.4. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в раннем и отдаленном послеоперационном периоде .....	30
1.5. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом.....	33
Глава 2. Материалы и методы исследования .....	37
2.1. Дизайн исследования.....	37
2.2. Характеристика групп обследованных пациентов .....	37
2.3. Общеклинические методы исследования.....	40
2.4. Специальные методы исследования.....	46
2.5. Статистический анализ данных.....	46
Глава 3. Результаты исследования и их обсуждения .....	48
3.1. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемии нижних конечностей .....	48
3.2. Клинические особенности у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей.....	61

3.2.1. Общеклиническая характеристика пациентов .....	61
3.2.2. Макрососудистые осложнения .....	64
3.2.3. Микрососудистые осложнения .....	67
3.2.4. Характеристика язвенно-некротических поражений стопы .....	67
3.3. Оценка информативности методов неинвазивной диагностики критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей.....	68
3.4. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в оценке артериальной проходимости и осложнений эндоваскулярного вмешательства у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в ранние сроки .....	85
3.5. Количественная оценка кальциноза сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей.....	101
3.6. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в определении нарушения первичной проходимости после эндоваскулярного вмешательства в отдаленные сроки наблюдения.....	106
3.7. Оценка конечных клинических точек после эндоваскулярного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей ....	118
3.7.1. Заживление язвенно-некротических дефектов.....	118
3.7.2. Сохранение конечности у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних в отдаленные сроки наблюдения .....	122
3.7.3. Выживаемость у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в отдаленные сроки наблюдения.....	126
3.7.4. Обсуждение полученных результатов.....	131
Глава 4. Заключение .....	138
Выводы .....	142
Практические рекомендации .....	143
Приложения.....	144
Список использованной литературы .....	146

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ДПН – диабетическая полинейропатия

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИТК – индекс тиббиального кальция

КИМ – комплекс интима-медиа

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МСКТА – мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПА – подколенная артерия

ПББА – передняя большеберцовая артерия

ПСД – пальцевое систолическое давление

ППИ - пальце-плечевой индекс

ПСС - пиковая систолическая скорость

ПХ – перемежающаяся хромота

РКАГ – рентгенконтрастная ангиография

СД – сахарный диабет

ТсРО<sub>2</sub> - транскутанное напряжение кислорода

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЧТБА – чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭОДС - энергия отражения доплеровского сигнала

## Введение

### Актуальность исследования

Сахарный диабет (СД) является фактором риска развития заболеваний периферических артерий (ЗПА). Пациенты с СД подвержены более высокому риску развития заболеваний периферических артерий по сравнению с общей популяцией. По данным эпидемиологических исследований распространенность ЗПА в группе пациентов с СД достигает от 8 до 40%. Прогрессирование заболеваний стенозирующих поражений артерий нижних конечностей приводит к развитию критической ишемии и ассоциировано с высоким риском ампутации и смертности [74].

В течение 5 лет у 20% пациентов с установленным диагнозом перемежающейся хромоты происходит прогрессирование симптомов заболевания, а у 2-3% из них развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) [80]. Распространенность КИНК составляет 500-1000 случаев на 1 млн. населения в год (около 150 тыс. случаев в год) [165]. Риск развития КИНК у пациентов с СД в 10-20 раз выше по сравнению с пациентами без диабета [60].

Наличие СД ассоциировано с риском ампутаций конечности. Частота нетравматических ампутации у больных с нарушением углеводного обмена в 12,7 раз, а в группе от 65 до 74 лет – в 23,5 раз выше по сравнению с лицами без СД [74].

Заболевания периферических артерий среди больных СД с ЗПА отличаются началом в более раннем возрасте, более агрессивным течением и мультисегментарным характером поражения сосудистого русла, затрагивающем преимущественно дистальные артерии среднего калибра (артерии голени), наличием медиакальциноза. Так же у 70% ЗПА протекают бессимптомно в связи с наличием диабетической полинейропатии [108]. Своевременная и комплексная диагностика поражений артерий нижних конечностей с учетом особенностей течения КИНК у больных СД, является решающим фактором предотвращения ампутации и смертности этой категории пациентов. Морфологические особенности поражения

артерий нижних конечностей у пациентов с СД осложняют диагностику и лечение КИНК.

Существующие в настоящее время алгоритмы диагностики КИНК разработаны для общей популяции и не учитывают особенностей течения ЗПА у больных СД. Неинвазивные методы диагностики (определение ЛПИ, ППИ, транскутанная оксиметрия) имеют ограничения, снижающие их эффективность в верификации ишемии, а общепринятые алгоритмы ведения больных с ЗПА не учитывают специфики поражения артериального русла у больных диабетом. Лечение КИНК на сегодняшний день остается сложной хирургической задачей. Однако, мультидисциплинарный подход и современные достижения эндоваскулярных методов реваскуляризации, позволяют избежать высокой ампутации у большого числа пациентов [83]. Эндоваскулярное вмешательство получило широкое применение в качестве метода лечения у пациентов с СД и КИНК в связи с тем, что зачастую проведение открытых реконструктивных вмешательств невозможно из-за отсутствия подходящей аутовены, невозможности формирования дистального анастомоза вследствие окклюзии артерий стопы и голени, выраженного кальциноза сосудистой стенки, гнойно-некротического процесса на стопе [79,80].

Своевременное восстановление кровотока по артериям нижней конечности улучшает исходы лечения КИНК у пациентов с СД, однако чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧТБА) ассоциирована в ряде с технической неудачей вмешательства, высокой частотой потери проходимости в отдаленные сроки наблюдения. Это обуславливает необходимость тщательного динамического контроля исходов ЧТБА и при необходимости проведения повторных вмешательств [80].

На сегодняшний день общепринятые алгоритмы диагностики и тактики ведения пациентов с КИНК разработаны для общей популяции, и не учитывают особенностей течения ЗПА у пациентов с СД. Частота динамического контроля с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей не установлена. Все

больше распространяется мнение о необходимости динамического наблюдения за пациентами с СД после ЧТБА (уровень доказательности 2b; степень C) [49,79].

**Целью исследования** является оптимизация диагностики и оценка долгосрочных результатов эндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД и КИНК. В соответствии с поставленными целями были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Оценить информативность неинвазивных методов диагностики КИНК у больных СД.
2. Исследовать точность ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) в выявлении гемодинамически значимых поражений артериального русла.
3. Количественно оценить степень выраженности кальциноза артерий нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК с применением бесконтрастной МСКТ.
4. Определить значение УЗДС в оценке исходов и осложнений чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТБА) в ранние сроки наблюдения.
5. Изучить роль УЗДС в выявлении нарушения артериальной проходимости после ЧТБА и в определении показаний к повторному эндоваскулярному вмешательству в поздние сроки наблюдения.
6. Оценить конечные клинические точки: заживление ран, высокие ампутации, выживаемость пациентов с СД и КИНК после ЧТБА.

#### **Научная новизна работы**

1. В ходе работы в Российской Федерации (РФ) впервые проведен анализ информативности методов неинвазивной диагностики КИНК у пациентов с СД.
2. Впервые определена роль неинвазивных методов диагностики КИНК в оценке отдаленных результатов ЧТБА, и в определении показаний к повторным эндоваскулярным вмешательствам у пациентов с СД и КИНК.
3. Впервые исследована диагностическая точность УЗДС в сравнении с рентгенконтрастной ангиографией (РКАГ) у пациентов с СД и КИНК.
4. Впервые определена возможность проведения баллонной ангиопластики без предварительной диагностической ангиографии на основании результатов



дуплексного сканирования у пациентов с СД и КИНК в отдаленном послеоперационном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Совокупность полученных данных расширяет представления о состоянии периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом после эндоваскулярного вмешательства, о роли динамического наблюдения в послеоперационном периоде.

Разработаны практические рекомендации по диагностике критической ишемии нижних конечностей у больных СД, особенностям динамического мониторинга пациентов с сахарным диабетом и критической ишемии нижних конечностей после проведенного эндоваскулярного лечения. Результаты исследования представляют практический интерес, так как разработанный алгоритм диагностики и динамического наблюдения позволяет выбрать оптимальную тактику наблюдения у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей, что будет способствовать уменьшению риска возникновения осложнений после проведенного эндоваскулярного вмешательства, рецидива КИНК и риска высоких ампутаций, приводящих к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Неинвазивные методы диагностики: определение ЛПИ и ППИ, транскутанная оксиметрия, имеют ряд ограничений у пациентов с СД в оценке степени ишемии нижних конечностей и определении тактики лечения.
2. Метод УЗДС может обладать высокой диагностической точностью у пациентов с сахарным диабетом и КИНК на этапе дооперационной диагностики поражений артериального русла.
3. Пациенты с СД могут нуждаться в дифференцированном подходе в диагностике, мониторинге и лечении КИНК с учетом наличия сопутствующих осложнений и исходов эндоваскулярной реваскуляризации.
4. Интенсивное динамическое наблюдение может способствовать выявлению рецидива КИНК, своевременному проведению повторных реваскуляризации артерий нижних

конечностей у пациентов с СД и КИНК, снижению частоты высоких ампутаций и летальности.

### **Внедрение результатов исследования**

На основании полученных данных предложены практические рекомендации, которые внедрены в отделение терапевтического и хирургического лечения диабетической стопы Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что позволяет выявлять развитие рестенозов и реокклюзий в пролеченных артериальных сегментах, рецидивы КИНК, и своевременно проводить повторные эндоваскулярные вмешательства.

### **Апробация работы и публикации**

Основные результаты работы представлены на VI Всероссийский конгресс эндокринологов (Москва, 27-31 мая 2012 г), на X конференции Diabetic Foot Study Group (DFSG) of the EASD, September 2012, Берлин-Потсдам; на XI конференции Diabetic foot Study Group (DFSG) of the EASD, Ситжес, Испания, сентябрь 2013; на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе, 19-22 мая 2013 г, доложены на конференции European Association for the Study of Diabetes (EASD), Барселона, Испания 23-27 сентября 2013г., устного доклада на конференции European Association for the Study of Diabetes (EASD), Вена, Австрия, 15-19 сентября 2014 г.; в виде устного доклада на XII конференции Diabetic foot Study Group (DFSG) of the EASD, Братислава, Словакия, 12-14 сентября 2014г.

Апробация диссертации проведена на межотделенческой научной конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва, 18 февраля 2014 г).

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования результатов диссертационной работы

## Глава 1

### Обзор литературы

#### *1.1. Эпидемиология заболеваний периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом*

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в структуре заболеваемости населения развитых стран [8,27]. На сегодняшний день СД - одна из самых распространенных эндокринных патологий в мире. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2030 г. ожидается увеличение числа больных СД2 до 552 млн [130]. В Российской Федерации количество больных СД2 составляет около 3 млн. человек, однако реальное количество больных, по данным эпидемиологических исследований, в 2–3 раза больше [19].

Наличие сахарного диабета увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими ассоциацию между сахарным диабетом и развитием поражений периферических артерий [7,108]. В свою очередь, увеличение числа пациентов с СД приводит к росту распространенности заболеваний периферических артерий (ЗПА) и критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [185]. Согласно данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ЗПА у пациентов с диабетом, варьирует в пределах 10-40%, а при наличии язвенных дефектов стоп достигает 50%. Так, например, в исследовании PARTNERS (PAD Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival) было продемонстрировано, что приблизительно у трети пациентов в возрасте 50-69 лет с наличием таких факторов риска, как курение или диабет, имелось поражение периферических артерий [124].

Поражение сосудов нижних конечностей, сопровождающееся развитием ишемии мягких тканей стопы, является грозным осложнением СД. Прогрессирование заболеваний периферических артерий при СД может привести к критической ишемии с последующим присоединением гнойно-некротических осложнений и потере конечности [30].

Частота развития КИНК составляет 500-1000 случаев на 1 миллион населения в год [166]. Естественное течение КИНК связано с плохим прогнозом для конечности и жизни пациента. В трансатлантическом согласительном консенсусе по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий (TASC(2000)) [201] проанализирована 6-месячная судьба наиболее тяжелых пациентов, у которых не было возможности выполнить реваскуляризацию. Исследование показало, что в течение 10-летнего срока 25% больных умерли, 30% выживших перенесли большую ампутацию, и у 20% пациентов сохранялась КИНК. Известно, что наличие поражения артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом при наличии гнойно-некротического процесса на стопе увеличивает риск ампутации.

Синдром диабетической стопы (СДС) занимает лидирующие позиции в перечне осложнений СД. Частота ампутаций конечностей у больных СД в 15 - 30 раз превышает данный показатель в общей популяции и составляет 50 - 70% от общего количества всех нетравматических ампутаций [3]. По сравнению со здоровой популяцией, как мужчины, так и женщины с нарушенным углеводным обменом имеют повышенный в 24 раза риск ампутации конечности [17,109].

У пациентов с СД выполняется более 1 млн. ампутаций в год в связи с наличием поражений мягких тканей стопы [46].

Согласно данным многочисленных исследований стено-окклюзирующие поражения сосудистого русла приводят к увеличению частоты развития гангрены у больных диабетом мужчин - в 53 раза, у женщин - в 71 раз по сравнению с основной популяцией. При этом распределение по возрастным группам показало следующее: в возрасте до 50 лет гангрена у больных диабетом развивается в 156 раз чаще, в возрасте 50-60 лет в 85 раз чаще, старше 70 лет в 53 раза чаще по сравнению с лицами тех же возрастных групп с нормальным углеводным обменом [17]. Частота ампутаций остается высокой у лиц с СД и в настоящее время. По данным Vamos, в Великобритании, с 2004 по 2008гг половина от общего числа нетравматических ампутаций произведена у пациентов с СД [208]. По данным различных авторов

частота ампутаций высока у пациентов с ишемической формой синдрома диабетической стопы (СДС) в различных европейских странах [173,174,175].

Согласно данным Государственного регистра больных СД, в России частота ампутаций варьирует от 0,76 до 18,2 % случаев на 1000, в среднем по стране составляя 6,4 % на 1000 больных. В России среднее ежегодное число больших ампутаций сосудистого генеза достигло 300 на 1 млн населения в год. [21]. Популяционные исследования показали, что 50-60% высоких ампутаций приходится на долю пациентов с СД. [56]. Частота высоких ампутаций, исходя из крупных популяционных или национальных регистров, варьирует от 120 до 500 на 1 млн. жителей в год. [201]. Достаточно высоким остается и процент летальных исходов: в раннем послеоперационном периоде при трансметатарзальной ампутации стопы он достигает 5, 6 %, при ампутациях голени - 5-10 %, бедра - 15-20 %. Летальность у больных с КИНК в течение 30 дней после высокой ампутации достигает 25-39 %, в течение 2 лет - 25-56 %, через 5 лет 50-84 % [32,38,54].

Пациенты с СД и КИНК представляют собой тяжелую категорию больных с высоким риском неблагоприятных исходов. По данным Jude EB смертность у пациентов с СД и КИНК составляет 30% в течение 5 лет [134,135].

Ампутации нижних конечностей и их последствия требуют значительных экономических затрат. Снижение качества жизни — неблагоприятный фактор, влияющий на социальную адаптацию пациентов с СДС. Ограничение мобильности влияет на профессиональную и социальную активность пациента.

К потере конечности при СД и КИНК ведет поздняя диагностика и несвоевременное использование доступных в настоящее время методов реваскуляризации [90].

## ***1.2. Клинические и морфологические особенности атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом***

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей встречается у 15-30% больных СД. Морфологически атеросклеротические изменения сосудистой

системы у этой категории пациентов и у лиц без диабета схожи, однако имеется ряд отличий. Совокупность характерных клинических признаков позволяет провести дифференциальную диагностику диабетической макроангиопатии и облитерирующего атеросклероза, развившегося задолго до дебюта СД (таблица 1). Атеросклеротический процесс при СД характеризуется более ранним началом и быстрым прогрессированием, отсутствием специфического распределения по половому признаку, мультисегментарностью и симметричностью поражения дистально расположенных артерий среднего и мелкого калибра, высокой постампутационной смертностью [33,82,147,200].

Согласно различным исследованиям для пациентов с нарушением углеводного обмена более характерен дистальный тип поражения артериального русла по сравнению с больными без СД [105]. Вовлечение в процесс дистальных отделов сосудистого русла, поражение артерий мелкого калибра – артерий голени и стопы усугубляет течение ЗПА при СД [99]. В крупном исследовании при анализе состояния сосудистого русла 993 нижних конечностей у пациентов с СД и ЗПА, Faglia было показано, что диффузные или единичные участки стеноза длиной  $>2$  см встречались в передней, задней большеберцовых и малоберцовой артерии в 90%, 93,7% и 75,1% случаев соответственно. А множественные поражения и стенозы протяженностью  $>4$  см встречались с частотой - 80%, 75,2%, 71,5% в этих же артериальных бассейнах у больных СД и ЗПА [91].

**Таблица 1. Различия атеросклеротического поражения периферических артерий нижних конечностей у лиц с нормальным углеводным обменом и сахарным диабетом**

Признаки	При сахарном диабете	Без диабета
Возраст	Моложе 50 лет	Старше 60 лет
Пол(м/ж)	2/1	30/1
Развитие	Быстрое	Медленное
Окклюзия	Мультисегментарная	Моносегментарная
Симметричность поражения	Двустороннее	одностороннее
Уровень окклюзии	Ниже коленного сустава	Выше коленного сустава
Распространенность некроза	Пальцы, отделы стопы	Стопа, голень
Постампутационная смертность	Высокая	Относительно низкая

Для пациентов с нарушением углеводного обмена характерно снижение эластичности и утолщение артериальной стенки даже в отсутствие тяжелого атеросклеротического поражения [201].

Основными формами ЗПА у больных СД являются облитерирующий атеросклероз и медиакальциноз (склероз Менкеберга) [16].

Медиакальциноз артерий нижних конечностей развивается вследствие нейропатии и характеризуется неатеросклеротическим поражением средних и крупных артерий нижних конечностей. Морфологическая картина склероза Менкеберга представляет собой обызвествление (кальциноз) средней оболочки (медии) артерий в сочетании с ее утолщением и склерозом. В результате кальцинирования медики, сосудистая стенка теряет свою эластичность, становится

ригидной, что уменьшает адаптационные способности в системе кровообращения конечностей. Медиакальциноз определяется рентгенологически и нередко ошибочно расценивается как проявление облитерирующего атеросклероза. Обызвествление стенок артерий может обнаруживаться и у лиц с нормальным углеводным обменом, причем с возрастом его частота возрастает от 5% у молодых до 37% у пожилых. У больных СД склероз Менкеберга выявляется, в среднем, в 3 раза чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Кальцификации могут подвергаться различные слои сосудистой стенки, включая медию при склерозе Менкеберга и интиму при атеросклерозе. В отличие от склероза Менкеберга кальцификация интимы при атеросклерозе ассоциирована с гиперлипидемией и воспалением [16,36]. Выраженный кальциноз сосудистой стенки служит предиктором сердечно-сосудистых событий, смертности и ампутаций у пациентов с СД [141,156].

У пациентов с нарушением углеводного обмена наличие кальциноза артерий ассоциировано с увеличением риска ампутации в 5,5 раз [86]. Диффузное атеросклеротическое поражение в сочетании с выраженным медиакальцинозом сосудистой стенки у пациентов с СД обуславливает тяжесть морфологической картины поражений артериального русла [6,14,82,201,148] и влияет на точность диагностики КИНК, а так же осложняет эндоваскулярное лечение [9].

На исход эндоваскулярного лечения влияют не только морфологические и анатомические особенности поражения сосудов, но и наличие сопутствующих осложнений СД [94]. Пациенты с СД с сопутствующим нарушением функции почек представляют особо сложную категорию больных, а пациенты с терминальной стадией ХБП на терапии программным гемодиализом самая тяжелая когорта пациентов в плане эффективности эндоваскулярного лечения артерий нижних конечностей.

Увеличение числа пациентов с СД и ХБП, приводит к росту распространенности ЗПА и КИНК [183,200]. СД и ЗПА являются факторами риска сердечно-сосудистых событий, ампутаций и смертности среди больных с ХБП [66,98].



Согласно результатам проспективных исследований диабетическая нефропатия является предиктором развития язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей [95,115], а прогрессивное снижение СКФ сопровождается большей частотой язвенно-некротических поражений стоп [152]. Кроме того, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что выявление клинических симптомов КИНК, образование трофических язв и проведение высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД с ХБП ассоциированы с началом заместительной терапии программным гемодиализом [98,162].

ХБП является независимым предиктором длительно незаживающих язв у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы (СДС) и ассоциирована с риском высоких ампутаций [77,158]. Так, высокая ампутация производится в 22-44% случаев у пациентов с нейроишемической формой СДС на заместительной терапии программным гемодиализом [23]. При этом сочетание длительного течения СД с тХПН, сопровождается значительно большей частотой ампутаций - 13,8/100 случаев в год, в сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена на заместительной терапии программным гемодиализом - 4,3/100 случаев в год [85]. Течение ЗПА у пациентов с СД и ХБП имеет определенные клинические и морфологические особенности. Большая длительность СД и изменения фосфорно-кальциевого обмена, связанные с нарушением функции почек, приводят к развитию выраженного медиакальциноза периферических артерий [169].

В последнее время, в связи с активным внедрением и совершенствованием эндоваскулярных технологий, ЧТБА стала методом выбора при лечении окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК, включая протяженные окклюзии артерий голени, характерные для больных с ХБП [14,82,147].

Вопросы, связанные с эффективностью ЧТБА у этой категории пациентов остаются открытыми. В современных исследованиях редко оцениваются отдаленные

результаты эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с СД и ХПН.

Высокая частота рестенозов остается одной из основных проблем реваскуляризирующих вмешательств на сосудах голени у таких пациентов [44,56,59,80,189].

Количество исследований, оценивающих исходы эндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД на терапии программным гемодиализом невелико. По данным Nakano M. проходимость пролеченных артериальных сегментов без повторных вмешательств составляет 63%, 53% и 48,3% у пациентов на терапии программным гемодиализом в течение 1, 3 и 5 лет соответственно [160].

Еще одной особенностью течения ЗПА у пациентов с нарушением углеводного обмена является ухудшение компенсаторных возможностей кровотока, что является следствием ослабления процесса ангиогенеза и отсутствия роста новых коллатералей [37].

Таким образом, клинические и морфологические особенности течения ЗПА у пациентов с СД влияют на диагностику КИНК и динамическое наблюдение в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

### ***1.3. Особенности неинвазивной диагностики КИНК у пациентов с сахарным диабетом***

Современные критерии и методы диагностики критической ишемии нижних конечностей (КИНК) у больных СД включают комплексную оценку симптомов и признаков заболевания периферических артерий, а также объективное инструментальное обследование. Согласно Международному консенсусу по диабетической стопе (2011г.), КИНК характеризуется одним из двух следующих критериев: 1) постоянная боль в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более и/или 2) трофическая язва или гангрена пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности [10,187].

Диагноз КИНК, согласно рекомендациям TASC II, устанавливается при снижении систолического давления в артериях голени ниже 50-70 мм рт ст, а на уровне пальца ниже 30-50 мм рт ст в сочетании со снижением значений парциального напряжения кислорода на тыле стопы [86,165].

Таким образом, рутинными неинвазивными методами оценки тяжести ишемического поражения конечности являются измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), пальце-плечевого индекса (ППИ), и транскутанная оксиметрия. В настоящее время эти методы рекомендованы TASC II на этапе первичной диагностики заболеваний периферических артерий. Однако каждый из этих методов имеет свои ограничения в точности диагностики КИНК, обусловленные морфологическими поражениями артериями нижних конечностей у пациентов особенностями ЗПА у пациентов с СД.

Измерение ЛПИ является стандартным методом первичного обследования пациентов с подозрением на ЗПА, результаты которого используются как в эпидемиологических исследованиях, так и в клинической практике. Данный тест является одним из простых, доступных и экономичных методов оценки тяжести атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, прогноза заживления язвенного дефекта, риска ампутации конечности и летальности пациентов с ЗПА. Кроме того, данные динамической оценки ЛПИ являются одним из признаков эффективности проведенного лечения. Измерение ЛПИ проводится в положении пациента лежа на спине после 10 минутного покоя.

Обычно для этого используется манжета сфигмоманометра, которая размещается сразу над лодыжками, и доплеровский датчик (5-10 МГц), используемый для измерения систолического давления на задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы. В норме градиент давления между правой и левой верхней конечностью составляет менее 12 мм рт. ст. [161,188]. Согласно современным рекомендациям ЛПИ рассчитывается как отношение наибольшего систолического давления на задней большеберцовой артерии или тыльной артерии стопы к наибольшему систолическому давлению на плечевой

артерии правой или левой верхней конечности [69,72,113,145].

У некоторых пациентов с СД вследствие медиакальциноза сосудистых стенок при нормальном или повышенном значении ЛПИ по одной берцовой артерии имелось умеренное снижение показателей ЛПИ по другой берцовой артерии. Согласно определению Американской диабетической Ассоциации (2003г) значения ЛПИ отражают степень поражения артерий конечности у пациентов с ЗПА в общей популяции. Однако у пациентов с СД измерение ЛПИ носит информативный характер в меньшем числе случаев [92]. У многих больных СД и КИНК, хронической почечной недостаточностью, тяжелой периферической полинейропатией и сопутствующим медиакальцинозом, регистрируются нормальные или высокие значения лодыжечного давления а умеренное снижение показателей ЛПИ не отражает тяжести ЗПА [4,17,202].

Наличие медиакальциноза, искажающее значения лодыжечного давления у пациентов с СД и критической ишемией конечности, является причиной того, что измерение ЛПИ становится малоинформативным. По результатам многих исследований наиболее часто наличие тяжелого кальциноза отмечается у пациентов с СД, ХБП, особенно с терминальной стадией ХПН на терапии программным гемодиализом [101,110,146,150,182].

Так, согласно данным различных авторов информативность ЛПИ переменная у пациентов с СД. По результатам работы Williams DT, чувствительность ЛПИ снижается до 53% при наличии дистальной диабетической полинейропатии [213].

Значения  $<0,9$  ЛПИ информативны лишь у 54,4% пациентов с СД по сравнению с 73% с пациентами без нарушения углеводного обмена в исследовании McDermott M. и соавт [159]. Так же, в одной из работ было показано, что среди обследованных с СД, имеющих значения ЛПИ  $\geq 0,9$  до  $\leq 1,3$ , в 57% случаев было выявлено выраженное поражение сосудов нижних конечностей по данным УЗДС [178].

Ложно завышенные значения ЛПИ могут приводить к гиподиагностике ЗПА у пациентов с СД. Значения ЛПИ в интервале 0,9-1,3, которые принято считать соответствующими норме, зачастую выявляются у больных с нарушением углеводного обмена и тяжелыми окклюзирующими поражениями артериального русла [179].

Высокие значения ЛПИ  $\geq 1,4$  при наличии СД могут свидетельствовать о тяжелом поражении сосудистого русла. В некоторых случаях артерии голени настолько утолщены вследствие кальциноза, что остаются несжимаемыми даже при накачивании манжеты сфигмоманометра до 300 мм рт. ст., что приводит к ложно-завышенным значениям ЛПИ [39]. Стоит отметить, что риск ампутаций значительно выше у больных с СД и выраженным кальцинозом магистральных артерий нижних конечностей [190].

Согласно данным Chantelau E. у пациентов, имеющих выраженную степень кальцификации сосудов по рентгенографии, окклюзии в артериях нижних конечностей выявляются чаще [71].

Измерение лодыжечного давления становится невозможным также при наличии окклюзии обеих артерий голени по которым принято измерять ЛПИ - задней большеберцовой и артерии тыла стопы [47].

Таким образом, измерение ЛПИ широко применяется в диагностике ЗПА у пациентов без нарушения углеводного обмена. Однако у пациентов с СД, различные исследования свидетельствуют об ограничениях метода для оценки состояния сосудистого русла. По мнению некоторых авторов, измерение пальцевого давления является более информативным методом диагностики ЗПА у больных с СД.

Согласно алгоритму диагностики КИНК, разработанному Группой по изучению диабетической стопы (DFSG), при неинформативности ЛПИ вследствие кальциноза сосудистой стенки, рекомендуется измерение пальцевого давления и определение ППИ. У больных СД, хронической почечной недостаточностью и других состояниях, сопровождающихся кальцификацией сосудистой стенки, могут быть несжимаемые берцовые артерии, дающие ложно высокие цифры систолического

давления. Если у пациента неправдоподобно высокое лодыжечное давление, или ЛПИ  $> 1.1$ , то можно подозревать несжимаемость артерий голени. В этой ситуации измерение пальцевого систолического давления (ПСД) позволяет в некоторых случаях более точно оценить систолическое давление дистальных отделов конечности. Для исследования используется специальная маленькая манжетка, которая одевается на фалангу I или II пальца. В норме ПСД несколько ниже, чем в плечевой артерии, и составляет около 60% от ожидаемого систолического давления в артериях голени, то есть пальце-плечевой индекс (ППИ) более 0,7. Снижение ППИ менее 0,25 сопряжено с тяжелым течением ЗПА. При III степени ишемии конечности ПСД составляет  $6.2 \pm 2.0\%$ , а при IV степени – во всех случаях определить его не удастся. ПСД у пациентов с КИНК обычно менее 30 мм рт.ст. Считается, что значение ПСД более 55 мм рт.ст. является благоприятным прогностическим признаком заживления трофической язвы стопы [28]. К сожалению, не у всех больных СД возможно произвести измерение ПСД из-за трофических изменений дистального отдела стопы, а так же у пациентов с ампутированным I пальцем [188].

Средняя оболочка пальцевых артерий обычно остается интактной, что позволяет получить достоверные результаты исследования. Однако при выраженном кальцинозе медики снижение эластических свойств артерии и недостаточная ее сжимаемость может распространяться и на пальцевые артерии и измеренный уровень ПСД окажется завышенным [92]. Это характерно для пациентов с терминальной стадией ХПН, получающим заместительную почечную терапию или после трансплантации почки и предшествовавшей заместительной почечной терапии.

В работе Martin и соавт. сообщается, что измерение пальце-плечевого индекса (ППИ) – метод выбора оценки кровотока в конечности при наличии выраженного кальциноза артерий голени [153]. По мнению Harrison, измерение ППИ предпочтительнее при диагностике поражений артериального русла у больных диабетом [115].

Согласно TASC II, применение ППИ рекомендуется пациентам с СД, при неинформативности ЛПИ, особенно при сопутствующей ХПН [165]. Также, ACCF/

АНА (2011) рекомендует применение ППИ в диагностике ЗПА у лиц пожилого возраста и с длительным стажем диабета, в связи с возможным кальцинозом артерий голени [165,182].

Интересны результаты исследований, сравнивающих точность ППИ и ЛПИ в диагностике ЗПА. Так по данным нескольких работ, среди пациентов с нормальными значениями ЛПИ у 14-27% отмечался ППИ  $<0,7$  (у 60% из этих больных было выявлено поражение артерий нижних конечностей) [63,74,197].

В исследовании Williams и соавт., было продемонстрировано что значения ППИ  $<0,75$  оптимальны для диагностики ЗПА у пациентов с наличием и без нарушения углеводного обмена [213].

Weinberg и соавт. проводил оценку информативности в когорте больных, среди которых у 67% встречался СД и 19% из них получали терапию программным гемодиализом. В 92% случаев у пациентов, с подтвержденным на ангиографии значимым поражением артериального русла, ППИ так же свидетельствовал о наличии ЗПА, и был  $<0,7$  [211].

По данным Suominen и соавт. у 69 пациентов с ЛПИ  $>1,3$  были выявлены поражения сосудов  $>50\%$  по данным ангиографии, и ППИ  $\leq 0,6$  был у 68 среди этих обследованных. В этом же исследовании у 47 пациентов с нормальным ЛПИ, но у которых ППИ  $<0,6$ , в 94% случаев было выявлено серьезное поражение сосудов нижних конечностей [197].

Согласно данным исследования, включавшем более 500 пациентов, между ЛПИ и ППИ была получена линейная корреляция у больных без СД и обратная J-образная корреляция у пациентов с нарушением углеводного обмена. Это свидетельствует о том, что нормальные либо завышенные значения ЛПИ маскируют имеющееся нарушение кровотока в конечности при СД [39].

Однако данные об информативности ППИ противоречивы. Так при выраженном кальцинозе сосудистой стенки у пациентов с СД, почечной недостаточностью и тяжелой периферической нейропатией снижение эластических

свойств и ригидность артерий может распространяться на пальцевые артерии, что приводит к недостоверным результатам исследования.

Так же ограничивает применение метода то обстоятельство, что нередко у больных СД в связи с наличием язвы либо гангрены пальцев, либо вследствие малых ампутаций невозможно произвести измерение пальцевого систолического давления [189].

По данным Faglia и Gibbons измерение ЛПИ и ППИ невозможно, по меньшей мере, в 50% случаев у пациентов с СД [92,102].

Еще одним из ограничений метода является вероятная вазоконстрикция пальцевых артериол, в связи с чем, проведение теста рекомендуется строго при определенной температуре в помещении или при предварительном предтестовом согревании конечности [214].

Существует множество модификаций в методике измерения ППИ, с применением доплеровской флуометрии, фотоплетизмографии, осциллометрической фотоплетизмографии и т.д., однако какой из этих вариантов имеет преимущества в диагностике КИНК у пациентов с СД не изучено [206]. Данные об эффективности применения ППИ у пациентов не однозначны, и на сегодняшний день нет единого мнения о целесообразности использования этого метода для выявления артериальной недостаточности у больных СД [128]

Одним из наиболее валидных и часто используемых в настоящее время методов исследования состояния микроциркуляторного русла является транскутанная оксиметрия. Измерение парциального давления кислорода в области тыла стопы, на голени является ценным неинвазивным легко осуществимым методом диагностики ЗПА у больных диабетом.

Транскутанное измерение парциального напряжения кислорода позволяет оценить функциональное состояние сосудистой системы, т.е. наличие адекватного коллатерального кровотока, определить степень ишемии тканей, сделать правильный выбор между консервативным и оперативным методом лечения. В норме чрескожное напряжение кислорода составляет приблизительно 60 мм рт. ст. Пороговым для



диагностики критической ишемии конечности значением  $t\text{cрO}_2$  признано 30 мм рт.ст. Зная степень насыщения кислородом, можно прогнозировать возможность заживления язвенного дефекта [201].

Значение  $t\text{cрO}_2$  менее 20 мм РТ ст указывает на выраженное нарушение кровотока и необходимость обязательного проведения реваскуляризации конечности для заживления язвенного дефекта [61,129,184]. Кроме того, показатель  $t\text{cрO}_2$  является предиктором ампутации конечности у больных с тяжелым течением ЗПА. При обнаружении  $t\text{cрO}_2$  менее 10 мм РТ ст у пациента с КИНК вероятность ампутации в течение года крайне высока. Риск потери конечности определяется также значениями чрезкожного напряжения кислорода в положении больного сидя – в случае  $t\text{cрO}_2$  менее 10 мм рт. ст., в пределах 10-40 мм рт ст и более 40 мм рт. ст., риск ампутации составит 85%, 45% и 5%, соответственно [61]. По данным Kalani M. И соавт. значения  $T\text{cPO}_2 > 25$  мм рт.ст. при измерении в области около раны ассоциированы с благоприятным исходом и с высокой вероятностью заживления раневого дефекта [136].

Измерение напряжения кислорода после хирургического вмешательства является одним из информативных методов диагностики для осуществления динамического наблюдения. В настоящее время  $T\text{cPO}_2$  широко применяется для оценки эффективности поведенного эндоваскулярного вмешательства на артериях нижних конечностей. Увеличение давления кислорода при чрезкожном измерении свидетельствует об увеличении притока крови к стопе и об успехе проведенного эндоваскулярного вмешательства [185].

Проведение транскутанной оксиметрии для оценки состояния кровотока после реваскуляризации показано спустя 5-7 дней после операции и наиболее информативно через 4-6 недель после реваскуляризации. Рост напряжения кислорода при сохранении результата интервенционного вмешательства продолжается в течение нескольких недель, достигая максимального пика к концу 4 недели, а затем незначительно снижается к концу 6 недели, оставаясь выше исходного уровня.

По результатам работ различных авторов, рост  $TcPO_2$  может наблюдаться, в среднем, в течение 28 дней после эндоваскулярного вмешательства [68,195,208]. Измерение кислорода в тканях предпочтительно проводить спустя 3 дня после процедуры ангиопластики, а наиболее оптимальным сроком является измерение давления кислорода через 7 дней [49].

Данные о парциальном напряжении кислорода используются при планировании уровня ампутации конечности для прогнозирования заживления постампуционной раны (таблица 2)[212].

**Таблица 2. Вероятность ампутации нижней конечности в зависимости от показателей транскутанной оксиметрии у больных СД с КИНК после проведенного интервенционного вмешательства и/или консервативной терапии**

$tcpO_2$ , мм.рт.ст.	Вероятность	Доверительный
<10	68.0%	52.7- 0.0
$\geq 10 < 20$	44.0%	33.1-55.4
$\geq 20 < 30$	22.5%	17.2-28.8
$\geq 30 < 40$	6.1%	4.1-8.9
$\geq 40 < 50$	2.6%	1.6-4.4
$\geq 50 < 60$	0,8%	0.4-1.9

Вероятность заживления культи после ампутации конечности достаточно высока в случае значений  $tcpO_2$  на предполагаемом уровне более 40 мм рт ст и недостаточна при показателях 20 мм рт ст и менее.

Измерение  $tcpO_2$  в сочетании с клинической оценкой ишемизированной конечности позволяет сделать выбор наиболее низкого уровня ампутации, на котором можно ожидать хорошего заживления культи [177].

Следует отметить, что точность проводимого теста зависит от комплекса системных (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, состояние легочной системы, уровень гемоглобина крови и сердечный выброс) и местных (толщина кожи, архитектоника капиллярного русла и наличие или отсутствие воспаления и отека мягких тканей) факторов.

Особое значение в оценке результатов транскутанной оксиметрии на уровне верхней трети голени и тыле стопы имеет характер стено-окклюзирующего поражения артерий нижних конечностей [123].

Преимущества метода транскутанной оксиметрии у больных СД в сравнении с измерением ЛПИ, ППИ и сегментарного давления заключаются в большей информативности при скрининге ЗПА, определении КИНК, оценке уровня ампутации конечности, прогнозе заживления язвенного дефекта и независимости от тяжести медиакальциноза периферических артерий. Проведение теста с целью первичной диагностики ишемии конечности у больных СД и динамической оценки кровотока после проведенного интервенционного вмешательства не требует высокой квалификации специалиста и легко осуществим на уровне первичного звена.

По данным различных работ прогрессирование ЗПА от степени перемежающейся хромоты до КИНК сопряжено с соответствующим снижением парциального давления кислорода в мягких тканях стопы. Значения TcPO<sub>2</sub> отражают степень ишемии конечности [124].

Хотя применение TcPO<sub>2</sub> довольно распространено, остается немало вопросов о том, какие именно клинические факторы влияют на показатели кислорода [123]. Согласно исследованию Abraham и соавт., уровень TcPO<sub>2</sub> зависит от числа гемодинамически значимых артериальных стенозов на уровне голени [40]. Также, значимыми факторами, ассоциированными со значениями TcPO<sub>2</sub> являются курение и СД по мнению Thom W. Rooke [203].

Вместе с этим остается открытым вопрос об информативности метода при наличии сопутствующих патологических состояний. Существуют немногочисленные исследования, посвященные этим проблемам. Есть мнение, что на уровень парциального напряжения кислорода в тканях стопы может влиять так называемый «диффузионный барьер». Это состояние, образующееся при наличии отека на стопе, повышенного потребления тканями кислорода при развитии инфекционного воспаления, дегидратации, а так же обратимая вазоконстрикция артериол [96,116,185,209].

Одними из ограничивающих широкое применение транскутанной оксиметрии методов, являются высокая стоимость оборудования, затраты на техническое обслуживание и расходные материалы [11].

Рентгенконтрастная ангиография (РКАГ) является наиболее информативным современным методом диагностики заболеваний периферических артерий (ЗПА), представляя полную информацию об анатомическом расположении артерий нижних конечностей, одновременной визуализации сосудистого русла на всем протяжении, локализации и протяженности окклюзирующих поражений [9]. Однако этот метод не позволяет ответить на все сложные вопросы, касающиеся морфологии артериального русла, и имеет ряд ограничений. Информативность ангиографии зависит от адекватности использованных проекций. К минусам метода РКАГ можно отнести воздействие контрастного вещества, невозможность визуализации сосудистой стенки и оценки функционального состояния артериального русла [35].

Основным недостатком метода является применение рентген-контрастного вещества. Так же, данная техника ассоциирована с лучевой нагрузкой на пациента и оператора [93]. Известно, что применение РКАГ у пациентов с СД значительно повышает риск развития контраст-индуцированной нефропатии и прогрессирования ХБП [12,22,64].

Таким образом, применение неинвазивной диагностики КИНК с использованием контрастных препаратов у этой категории больных ограничено. К тому же, к недостаткам метода РКАГ относятся технические ограничения, связанные с оценкой состояния сосудистой стенки, функциональных параметров кровотока и неудовлетворительное контрастирование артерий дистальнее уровня окклюзии, из-за низкой скорости кровотока [18,65]. Процедура РКАГ сопряжена с риском послеоперационных осложнений и летальности, который обусловлен тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью, часто встречающаяся у больных СД, и наличием КИНК.

Использование РКАГ сопряжено с риском контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с СД, с вероятностью осложнений процедуры со стороны

места пункции, в связи с чем, большее распространение получает планирование эндоваскулярного вмешательства на основании УЗДС.

В настоящее время тактика интервенционного вмешательства у пациентов с СД и КИНК зачастую проводится по данным УЗДС, без проведения предварительной диагностической РКАГ [55,94,157,180].

УЗДС обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами визуализации именно у пациентов с СД с тяжелыми сопутствующими микро- и макрососудистыми осложнениями. К ним относятся: неинвазивность, отсутствие токсического влияния рентгенконтрастного препарата и возможность многократного повторения исследования [26,51].

Впервые применение УЗДС с целью исследования стено-окклюдированных поражений периферических артерий было предпринято Jager К.А. в 1985 году [132]. Однако длительное время метод УЗДС носил скрининговый характер в оценке тяжести ЗПА, и стратегия восстановления артериального кровотока в конечности строилась на основании данных диагностической РКАГ и других методов визуализации с использованием контрастных препаратов. Известно, что УЗДС является операторзависимой техникой и точность диагностики во многом определяется квалификацией специалиста [149].

Тем не менее, в настоящее время накоплен достаточный опыт эффективной и точной ультразвуковой диагностики сосудистых поражений. Все чаще выбор тактики хирургического и/или эндоваскулярного восстановления кровотока у пациентов с КИНК, включая больных СД, проводится на основании данных информативного заключения УЗДС [51,52,53,94,119,120,121,157].

Данная диагностическая концепция позволяет снизить риск локальных и системных осложнений ангиографии (4-9%): образование гематомы в месте пункции бедренной артерии, формирование ложной аневризмы, артерио-венозной фистулы, а также развитие контраст-индуцированной нефропатии, острой почечной недостаточности и прогрессирования ХБП у больных с СД [78,140,153,210].

Кроме того, УЗДС обладает меньшей стоимостью в сравнении с РКАГ и другими неинвазивными методами диагностики ЗПА, что позволяет уменьшить расходы на обследование пациента [154,157].

#### *1.4. Роль УЗДС в раннем и отдаленном послеоперационном периоде*

Проблема хирургического лечения ишемии нижних конечностей у пациентов с СД остается актуальной в настоящее время. Большинство исследователей придерживаются активной позиции в вопросе хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей при сахарном диабете [15,27,34]. Хирургическая реваскуляризация исторически была «золотым стандартом» лечения КИНК, однако применение этого метода возможно лишь у пациентов с хорошим дистальным сосудом-реципиентом без тяжелой сопутствующей патологии. Несмотря на значительный прогресс в развитии сосудистой хирургии открытые оперативные вмешательства продолжает сопровождаться достаточно большим количеством интра- и послеоперационных осложнений [29]. У пациентов с СД в связи с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, осложнений СД, отсутствия возможности создания анастомоза вследствие окклюзии артерий голени и стопы, наличия обширных поражений мягких тканей стопы все большую распространенность получает эндоваскулярное восстановление кровотока [41].

Возможность реканализации длинных окклюзий, хорошие непосредственные результаты, простота процедуры, очень низкая частота осложнений расширяют показания к ЧТБА, и в настоящее время она проводится даже у пациентов с выраженными и распространенными поражениями периферических артерий [13].

Безусловными преимуществами баллонной ангиопластики являются хорошие результаты при меньших экономических затратах и возможность неоднократных повторных вмешательств, низкая летальность.

Особый интерес представляет эффективность применения ЧТБА в лечении дистальных отделов артериального русла. Этот вопрос особенно актуален у пациентов с СД, среди которых широко распространены сочетанные поражения артерий нижних конечностей с вовлечением тибиальных артерий и артерий стопы.

В последние несколько лет баллонная ангиопластика берцовых артерий получила широкое распространение, поскольку технические возможности сделали этот метод более безопасным и успешным. Зачастую показанием к их выполнению являются окклюзионно-стенотические поражения артерий голени, исключающие возможность проведения реконструктивных шунтирующих операций. Такой тип поражения артериального русла наиболее характерен для пациентов с СД.

Возможно лечение протяженных пораженных участков длиной до 40 см. По данным Н. Alfkel et al. технический успех при ЧТБА артерий голени составляет 92%, сохранение конечности спустя год - 83,6% и через 3 года - 81,1% [43].

В настоящее время споры об эффективности ЧТБА и хирургической реваскуляризации продолжаются. Клинические исходы при выполнении открытых операций и эндоваскулярных вмешательств – схожи [193]. Однако при сопоставимых исходах в отношении сохранения конечности, эндоваскулярные операции позволяют уменьшить физиологический стресс, связанный с операцией и позволяют сократить время пребывания пациента в стационаре.

Открытые реконструктивные вмешательства ассоциированы с риском тяжелых осложнений. Частота периоперационной смертности составляет 0,9%, развитие ИМ 3%, ранние повторные операции за-за тромбоза шунта, послеоперационное кровотечение или инфицирование отмечаются в 6,6% случаев [176].

В связи с этим, пациентам с СД и КИНК рекомендуется проведение менее травматичной процедуры ЧТБА [66,93].

Авторы TASC II Norgen и соавт. сообщают, что первичная проходимость у пациентов с КИНК в течение 1 года после эндоваскулярной процедуры составляет 65% для бедренно-подколенного уровня, а пятилетняя проходимость равна - 42%. [159]. В исследовании BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Limb) показано, что выживаемость без высокой ампутации сопоставима в группах пациентов после ЧТБА и шунтирования [41].

Однако, стоит отметить, что особенности клинического течения ЗПА у больных СД влияют на эффективность эндоваскулярного лечения КИНК.

Как отмечают многие авторы, одним из недостатков эндоваскулярного лечения является недолгосрочность достигнутой проходимости артерий, высокая частота остаточных стенозов, рестенозов после ангиопластики и необходимость в проведении повторных вмешательств в некоторых когортах пациентов [106].

Для атеросклеротического поражения артерий голени при СД, характерны большая протяженность и значительные включения кальция, что сопряжено с техническими сложностями при эндоваскулярном лечении [60]. Graziani и соавт. при анализе состояния артерий голени среди 417 пациентов с СД и КИНК показали, что у этих больных преобладают окклюзии, а не стенозы, и длина поражений практически во всех случаях более 10 см [106]. Большая протяженность кальцинированных участков артерий в пролеченных артериальных сегментах нижних конечностей при СД и наличие тяжелых поражений (преимущественно окклюзий) обуславливает высокую частоту реокклюзий после процедуры ЧТБА [144].

Сам механизм баллонной ангиопластики ассоциирован с риском осложнений, которые могут повлиять на рестенозирование пролеченного участка после баллонной ангиопластики [20,24,29,34,60,204].

Большая часть артериальных сегментов с неудовлетворительным проходимым просветом целевых сосудов (<50% диаметра артерии) после проведения ангиопластики выявляется на уровне артерий голени. Такие неблагоприятные исходы вмешательств сопряжены с тяжелым морфологическим поражением периферического русла согласно классификации Грациани Л., а также кальцинозом магистральных артерий голени у больных СД. Так, Faglia E. и соавторы показали, что клиническая характеристика и особенности поражения артерий нижних конечностей у больных с нарушением углеводного обмена обуславливали тяжесть течения КИНК и определяли исход интервенционного вмешательства [91].



По мнению Conrad и соавт., частота рестенозов, несмотря на хорошие результаты в отношении сохранения конечности, может достигать 74% в течение 5 лет у пациентов после ЧТБА [76].

Различными авторами сообщается, что в течение 3х месяцев у 2/3 от числа прооперированных пациентов развиваются рестенозы после ЧТБА [56,59,189].

В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, оценивающие эффективность рутинного проведения УЗДС после эндоваскулярного вмешательства [80,125,166].

УЗ-диагностика в ранние сроки после ЧТБА позволяет выявить остаточные стенозы и осложнения, связанные с механической травмой в ходе вмешательства (Уровень 3в; Степень С) [50].

Находки при проведении раннего послеоперационного ДС, а именно - гемодиамически значимые нарушения артериальной проходимости, ассоциированы с худшим прогнозом для конечности у пациентов с КИНК. По данным Humphries и соавт. в группе таких больных частота ампутаций достоверно выше и составляет 20% по сравнению с 5% среди тех, у кого послеоперационная ультразвуковая картина соответствует норме [159].

### ***1.5. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения КИНК***

Баллонная ангиопластика позволяет сохранить конечность у пациентов с СД и КИНК с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и осложнениями. Для таких пациентов характерно сочетанное поражение артерий на уровне бедра и голени. Лечение именно таких многоуровневых, а так же пролонгированных кальцинированных поражений артерий мелкого калибра, остается одной из самых сложных задач современной ангиохирургии.

Существует мнение, что, несмотря на кратковременность улучшения кровотока, за время его существования, язвы и раны стопы и голени успевают эпителизоваться. Так же принято считать, что потребность тканей в кислороде снижается по мере заживления раны, и в дальнейшем, существующего кровотока, может быть и коллатерального, достаточно для поддержания целостности кожных

покровов стопы [194]. Так же есть исследования, свидетельствующие о том, что «напряжение сдвига» (т. е. тангенциальное давление кровотока на эндотелиальные клетки) – один из основных стимулов, активирующих эндотелий. Считается, что вызванная «напряжением сдвига» вазодилатация – это первый этап ангиогенеза коллатералей. Несмотря на то, что СД ассоциирован с нарушением процесса ангиогенеза [105], восстановленный кровоток после ангиопластики увеличивает напряжение сдвига крови в артериях, и это стимулирует ангиогенез на достаточное время [68].

Более того, напряжение сдвига увеличивает пролиферацию капиллярноподобных формаций, и стимулирует дифференциацию прогениторных клеток в клетки эндотелия [167]. Это возможные объяснения удовлетворительного уровня сохранения конечности, несмотря на высокую частоту рестенозов после баллонной ангиопластики.

При анализе данных Abdelhamid и соавт., сообщают, что при проведении эндоваскулярного лечения в группе больных с КИНК (66% с СД), было достигнуто сохранение конечности в 85%, 82% и 82% в течение 6, 12 и 24 месяцев, соответственно. По мнению данного автора, СД, окклюзионные поражения, недача ЧТБА и состояние путей оттока были ассоциированы с высокой ампутацией конечности [37].

Различные авторы сообщают о хороших результатах эндоваскулярного лечения КИНК. Уровень сохранения конечности составил от 72 до 98% в течение 3-5 лет по данным различных исследований. Однако данные о первичной проходимости менее оптимистичны и составили в среднем 55% в периоде наблюдения 6-24 месяца [93,80,81,106].

У пациентов с КИНК высокий уровень смертности, наличие ишемических поражений стопы является маркером риска сердечно-сосудистых событий, смертности, сопоставимой со смертностью по причине рака легких. Для улучшения прогноза пациентам необходимо проведение интенсивного динамического наблюдения с оценкой состояния периферических, коронарных, сонных артерий.

Проведение комплексного обследования необходимо как до, так и после процедуры ангиопластики [48].

По данным многолетнего наблюдения ( $20 \pm 13$  мес.(1-66 мес.)) за когортой пациентов с СД и КИНК, Uccioli и соавт. были получены следующие данные. В группах обследованных 456 пациентов после баллонной ангиопластики и у 54 человек без проведения ЧТБА (в связи с невозможностью проведения процедуры), уровень заживления ран составил: 62,3% и 48,1%; высокой ампутации – 14,7 и 24,1%, летальности 14,9% и 27,8%, соответственно. При многофакторном анализе было выявлено, что заживление раны ассоциировано с размером язвенного дефекта, наличием инфекции, ИБС; для высоких ампутаций- с размером раны, числом малых ампутаций, возрастом. Дополнительными факторами риска в группе с проведенной ангиопластикой были: для заживления –  $\Delta TcPO_2$ , и для высоких ампутаций - базальный  $TcPO_2$ , базальный уровень гликированного гемоглобина,  $\Delta TcPO_2$ , техническая неудача ЧТБА [203].

Согласно наблюдениям Fernadez и соавт. однолетняя первичная, первичная ассистированная и вторичная проходимость составили 33,50,56%, соответственно. Уровень сохранения конечности составил 75% в течение 12 месяцев. По данным факторного анализа с высокой ампутацией были ассоциированы такие факторы как ХПН и необходимость вмешательства на артериях стопы. В 41% случаев было достигнуто полное и в 39% частичное заживление раны (за период наблюдения  $4,4 \pm 4,8$  мес.). Частота повторных вмешательств составила 50% в течение 1 года[95].

Таким образом, пациенты с СД и КИНК имеют клинические и морфологические особенности течения ЗПА. Эти особенности влияют на информативность неинвазивных методов обследования на этапе диагностики и динамического наблюдения после эндоваскулярного лечения. В настоящее время не существует общепринятых алгоритмов диагностики и динамического контроля пациентов с СД и КИНК, учитывающих специфику течения ЗПА у этой категории больных. Количество исследований, посвященных этой теме, немногочисленно. Вопросы, касающиеся клинических показаний и оценки исходов реваскуляризации

артерий нижних конечностей у больных СД с КИНК, остаются актуальными на сегодняшний день.

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1. Дизайн исследования

#### I этап

- Определение диагностической точности УЗДС артерий нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК по сравнению с рентгенконтрастной ангиографией

- Сравнительный анализ диагностической точности заключений УЗДС, выполненных в ранней фазе исследования (n=132) и в поздней фазе исследования (n=126)

#### II этап

Проспективное исследование (сроки наблюдения 25,1 [3-40] мес., n=171):

- Оценка клинической значимости неинвазивных методов диагностики КИНК (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), пальце-плечевой индекс (ППИ), транскутанная оксиметрия) у пациентов с СД.

- Оценка гемодинамически значимых осложнений и клинических исходов эндоваскулярного вмешательства в раннем послеоперационном периоде у пациентов с СД и КИНК.

- Оценка артериальной проходимости и клинических исходов эндоваскулярного вмешательства в позднем послеоперационном периоде у пациентов с СД и КИНК.

- Количественная оценка степени выраженности кальциноза артерий нижних конечностей с применением беконтрастной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у пациентов с СД и КИНК (n=45).

### 2.2. Характеристика групп обследованных пациентов

В исследование включено 303 пациента (373 нижних конечностей), проходивших стационарное лечение в отделении терапевтических и хирургических

методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (зав. отд.- проф., д.м.н. Галстян Г.Р.) в период с 2008 по 2013 год.

Работа была проведена в 2 этапа(рисунок 1).

**I этап** – В исследование было включено 254 пациента с СД 1 и 2 типа, проходившие стационарное лечение в отделении терапевтических и хирургических методов лечения синдрома диабетической стопы с сентября 2008 по январь 2013 года.

Всем пациентам проводилось эндоваскулярное лечение. При планировании тактики интервенционного вмешательства применялись УЗДС и диагностическая РКАГ. Пациенты были разделены на 2 группы, в группу А были включены пациенты, пролеченные с сентября 2008 по сентябрь 2010 г, которым проводилось эндоваскулярное вмешательство на основании диагностической РКАГ, в группу В были включены пациенты, получавшие лечение с сентября 2010 года по январь 2013 года, которым вмешательство выполнялось на основании интраоперационной РКАГ. Оценивалась диагностическая точность УЗДС в сравнении с диагностической РКАГ. Проведен сравнительный анализ информативности УЗДС исследований, выполненных до сентября 2010 г и после сентября 2010г.

Статистическим методом для оценки диагностической точности УЗДС в сравнении с диагностической РКАГ был выбран коэффициент согласованности Каппа( $\kappa$ ). Краткая клиничко-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

**Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов (МЕ [25;75], 75%)**

	Всего	Группа А	Группа В	р
Число пациентов/ н/конечностей	254/290	132/144	122/146	p>0,05
Тип СД ½	25/229(10/90)	9/123(7/93)	16/106(13/87)	p>0,05
Мужской пол,%	128(51)	69(52)	59(48)	p>0,05
Возраст (годы)	62,7[55;68]	61[56;70]	64,4[55;72]	p>0,05
Длительность СД (годы)	16,5[12;19]	17 [15;22]	16[13;21]	p>0,05
НbA1с,%	8,1[6,6;9,1]	8,0[6,5;8,9]	8,3[6,6;9,0]	p>0,05
Инсулинотерапия,%	212(83)	110(83)	102(84)	p>0,05

**II этап** - проспективное исследование артериальной проходимости, частоты повторных эндоваскулярных вмешательств, заживления ран, ампутаций, летальных исходов у 171 пациента с СД и КИНК, проходивших стационарное лечение в отделении терапевтических и хирургических методов лечения синдрома диабетической стопы с сентября по июнь 2013 года.

У 126 из этих пациентов оценена клиническая значимость неинвазивных методов диагностики (ЛПИ, ППИ, трансутанной оксиметрии).

Из числа обследованных, 45 пациентов, выбранных случайным образом, были последовательно включены в исследование. Им была проведена бесконтрастная МСКТ с целью количественной оценки кальциноза артериальной стенки, проведен анализ степени кальциноза в зависимости от СКФ и от наличия остаточных стенозов >50% после процедуры ЧТБА.

Краткая клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 4.

**Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика пациентов с СД и КИНК (МЕ [25;75],75%)**

N=171				
	СД1	СД2	Всего	p
Пациенты, n(%)	18(10,5)	153(89,5)	171(100)	p<0,05*
Мужчины/женщины, n(%)	9/9(50/50)	71/82(46/54)	80/91(47/53)	p>0,05
Средний возраст, годы	43,7[37;48]	66,4[57;76]	64,1(54;68)	p<0,05*
Длительность СД, годы	28,7[21;37]	14,2[7;18]	16,5(8;23)	p<0,05*
НbA1c, %	8,4[7,6;9,8]	8,2[7,3;9,4]	8,3[7,4;9,6]	p>0,05



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

### **2.3. Общеклинические методы исследования**

Клиническое обследование включало осмотр, сбор жалоб, анализ анамнестических данных. Пациенты были осмотрены кардиологом, окулистом.

Взятие образцов крови на все исследования проводилось из кубитальной вены строго натощак. За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Всем пациентам лабораторное обследование проводилось на базе биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (зав.- д.м.н. Ильин А.В.).



Компенсация углеводного обмена оценивалась с помощью определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) методом жидкостной ионно-обменной хроматографии на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по стандартной методике производителя.

Показатели биохимического анализа крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Германия) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Общеклинический анализ крови производился на автоматическом анализаторе «Sysmex XE-2100 D» по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Анализ мочи проводился на аппарате фирмы «ARKRAY Autin Max AX-4280» и микроскопически с использованием микроскопа Nikon Eclipse E 200.

Функциональное состояние почек оценивалось при оценке уровня креатинина, мочевины и калия крови, а также по уровню микроальбуминурии в утренней порции мочи.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD [143] стадия хронической болезни почек (ХБП) диагностировалась по уровню СКФ. Стадия ХБП устанавливалась согласно классификации KDOQI (2002)[23].

Показатели липидного спектра оценивались (общий ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП) на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам.

Тяжесть КИНК оценивалась согласно классификации Рутерфорда.

Вибрационная чувствительность измерялась при помощи градуированного камертона (Kirche&Wihelm, Германия) в проекции костных выступов (медиальная поверхность I плюснефалангового сустава, медиальная лодыжка). Уровень вибрационной чувствительности измерялся в баллах. Тактильная чувствительность определялась, используя монофиламент весом 10 г (North Coast Medical, США), при помощи касаний подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца. Измерение температурной чувствительности

проводилось при помощи поочередного прикосновения металлическим и пластмассовым концом стандартного цилиндра Тип-терм (Neue Medizintechnik GmbH, Германия) к стопам и голеням.

Измерение ЛПИ и ППИ проводилось в положении пациента лежа на спине после 10 минутного покоя. С использованием доплеровского датчика (5-10 МГц) проводилось измерение систолического давления на задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы с помощью аппарата Ангиодин ПК (Биосс, Россия). ЛПИ рассчитывался как отношение наибольшего систолического давления на задней большеберцовой артерии или тыльной артерии стопы к максимальному систолическому давлению на плечевой артерии верхней конечности. Оценка результатов измерения проводилась согласно современным рекомендациям.

Транскутанная оксиметрия проводилась с применением транскутанного оксиметра RADIOMETER (Copenhagen). Измерение чрескожного напряжения кислорода ( $T_{sp}O_2$ ) определялось на коже тыльной поверхности стопы с равномерным капиллярным ложем без крупных артерий и вен, язвенных дефектов или волосяного покрова. Пациент во время исследования находился в положении лежа на спине в спокойном и расслабленном психоэмоциональном состоянии. Температура в помещении, где проводилось исследование, составляла 21—23°C. Перед началом исследования выполнялась калибровка электрода атмосферным воздухом. Электрод устанавливался в фиксирующее кольцо на коже после предварительной обработки спиртовым раствором. Полость фиксирующего кольца предварительно заполнялась раствором электролита (2—3 капли). Затем датчик устанавливался в фиксирующее кольцо на кожу. Регистрация показателей  $T_{sp}O_2$  после установки датчика на кожу проводилась при их стабилизации через 15—20 минут и достижения температуры кожи 43 °C.

Непосредственные результаты операции были оценены методом УЗДС на 1-2 день после вмешательства, и при необходимости, через 2 недели с целью ранней коррекции возможных осложнений. Исследование заключалось в диагностике состояния сегментов артерий и стентов после ЧТБА, а также зоны доступа для

выявления возможных местных осложнений. Удовлетворительное состояние сегментов артерий зависело от успешного выполнения эндоваскулярного вмешательства. Технически успешной ЧТБА артерий нижних конечностей считалась при восстановлении непрерывного антеградного кровотока до стопы хотя бы по одной артерии голени и ангиографическом остаточном стенозе  $\leq 30\%$  [57]. УЗДС артерий нижних конечностей проводилось на ультразвуковой системе Voluson 730® Expert (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH & Co OHG, Austria) с применением линейного датчика с частотой излучения 5-7,5 МГц и конвексного датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Для оценки проходимости артерий применялись режимы сканирования: В-режим - режим двумерной серошкальной эхографии, ЦДК - цветное доплеровское кодирование по скорости (ЦДК), и по энергии (ЦДКЭ), а также PW-режим - импульсный доплеровский режим (спектральный доплеровский режим). Исследовалось состояние сосудистой стенки, локализация, протяженность, степень и характер остаточного стеноза, эхоструктура внутрисосудистых образований, дефект или зона обрыва цветовой картограммы потока при стенозе или окклюзии, наличие и степень выраженности локального гемодинамического сдвига, состояние дистальной гемодинамики. Использовалось полипроекционное исследование для оценки остаточного стеноза при расположении атеросклеротической бляшки (АСБ) по латеральной и задней стенке артерий, диагностики деформаций стентов. Подсчет процента сужения осуществляли относительно диаметра просвета сосуда. Учитывали максимальный диаметр сосуда (неизмененный участок артерии) и минимальный (остаточный просвет в зоне стеноза). Процент сужения диаметра артерии соотносили с величиной локального гемодинамического сдвига в режиме доплеровского спектра кровотока (Jager KA, Phillips DJ, Martin RL, Hanson C, Roederer GO, Langlois YE et al. Noninvasive mapping of lower limb arterial lesions. *Ultrasound Med Biol* 1985;11:515-21).

На основании нормальных и патологических характеристик доплеровского спектра использовались критерии для классификации сегментарных артериальных окклюзирующих поражений. Данные критерии рекомендуется использовать для

оценки степени стено-окклюзирующих поражений у пациентов с ЗПА нижних конечностей, в том числе у больных СД (таблица 5).

**Таблица 5. Классифицирующие критерии окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей (по данным спектрального анализа)**

Классифицирующий Признак	Характеристика кровотока
Норма	Трехфазный спектр, нет расширения спектра доплеровских частот
Стеноз 1-19%	Трехфазный спектр с минимальным расширением спектра доплеровских частот; увеличение $V_{max}$ менее чем на 30% по сравнению с проксимальным сегментом; спектр с дистального и проксимального места стеноза сегментов не изменен
Стеноз 20-49%	Трехфазный спектр, хотя ретроградный поток может быть уменьшен, выраженное расширение спектра доплеровских частот; спектральное окно может определяться, но может быть закрыто; $V_{max}$ увеличена на 30-100% по сравнению с проксимальным сегментом; спектр с дистального и проксимального места стеноза сегментов не изменен
Стеноз 50-99%	Монофазный спектр с потерей ретроградного компонента и антеградным потоком во время всего сердечного цикла; выраженное расширение спектра доплеровских частот; $V_{max}$ увеличена более чем на 100% по сравнению с проксимальным сегментом; дистально от места стеноза определяется монофазный спектр со сниженной амплитудой
Окклюзия	В визуализируемом в В-режиме сосуде кровотоков не регистрируется: проксимально от места окклюзии может выслушиваться грубый шум; дистально от места окклюзии регистрируется монофазный спектр со сниженной систолической скоростью

$V_{max}$  — максимальная систолическая скорость

При выявлении гемодинамически незначимого остаточного стеноза (<50%) регистрировалось повышение пиковой систолической скорости (ПСС) кровотока менее чем в 2 раза. Прирост ПСС более чем в 2 раза указывал на гемодинамически значимый умеренный остаточный стеноз 50-70%. Увеличение ПСС более чем в 3 раза соответствовал стенозу порядка 70-99%. При окклюзии кровотоков в исследуемом

сосуде не определялся в режиме ЦДК и ЦДЭК, не регистрировался в режиме доплерографии [132,25,9]. Для более точной и объективной оценки остаточных стенозов и других внутрипросветных образований использовался комплексный анализ данных В-режима, цветового и спектрального доплеровских режимов. При УЗДС для оптимизации локации дистальных отделов бедренных, подколенных артерий, тибиоперонеальных стволов, артерий голени применялся арсенал регулировок ультразвукового аппарата. Максимальное использование технических возможностей ультразвуковой системы было необходимо при глубоком анатомическом расположении сосудов, выраженной мышечной массе в области бедра и голени, периферических отеках, малом диаметре и анатомической извитости хода артерий, выраженном кальцинозе стенок артерий, низкой скорости коллатерального кровотока [9].

При контрольном УЗДС после адекватной ЧТБА и стентировании диагностировалось восстановление геометрии (отсутствие извитости) и просвета артерии без гемодинамически значимых остаточных стенозов; точное позиционирование стента; полная сопоставимость диаметров стента и артерии в месте имплантации, а также проксимальнее и дистальнее; полное раскрытие стента и прилегание к стенкам артерии; магистральный кровоток без локальных повышений скорости в зоне эндоваскулярного вмешательства (критериями успешного проведения БАП и стентирования. После ЧТБА в В - режиме, режиме ЦДК, ЦДКЭ лоцировался проходимый сегмент артерии с относительно ровными стенками, в В - режиме однородным гипоэхогенным, в режиме ЦДК, ЦДКЭ равномерно окрашенным просветом артерии.

РКАГ и ЧТБА артерий нижних конечностей проводилась с использованием ангиографической системы Angiograph Artis dfc Siemens в течение 1 недели после выполнения УЗДС. Для оценки степени стеноза были использованы диагностические критерии, как и при УЗДС: гемодинамически незначимые стенозы <50% диаметра сосуда, гемодинамически значимые стенозы - 50-70% и 70-99%, соответственно, и окклюзии.

#### ***2.4. Специальные методы исследования***

С целью количественного определения степени кальциноза артерий дистальных отделов нижних конечностей была использована мультиспиральная компьютерная томография (аппарат «Somatom Emotion 16», Siemens, Германия). Исследование проводилось одновременно для двух конечностей с визуализацией передней большеберцовой, задней большеберцовой и малоберцовой артерий голени. Индекс кальциноза тибиальных артерий определялся с помощью стандартного программного обеспечения для расчета коронарного кальция, адаптированного для количественной оценки кальциноза дистальных отделов нижних конечностей. Количественная оценка уровня кальция проводилась с использованием модифицированной системы Агатстона. Определение степени кальциноза артерий голени осуществлялось на участке от нижнего края надколенника до медиальной и латеральной лодыжек. Индекс тибиаляного кальция (ИТК) для каждой голени складывался из величин, полученных для трех берцовых артерий. Исследование проводилось на базе лечебно-диагностического отдела ФГБУ ЭНЦ (зав.- к.м.н. Ульянова И.Н.). Автоматические настройки программы, кроме изменения области исследования, остались прежними.

#### ***2.5. Статистический анализ данных***

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 17.0». Факторное моделирование выполнялось с использованием опции «Factor Analysis». Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные величины при ненормальном распределении оценивались методом непараметрической статистики: критерии Уилкоксона. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался критерий Манна–Уитни. Для расчёта коэффициента корреляции применялся ранговый метод Спирмена и метод частичной корреляции с учётом дополнительных показателей. Регрессионный

анализ для определения степени связи между показателями проводился методами пошаговой логистической бинарной и полиномиальной регрессии.

Анализ соответствия между УЗДС и РКАГ проводился с помощью индекса согласованности или коэффициента каппа Коэна. Расчёты прогностической значимости и диагностической значимости выполнялись с использованием таблицы сопряжённости 2x2.

Оценка отдаленных результатов после оперативного лечения оценивалась с помощью кривых дожития Kaplan-Meier с применением log-rank теста. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении двух групп принимался равным 0,05.

### Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение

#### *3.1. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей*

Рентгенконтрастная ангиография (РКАГ) является наиболее информативным современным методом диагностики ЗПА, представляя полную информацию об анатомическом расположении артерий нижних конечностей, одновременной визуализации сосудистого русла на всем протяжении, локализации и протяженности окклюзирующих поражений [165]. Основным недостатком метода является инвазивность, которая может привести к ряду сосудистых осложнений вмешательства. Данная техника сопряжена с лучевой нагрузкой на пациента и интервенционного хирурга [93]. Применение РКАГ у пациентов с СД значительно повышает риск развития контраст-индуцированной нефропатии и прогрессирования ХБП [64]. Тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, часто встречающаяся у больных СД и КИНК, обуславливает повышенный риск послеоперационных осложнений и летальности. Поэтому неинвазивная диагностика КИНК с использованием контрастных препаратов у таких больных строго ограничена. В настоящее время тактика интервенционного вмешательства у пациентов с СД и КИНК все чаще проводится на основании данных УЗДС [55]. УЗДС в сравнении с другими методами визуализации имеет ряд преимуществ у больных СД, имеющих тяжелые сопутствующие микро- и макрососудистые осложнения: неинвазивность, отсутствие токсического влияния рентгенконтрастного препарата и возможность многократного повторения исследования [51,52]. Кроме того, следует учитывать, что стоимость УЗДС намного ниже в сравнении с РКАГ и другими неинвазивными методами визуализации [154].

Обследовано 254 пациента (290 конечностей) с СД и КИНК, поступивших в отделение диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ с сентября 2010 по апрель 2013 г.г. Тактика диагностики поражений артерий нижних конечностей и необходимость в



проведении дооперационной РКАГ определялась в зависимости от точности ультразвуковой визуализации. Всем пациентам проводилось эндоваскулярное лечение. При планировании тактики интервенционного вмешательства применялись УЗДС и диагностическая РКАГ. Пациенты были разделены на 2 группы, в группу А были включены пациенты, пролеченные с сентября 2008 по сентябрь 2010 г, которым проводилось эндоваскулярное вмешательство на основании диагностической РКАГ, в группу В были включены пациенты, получавшие лечение с сентября 2010 года по январь 2013 года, которым вмешательство выполнялось на основании интраоперационной РКАГ. Оценивалась диагностическая точность УЗДС в сравнении с диагностической РКАГ. Проведен сравнительный анализ информативности УЗДС исследований, выполненных до сентября 2010 г и после сентября 2010г. 7 пациентам с многоуровневыми поражениями, включая аорто-подвздошный и берцово-стопный сегменты, проводилось дополнительное уточняющее исследование артериальной проходимости. Перед открытым хирургическим вмешательством 4 из них выполнялась диагностическая РКАГ, 2 пациентам – мультиспиральная компьютерная ангиография и 1 пациенту – магнитно-резонансная ангиография. В дальнейшем этим больным проводилась ЧТБА артерий голени.

Статистическим методом для оценки диагностической точности УЗДС в сравнении с диагностической РКАГ был выбран коэффициент согласованности Каппа(к).

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 6. Число обследованных больных 254, из них 128 мужчин и 122 женщины. Средний возраст  $62,7 \pm 14$  года. СД 1 типа диагностирован у 25(10%) пациентов, СД 2 типа – у 229(90%). Состояние углеводного обмена свидетельствовало о выраженной декомпенсации СД согласно показателям среднего уровня гликированного гемоглобина  $8,1 \pm 1,1\%$ . Более половины пациентов имели тяжелую форму диабетической полинейропатии (ДПН) 147(58%) и 95(37%) страдали ожирением (ИМТ>30). Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у 54(19%)

пациентов в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 43(17%) – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), соответственно. У большинства пациентов диагностированы тяжелые микрососудистые осложнения СД. Диабетическая препролиферативная и пролиферативная ретинопатия выявлена у 68(27%) пациентов. ХБП имела у 152(60%) пациентов, из них у 70(27%) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила < 60 мл/мин. Заместительную терапию программным гемодиализом получали 13(5%) больных, трансплантация донорской почки ранее была выполнена у 5(2%) пациентов.

**Таблица 6. Клинико-демографическая характеристика пациентов (ME [25;75],75%)**

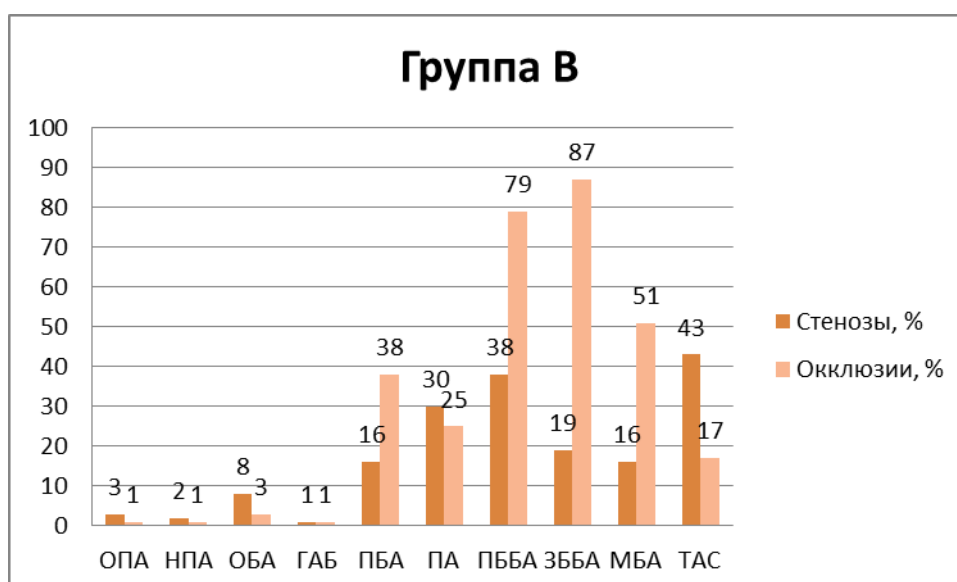
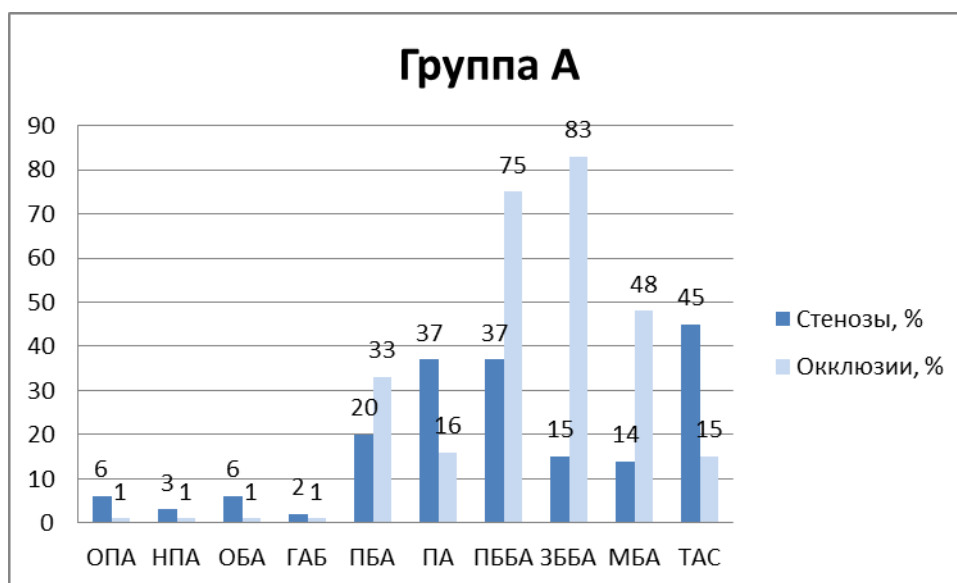
	Группа А	Группа Б	р
Число пациентов/н/конечностей	132/144	122/146	p>0,05
Тип СД 1/2, n(%)	9/123(7/93%)	16/106(13/87%)	p>0,05
Мужской пол, n(%)	69(52%)	59(48%)	p>0,05
Возраст (годы)	61[56;70]	64,4[55;72]	p>0,05
Длительность СД (годы)	17 [15;22]	16[13;21]	p>0,05
НbA1c,%	8,0[6,5;8,9]	8,3[6,6;9,0]	p>0,05
Инсулинотерапия, n(%)	110(83%)	102(84%)	p>0,05
ДПН III ст., n(%)	74(56%)	73(60%)	p>0,05
Несжимаемые артерии, n(%)	19(15%)	35(29%)	p>0,05

При использовании критериев соответствия тяжести критической ишемии значениям ЛПИ, предложенных Американской ассоциацией кардиологов[182], было получено, что у 76(30%) пациентов значения ЛПИ соответствовали нормальным или были повышены, в то время как у всех обследованных пациентов был установлен диагноз КИНК. При этом значения ЛПИ  $\leq 0,6$ , соответствующие выраженной ишемии конечности [187] были зарегистрированы только у 91(36%) больного. У 54(19%) пациентов измерение систолического давления не представлялось возможным из-за ригидности артерий голени, а у 47(16%) - измерение ЛПИ было невозможным из-за окклюзии ТАС и у 248(86%) из-за окклюзии дистальных отделов ЗББА.

В структуре тяжести ЗПА согласно классификации Рутерфорда [181] преобладали пациенты с КИНК и язвенными дефектами стоп. Так, у 237(70%) пациентов имелись длительно незаживающие раневые дефекты на стопе, нередко осложненные инфекцией, а также гангрена 1 или нескольких пальцев. Таким образом, первое обращение за лечебной помощью происходило у таких больных уже на терминальной стадии критической ишемии, когда возникала реальная угроза высокой ампутации конечности. 28(10%) больных жаловались на выраженную боль в покое - 4 категория, соответственно. У некоторых больных было отмечено малосимптомное течение КИНК при наличии объективных признаков ишемии конечности. Боли покоя у 23(8%) пациентов с КИНК отсутствовали или имели стертый характер, что объясняется сопутствующей дистальной полинейропатией и снижением болевой чувствительности. Кроме того, было выявлено увеличение количества пациентов с КИНК и трофическими нарушениями на стопе в течение последних 2 лет исследования относительно предыдущего периода наблюдения.

По данным транскутанной оксиметрии исходно средний уровень парциального напряжения кислорода составил 14,8 [10-19] мм рт.ст. После проведения ЧТБА на 5-7 сутки отмечен прирост показателя  $T_{sp}O_2$  до 35,2 [31-38] мм рт.ст., отражающий разрешение КИНК.

У всех пациентов с СД и КИНК выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий голени. В 43% случаев (125 нижних конечностей) имелись многоуровневые окклюдизирующие поражения бедренно-подколенного и берцово-стопного сегментов при относительно интактных подвздошных артериях. Только у 7(2,4%) больных выявлены наряду с дистальными поражениями окклюзии подвздошных артерий (рисунок 2). Было отмечено преобладание протяженных окклюдзий артерий нижних конечностей относительно стенозов, характерных для тяжелого течения ЗПА у больных СД.



**Рисунок 2. Распределение стенозов ( $\geq 50\%$ ) и окклюзий артерий нижних конечностей по данным дооперационной РКАГ в группе А и интраоперационной РКАГ в группе В**

Тяжесть поражения артерий нижних конечностей определялась морфологической картиной по классификации Л. Грациани [106], используемой большинством эндоваскулярных хирургов для решения вопроса о возможности и тактике интервенционного вмешательства. В нашем исследовании в обеих группах пациентов преобладал дистальный тип поражения артериального кровотока, то есть окклюзии 2-3 артерий и множественные стенозы берцовых артерий. Однако в группе

Б характер стено-окклюзирующих изменений артерий нижних конечностей указывал на большую распространенность тяжелых поражений 6 класса в сравнении с группой А (41% против 19%, и меньшую распространенность перемежающей хромоты (6% против 20%,  $p < 0,05$ ). Таким образом, клиническая характеристика пациентов и морфологическая картина поражений периферического русла отражают увеличение количества пациентов с СД, имеющих тяжелые осложнения заболевания, распространенности КИНК и закономерным ухудшением артериальной проходимости в периоде наблюдения с сентября 2010 г. по январь 2012 г.

В работе было показано оптимальное соответствие между УЗДС и РКАГ для всех артериальных сегментов группы В (таблица 7). Наилучшая согласованность между УЗДС и РКАГ в обеих группах регистрировалась в проксимальном и среднем сегментах ПБА. В дистальной трети ПБА это соответствие было незначительно ниже в группе А из-за технических трудностей визуализации в гунтеровом канале в первой фазе исследования. Статистически значимые различия в группах А и В были выявлены в тиббиальных артериях, МБА, а также в проксимальной и средней третях передней большеберцовой артерии (ПББА) и ЗББА.

В группе А чувствительность и специфичность метода была достаточной для всех артериальных сегментов, но ниже, чем в группе В, что обусловлено уменьшением как ложно-положительных, так и ложно-отрицательных результатов исследования по мере повышения квалификации врача ультразвуковой диагностики. В группе А чувствительность УЗ-диагностики была умеренно снижена в аорто-подвздошном сегменте, что связано с ложно-отрицательными результатами исследования из-за технических сложностей визуализации в данной области, особенно у пациентов с ожирением. Более низкие значения прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) для подвздошно-бедренного сегмента могут быть объяснены низкой распространенностью окклюзий и гемодинамически значимых стенозов в представленной выборке обследованных больных, обусловленной особенностью течения ЗПА у больных СД. Чувствительность и специфичность метода УЗДС была снижена в МБА и проксимальных сегментах ЗББА

и ПББА, а также в нижней трети ПБА группы А, что сопровождалось повышенной частотой ложно-положительных и ложно-отрицательных ответов. Однако повышение точности метода в этих сегментах группы В свидетельствует о росте квалификации специалиста.

**Таблица 7. Степень соответствия между УЗДС и РКАГ (коэффициент Каппа), точность, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность УЗДС в различных артериальных сегментах нижних конечностей.**

<b>Группа А</b>					
Артерии	Коэффициент Каппа	ДЧ,%	ДС,%	ПЦОР,%	ПЦПР,%
ОПА	0,61	60 [55-77]	94[92-99]	74[56-88]	67[97-99]
НПА	0,64	67[27-97]	96[94-99]	75[97-99]	70[45-73]
ОБА	0,83	75[87-94]	96[93-98]	77[96-99]	75 [33-98]
ГАБ	0,87	77[44 -95]	97[92-99]	78[68-92]	75 [69-95]
ПБА (п/с/д)	0,86/0,88/0,71	85[82-95]	76[88-93]	96[89-97]	83[80-94]
ПА (п/с/д)	0,85/0,88/0,88	91[77 -95]	98[94-99]	90[93-95]	89 [81-96]
ЗББА (п/с/д)	0,52/0,67/0,83	77[74-83]	75[73-85]	65[62-68]	85[82-90]
ПББА (п/с/д)	0,64/0,58/0,81	75[71-78]	76 [72-78]	81[81-88]	85 [81-92]
МБА (п/с/д)	0,59/0,48/0,51	76[73-78]	71[76-82]	93[89-95]	85[79-86]
ТАС	0,83	88[83-89]	87[82-89]	91[89-94]	89[81-92]
<b>Группа В</b>					
Артерии	Коэффициент Каппа	ДЧ,%	ДС,%	ПЦОР,%	ПЦПР,%
ОБА	0,92	77[42-98]	97[95-99]	92 [97-99]	79[42-98]
ГАБ	0,95	82[69-95]	98[96-99]	83[80-98]	80[67-95]
ПБА (п/с/д)	0,94/0,95 /0,96*	94[84-98]*	97[93-98]*	98[94-99]	92[82-96]*
ПА (п/с/д)	0,93/0,97/0,92	97[87-99]	89[85-94]	97[93-98]	95 [81-99]
ЗББА (п/с/д)	0,83**/0,85**/0,89	92[85-96]*	87[81-89]*	77[70-82]*	95[89-97]*
ПББА (п/с/д)	0,94**/0,88*/0,89	91[83-94]*	89[82-90]*	92[84-95]*	97[92-98]*
МБА (п/с/д)	0,75**/0,81*/0,9*	89[85-95]*	85[79-89]*	88[87-91]*	94[90-96]*
ТАС	0,89	92[86-96]	85[82-88]	93[88-95]	96[91-98]

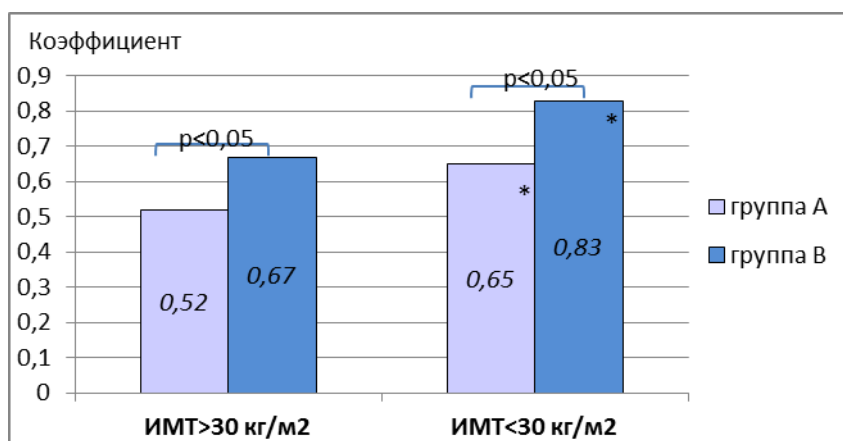
\*p<0,05, \*\*p<0,01 при сравнении групп А и В

ОПА – общая подвздошная артерия, НПА – наружная подвздошная артерия, ОБА – общая бедренная артерия, ГАБ, глубокая артерия бедра, ПБА – поверхностная бедренная артерия, ПА – подколенная артерия, ЗББА – задняя большеберцовая артерия, ПББА – передняя большеберцовая артерия, МБА – малоберцовая артерия, ТАС – тыльная

артерия стопы; п - проксимальная треть голени, с - средняя треть голени, н - нижняя треть голени; ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность, ПЦПР - прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата, ТДТ - точность диагностического теста.

Одной из причин неудовлетворительной оценки проходимости МБА может быть ее глубокое анатомическое расположение и множественные фасциальные мышечные влагалища, затрудняющие визуализацию сосуда. Кроме того, для высокой точности метода в проксимальном и среднем сегментах ПББА, ЗББА и МБА необходимы более высокие профессиональные навыки по ультразвуковой диагностике, которые были продемонстрированы в группе В специалистом во второй фазе исследования. В дистальной трети голени было выявлено хорошее соответствие между УЗДС и РКАГ во всех берцовых артериях, поскольку ультразвуковое сканирование на этом уровне обычно легко выполнимо в связи с поверхностным расположением сосудов.

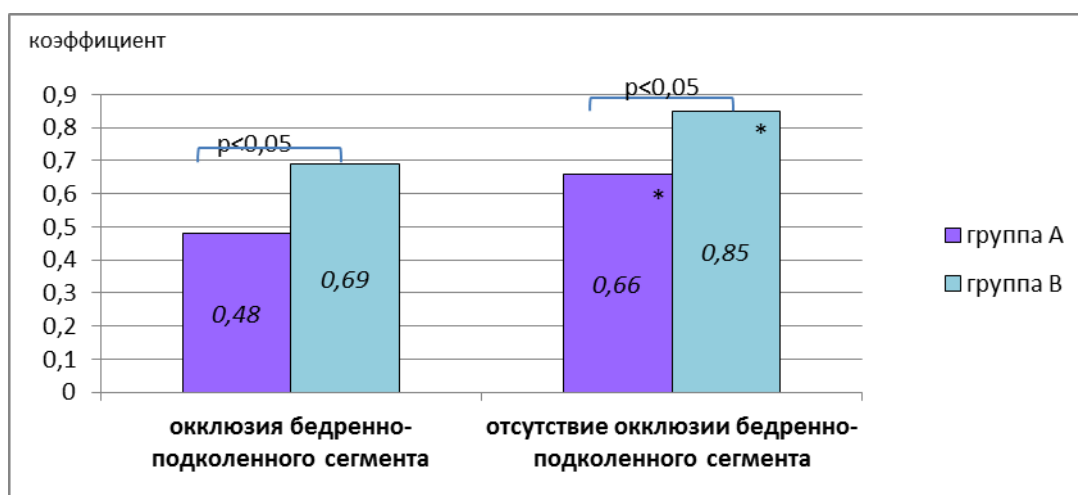
Умеренно сниженные показатели коэффициента Каппы в аорто-подвздошном сегменте группы А было связано с техническими трудностями сканирования. Малоинформативная визуализация артерий таза могла быть обусловлена их глубоким расположением, извитостью анатомического хода, наличием газа в кишечнике. Кроме того, было отмечено, что оценку тяжести стено-окклюзирующих изменений подвздошных артерий при ультразвуковом исследовании существенно ограничивало абдоминальное ожирение (рисунок 3). Индекс согласованности был выше у пациентов без ожирения в сравнении с пациентами, страдающими абдоминальным ожирением в представленных выборках.



\* $p < 0,05$  относительно пациентов с ожирением

### Рисунок 3. Согласованность УЗДС и РКАГ на уровне аорто-подвздошного сегмента в зависимости от наличия абдоминального ожирения.

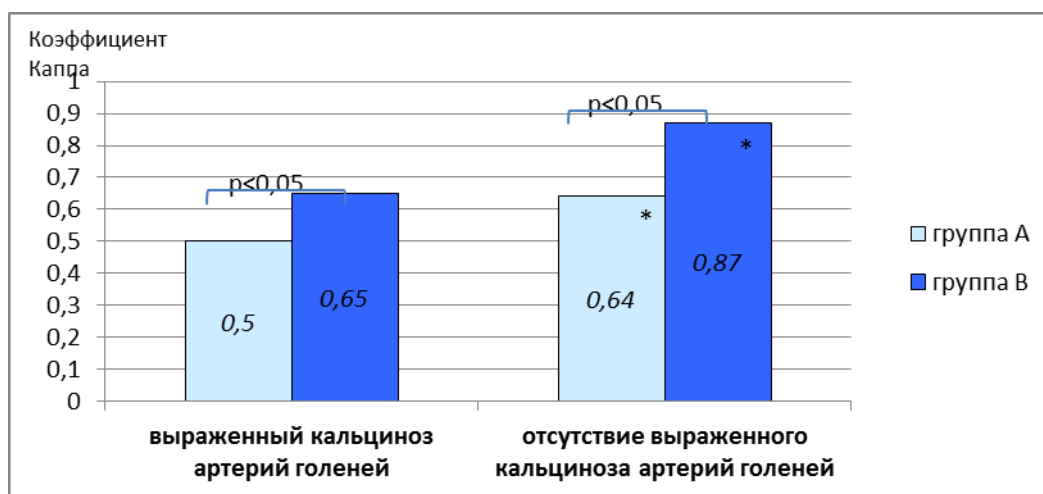
Поскольку артериальные поражения у больных СД с КИНК локализовались преимущественно дистальнее подколенной артерии, представлял интерес анализ факторов, влияющих на точность ультразвукового исследования в берцово-стопном сегменте. Установлено, что объективную оценку состояния кровотока артерий голени и стопы при УЗДС значительно ограничивают: проксимальные окклюзии бедренно-подколенного сегмента, кальциноз стенок артерий голени и отек подкожно-жировой клетчатки (рисунок 4 а, б, в).



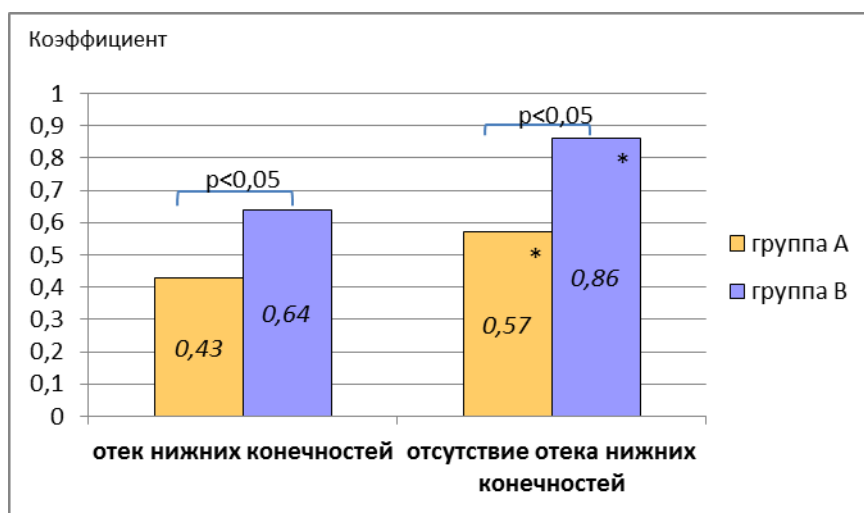
#### 4а)

\* $p < 0,05$  относительно пациентов, имеющими окклюзии бедренно-подколенного сегмента





4б)

\* $p < 0,05$  относительно пациентов с выраженным кальцинозом артерий голени

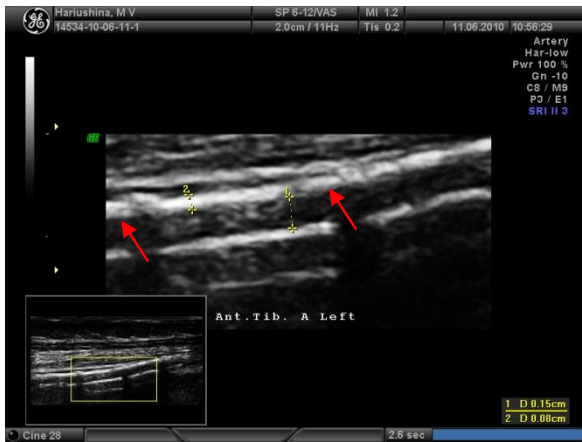
4в)

\* $p < 0,05$  относительно пациентов с отеком нижних конечностей

**Рисунок 9. Уровень согласованности между УЗДС и РКАГ при оценке кровотока тибиальных артерий в зависимости от окклюзий бедренно-подколенного сегмента (а), выраженного кальциноза сосудистой стенки (б), отека нижних конечностей (в).**

Действительно, визуализация всего артериального русла тибиальных артерий была ограничена вследствие большой его протяженности и распространенности пролонгированных окклюзий. Качество изображения артерий голени значительно снижалось при наличии выраженного кальциноза сосудистой стенки, множественных кальцинированных атеросклеротических бляшек. При этом массивные

ультразвуковые тени перекрывали контуры сосуда, вызывая ложное представление о непроходимости артерии (рисунок 5).



**Рисунок 5. Гиперэхогенные утолщенные стенки ПББА с потерей дифференцировки на слои у пациентки с СД и ХБП 5 ст. Стрелками указаны ультразвуковые тени**

Однако при сопоставлении с ангиографией установлено, что полученные при УЗДС функциональные параметры кровотока (форма спектра, величина периферического сопротивления) позволяли косвенно, но достоверно судить о наличии препятствий кровотоку в не визуализируемых участках (рисунок 6 а, б).



а)

б)

**Рисунок 6. Акустические тени, перекрывающие просвет передней большеберцовой артерии (ПББА) в режиме ЭДК и подлежащие ткани (а), магистрально-измененный тип кровотока в артерии дистальнее не визуализируемого участка (б).**

Качественная визуализация периферических артерий у больных СД с КИНК является залогом последующей успешной реваскуляризации конечности. Традиционно РКАГ считается стандартным методом оценки проходимости артерий нижних конечностей у пациентов с ЗПА. Впервые применение УЗДС с целью исследования стено-окклюзирующих поражений периферических артерий было предпринято Jager К.А. в 1985 году [132]. Однако длительное время метод УЗДС носил скрининговый характер в оценке тяжести ЗПА, и стратегия восстановления артериального кровотока в конечности строилась на основании данных диагностической РКАГ и других методов визуализации с использованием контрастных препаратов. Известно, что УЗДС является оператор-зависимой техникой и точность диагностики во многом определяется квалификацией специалиста. Тем не менее, в настоящее время накоплен достаточный опыт эффективной и точной ультразвуковой диагностики сосудистых поражений. Все чаще выбор тактики хирургического и/или эндоваскулярного восстановления кровотока у пациентов с КИНК, включая больных СД, проводится на основании данных информативного заключения УЗДС. При этом, необходимость в проведении дооперационной инвазивной визуализации сосудов требуется в редких случаях [92;51;52;53].

Данная диагностическая концепция позволяет снизить риск локальных и системных осложнений ангиографии (4-9%): образование гематомы в месте пункции бедренной артерии, формирование ложной аневризмы, артерио-венозной фистулы, а также развитие контраст-индуцированной нефропатии, острой почечной недостаточности и прогрессирования ХБП у больных с СД [93;64; 210; 153;140].

Кроме того, дифференцированный подход к применению РКАГ значительно сокращает сроки госпитализации пациента с КИНК и уменьшает расходы на его обследование [174]. С целью снижения частоты возможных осложнений процедуры РКАГ в нашей работе была продемонстрирована возможность повышения эффективности УЗДС в топической диагностике сосудистых поражений у больных СД и КИНК с последующим исключением РКАГ из алгоритма дооперационного обследования у большинства пациентов. Сравнительный анализ точности

заклучений специалиста по ультразвуковой диагностике в оценке гемодинамически значимых поражений артерий нижних конечностей относительно данных РКАГ был проведен в разные сроки наблюдения. По мере роста соответствия УЗДС и РКАГ в определении степени артериальных стенозов, необходимость в проведении дополнительных методов визуализации была значительно снижена. МСКТА, МРА и РКАГ применялись лишь в некоторых случаях при неудовлетворительной ультразвуковой визуализации артерий нижних конечностей, обусловленной тяжелым кальцинозом сосудистой стенки, окклюзиями путей притока, морбидным ожирением, выраженными периферическими отеками, а также при планировании открытого хирургического вмешательства [65]. Важно отметить, что оценка проходимости тибиальных артерий с применением РКАГ при сопутствующих полисегментарных стенозах и окклюзиях бедренно-подколенного сегмента часто бывает неудовлетворительной. При этом низкая скорость кровотока в дистальных отделах голени определяет недостаточно качественное контрастирование сосудов. В таких случаях комплексное применение различных режимов УЗДС может иметь преимущество в определении окклюдизирующих артериальных поражений в сравнении с РКАГ и другими методами визуализации [126;168].

Как было представлено, особенностями ультразвуковой и морфологической картины периферического русла у пациентов с СД и КИНК были мультифокальные множественные поражения артерий нижних конечностей. Диффузные стенозы и пролонгированные окклюзии артерий голени являлись отличительной особенностью течения ЗПА у таких больных. Выраженный кальциноз сосудистой стенки, особенно берцово-стопного сегмента у пациентов с СД и ХПН значительно осложнял качество изображения артерий. Сочетанное применение различных режимов ультразвуковой визуализации не всегда позволяло достоверно судить о проходимости артерий голени при наличии массивных ультразвуковых теней от кальцинированных стенок и атеросклеротических бляшек, перекрывающих просвет сосудов. Диагностика окклюдизирующих поражений в невизуализируемых участках артерий успешно проводилась с использованием спектрального доплеровского режима путем оценки

функциональных параметров кровотока. Таким образом, возможность исследования состояния сосудистой стенки и гемодинамических характеристик кровотока является преимуществом УЗДС в сравнении с РКАГ и другими методами диагностики периферических артерий [55]. Подробное описание состояния периферического кровотока необходимо для определения степени вовлеченности дистальных отделов артериального русла и соответствующего планирования хирургической тактики лечения. Качественное заключение УЗДС определяло построение оптимальной тактики эндоваскулярного вмешательства, прогноз интраоперационных трудностей в случае пролонгированных окклюзий и выраженного кальциноза сосудистой стенки, влияло на оценку предполагаемого успеха интервенции.

Сравнительный анализ заключений УЗДС с ангиографической картиной, а также знание клинических особенностей течения КИНК у пациентов с СД и тяжелыми сопутствующими осложнениями заболевания снижало вероятность ошибки исследования и способствовало достижению высокой точности метода.

### ***3.2. Клинические особенности у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей***

#### ***3.2.1.Общеклиническая характеристика пациентов***

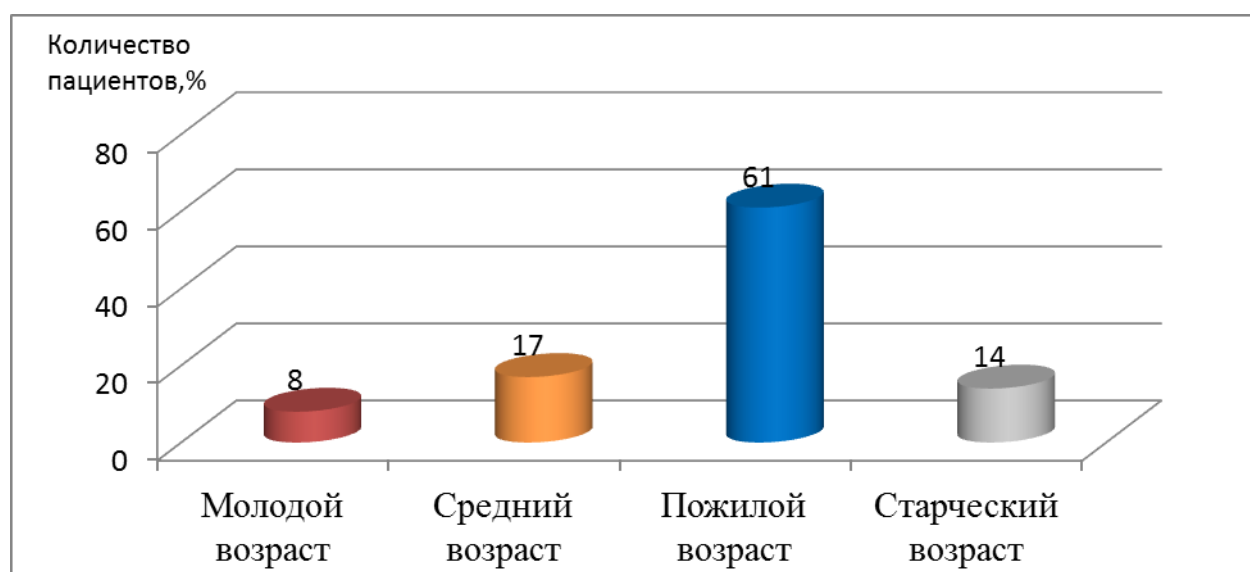
На втором этапе, в проспективной части работы, в исследование был включен 171 пациент с СД и КИНК, проходившие лечение в отделении диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ с сентября 2010г по июнь 2013г. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 8. СД 1 типа был выявлен у 18(10,5%) пациентов, СД 2 типа – у 153(89,5%). Соотношение мужчин и женщин было сопоставимо. Средний возраст больных СД 1 типа - 43,7(37-48) лет, у пациентов с СД 2 типа- 66,4(57-76) лет. При сравнении клинико-демографических показателей у пациентов с СД1 и 2 типа, было выявлено, что возраст пациентов с СД1 типа достоверно меньше по сравнению с пациентами с СД 2 типа ( $p<0,05$ ,  $U=223$ , критерий Манна-Уитни), в то время как длительность СД достоверно выше у

пациентов с СД1 типа - 29,7 лет vs 14,6 лет ( $p < 0,05$ ,  $U = 376$ , критерий Манна-Уитни).  
 Большинство пациентов с СД 2 типа получало инсулинотерапию (87%).

**Таблица 8. Краткая клиническая характеристика пациентов с СД и КИНК (МЕ [25;75], %)**

n=171				
	СД1	СД2	Всего	p
Пациенты, n(%)	18(10,5)	153(89,5)	171(100)	-
Мужчины/женщины, n(%)	9/9(50/50)	71/82(46/54)	80/91(47/53)	$p > 0,05$
Средний возраст, годы	43,7[37;48]	66,4[57;76]	64,1[54;68]	$p < 0,05^*$
Длительность СД, годы	28,7[21;37]	14,2[7;18]	16,5[8;23]	$p < 0,05^*$
НbA1c, %	8,4[7,6;9,8]	8,2[7,3;9,4]	8,3[7,4;9,6]	$p > 0,05$
Курение в анамнезе, n(%)	7(36)	50(33)	57(33)	$p > 0,05$
Артериальная гипертензия, n(%)	13(71,2)	140(91,3)	153(89,5)	$p > 0,05$
Дислипидемия, n(%)	11(59)	95(62)	106(62)	$p > 0,05$

При анализе общей когорты пациентов доля лиц молодого (до 45 лет), среднего(45-59 лет), пожилого (60-74 лет) и старческого (75-90 лет) возраста составила - 13(8%), 29(17%), 105(61%), 24(14%) соответственно (рисунок 7). Большая часть обследованных представлена пациентами старше 60 лет – пожилого и старческого возраста – 129 человек (78%).



**Рисунок 7. Распределение по возрасту пациентов с СД и КИНК**

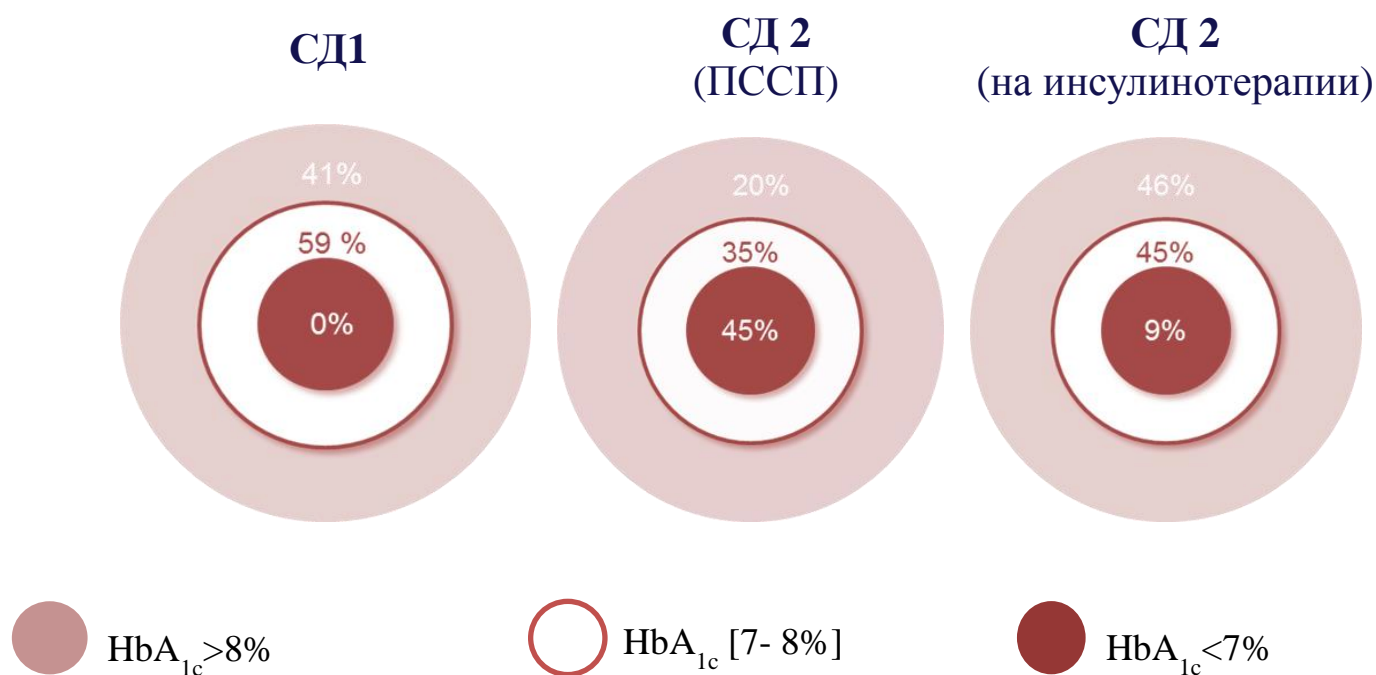
Значения уровня  $HbA_{1c}$  согласно возрастным когортам составили: в группе молодого возраста - 8,8[7,6;9,3], среднего возраста - 8,27 [7,5;9,2], пожилого возраста - 8,3[7,0;9,0] и у лиц старческого возраста значения  $HbA_{1c}$  были наиболее низкими и составили в среднем -7,9[6,8;9,0](Таблица 9). Достоверных различий в уровне  $HbA_{1c}$  в различных возрастных когортах не было выявлено. У всех пациентов СД 1 типа уровень  $HbA_{1c}$  был  $> 7\%$ .

**Таблица 9. Уровень  $HbA_{1c}$  в различных возрастных когортах у пациентов с СД (МЕ [25;75],75%)**

Возраст, лет	до 45	45-59	60-74	74-90
$HbA_{1c},\%$ МЕ,[25;75],75%	8,8[7,6;9,3]	8,27[7,5;9,2]	8,3[7,0;9,0]	7,9[6,8;9,0]

Средние значения  $HbA_{1c}$  были сопоставимы в группах пациентов с СД 1 и СД2 типа.

Значения гликированного гемоглобина  $HbA_{1c} > 8\%$  встречались у 41% пациентов с СД 1 типа, 20% у пациентов с СД 2 типа на ПССП, и 46% среди пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии. Уровень гликированного гемоглобина от 7 до 8% был распространен в следующем процентном соотношении: 59% среди пациентов с СД1 типа, 35% и 45% у пациентов с СД 2 типа на ПССП и инсулинотерапии. У 43% пациентов уровень гликированного гемоглобина был выше 8% (рисунок 8).



**Рисунок 8. Значения гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у пациентов с СД и КИНК**

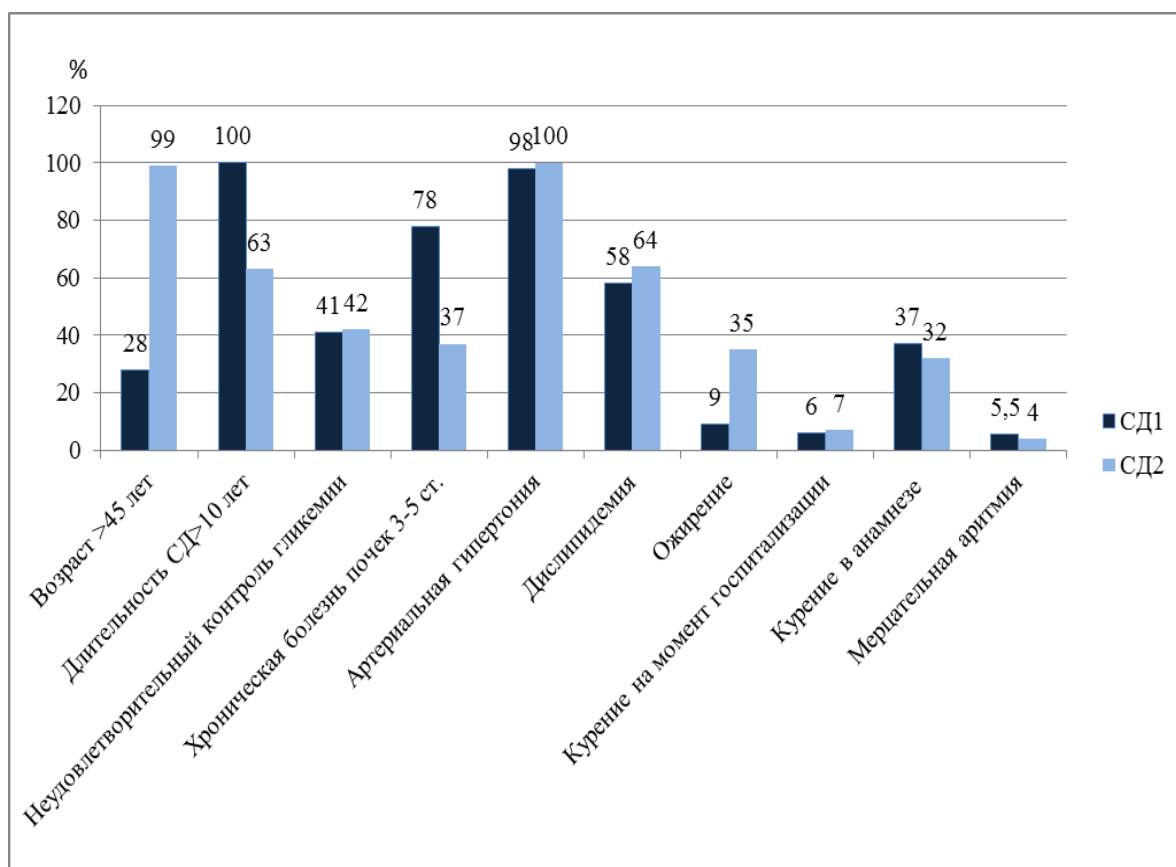
В 57% случаев уровень HbA<sub>1c</sub> соответствовал целевым значениям у пациентов с СД с сопутствующими осложнениями и тяжелыми хроническими заболеваниями.

Таким образом, с учетом возраста обследованных, предполагаемой продолжительности жизни и сопутствующих заболеваний, целевые значения компенсации углеводного обмена < 8% были достигнуты у 75 (44%) пациентов пожилого возраста и старческого возраста на момент включения в исследование.

### 3.2.2. Макрососудистые осложнения

Для группы обследованных было характерно наличие множественных факторов риска макрососудистых поражений (рисунок 9).





\*фактор риска ЦВБ

### Рисунок 9. Факторы риска макрососудистых поражений

У всех пациентов с СД 1 типа отмечалась длительность СД >10 лет, большая распространённость ХБП 3-5 степени-78%. Среди пациентов с СД 2 типа преобладали лица старше 45 лет- 99%.

Курение в анамнезе, как известный фактор риска атеросклероза, было выявлено у 42(25%) пациентов, из них с СД 2 типа – 38 пациентов, с СД 1 типа 3 пациентов. На момент проведения эндоваскулярного вмешательства сохраняли привычку курить 5(3%) пациентов с СД 2 типа.

Ожирение (ИМТ  $\geq 30$ ) было выявлено у 106(62%) пациентов. Значения ИМТ достоверно различались в группах 1 и 2 типа СД, ожирение выявлено у лиц с СД 2 типа у 35% больных.

Значения показателей липидного профиля представлены в таблице 10. Дислипидемия была выявлена у 106 (62%) пациентов.

**Таблица 10. Показатели липидного профиля у пациентов с СД и КИНК(МЕ [25;75],75%)**

Тип СД Показатели липидного профиля	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	р
СД1	2,8[1,9;3,2]	1,0[0,8;1,16]	1,6[1,0;2,1]	p>0,05
СД2	2,7[2,0;3,2]	9,8[0,8; 1,3]*	1,2[1;1,7]**	p>0,05

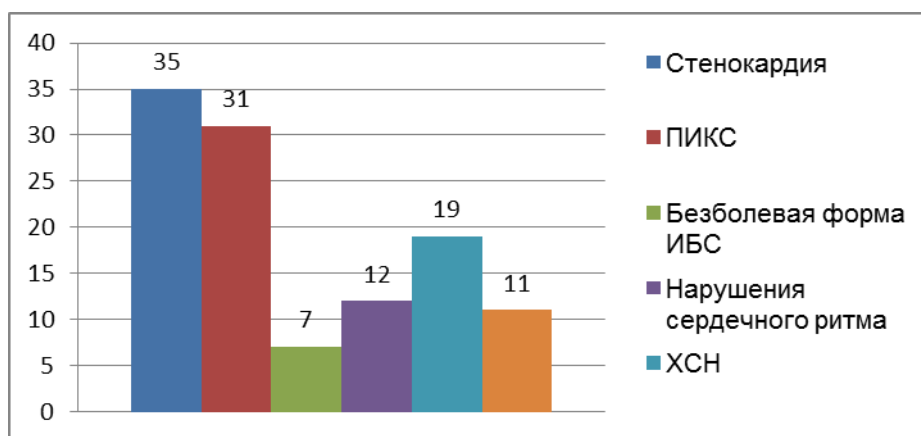
\*p<0,05 при сравнении группы СД1 с СД2

\*\* p<0,05 при сравнении группы СД1 с СД2

Несмотря на то, что доля пациентов с дислипидемией была больше среди больных СД 2 типа, статистический анализ не показал достоверных различий между группами - 59% vs. 62% (p>0,05).

Мультифокальное атеросклеротическое поражение с вовлечением различных сосудистых бассейнов является характерным для пациентов с СД и КИНК. У всех обследованных больных СД с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей церебро-васкулярная болезнь (ЦВБ) диагностирована у 12%(n=20) пациентов, ишемическая болезнь сердца у 56%(n=96). Поражения брахиоцефальных сосудов>50% встречались у 11% у пациентов с СД 1 типа, и 35% пациентов с СД 2 типа. Наибольшая доля макроангиопатий встречалась среди лиц с СД 2 типа.

Статистически значимых данных за различия в частоте встречаемости ИБС среди групп больных СД 1 и 2 типа получено не было. Наиболее распространенными клиническими формами ИБС у пациентов с СД были ПИКС и стенокардия (рисунок 10).



**Рисунок 10. Клинические формы ИБС у пациентов с СД и КИНК**

### 3.2.3. Микрососудистые осложнения

Микрососудистые осложнения были распространены среди пациентов с СД 1 типа в большей степени, что м

ХБП 3 – 5 стадий (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) была достоверно выше у лиц с СД 1 типа по сравнению с пациентами с СД 2 типа: 92% vs 39% ( $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ,  $\chi^2 = 26$ ). Доля больных с терминальной стадией ХБП, на терапии программным гемодиализом была достоверно больше в группе с СД 1 типа в сравнении с пациентами с СД 2 типа 36% ( $n = 61$ ) vs. 4% ( $n = 6$ ) ( $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ,  $\chi^2 = 61,5$ ). Случаи трансплантации почки ( $n = 4$ ) выявлены только среди пациентов с СД 1 типа ( $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ,  $\chi^2 = 17,9$ ).

Пролиферативная ретинопатия достоверно чаще встречалась в группе больных с СД 1 типа по сравнению с лицами с СД 2 типа - в 90% vs. 44% ( $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ,  $\chi^2 = 28$ ).

### 3.2.4. Характеристика язвенно-некротических поражений стопы

Большая распространенность тяжелых поражений мягких тканей (язва, гангрена, флегмона) была характерна как для всех больных СД 1 типа и КИНК, а у пациентов с СД 2 типа встречалась в 90% случаев ( $p > 0,05$ ).

В структуре поражений мягких тканей стопы: язвенные дефекты/раны были выявлены у 96 (50%) пациента. Глубокие поражения с вовлечением мышц и костной ткани, в том числе: абсцесс, флегмона, гангрена (Wagner 3,4 степени) встречались в 49% случаев ( $n = 85$ ), менее глубокие поражения: поверхностная язва без признаков инфекции, и глубокий инфицированный язвенный дефект без вовлечения кости у

51% (n=86). При оценке тяжести поражения мягких тканей стопы с помощью классификации Рутерфорда было получено следующее распределение: поражения 5 степени у 55%(n=86), и тяжелые поражения 6 степени (гангрена, флегмона) в 49%(n=85) случаев.

При анализе структуры тяжелых поражений выявлено, что сухая гангрена встречалась в 30(15%) случаях, влажная гангрена у 14(7%) пациентов, флегмона у 21(11%) пациента, остеомиелит в 20(10%) случаях.

В структуре малых ампутаций ампутация пальцев выполнена у 55(32%) пациентов, трансметатарсальная ампутация у 8(4,5%) пациентов.

Согласно полученным результатам пациенты с СД 1 типа отличаются большей распространенностью микросоудистых осложнений, большей длительностью заживления ран, входят в группу высокого риска ампутаций, сердечно-сосудистых событий.

### ***3.3. Оценка информативности методов неинвазивной диагностики у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей***

У 126 из 171 пациента был проведен анализ информативности неинвазивных методов диагностики, рекомендованные в алгоритме диагностики КИНК TASC II. Современные критерии и методы диагностики КИНК у больных СД включают комплексную оценку симптомов и признаков заболевания периферических артерий, а также объективное инструментальное обследование. Применение этих тестов играет важную роль на этапе первичной диагностики заболеваний периферических артерий, но имеет ряд существенных ограничений.

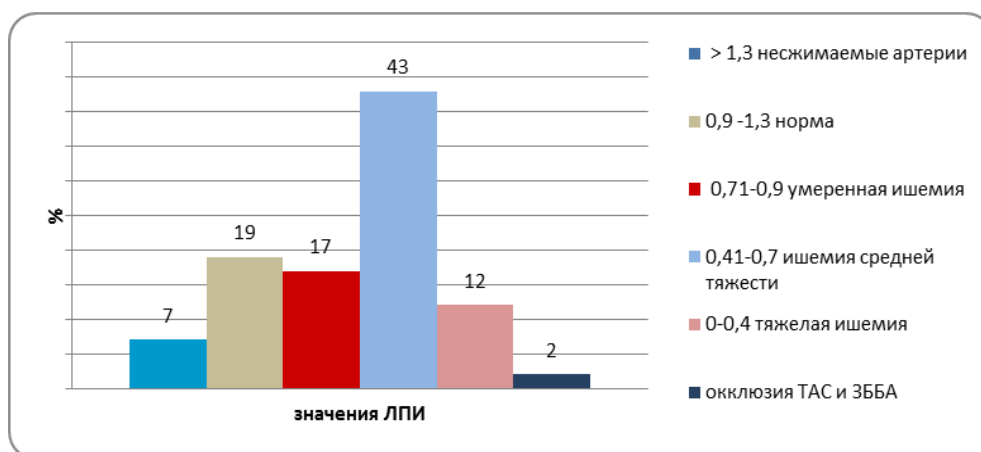
Число обследованных больных составило 126, из них 64 мужчины и 62 женщины. Средний возраст  $64,4 \pm 10,1$  года. СД 1 типа диагностирован у 14(13%) пациентов, СД 2 типа – 112(87%). Более половины пациентов имели тяжелую форму диабетической полинейропатии (ДПН) 77(61%) и 48(38%) страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $>30$ ).

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 11.

**Таблица 11. Клинико-демографическая характеристика пациентов (ME [25;75],75%)**

	n	%
Всего пациентов/н/конечностей	126/148	-
Тип СД 1/2	14/112	13/87
Мужчины/женщины	64	50,8
Возраст (годы)	64,1[52;68]	-
Длительность СД	16,5[7;23]	-
HbA1c	-	8,3[7,0;9,0]
Инсулинотерапия	103	85
Курение в анамнезе	34	27
ДПН III ст.	77	61
Несжимаемые артерии	9	7

При использовании критериев соответствия тяжести критической ишемии значениям ЛПИ, предложенных Американской ассоциацией кардиологов [45], было получено, что у 32(26%) пациентов значения ЛПИ соответствовали нормальным или были повышены (рисунок 11), в то время как у (89%) обследованных пациентов был установлен диагноз КИНК.



**Рисунок 11. Распределение пациентов по уровню ЛПИ до проведения реваскуляризации конечности.**

При этом значения ЛПИ  $\leq 0,6$ , соответствующие выраженной ишемии конечности [187], были зарегистрированы только у 49(39%) больных. У 9(7%) пациентов измерение систолического давления не представлялось возможным из-за

ригидности артерий голени, а у 3(2%) - измерение ЛПИ было невозможным из-за окклюзии ТАС и дистальных отделов ЗББА.

В определении диагноза КИНК, согласно принятым критериям TASC II, измерение ЛПИ у пациентов с СД имело среднюю чувствительность 54,5% и специфичность 58,2% (таблица 12).

**Таблица 12. Чувствительность и специфичность ЛПИ в определении КИНК у больных СД.**

ЛПИ	Значение, %	Доверительный интервал, 95%
Чувствительность	54,5	46,1-62,9
Специфичность	58,2	50,9-65,4
Прогностическая ценность положительного результата	10,5	5,3-15,6
Прогностическая ценность отрицательного результата	93,4	89,2-97,5

Прирост ЛПИ ( $\Delta$  ЛПИ) на 0,15 после интервенционного вмешательства был использован для анализа прогностической ценности метода в оценке разрешения КИНК [57]. В работе были получены данные о высокой чувствительности данного диагностического критерия в определении эффективности оперативного лечения (таблица 13). Восстановление кровотока после реваскуляризации конечности сопровождалось приростом ЛПИ не менее 0,15 от исходного значения у 103 (82%) пациентов.

**Таблица 13. Чувствительность и специфичность  $\Delta$  ЛПИ в диагностике разрешения КИНК**

Прирост ЛПИ > 0,15	Значение, %	Доверительный интервал, 95%
Чувствительность	82,8	76,5-89,1
Специфичность	60,7	53,4-67,9
Прогностическая ценность положительного результата	88,7	83,4-94,0
Прогностическая ценность отрицательного результата	48,5	40,1-56,9

У всех пациентов последовательно было проведено измерение пальцевого давления с целью оценки эффективности этого метода в выявлении КИНК. Ниже представлена классификация Массачусетского госпиталя значения значений ППИ (таблица 14).

**Таблица 14. Чувствительность и специфичность ППИ в диагностике разрешения КИНК**

Интерпретация значений ППИ (Massachusetts General Hospital)	
Уровень	Тяжесть ЗПА
>0.7	Норма
0.5-0.7	Умеренная
0.35-0.5	Средняя
<0.35 , пальцевое давление < 30 мм рт. ст.	Тяжелая

У 126 пациентов было проведено измерение пальцевого давления с целью оценки эффективности этого метода в выявлении КИНК. У 12(10%)

пациентов, значения ППИ были более 0,7. У 36(28%) больных значения ППИ соответствовали тяжелому поражению периферических артерий, у 8(7%) пациентов значения пальце-плечевого давления соответствовали средней тяжести ЗПА. В 16(13%) случаев измерение пальцевого давления было невозможно из-за наличия раны в области 1 пальца стопы, у 11(9%) - в связи с ампутацией 1 пальца стопы, произведенной ранее (рисунок 12). В 11(9%) случаев интерпретация данных была затруднена в связи с отсутствием стабильной пульсовой волны вследствие тяжелого поражения артерий голени/кальциноза с вовлечением пальцевых артерий(рисунок 13). Наличие гангрены/флемоны 1 пальца стопы не позволило провести исследование в 12(10%) случаев. У 20(15%) обследованных значения ППИ были более 0,7, что не отражало наличия КИНК. Диагностическая чувствительность составила 65% для ППИ (таблица 15).

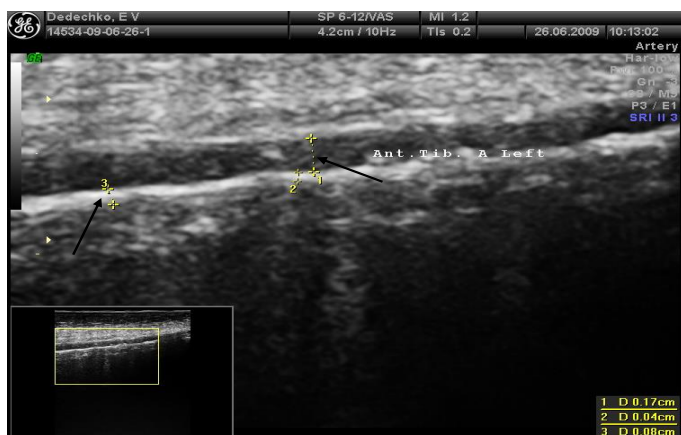


а)

б)

**Рисунок 12. Невозможность измерения пальцевого систолического давления у пациента с гангреной I-II пальцев правой стопы до (а) и после ампутации (б).**





а)



б)

**Рисунок 13. Проявления медиакальциноза не рентгеновском снимке стопы(б) и при дуплексном сканировании артерий нижних конечностей(а)**

**Таблица 15. Чувствительность и специфичность ППИ в определении КИНК у больных СД**

ППИ	Значение, %	верительный интервал, 95%
Чувствительность	65	69,2-76,5
Специфичность	85	83,1-89,4
Прогностическая ценность положительного результата	96	92,3-99,6
Прогностическая ценность отрицательного результата	35	33,1-37,4

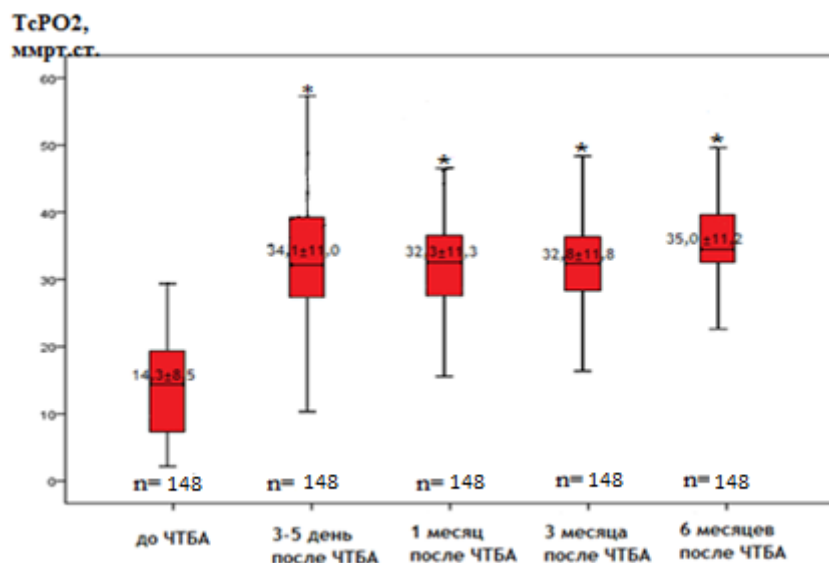
По данным транскутанной оксиметрии (рисунок 13) исходно среди обследованных средний уровень парциального напряжения кислорода составил

14,3±8,5 мм рт.ст., после проведения ЧТБА на 5-7 сутки – 34,1±11,0 мм рт.ст.



**Рисунок 14. Измерение транскутанного напряжения кислорода**

Показатели напряжения кислорода при сохранении результата интервенционного вмешательства достигали к концу 4 недели значений 32,3±11,3 мм рт.ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей  $T_{sp}O_2$  незначительно изменялось, оставаясь выше исходного уровня, и составило 32,8±11,8 мм рт. ст. и 35,0 ±11,2 мм рт ст. соответственно (рисунок 15).

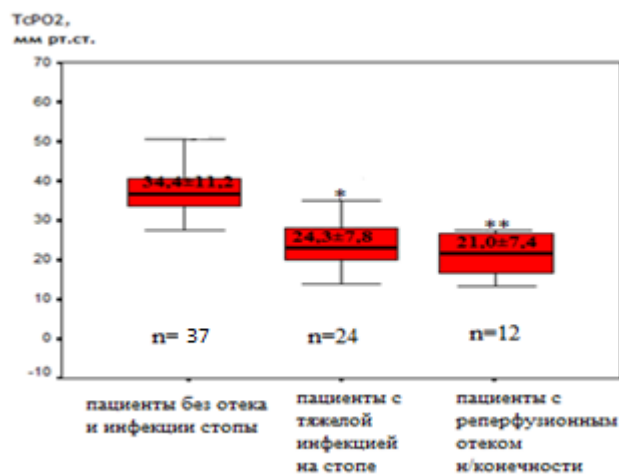


\*  $p < 0,001$  относительно исходных значений  $t_{sp}O_2$

**Рисунок 15. Значения  $T_{sp}O_2$  на 3-5 день после ЧТБА, через 1 месяц и через 3 месяца.**

Значения парциального напряжения кислорода в группе пациентов ( $n=24$ ) с тяжелой инфекцией 3,4 степени согласно международной классификации PEDIS [203] и транзиторным отеком нижней конечности после ЧТБА ( $n=12$ ) достоверно

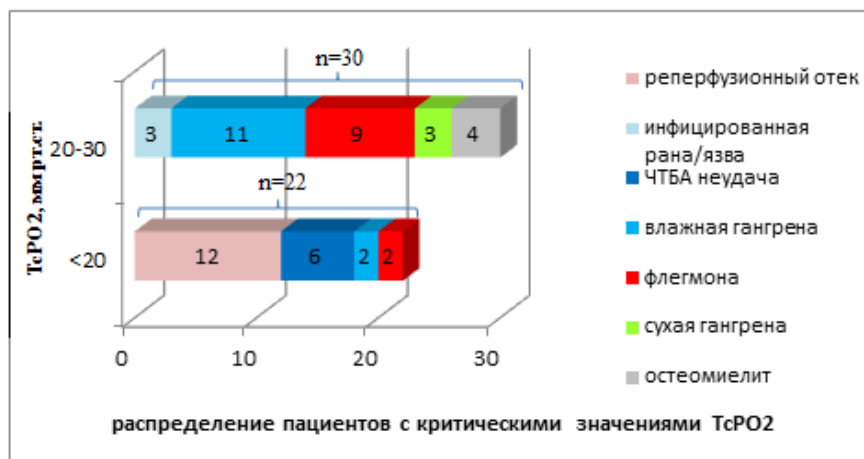
отличались от значений  $T_{sp}O_2$  у больных без отека и инфекции на стопе ( $n=37$ ) после проведения реваскуляризации (рисунок 16).



\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  относительно исходных значений  $T_{sp}O_2$

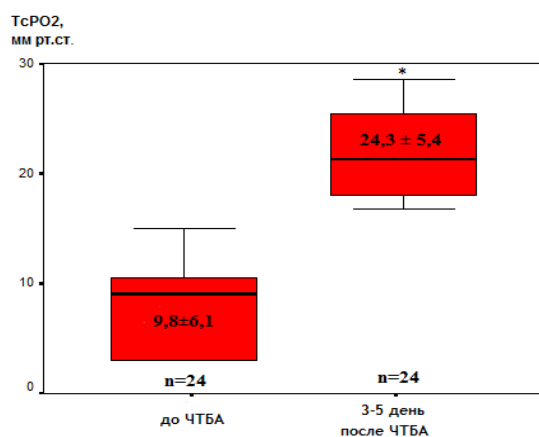
**Рисунок 16. Сравнительный анализ значений  $T_{sp}O_2$  у пациентов с тяжелой инфекцией, без инфекции и с отеком после ЧТБА на 3-5 день.**

Влияние на данные измерений чрескожного напряжения кислорода у пациентов с язвенно-некротическими поражениями стоп оказывали характер и тяжесть инфекционного поражения, выраженность и продолжительность отека стопы. Так, у 22(17,4%) пациентов после ЧТБА сохранялись критические значения  $T_{sp}O_2$  - менее 20 мм рт. ст. (рисунок 17). У 6 из 22 пациентов критические значения показателей транскутанной оксиметрии после ЧТБА были связаны с развитием рецидива КИНК, обусловленного острым тромбозом периферических артерий в раннем послеоперационном периоде по данным контрольного УЗДС. В этих случаях выполнена повторная ЧТБА в период той же госпитализации. У 12(9,5%) пациентов значения  $T_{sp}O_2$  сохранялись менее 20 мм рт.ст. в связи с развитием транзиторного отека стопы после сочетанной реваскуляризации бедренно-подколенного и берцово-стопного сегментов. У 4(3,2%) пациентов низкие значения транскутанной оксиметрии в послеоперационном периоде имели место на фоне тяжелой инфекции - 4 степени согласно классификации PEDIS.



**Рисунок 17. Распределение пациентов со значениями TcPO<sub>2</sub> <20 и ≥20<30 мм рт.ст. после ЧТБА**

Субоптимальные (< 30 мм рт.ст.) значения TcPO<sub>2</sub> после ЧТБА на 3-5 день были получены у пациентов с признаками тяжелой инфекции - 3,4 степень по классификации PEDIS: у 11 и 9 больных с влажной гангреной и флегмоной, соответственно. У пациентов с инфекцией на стопе 2 степени по классификации PEDIS также были зарегистрированы значения TcPO<sub>2</sub> в пределах 20-30 ммртст непосредственно после реваскуляризации конечности: у 3 больных – с сухой гангреной, у 4 - с хроническим остеомиелитом костей стопы, у 3 пациентов с инфицированными язвенными дефектами. У больных с тяжелой инфекцией на стопе - влажной гангреной одного или нескольких пальцев (n= 13 (10,3%)) или флегмоной (n=11(8,7%)) до и после эндоваскулярного вмешательства показатели TcPO<sub>2</sub> составили  $9,8 \pm 6,1$  и  $24,3 \pm 5,4$  мм рт.ст., соответственно (рисунок 18).



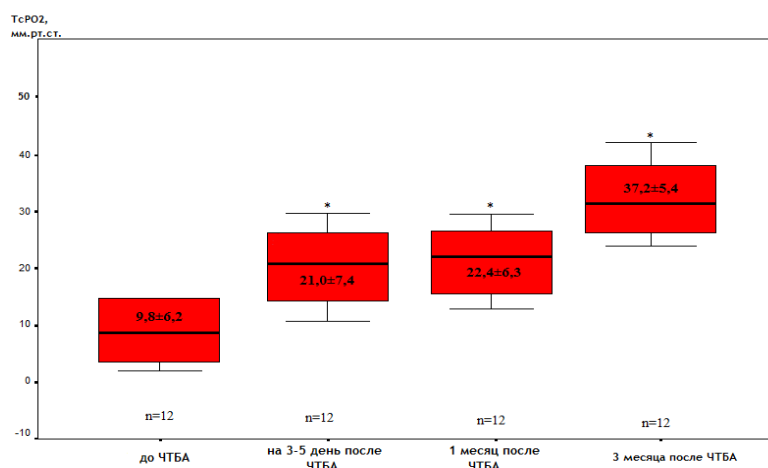
\* $p < 0,01$  относительно исходных значений  $tcrO_2$

**Рисунок 18. Динамика значений  $TcPO_2$  у больных с тяжелой инфекцией на стопе (3-4 степень по классификации PEDIS).**

У этих пациентов комплексное хирургическое лечение начиналось с хирургической обработки гнойно-некротического очага, а после стабилизации общего состояния, в среднем через 5-7 дней, проводилась ЧТБА. Однако, несмотря на оптимальную тактику хирургического подхода, накануне ЧТБА и спустя 5-7 дней после реваскуляризации конечности, сохраняющийся отек, локальные проявления инфекции мягких тканей влияли на состояние микроциркуляции кожи на тыле стопы, что определяло необходимость отсроченного проведения реконструктивных пластических вмешательств на стопе. Кроме того, отек мягких тканей стопы, обусловленный инфекцией (2 степени по PEDIS), наблюдался у некоторых пациентов с сухой гангреной одного или нескольких пальцев ( $n = 3(2,3\%)$ ) или язвенными дефектами тканей стопы с вовлечением костно-суставного аппарата ( $n = 4(3,2\%)$ ). Значение  $TcrO_2$  перед выполнением ЧТБА и через 3-5 дней составил  $11,7 \pm 8,5$  и  $25,2 \pm 6,5$  мм рт. ст. Этим больным первым этапом выполнялась ЧТБА пораженных артерий с одномоментной или отсроченной на 5-7 сутки хирургической обработкой гнойно-некротического очага и последующим ведением раны открытым способом.

У 12(9,5%) пациентов без признаков инфекции и застойной сердечной недостаточности низкие значения показателей чрескожного напряжения кислорода

после восстановления кровотока в бедренно-подколенном и берцово-стопном сегментах было связано с резким развитием отека мягких тканей стопы, обусловленным реперфузионным синдромом. По результатам транскутанной оксиметрии у этих больных отмечался значимый прирост уровня кислорода в тканях стопы до субоптимальных значений - менее 30 мм.рт.ст. Через 1 месяц наблюдения среднее значение парциального напряжения кислорода у этих больных на фоне сохраняющегося отека стопы соответствовало  $22,4 \pm 6,3$  мм рт.ст. в сравнении с предоперационными показателями –  $9,8 \pm 6,2$  ммртст (рисунок 19). Несмотря на низкие показатели  $TspO_2$  имела место положительная динамика течения раневого процесса, разрешение болевой симптоматики, а также отсутствие данных за реокклюзию при ультразвуковом исследовании. Существенный прирост показателей  $TspO_2$  отмечен через 3 месяца наблюдения –  $37,2 \pm 5,4$  ммртст., обусловленный разрешением реперфузионного синдрома.



\* $p < 0,05$  относительно исходных значений  $tspO_2$ .

### Рисунок 19. Динамика значений $TspO_2$ у пациентов с реперфузионным отеком нижней конечности.

При динамическом обследовании вышеперечисленных категорий 52(41,3%) пациентов, имеющих неудовлетворительные показатели  $TspO_2$  после эндоваскулярного вмешательства, через 3 месяца после разрешения реперфузионного синдрома и инфекции мягких тканей стопы, регистрировались удовлетворительные показатели транскутанной оксиметрии -  $35,2 \pm 4,8$  мм.рт.ст.

Важное значение имеет измерение чрескожного напряжения кислорода не только в стандартных точках, но и в непосредственной близости к язвенному дефекту, поскольку неангиосомная реваскуляризация в ряде случаев не сопровождается адекватным повышением показателей  $TcPO_2$  в области трофических изменений мягких тканей (рисунок 20 а,б). В нашем исследовании восстановление кровотока только по ПББА было возможно у 50 пациентов, среди них у 19 пациентов (21 н/к) язвенные дефекты были расположены в пяточной области. В 5 случаях не наблюдалось прироста  $TcPO_2$  после неангиосомной реваскуляризации в области раневого дефекта.



а)

б)

**Рисунок 20. Ангиосомный подход в оценке показателей  $TcPO_2$ . Ангиограмма левой нижней конечности после ЧТБА (а). Окклюзия ЗББА, (б) показатели чрескожного напряжения кислорода на тыле стопы и в пяточной области у пациента после эндоваскулярного восстановления кровотока по ПББА, ЗББА окклюзирована.**

По данным литературы анализ клинических и лабораторных параметров, влияющих на показатели чрескожного напряжения кислорода на стопе, выявил наибольшую корреляционную зависимость с уровнем СКФ, гемоглобина сыворотки крови [127]. В нашей работе был проведен анализ клинических факторов, влияющих на уровень  $TcPO_2$  до и после ЧТБА. Так, значения  $TcPO_2$  менее 30 ммртст до ЧТБА

были ассоциированы с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой инфекцией раневого дефекта, отеком мягких тканей стопы, уровнем креатинина, артериальной гипертензией и реперфузионным отеком (таблица 16).

**Таблица 16. Многофакторный анализ клинических факторов, влияющих на уровень  $T_{sp}O_2$ . Метод главных компонент, вращение Варимакс с нормализацией Кайзера.**

Клинические факторы	Значения $T_{sp}O_2$
	R
ИБС	0,70
Артериальная гипертензия	0,63
Тяжелая инфекция на стопе (флегмона, влажная гангрена)	0,7
Креатинин	0,54
Реперфузионный отек н/конечности	0,61
Остеомиелит	0,25
Острый артериальный тромбоз	0,462
Анемия	0,31

r – факторная нагрузка. Анализ с запретом на вывод факторных нагрузок меньших 0,5.

Кроме того, оценивалось влияние проходимости различных артериальных сегментов нижних конечностей тяжести на уровень  $T_{sp}O_2$  на тыле стопы у больных СД и КИНК (таблица 17). Существенная ассоциация значений чрескожного насыщения кислорода отмечена в случаях стено-окклюзирующих поражений передней большеберцовой артерии (ПББА) и ТАС.



**Таблица 17. Множественный регрессионный анализ уровня окклюдированных поражений артерий нижних конечностей, влияющих на TcPO<sub>2</sub> на тыле стопы в покое.**

Артерия	TcPO <sub>2</sub> на тыле стопы в покое	
	$\beta$ -value	p-value
ПБА	0,04	0,65
ПББА	0,2	0,03
ЗББА	0,08	0,36
МБА	0,07	0,44
ТАС	0,18	0,04
ПА	0,02	0,78
R <sup>2</sup>	0,225	<0.0001

R<sup>2</sup>- коэффициент множественной детерминации

При проведении многофакторного анализа состояния путей оттока с уровнем TcPO<sub>2</sub> выявлена наибольшая ассоциация с проходимостью одновременно трех берцовых артерий (таблица 18).

**Таблица 18. Многофакторный анализ проходимости артерий, влияющих на уровень TcPO<sub>2</sub> на тыле стопы. Метод главных компонент, вращение Варимакс с нормализацией Кайзера.**

Клинический фактор	TcPO <sub>2</sub> после ЧТБА
	r
Окклюзия 1 артерии	0,258
Окклюзия 2х артерий	0,305
Окклюзия 3х артерий	0,807

r- факторная нагрузка. Анализ с запретом на вывод факторных нагрузок меньших 0,5.

К неинвазивным рутинным методам диагностики КИНК относятся измерение ЛПИ и транскутанная оксиметрия. Согласно определению Американской диабетической Ассоциации (2003г) [196] значения ЛПИ отражают степень поражения артерий конечности. Для оценки тяжести КИНК у пациентов с СД измерение ЛПИ в данном исследовании носило информативный характер только у 49(39%) пациентов.

У многих больных СД и КИНК, хронической почечной недостаточностью, тяжелой периферической полинейропатией и сопутствующим медиакальцинозом регистрировались нормальные или высокие значения лодыжечного давления [47,86,200,201,202], а умеренное снижение показателей ЛПИ не отражало тяжесть ЗПА. С другой стороны, измерение ЛПИ у пациентов с КИНК показало свою значимость в оценке эффективности эндоваскулярного вмешательства [57]. В тех случаях, когда измерение систолического давления на артериях голени было возможным, клинически значимое улучшение кровотока после проведенной реваскуляризации конечности сопровождалось приростом ЛПИ не менее 0,15 от исходного значения.

Согласно рекомендациям TASC II у всех пациентов с клиническими признаками и симптомами ишемии конечности регистрировались показатели парциального напряжения кислорода менее 30 мм рт. ст. [202]. После восстановления кровотока у большинства пациентов отмечено закономерное повышение значений  $T_{sp}O_2$  до уровня удовлетворительных. В дальнейшем при динамическом наблюдении максимальный рост чрескожного напряжения кислорода наблюдался в течение 1 месяца. Объяснением таких колебаний уровня  $T_{sp}O_2$  после ангиопластики может служить наличие постоперационного преходящего отёка стопы и голени [15,123].

Другой причиной отсроченного повышения уровня  $T_{sp}O_2$ , возможно, является постепенная адаптация микроциркуляторного русла к восстановленному кровотоку. Реперфузионная травма тканей и, как следствие этого, локальное воспаление могут быть дополнительной причиной отсроченного роста напряжения кислорода. Реваскуляризация конечностей при хронической ишемии всегда влечет за собой в той или иной степени выраженности реперфузионный синдром, характеризующийся увеличением количества продуктов перекисного окисления липидов в регионарной венозной крови с достижением максимума на 3 сутки, парадоксальным уменьшением количества потребляемого тканями кислорода, что может быть вызвано блоком микроциркуляции вследствие отека эндотелия и увеличением артериоло-венулярного шунтирования, отеком конечности, болевым синдромом, развивающимися в эти же

сроки [15]. Тяжесть реперфузионного синдрома после реваскуляризации конечности зависит от уровня и объема реваскуляризации и, соответственно, от массы ранее хронически ишемизированных тканей. Наиболее тяжелое реперфузионное повреждение наблюдалось при одновременном восстановлении кровотока в бедренно-подколенном и берцово-стопном сегментах. Пиковое увеличение уровня кислорода к концу 4 недели может отражать резкий прирост кровоснабжения, который происходит в ответ на разрешение реперфузионной травмы тканей. Вероятно, требуется не менее 4 недель после ангиопластики для снижения процессов гиперперфузии и достижения базисных характеристик кровотока.

Наличие инфекционного отека у пациентов с язвенно-некротическим поражением стопы не позволяет адекватно оценить микроциркуляторные нарушения. У больных с флегмоной, ограниченной влажной гангреной стопы, развившимися в результате микротромбозов мелких артерий стоп на фоне воспалительных изменений, регистрировались критические показатели  $T_{sp}O_2$  ( $<20$  мм.рт.ст.) до и после хирургической обработки, а также через 3-5 дней после проведения ЧТБА. На более поздних этапах динамического наблюдения по мере разрешения воспалительных изменений мягких тканей стопы отмечалась стабилизация показателей чрескожного насыщения кислородом на оптимальном уровне. Таким образом, детальная оценка микроциркуляторного русла позволяет объективно оценить его резервы и тканевой метаболизм и строить на этом дифференцированную тактику хирургического лечения и фармакотерапии.

Среди клинических факторов, влияющих на чрескожное насыщение кислородом, ведущую роль играет артериальная гипертензия, ИБС, тяжелая инфекция на стопе, уровень креатинина, отек мягких тканей стопы [127]. Наибольшая ассоциация показателей транскутанной оксиметрии в нашем исследовании была выявлена у пациентов с тяжелой инфекцией мягких тканей стопы и ИБС, а также артериальной гипертензией, реперфузионным отеком конечности, креатинином сыворотки крови. Статистически значимой корреляционной зависимости между  $T_{sp}O_2$  и другими клиническими факторами получено не было. Особое значение в

оценке результатов транскутанной оксиметрии на уровне верхней трети голени и тыла стопы имеет характер стено-окклюзирующего поражения артерий нижних конечностей. Так, известно, что проходимость подвздошных и в меньшей степени бедренной, подколенной и ЗББА определяют насыщение кислородом в проксимальной области голени. Окклюзии ПББА и МБА не оказывают влияния на результаты исследования на данном уровне. При оценке параметров чрескожной оксиметрии на тыле стопы в покое значения  $T_{\text{ср}}\text{O}_2$  определялись в большей степени проходимостью ПББА и ТАС. Таким образом, влияние того или иного артериального сегмента на результаты транскутанной оксиметрии могут представлять интерес для оценки уровня ампутации конечности, прогноза заживления культи, послеоперационной раны или язвы стопы после реваскуляризации [92]. Кроме того, эффективность ЧТБА у пациентов с СД, безусловно, определяется количеством реканализированных артерий голени. Так, максимальное значение  $T_{\text{ср}}\text{O}_2$  на тыле стопы было связано с проходимостью трех магистральных артерий голени.

После реваскуляризации конечности в периоде динамического наблюдения в нашем исследовании была отмечена высокая частота развития рестенозов пролеченных артериальных сегментов, выявленная при проведении УЗДС [65,155,164].

Комплексное обследование пациентов, включая выполнение транскутанной оксиметрии, в подавляющем большинстве случаев исключало рецидив клинических проявлений КИНК. Таким образом, отсутствие проходимости магистральных артерий нижних конечностей после ЧТБА наиболее часто ассоциировалось с морфологическими рестенозами. Незначительный рост числа клинических рецидивов КИНК объясняется своевременным проведением повторных эндоваскулярных вмешательств [192]. Важно отметить, что основной целью эндоваскулярного вмешательства являлось заживление трофических язв и послеоперационных ран у больных с синдромом диабетической стопы, позволяющее избежать больших ампутаций. В дальнейшем снижение показателей  $T_{\text{ср}}\text{O}_2$  ниже порогового значения, обусловленное развитием рестенозов в артериях нижних конечностей, не являлось

основным показанием для повторного вмешательства в отсутствие трофических нарушений. При решении вопроса о повторном проведении ЧТБА принималась во внимание совокупность клинических признаков и симптомов КИНК, сопутствующих осложнений основного заболевания, а также данные объективных методов оценки периферического кровотока.

#### ***3.4. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в оценке артериальной проходимости и осложнений эндоваскулярного вмешательства у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в ранние сроки наблюдения***

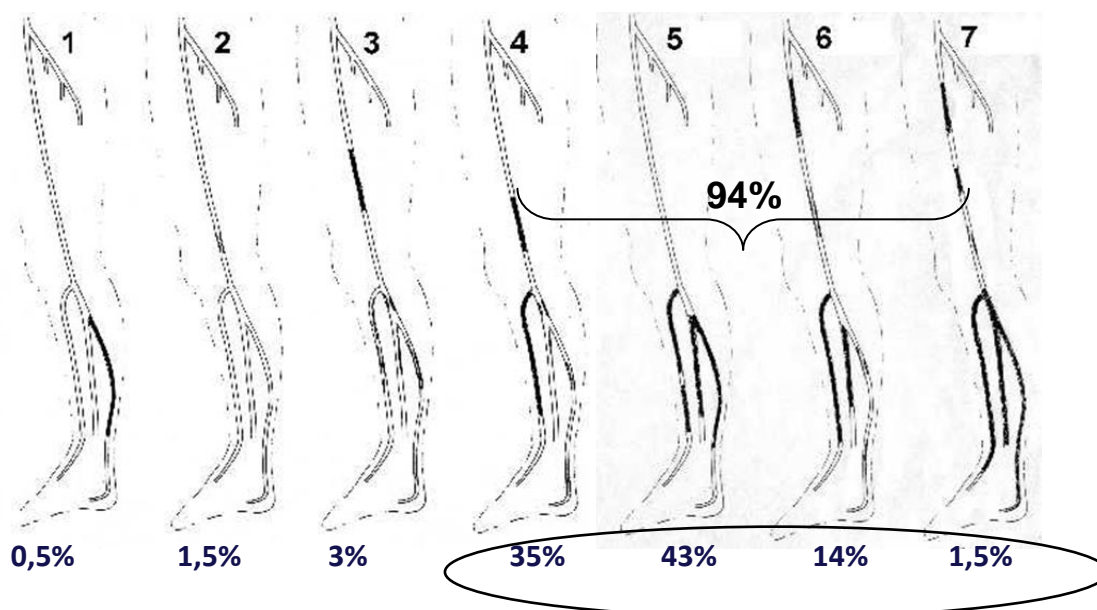
В последнее время в связи с активным внедрением и совершенствованием эндоваскулярных технологий, ЧТБА стала методом выбора при лечении окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей у пациентов с СД [6]. Однако диффузное атеросклеротическое поражение в сочетании с медиакальцинозом у лиц с нарушением углеводного обмена обуславливает тяжесть морфологической картины поражений артериального русла. Структурные и функциональные изменения сосудистой стенки у пациентов с большой длительностью СД, сопутствующей диабетической полинейропатией, ХПН и КИНК значительно осложняют проведение эндоваскулярных вмешательств. Вопросы, связанные с эффективностью ЧТБА у этой категории пациентов остаются открытыми. До сих пор недостаточно определена роль УЗДС в оценке непосредственных и отдаленных исходов эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с СД. Анализ результатов ультразвуковой визуализации пролеченных сегментов и распространенности осложнений ЧТБА и стентирования может иметь важное значение для оценки прогноза артериальной проходимости, способствовать своевременной повторной реваскуляризации и сохранению конечности у больных СД и КИНК.

С целью оценки проходимости артерий применялись режимы сканирования: В-режим -режим двумерной серошкальной эхографии, ЦДК, режим энергии отражения доплеровского сигнала(ЭОДС), PW-режим – импульсный доплеровский режим. Исследовалось состояние сосудистой стенки, локализация, протяженность, степень и характер стеноза. В работе оценивали экоструктуру внутрисосудистых образований, дефект или зону обрыва цветовой картограммы потока при стенозе или окклюзии, наличие и степень выраженности локального гемодинамического сдвига, состояние дистальной гемодинамики. Подсчет процента сужения осуществляли относительно диаметра просвета сосуда. Учитывался максимальный диаметр сосуда (неизменный участок артерии) и минимальный (остаточный просвет в зоне стеноза). Процент сужения диаметра артерии соотносился с величиной локального гемодинамического сдвига в режиме доплеровского спектра кровотока.

При УЗДС для оптимизации локализации дистальных отделов бедренных, подколенных, тibiоперонеальных стволов, артерии голени применялся необходимый арсенал регулировок УЗИ-аппарата.

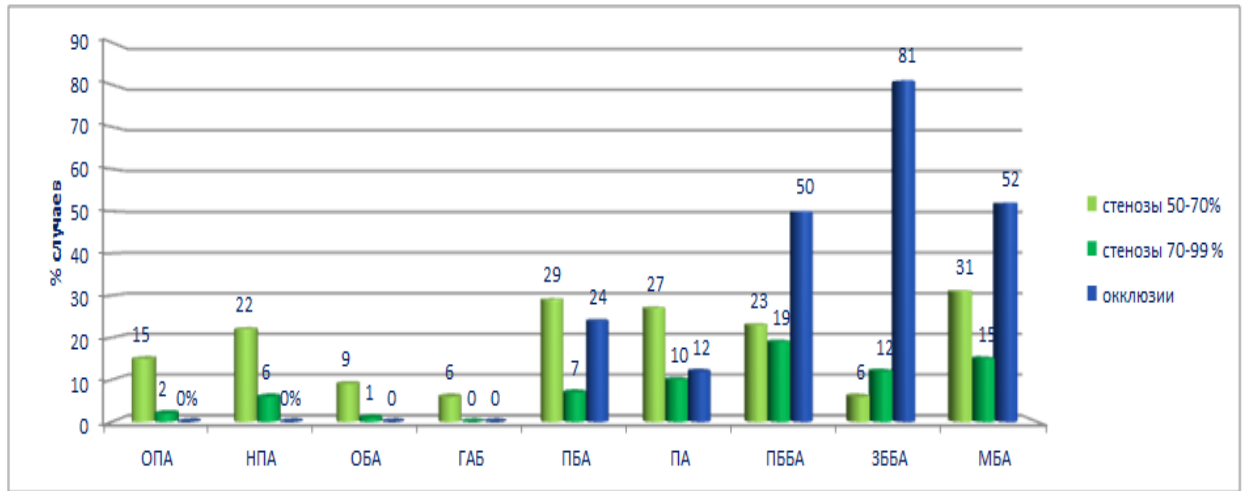
Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 9.

Всего первичное эндоваскулярное вмешательство было выполнено на 346 артериальных сегментах 193 нижних конечностей у 164 пациентов. Из исследования были исключены 7(4%) пациентов с технически неуспешной ЧТБА. Анализ окклюзирующих поражений артериального русла по данным интраоперационной рентген-контрастной ангиографии показал преобладание дистального типа поражения артериального кровотока. Согласно морфологической классификации Грациани у большинства пациентов с СД и КИНК имелись множественные стенозы и окклюзии 2-3 артерий голени (рисунок 21). Так, тяжелые поражения 4-6 классов встречались в подавляющем большинстве случаев(94%). Преобладание протяженных стенозов являлось отличительной чертой тяжелого течения ЗПА, характерного для пациентов с СД.



**Рисунок 21. характеристика поражений артерий нижних конечностей согласно морфологической классификации Грациани**

Анализ частоты распространенности стенозов и окклюзий в различных артериальных сегментах показал большую частоту окклюзий по сравнению со стенозами, особенно в дистальных отделах кровеносного русла – в артериях голени: ПББА, ЗББА, МБА. Так, окклюзии передней большеберцовой артерии (ПББА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и малоберцовой артерии (МБА) встречались в 50, 81 и 52% случаев, соответственно. Такой тип поражения характерен для пациентов с СД, и обусловлен наличием тяжелой нейропатии, и большой долей пациентов с ХБП среди обследованных (рисунок 22).



**Рисунок 22. Распространенность гемодинамически значимых стенозов и окклюзий у пациентлов с СД и КИНК**

На этапе госпитализации с применением УЗДС было исследовано 367(346 первичных и 21 повторных) сегментов артерий после эндоваскулярных вмешательств (таблица 19). На 69 сегментах ПБА(65 первичных и 4 повторных) и 44 сегментах подколенной артерии(40 первичных и 4 повторных) выполнены эндоваскулярные вмешательства. Имплантировано 44 стента в ПБА (в 40 случаях протяженность стентов превышала 15 см) и 11 стентов в ПА. Эндоваскулярные вмешательства на артериях голени выполнены на 246 сегментах (233 первичных и 13 повторных). Повторная ЧТБА проведена на 21 сегменте 15 нижних конечностей у 15 пациентов.

В исследовании определялось общее число осложнений относительно числа сегментов эндоваскулярных вмешательств, а не операций. Во время одного интервенционного вмешательства могли производиться манипуляции на нескольких артериальных сегментах нижней конечности. Поэтому в ходе одной операции в ряде случаев могли иметь место несколько осложнений.



**Таблица 19. Распределение эндоваскулярных вмешательств на артериальных сегментах нижних конечностей \***

	ОПА	НПА	ПБА	ПА	ПББА	ЗББА	МБА	Всего сегментов/ нижних конечностей
Первичная ЧТБА (стентирование)	2(2)	6(6)	65(42)	40(9)	120	48	65	346/193
Повторная ЧТБА(стентирование) в течение 1 месяца	0	0	4(2)	4(2)	6	4	3	21/15

\*Примечание: ОПА - общая подвздошная артерия, НПА – наружная подвздошная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия, ПА – подколенная артерия, ПББА – передняя большеберцовая артерия, ЗББА – задняя большеберцовая артерия, МБА – малоберцовая артерия.

Критериями осложнений в период госпитализации были: тромбоз сегмента ЧТБА и стентирования, остаточный стеноз  $>50\%$ , диссекция интимы, неполное раскрытие стента (сегментов стента), незахват стентом зоны стеноза, дислокация стента. В спектральном доплеровском режиме при гемодинамически значимом осложнении регистрировался локальный гемодинамический сдвиг с приростом ЛСК  $>2-2,5$  раза в зоне осложнения. При тромбозе кровотоков в осложненном сегменте не определялся (рисунок 23 а,б)).



**Рисунок 23. Ранний тромбоз зоны ангиопластики и стентирования ПБА(а). Кровотоки дистальнее тромбоза с уровня коллатеральной компенсации(б).**

Результаты послеоперационного УЗДС были сопоставлены с данными интраоперационной финальной РКАГ. Основным преимуществом УЗДС в сравнении с РКАГ была возможность оценки экоструктуры сегмента ЧТБА и стентирования. Спектральный доплеровский режим играл ведущую роль в случаях выявления гемодинамически значимых осложнений вмешательства.

На основании критериев адекватного эндоваскулярного вмешательства в ранние сроки наблюдения была выполнена оценка состояния целевых артерий и выявление местных осложнений методом УЗДС. Успех по данным УЗДС в сегментах эндоваскулярных вмешательств в ПБА составил 81%, в ПА 80,5%, в артериях голени 45%. Эндоваскулярные вмешательства в аортоподвздошно и бедренно-подколенном сегментах были наиболее эффективными. На этапе госпитализации в послеоперационном периоде (до 30 дней) было выявлено 158 (46%) случаев гемодинамически значимых осложнений из 346 пролеченных артериальных сегментов. Наибольшее количество осложнений после первичных эндоваскулярных вмешательств выявлено в сегментах артерий голени – 135(85,4%). Среди них был выявлен тромбоз зоны ангиопластики – 9 (5,7%), диссекция интимы – 18(11,4%), неполное раскрытие стента – 3(1,9%), неполный захват стентом зоны стеноза – 2(1,3%), дислокация стента – 1(0,6%) и остаточный стеноз – 125(79,1%).

Как было представлено в исследовании, остаточные стенозы после эндоваскулярного вмешательства имели наибольшее распространение в структуре всех послеоперационных осложнений артериальных сегментов. Всего выявлено 125 случаев гемодинамически значимых остаточных стенозов. Из них 119 артериальных сегментов с проходимым диаметром сосуда менее 50% диагностировано в артериях голени.

Только в 45(36%) случаях осложнения были зарегистрированы так же при интраоперационной контрольной РКАГ. В 80(64%) случаях гемодинамически значимые остаточные стенозы не определялись ангиографически и были в дальнейшем диагностированы только при использовании УЗДС. В одном случае было выявлено сочетанное осложнение сегмента ПБА: остаточный стеноз ПБА

вследствие незахвата стентом стенозированной сегмента артерии, диссекция интимы. Выполнена повторная ангиопластика и стентирование ПБА, имплантация второго стента проксимальнее первого «стык в стык». В 2 случаях гемодинамически и клинически значимых остаточных стенозов ПА и в 5 – артерий голени выполнены повторные ЧТБА целевых артерий.

Остаточные стенозы, как наиболее частый неблагоприятный исход ЧТБА у больных СД и КИНК наблюдались преимущественно у пациентов с выраженным кальцинозом сосудистой стенки.

Остаточные стенозы  $>50\%$  были выявлены у 105(64%) пациентов с СД. Эти пациенты отличались большей распространенностью и тяжестью хронических осложнений СД, а также выраженностью морфологических нарушений артериального кровотока в сравнении с больными без гемодинамически значимых остаточных стенозов – 59(36%). Так, у пациентов с остаточными стенозами  $>50\%$  эхографические признаки кальциноза артерий голени имелись в 89% случаев, у большинства диагностированы тяжелые микрососудистые осложнения СД. ХБП 3-5 стадии (СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) выявлена у 51 (48,6%) пациента с остаточными стенозами  $>50\%$ . 16 (17%) из них получали лечение программным гемодиализом, 4(4%) больных перенесли трансплантацию донорской почки. У 9(15%) пациентов ( $p<0,05$ ) без гемодинамически значимых остаточных стенозов была диагностирована ХБП 3-4 стадии, а случаев терминальной стадии ХБП и трансплантации почки не отмечено. У пациентов с гемодинамически значимыми остаточными стенозами, диабетическая нейропатия была диагностирована у большинства пациентов (94%), а у больных с оптимальной проходимостью артерий после реваскуляризации конечности – в 30(46%) случаях.

Рентгенографические признаки кальциноза стенки артерии нижних конечностей, несжимаемость артерий голени при накачивании сфигмоманометра (30%) и уровень ЛПИ $>0,9$  встречались гораздо чаще у пациентов с гемодинамически значимыми остаточными стенозами в сравнении с больными без значимых остаточных стенозов 11%, 2% и 5%, соответственно.

Острый тромбоз зоны ангиопластики и стента – гемодинамически значимое осложнение раннего периода, включая интраоперационный. Эхоплотность свежего тромба была сопоставима с плотностью крови, поэтому использование только В-режима при тромбозе в ранние послеоперационные сроки было не информативно. По обрыву и уровню восстановления цветовой картограммы в приоритетных режимах сканирования ЦДК, ЭОДС диагностировали протяженность тромбоза и уровень коллатеральной компенсации. В спектральном доплеровском режиме кровотоков не определяется (рис.13,14). В 2 случаях острого тромбоза ПБА и ПА были проведены повторные ЧТБА со стентированием. В 3 из 5 случаев острых тромбозов артерий голени осложнения артериальных сегментов были диагностированы у пациентов с СД, находящихся на лечении программными гемодиализом.

В 3 случаях острого тромбоза артерий голени и отсутствием разрешения клинических признаков ишемии конечности были выполнены повторные ЧТБА. В 1 из этих случаев тромбоз берцовой артерии наблюдался вследствие протяженной диссекции интимы. В другом случае был отмечен спазм артерии в ходе интервенционного вмешательства с последующим развитием тромбоза, выявленным в раннем послеоперационном периоде.

При ультразвуковом исследовании в В-режиме и режимах ЦДК, ЭОДС диссекция интимы лоцировалась как линейное образование различной протяженности, средней или повышенной эхогенности нередко с фиксированной на ней АБ (рисунок 24). В некоторых случаях была диагностирована локальная, протяженностью до 1,5-3,0 см диссекция интимы. Флотацию фрагмента интимы определяли как движение по току крови.



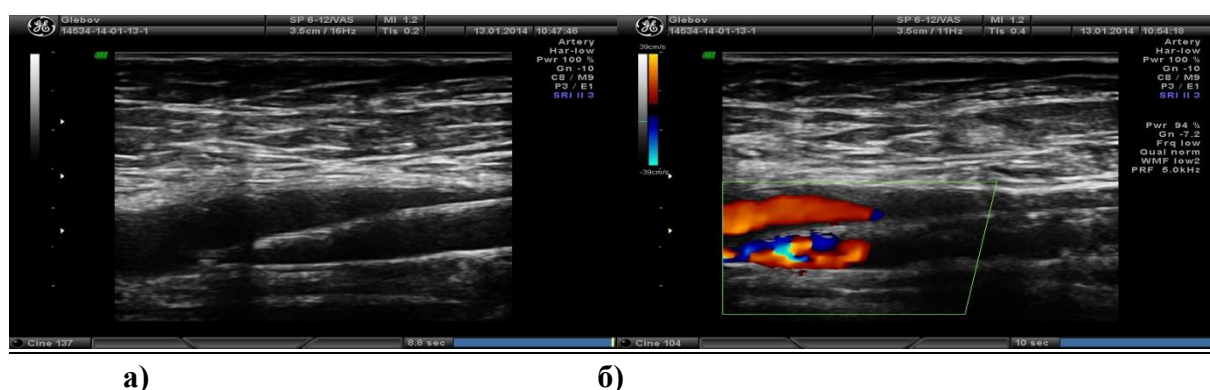
**Рисунок 24. Диссекция интимы ПБА протяженностью более 3 см. В-режим.**

В наших наблюдениях гемодинамически значимая диссекция интимы была выявлена в 18(11,4%) случаях. Из них в 7(2%) случаях наличие диссекции интимы было отмечено при РКАГ без уточнения ее гемодинамической значимости. В 5(1,4%) случаях гемодинамически значимая диссекция интимы по задней стенке артерии была диагностирована только по данным ЦДК при полипроекционном сканировании. В 3(1,9%) случаях осложнения требовали хирургической коррекции или повторного эндоваскулярного вмешательства. В одном случае была выявлена диссекция с заворотом интимы ПА после ЧБТА. При этом лоцировался завернувшийся фрагмент интимы против тока крови (клапан). Была выполнена повторная ЧБТА со стентированием ПА. В 2 случаях - повторная ЧБТА со стентированием ПБА и ЧБТА артерии голени. Случаи гемодинамически не значимого нарушения кровотока нуждались в наблюдении. На фоне динамического ультразвукового мониторинга процент стеноза просвета артерии, вызванный диссекцией интимы, в 3(0,8%) наблюдениях уменьшился. При неполном захвате стентом зоны стеноза при ультразвуковом исследовании в В-режиме и режимах ЦДК, ЭОДС выявляется стеноз артерии проксимальнее и/или дистальнее стента.

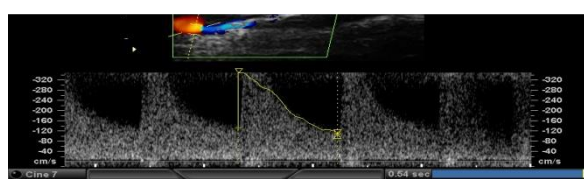
Возможные причины: а) недооценка протяженности стеноза на этапе дооперационного обследования сегмента планируемого стентирования; б) технически неадекватное позиционирование стента со смещением относительно стеноза; в) неправильный подбор стента заведомо меньшей длины; г) стент большего диаметра. В наших наблюдениях, в приоритетных режимах сканирования ЦДК и ЭОДС, в 2(0,58%) случаях был выявлен захват стентом зоны стеноза ПБА. Данное осложнение

имело гемодинамически значимый характер. В 1 наблюдении из этих случаев осложнение было клинически значимым, была выполнена повторная ЧТБА со стентированием участка стеноза ПБА.

При дислокации стент лоцируется полностью или частично вне планируемого сегмента эндоваскулярного вмешательства. В наших наблюдениях был диагностирован 1 случай стентирования проксимального сегмента ПБА с дислокацией стента в ОБА и неполным раскрытием стента в просвете артерии (рисунок 25 а,б,в).



**Рисунок 25. Эхограмма дислокации стента ПБА в просвет ОБА и неполного раскрытия проксимального сегмента стента(а). В просвете ОБА проксимальный конец стента. Мозаичность окрашивания потока в зоне проксимального конца стента в зоне дислокации (б).**



**в)**

**Рисунок 25(в). Стенотический спектр кровотока в зоне дислокации и неполного раскрытия стента, ЛСК >300 см/сек. Спектральный доплеровский режим.**

В режиме ЦДК вокруг стента лоцировался кровотоки, по данным спектрального доплеровского режима - локальный гемодинамический сдвиг. Осложненный сегмент

нуждается в повторном эндоваскулярном вмешательстве. Была выполнена ЧБТА стента.

При неполном раскрытии стента (сегментов стента в В-режиме ЦДК, ЭОДС лоцируется нераскрытый (полностью или частично) стент с неровными контурами, нарушенной ячеичной структурой полностью или частично не прилегающий к стенкам артерии, вокруг стента регистрируется кровоток. Нераскрытый стент создает препятствие кровотоку. Как правило, осложненный сегмент нуждается в повторной ЧБТА стента. В одном из наших наблюдений в случае неполного раскрытия стента в просвете ПБА диаметром 6,0 мм в В-режиме был визуализирован проксимальный конец стента диаметром 2,0 мм.

В режиме ЦДК вокруг стента лоцировался кровоток, по данным спектрального доплеровского режима стент является гемодинамически значимым препятствием току крови, перекрывая просвет артерии, регистрировался стенотический спектр кровотока, локальный гемодинамический сдвиг. Методом УЗДС было диагностировано 3(1,9%) случая неполного раскрытия стента. Применялись все режимы работы аппарата.

В 1 случае нераскрытие стента в ПБА сочеталось с незахватом стентом зоны стеноза. Была выполнена повторная ЧБТА стента и дополнительное стенирование стенозированного сегмента артерии. В другом случае неполное раскрытие стента сопровождалось дислокацией в просвет ОБА.

Неудовлетворительные результаты артериальной проходимости по данным ультразвукового дуплексного сканирования являлись относительными показаниями к повторной эндоваскулярной операции. Так, несмотря на большую распространенность гемодинамически значимых осложнений, клинически значимые осложнения составили всего 6%. У большинства пациентов (92,2%) было достигнуто разрешение клинических признаков ишемии конечности, увеличение показателей Тсро<sub>2</sub> до 35,2(31-38) , что отражало клинический успех интервенционного вмешательства. Сохранение симптомов КИНК в этих случаях, отсутствие положительной динамики в заживлении раневого дефекта на стопе, критические

показатели транскутанной оксиметрии (<30 мм рт.ст.) через 1-4 недели после реваскуляризации конечности играли решающую роль в определении показаний к повторному восстановлению кровотока у пациентов с нарушением проходимости пролеченных артериальных сегментов. Повторные эндоваскулярные вмешательства в течение 30 дней выполнены на 21 из 346 пролеченных артериальных сегментов: 8 - на бедренно-подколенном сегменте и 13 - на артериях голени у 15 пациентов. В зависимости от типа гемодинамически значимых осложнений в ряде случаев проводили их коррекцию (хирургическую или эндоваскулярную). Превентивные операции, продлевающие функции сегментов первичных эндоваскулярных вмешательств проводились только в случае высокого риска рецидива клинических признаков ишемии конечности.

После проведения эндоваскулярных вмешательств методом УЗДС выявлены местные осложнения, не потребовавшие хирургического лечения: в 14(7%) случаях диагностирована гематома паховой раны (консервативное лечение) (рисунок 26), в 2 случаях - пункционная аневризма.



**Рисунок 26. Гематома в зоне пункции ОБА. В-режим.**

В настоящее время показания и противопоказания по способу реваскуляризации конечности у пациентов с КИНК определяются степенью и протяженностью атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и базируются на рекомендациях трансатлантического консенсуса (TransAtlantic Inter-Society Consensus - сокращенно TASC I и II, 2000 и 2007 гг., соответственно). При этом показанием для эндоваскулярного вмешательства являются короткие поражения - окклюзии бедренной артерии более 10 и менее 20 см и окклюзии артерий голени <



2 см. Однако у большинства пациентов с СД и КИНК имеются пролонгированные окклюзии как бедренно-подколенного сегмента, так и артерий голени [70]. В последние годы благодаря активному развитию эндоваскулярных технологий и росту опыта эндоваскулярных хирургов, ограничения по применению метода во многих случаях окклюдированных поражений артерий голени  $>10$  см стали относительными. Так, в нашем исследовании у большинства пациентов с СД и КИНК была отмечена высокая распространенность многоуровневых протяженных артериальных поражений. У всех пациентов с СД и КИНК имелись множественные протяженные окклюдированные поражения 2-3 артерий голени.

Несмотря на выраженные нарушения проходимости артерий дистального русла восстановление кровотока до стопы хотя бы по 1 артерии голени было достигнуто в 96,4% случаев. Согласно общепринятому мнению, технически успешной ЧБТА артерий нижних конечностей считается при восстановлении непрерывного антеградного кровотока до стопы хотя бы по одной артерии голени и ангиографическом остаточном стенозе  $\leq 30\%$  [134,135]. В нашем исследовании была отмечена высокая распространенность гемодинамически значимых остаточных стенозов артериальных сегментов, особенно среди больных СД с клинически значимым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ $<60$  мл/мин). Большая часть артериальных сегментов с неудовлетворительным проходимым просветом целевых сосудов ( $<50\%$  диаметра артерии) после проведения ангиопластики выявлена на уровне артерии голени. Подавляющее большинство случаев таких неблагоприятных исходов вмешательств было сопряжено с тяжелым морфологическим поражением периферического русла исходно, кальцинозом стенок артерий голени у больных с хроническими осложнениями СД, особенно среди лиц с нарушением азотвыделительной функции почек. Полученные результаты согласуются с данными мультицентровых исследований, посвященных исходам эндоваскулярного лечения больных с КИНК, включая пациентов с СД. Так, Faglia E. соавторы показали, что нарушение углеводного обмена, хроническая почечная

недостаточность и другие факторы риска сосудистых осложнений обуславливали тяжесть течения КИНК и определяли исход интервенционного вмешательства [57].

Распространенность других гемодинамически значимых осложнений эндоваскулярного вмешательства - тромбоз зоны ангиопластики, диссекция интимы, неполное раскрытие стента, неполный захват стентом зоны стеноза и дислокация стента, была невысокой - 20,9%.

Частота встречаемости диссекции интимы и острого тромбоза составила 17,1%. В 10,1% случаев эти осложнения были выявлены на уровне артерий голени. Развитие острых тромбозов в сегментах артерий и голени наблюдалось преимущественно у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Вероятно, интрадиализная гипотензия играла определенную роль в снижении периферического давления, развитии острых тромбозов и нарушении артериальной проходимости на уровне берцово-стопного сегмента у пациентов с СД в ходе проведения процедуры программного гемодиализа.

В нашей работе, несмотря на значительное число диагностированных с применением УЗДС гемодинамического лечения, распространенность клинически значимых осложнений была незначительной. Так, было выполнено всего 15 повторных вмешательств по поводу послеоперационных осложнений на 21 артериальном сегменте. Разрешение КИНК было достигнуто в 92,2% случаев после выполнения первичной ЧБТА (стентирования) и в 7,8% случаев при повторном вмешательстве. Таким образом, полученные результаты указывают на высокую эффективность эндоваскулярного метода восстановления кровотока у больных СД. В исследовании было отмечено, что среди обследованных пациентов с СД было значительное число лиц старше 60 лет, с большой длительностью заболевания, большой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и событий в анамнезе. Поэтому, несмотря на тяжелые морфологические поражения артериального русла у пациентов с СД и КИНК, технические трудности и высокую распространенность гемодинамически значимых осложнений вмешательства, эндоваскулярное лечение у таких больных было приоритетным методом

восстановления кровотока. Подобный выбор оптимального метода реваскуляризации конечности у пациентов с КИНК основывается на рекомендациях международного мультицентрового рандомизированного исследования BASIL, в котором была проведена оценка соотношения риска конкретного вмешательства, степени и продолжительности ожидаемого улучшения. Было показано, что успех реваскуляризации определяется не только распространенностью поражений артериального русла (состояние путей притока, оттока, диаметр и длина пораженного сегмента) и степенью ишемии конечности, но и выраженностью сопутствующих заболеваний, влияющих на продолжительность жизни пациента и проходимость шунта, а также видом вмешательства [91].

В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, оценивающие эффективность рутинного проведения УЗДС после эндоваскулярного вмешательства [41,125,166]. Тем не менее, известно, что точная дооперационная визуализация, является необходимым условием успешной реваскуляризации конечности. Важно отметить, что визуализация кровотока по артериям нижних конечностей, особенно на уровне голеней, а также оценка послеоперационных осложнений ЧБТА у пациентов с СД представляет в некоторых случаях сложную задачу для оператора. Так глубокое анатомическое расположение сосудов, выраженная мышечная масса, периферические отеки, малый диаметр, анатомическая извитость хода артерий, выраженный кальциноз стенок артерий, а также низкая скорость коллатерального кровотока требовали от специалиста по УЗДС достаточных навыков в необходимости максимального использования технических возможностей ультразвуковой системы [80,81].

Анализ клинический и морфологических особенностей поражения периферических артерий у больных СД и КИНК является необходимым условием для повышения точности дооперационной ультразвуковой диагностики и определения прогноза эффективности вмешательства.

Кроме того, установлено, что всем пациентам непосредственно после проведения ангиопластики показано выполнение УЗДС. Основной задачей

ультразвуковой визуализации после интервенционного вмешательства является оценка проходимости пролеченных артериальных сегментов. В нашем исследовании всем пациентам с СД и КИНК после реваскуляризации проводилось обследование сегментов эндоваскулярных вмешательств в соответствии с современными ультразвуковыми критериями адекватной баллонной ангиопластики и стентирования, эхоэмиотики осложнений сегментов в послеоперационном периоде. Диагностика состояния целевых сосудов включала оценку артериальных сегментов успешной ЧТБА и стентирования, выявление различного вида осложнений с определением в их гемодинамической значимости, что имело основополагающее значение для определения послеоперационной тактики ведения пациентов. Так, известно, что ультразвуковая диагностика в ранние сроки после ЧТБА позволяет выявить остаточные стенозы и осложнения, связанные с механической травмой в ходе вмешательств [9]. При этом УЗДС является более чувствительным методом оценки остаточных стенозов после выполнения ЧТБА в сравнении с рентгенконтрастной ангиографией [50].

В нашем исследовании остаточные стенозы составили наибольшее число неблагоприятных исходов эндоваскулярного вмешательства – 79,1%, из них 75,3% - на артериях голени. Сравнительный анализ заключений РКАГ и УЗДС в раннем послеоперационном периоде наблюдения в нашей работе показал, что при ультразвуковой визуализации пролеченных артериальных сегментов остаточные стенозы были дополнительно выявлены в 64% случаев.

Литературные данные указывают на важность ультразвуковой диагностики остаточных стенозов. Так, в проспективном исследовании Dick F. и соавт. было показано, что до 50% остаточных стенозов остаются незамеченными при проведении контрольной РКАГ непосредственно после выполнения ангиопластики [81]. При этом частота ампутаций конечности у таких пациентов значительно выше в сравнении с пациентами, не имевшими гемодинамически значимых остаточных стенозов по данным УЗДС (20% против 5%) [82]. Ригидность стенок артерий голени и стопы

является причиной низкой эффективности дилатации баллона у пациентов с нарушением азотвыделительной функции почек.

Таким образом, выполнение УЗДС всем пациентам после эндоваскулярного вмешательства позволяет диагностировать сегменты успешной ЧТБА и стентирования выявить различного вида осложнения, определить их гемодинамическую значимость, что имеет основополагающее значение для оценки эффективности реваскуляризации конечности и определения тактики ведения пациента. УЗДС сегментов эндоваскулярного вмешательства, проводимое в послеоперационном периоде в нашей работе имело важное клиническое значение, так как выявление гемодинамически значимых осложнений требовало в ряде случаев незамедлительно проведения повторного эндоваскулярного вмешательства или реконструктивной операции. Кроме того, диагностика гемодинамически значимых осложнений и остаточных стенозов в ранние сроки наблюдения позволила сформировать группу риска пациентов, нуждающихся в более частом динамическом ультразвуковом обследовании по сравнению с пациентами, имеющими удовлетворительные результаты реваскуляризации.

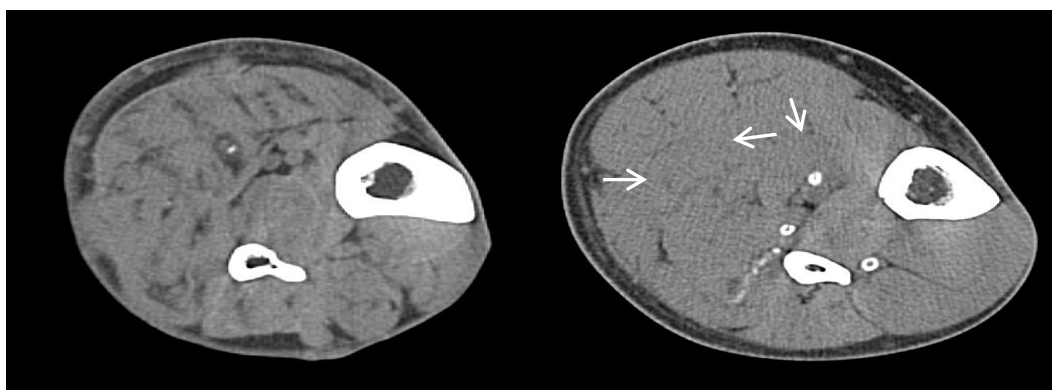
Несомненно, пролонгированные окклюзирующие поражения и выраженный кальциноз артерий голени, характерные для больных СД, КИНК с сопутствующей ХПН, до сих пор представляют серьезную проблему для эндоваскулярных хирургов. Результаты вмешательства могут определяться также техническими погрешностями вследствие дефицита навыков владения методикой. Анализ неблагоприятных исходов эндоваскулярного лечения у данной категории пациентов может способствовать совершенствованию техники вмешательства и повысить успех реваскуляризации конечности.

### ***3.5. Количественная оценка кальциноза сосудистой стенки у пациентов с СД и КИНК***

В рамках исследования изучена возможность количественной оценки кальциноза сосудистой стенки. С этой целью 48 пациентам была проведена бесконтрастная компьютерная томография (МСКТ) артерий голени.

Оценивалась корреляции степени кальциноза артерий мелкого калибра и остаточных стенозов.

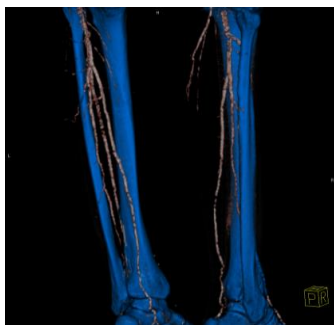
Бесконтрастная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) нижних конечностей проводилась 48 пациентам, выбранных случайным образом из числа обследованных на 16-спиральном аппарате МСКТ (SOMATOM Siemens, Germany). Исследование проводилось одновременно для двух конечностей с визуализацией передней большеберцовой, задней большеберцовой и малоберцовой артерий голени (рисунок 27 а,б;рисунок 28). Индекс кальциноза тибиальных артерий определялся с помощью стандартного программного обеспечения для расчета коронарного кальция. Количественная оценка уровня кальция проводилась с использованием модифицированной системы Агатстона. Индекс тибиаьного кальция (ИТК) для каждой голени складывался из величин, полученных для трех берцовых артерий.



а)

б)

**Рисунок 27 а), б). Выраженный кальциноз тибиаьных артерий у пациентов с нарушением азотовыделительной функцией почек (б) по сравнению с пациентом без ХПН (а). Стрелками указаны кальцинированные артерии голени.**



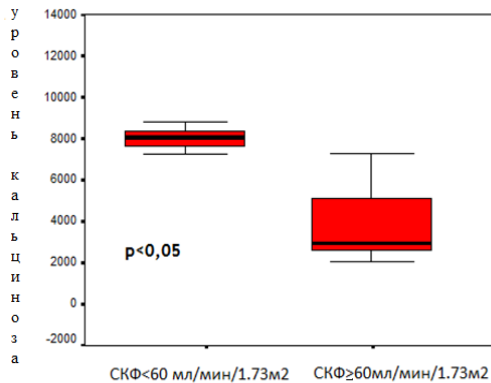
**Рисунок 28. Выраженный протяженный кальциноз тибиальных артерий у пациента с терминальной стадией ХПН на мультиспиральной компьютерной томограмме.**

При разделении групп пациентов согласно СКФ (СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКФ<60мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) было выявлено, что среди пациентов с нарушением выделительной функции почек распространенность остаточных стенозов выше, и длительность СД больше, это может объясняться тем, что все пациенты с СД 1 типа были в группе со снижением СКФ. Краткая характеристика больных представлена в таблице 20.

**Таблица 20. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

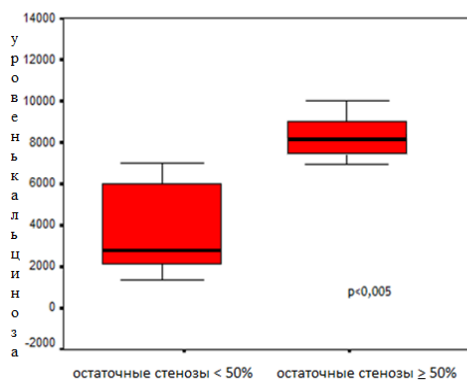
	СКФ $\geq$ 60мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	СКФ<60мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	p
N	24	26	p<0,05
Возраст, лет	61[53;70]	58[41;68]	p>0,05
Пол	13/11	12/14	p>0,05
СД1/СД2	0/24	4/22	p<0,05
Длительность СД, лет	15[5; 19]	17[8;23]	p>0,05
НbA1c	8,0[7,2;9,1]	8,3[7,2;9,7]	p>0,05
ИТК	3115 $\pm$ 1230	8542 $\pm$ 1450	p<0,05

При оценке степени кальциноза артерий голени с помощью бесконтрастной МСКТ ИТК был достоверно выше в группе пациентов с ХБП3-5 ст. по сравнению с группой без ХБП и с ХБП1-2 ( $8542 \pm 1450$  против  $3115 \pm 1230$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 29).



**Рис 29. ИТК у пациентов с сохранной азотовыделительной функцией почек (группа А) и с ХПН (группа В)**

Кроме того, индекс тиббиального кальция был достоверно выше в группе пациентов с остаточными стенозами  $\geq 50\%$  в пролеченных артериальных сегментах в сравнении с пациентами, имеющими оптимальную проходимость артерий после эндоваскулярного вмешательства ( $7850 \pm 1210$  vs  $3150 \pm 975$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 30).



**Рисунок 30. ИТК у пациентов с остаточными стенозами <math>< 50\%</math> и**



После ЧТБА по данным УЗДС и интраоперационной контрольной РКАГ остаточные стенозы  $\geq 50\%$  выявлялись достоверно чаще у пациентов с нарушением функции почек:  $n=23(100\%)$  по сравнению с пациентами без ХПН:  $n= 7(32\%)$  ( $p<0,01$ ). На рисунке 31 представлены ангиограммы пациентов с остаточными стенозами артерии голени, полученные в ходе проведения интраоперационной РКАГ. Техническая неудача ЧТБА имелась у 2 пациентов с тХПН.



**Рисунок 31. Остаточный стеноз  $<50\%$  у пациента без выраженного кальциноза (а) и остаточный стеноз  $\geq 50\%$  после ЧТБА у пациента с выраженным кальцинозом (б). Стрелками указаны участки остаточных стенозов.**

Качественная характеристика артериальной стенки возможна при выполнении УЗДС, однако данный метод не позволяет количественно оценить степень кальцинирования сосуда. В нашем исследовании впервые было проведено измерение ИТК у пациентов с СД и КИНК с применением бесконтрастной МСКТ артерий нижних конечностей. Согласно полученным результатам, ИТК был достоверно выше у пациентов с ХБПЗ-5, в частности с ХБП 5, на заместительной терапии программным гемодиализом. Степень кальцинирования тибиальных артерий у пациентов с остаточными стенозами  $\geq 50\%$  была существенно выше по сравнению с больными без остаточных стенозов.

Таким образом, клиническая характеристика пациентов с остаточными стенозами артериальных сегментов после проведения эндоваскулярного вмешательства имеет отличительные особенности, ассоциированные с исходом реваскуляризации конечности.

### ***3.6. Роль УЗДС в определении нарушения первичной проходимости после эндоваскулярного вмешательства в отдаленные сроки наблюдения***

ЧТБА ассоциирована с риском осложнений, которые могут повлиять на рестенозирование пролеченного участка после баллонной ангиопластики артерий нижних конечностей. Такие осложнения эндоваскулярного лечения как острый тромбоз, интимальная и медиальная диссекция, возврат артериальной стенки в исходное положение («recoil»), остаточный стеноз ассоциированы с риском развития рестеноза, и при прогрессировании стеноза в просвете сосуда – образование реокклюзии [20,24,29,34,60,204].

Большая часть артериальных сегментов с неудовлетворительным проходимым просветом целевых сосудов (<50% диаметра артерии) после проведения ангиопластики выявлена на уровне артерий голеней. Такие неблагоприятные исходы вмешательств сопряжены с тяжелым морфологическим поражением периферического русла согласно классификации Грациани Л., а также кальцинозом магистральных артерий голеней у больных СД. Так, Faglia E. и соавторы показали, что клиническая характеристика и особенности поражения артерий нижних конечностей у больных с нарушением углеводного обмена обуславливали тяжесть течения КИНК и определяли исход интервенционного вмешательства [90,91].

У 164 пациентов (193 н/к) проводилась оценка результатов ЧТБА в отдаленном послеоперационном периоде. УЗДС с целью обнаружения рестеноза или реокклюзии целевого сосуда проводилось через 1, 3 месяца, и затем каждые 6 месяцев во время динамического наблюдения. Для выявления гемодинамически

значимого рестеноза применялись стандартные характеристики спектрального анализа кровотока. Прирост ПСС более чем в 2 раза указывал на гемодинамически значимый умеренный остаточный стеноз 50-70%. Увеличение ПСС более чем в 3 раза соответствовало стенозу порядка 70-99%. При реокклюзии кровотоков в исследуемом сосуде не определялся в режиме ЦДК и ЦДЭК, не регистрировался в режиме доплерографии [9,25,57,132].

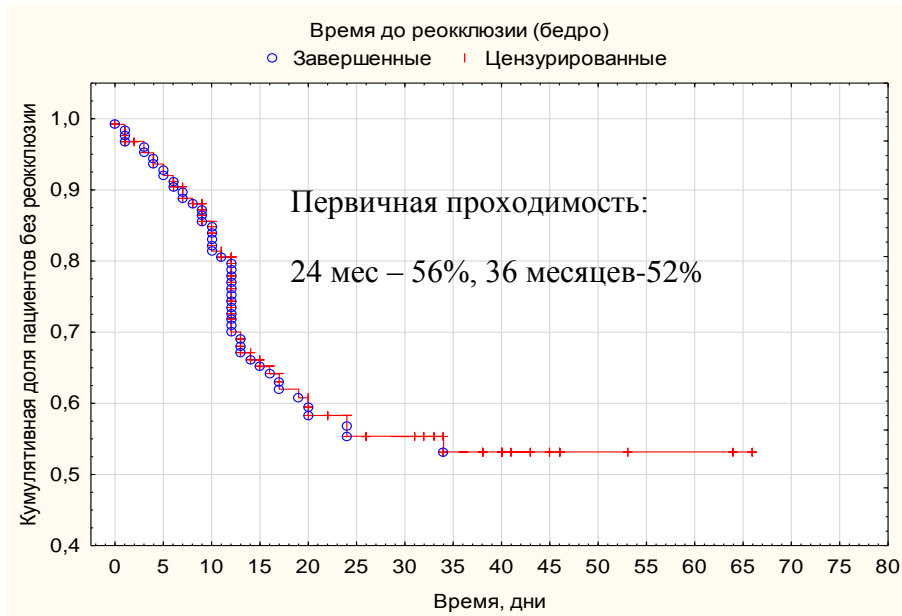
Всего было пролечено 346 артериальных сегментов. Нами оценивалась частота рестеноза после эндоваскулярного вмешательства в различных сегментах сосудистого русла нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК. С учетом различия в диаметре сосудов, частота развития рестеноза и реокклюзии в отдаленном послеоперационном периоде отслеживалась в бедренно-подколенном отделе и в артериях голени.

В структуре поздних послеоперационных осложнений рестеноз занимал ведущее место, в бедренных артериальных сегментах в 78 случаях из 121 пролеченного сегмента, в большей мере в инфрапоплитеарных сегментах: в артериальных сегментах голени в 157 пролеченных участках.

Частота рестенозов в бедренно-подколенном отделе составила 64% от числа пролеченных сегментов. Большинство случаев нарушения первичной проходимости на бедренно-подколенном уровне произошло в течение 12 месяцев после ЧТБА.

Рестеноз артерий голени после эндоваскулярного лечения был выявлен у 120 пациентов (141 н/к). Большая часть рестенозов в тибиальных артериях произошла в первые 6 месяцев наблюдения.

Частота реокклюзий составила 51%(52 н/к) от числа пролеченных бедренно-подколенных сегментов, первичная проходимость в этих сегментах составила 56% в течение 2х лет, в течение 3-х лет 52% (рисунок 32).



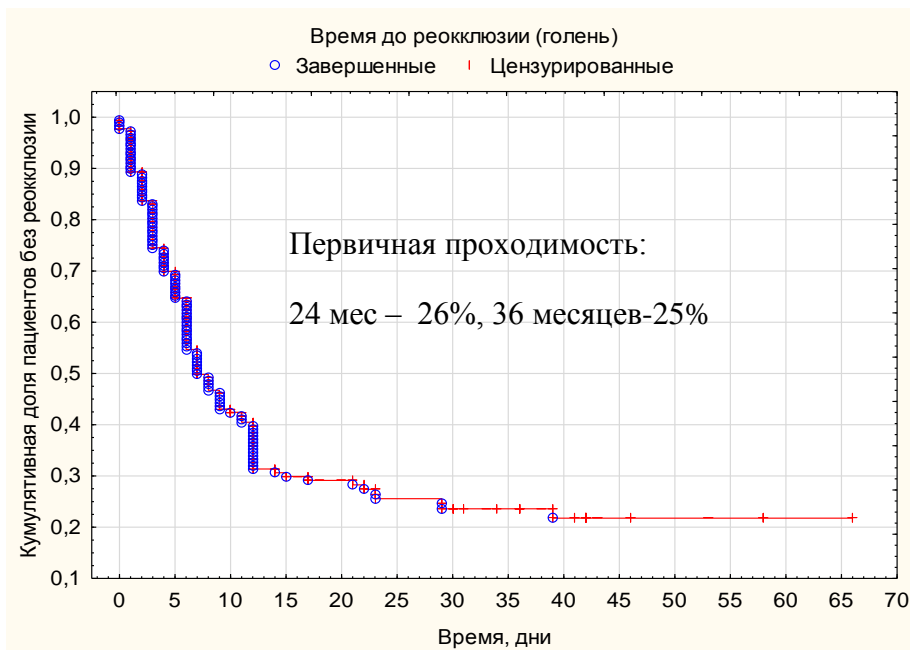
**Рисунок 32. Первичная проходимость артериальных сегментов бедренно-подколенного отдела после эндоваскулярного лечения у пациентов с СД и КИНК в отдаленном периоде наблюдения**

Факторами риска реокклюзий для бедренно-подколенного сегмента были остаточные стенозы  $\geq 50\%$ , имплантация 1 или нескольких стентов длиной  $> 20$  см, поражения типа D по классификации TASC II (2007), т.е. «хроническая окклюзия общей или поверхностной бедренной артерии  $> 20$  см, с вовлечением подколенной артерии/ Хроническая окклюзия подколенной артерии и проксимального сегмента трифуркации подколенной артерии» (таблица 21).

**Таблица 21. Факторы, ассоциированные с потерей первичной проходимости пролеченных атериальных сегментов бедренно-подколенного отдела**

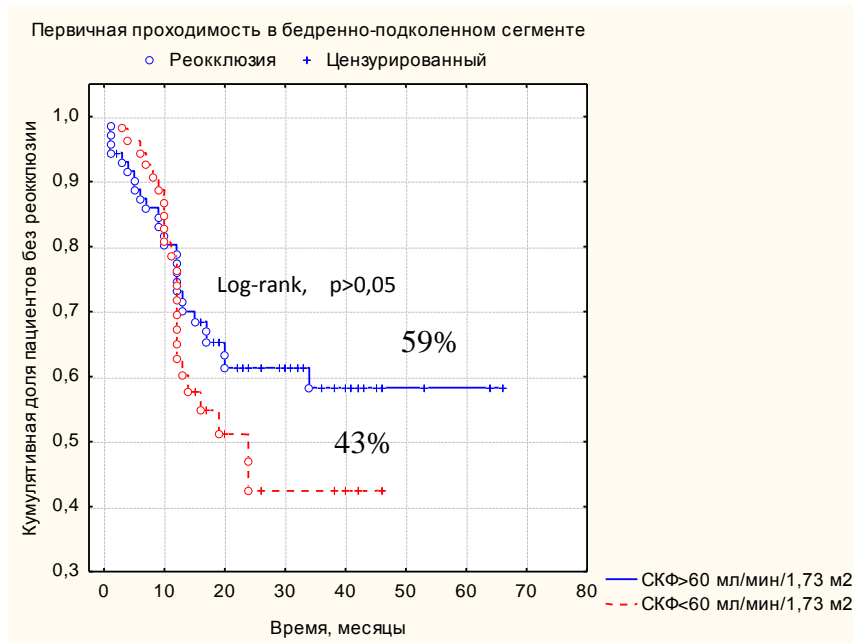
	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	P value
Остаточные стенозы $\geq 50\%$	2,27	1,00	5,16	<b>0,05</b>
Длина стента $>20$ см	1,50	1,16	1,94	<b>0,002</b>
Поражения типа D по TASC II	3,94	1,87	8,33	<b>&lt;0,001</b>
Инсулиноterapia	1,25	0,28	5,64	0,772
ХПН	1,92	0,90	4,09	0,092
Инфаркт миокарда	0,67	0,34	1,29	0,230

В тибиальных артериях реокклюзия произошла у 110 пациентов (в 146 артериальных сегментах, 131 н/конечности). Первичная проходимость в инфрапоплитеарном отделе составила 26% в течение 2х лет, в течение 3-х лет - 25% (рисунок 33).



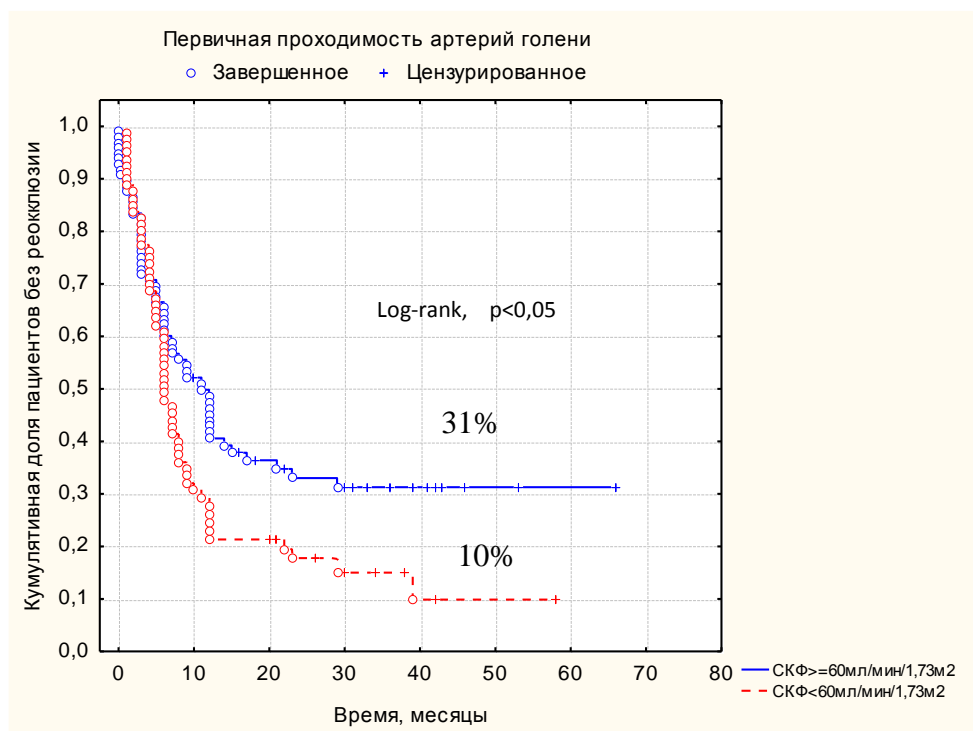
**Рисунок 33. Первичная проходимость у пациентов с СД, КИНК на голеностопном уровне**

При оценке частоты реокклюзии в бедренно-подколенном сегменте в периоде динамического наблюдения с помощью УЗДС у пациентов с сохранной азотвыделительной функцией почек и с ХБП 3-5, включая пациентов на программном гемодиализе, составила 59% и 43%, соответственно (log-rank test, test statistic = -1,21521,  $p = 0,22429$ ,  $p > 0,05$ ). (рисунок 34).



**Рисунок 34. Первичная проходимость в бедренно-подколенном сегменте у пациентов с  $СКФ \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>**

Однако в берцово-стопном сегменте частота реокклюзии достоверно выше оказалась у пациентов с ХБП 3-5, включая пациентов на терапии программным гемодиализом. Первичная проходимость в этом сегменте составила 31% и 10% за период наблюдения у пациентов с  $СКФ \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с  $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (Test statistic = -2,3070,  $p = 0,02105$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 35).



**Рисунок 35. Первичная проходимость в берцово-стопном сегменте у пациентов с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>**

При проведении регрессионного анализа, нами было выявлено, что потеря первичной проходимости ассоциирована с наличием остаточных стенозов  $> 50\%$ , а также исходным поражением типа D по классификации TASC II (2007). Согласно классификации TASC II поражения типа D для голени: «окклюзии большеберцовых или малоберцовой артерий протяженностью более 2 см. Диффузное поражение большеберцовых или малоберцовой артерий» (таблица 22).

**Таблица 22. Факторы, ассоциированные с потерей первичной проходимости пролеченных артериальных сегментов**

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	P value
Остаточный стеноз $\geq 50\%$	4,10	2,42	6,97	<b>&lt;0,001</b>
Тип D по TASC	1,45	0,92	2,28	0,113
Поражения типа D по TASC	2,28	1,35	3,86	<b>0,002</b>
ХПН	1,09	0,86	1,37	0,470
Тип СД	0,69	0,44	1,09	0,109
Количество проходимых артерий голени	1,46	0,82	2,61	0,200
ИБС	0,69	0,47	1,01	0,059
Тяжелая инфекция на стопе	0,69	0,47	1,02	0,063

Несмотря на высокую частоту реокклюзий, особенно в артериях голени, анализ частоты повторных вмешательств показал, что 2-хлетняя выживаемость без повторных вмешательств составила - 72,5% 3-хлетняя выживаемость без повторных вмешательств составила - 62% во всей когорте больных. В большинстве случаев реокклюзии пролеченных артериальных сегментов не сопровождаются рецидивом КИНК. Частота повторных вмешательств в связи с рецидивом КИНК составила для всех больных 28,5% в течение 2-х лет, 38%- в течение 3-х лет (49 повторных вмешательств в течение 24 месяцев, 64 повторных вмешательства в течение 36 месяцев) (рисунок 36). Среднее число повторных реваскуляризации для пациентов без гемодинамически значимых остаточных стенозов - 0,3; у пациентов с ХПН - 1,5; у пациентов на программном гемодиализе - 2.

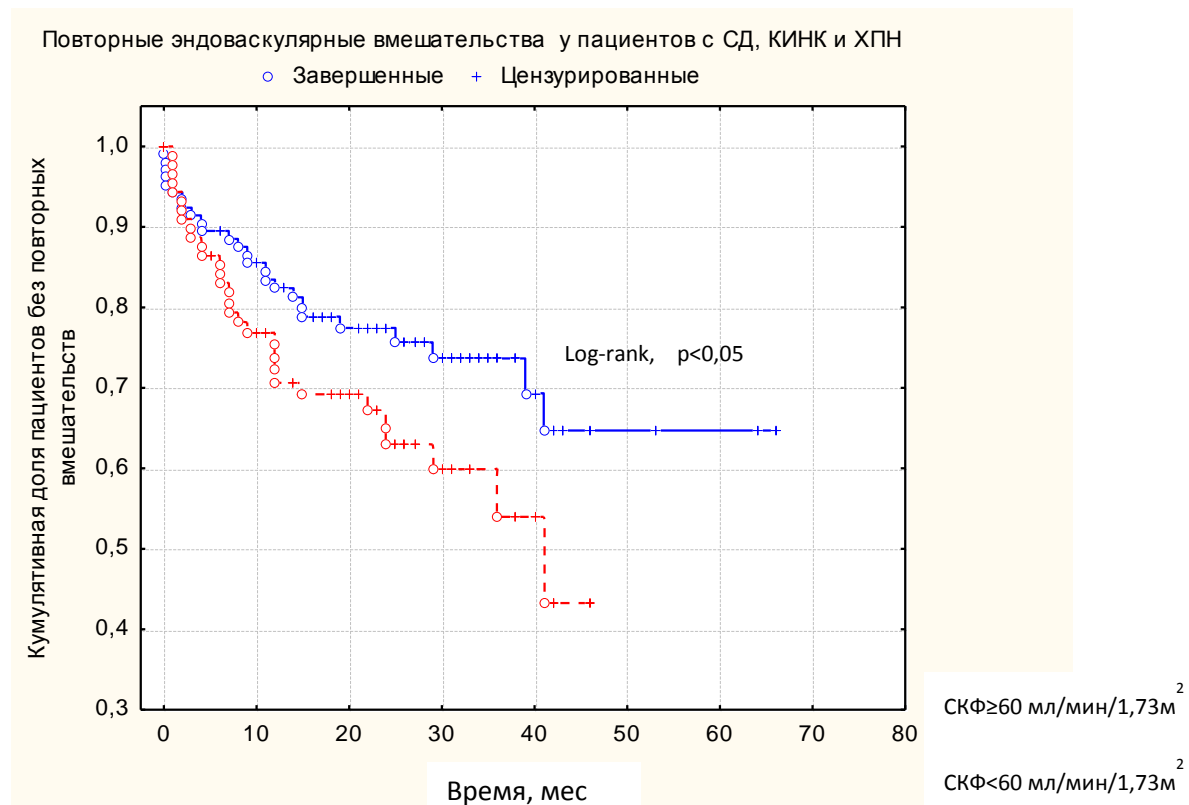




**Рисунок 36. Частота повторных эндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД и КИНК**

Число повторных эндоваскулярных вмешательств было достоверно ниже в группе с СКФ $<$ 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в сравнении с пациентами с сохраненной выделительной функцией почек: 22 и 42, соответственно (log-rank test,  $p=0,047, p<0,05$ ) (рисунок 37). Частота многократных ЧТБА, обусловленная рецидивом клинических признаков ишемии конечности, длительным отсутствием заживления язв, также различалась в исследуемых группах. Среднее число повторных реваскуляризации для двух конечностей после вмешательства составило для пациентов без гемодинамически значимых остаточных стенозов - 0,3; у пациентов с СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - 1,5; у пациентов на программном гемодиализе - 2.

Пациентам с терминальной стадией ХПН, на терапии программным гемодиализом осуществлялось до 5-6 процедур ЧТБА суммарно на обеих нижних конечностях. Пациентам с трансплантацией почки так же проводились многократные эндоваскулярные вмешательства, однако процент сохранения конечности у этих больных выше по сравнению с пациентами на терапии программным гемодиализом.



**Рисунок 37. Частота рецидива КИНК и повторных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с СД, КИНК и СКФ  $\geq$  и  $<$  60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>**

Частота рестенозов и реокклюзий, а так же повторных процедур ЧТБА в связи с рецидивом КИНК была выше в группе пациентов с остаточными стенозами.

Рестенозирование после эндоваскулярных вмешательств остается актуальной проблемой современной ангиохирургии. Чаще всего рестеноз артерии развивается в зоне остаточного стеноза после эндоваскулярного вмешательства.

Сам механизм баллонной ангиопластики ассоциирован с риском осложнений, которые могут повлиять на рестенозирование пролеченного участка после баллонной ангиопластики.

Эндоваскулярное вмешательство ассоциировано с повреждением сосудистой стенки во время процедуры ее баллонирования. При кажущейся миниинвазивности БА, повреждение артерии затрагивает все слои стенки сосуда [31].

Существует риск развития после операции таких состояний как острый тромбоз, интимальная и медиальная диссекция, возврат артериальной стенки в исходное положение («recoil») и интимальная гиперплазия [20,24,27,29,34,204]. По мнению Conrad и соавт., частота рестенозов, несмотря на хорошие результаты в отношении сохранения конечности, может достигать 74% в течение 5 лет у пациентов после ЧТБА [76].

Согласно различным авторам, пятилетняя проходимость после эндоваскулярных операций составляет в подвздошных артериях – 85-90%, в бедренных 60-75%. Чем меньше диаметр пролеченного сегмента и чем дистальнее он расположен, тем менее эффективны результаты эндоваскулярного лечения, а частота рестеноза для дистальных отделов составляет – 10 - 40% [24,147].

Стоит отметить, что рестенозы в диффузно пораженных тибиальных артериях происходят быстрее, чем в более проксимальных отделах [189].

Доказано, что развитие рестеноза ассоциировано с протяженностью поражений артерий нижних конечностей. Они распространены в группе пациентов, имеющих хронические тотальные окклюзии артерий нижних/конечностей. Различными авторами сообщается, что в течение 3х месяцев у 2/3 от числа прооперированных пациентов развиваются рестенозы после ЧТБА [56,59,189].

В работе O. Iida и соавт. при обследовании когорты, где 63% пациента имели диагноз СД, частота рестенозов составила 73% (40% рестенозы и 33% реокклюзии) в течение 3х месяцев, и 82% в течение 12 месяцев [144]. Однако теми же авторами показано, что развитие рестеноза не сказывается негативно на сохранении конечности, хотя и увеличивает время заживления ран. Однако с другой стороны в некоторых случаях рестеноз требует своевременного лечения с целью предотвращения КИНК.

Рестенозы, в зависимости от механизма развития, представлены двумя группами: ранние (recoil феномен) и поздние (интимальная гиперплазия) [138]. Локальный спазм дилатированного сегмента после эндоваскулярного вмешательства (recoil феномен) является основной причиной развития раннего рестеноза после

баллонной ангиопластики. Тяжелые кальцинированные поражения обуславливают ригидность сосудистой стенки и склонны к recoil феномену. Дилатация таких участков артерий сопровождается высоким процентом рестенозов после ангиопластики [34]. Поздние рестенозы обусловлены гиперплазией интимы и могут являться закономерным исходом прогрессирования остаточного стеноза после процедуры ЧТБА.

Такой тип рестеноза относится к поздним послеоперационным осложнениям и наиболее часто развивается в первые 6 мес после операции [2]. Рестеноз значительно ухудшает отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом. Некоторые авторы указывают на рестеноз как причину 40—60% случаев поздних послеоперационных осложнений [1].

Высокая частота рестенозов остается одной из основных проблем реваскуляризирующих вмешательств на сосудах голени у пациентов с СД. Обращает внимание значительная вариабельность значений первичной и вторичной проходимости, полученных в различных исследованиях. Различная встречаемость нарушений проходимости после выполнения эндоваскулярных вмешательств может объясняться разнородностью по процентному соотношению пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе с СД и ХБП [56,59,189].

В нашем исследовании первичная проходимость в отдаленном послеоперационном периоде составила для бедренно-подколенного-сегмента составила 55%, для берцово-стопного сегмента – 26% в течение 2х лет.

В группе больных без нарушения выделительной функции почек первичная проходимость составила 59 % в группе с СКФ<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> - 43%, и у пациентов на заместительной терапии программным гемодиализом - 34% и 10% для бедренно-подколенного и берцово-стопного отделов, что сопоставимо с данными других авторов.

Количество исследований, оценивающих исходы эндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД на терапии программным гемодиализом невелико. По данным Nakano M. проходимость пролеченных артериальных сегментов без

повторных вмешательств у пациентов на терапии программным гемодиализом составила 63%, 53% и 48,3% в течение 1, 3 и 5 лет соответственно [160].

Первичная проходимость в нашей работе была достоверно ниже у пациентов с тХПН в сравнении с группой больных с ХБП 0-4 стадии. Причем в большинстве случаев развитие реокклюзий целевых сосудов было отмечено в течение первого года наблюдения. Возможно, нарушение проходимости артерий было обусловлено меньшей эффективностью ЧТБА вследствие выраженного кальциноза артерий голени и значимыми остаточными стенозами. Так же, известно, что процедура гемодиализа сопровождается транзиторной интрадиализной гипотензией [14], которая может служить причиной менее благоприятных исходов у пациентов с тХПН.

В настоящей работе показано, что эндоваскулярное лечение может быть эффективным у пациентов с СД и КИНК. Однако, достижение оптимальных результатов ЧТБА у этой категории больных требует проведения повторных, а в некоторых случаях, многократных вмешательств с целью сохранения конечности.

Подобная тактика агрессивной реваскуляризации помогает достичь артериальной проходимости, сопоставимой с проходимостью пролеченных артериальных сегментов у пациентов без нарушения углеводного обмена. По мнению F. Dick оптимальные исходы у лиц с СД достигаются благодаря плотному динамическому наблюдению и своевременным повторным эндоваскулярным вмешательствам [80,81]. В нашем исследовании динамическое наблюдение включало в себя такие задачи, как наблюдение за пролеченными артериальными участками, и при необходимости, проведение своевременной реваскуляризации.

Пациентам с КИНК в 35% случаев необходимо проведение повторной процедуры ЧТБА в течение 1 года [81,103].

По нашим результатам у пациентов с СД снижена первичная проходимость после эндоваскулярного лечения. Что согласуется с данными других авторов [79].

Однако, как показано в нашем исследовании, так и согласно мнению других авторов, своевременные повторные вмешательства позволяют достичь оптимальной проходимости у этих больных [117]. Поэтому интенсивный динамический контроль

имеет решающее значение у больных СД с КИНК (уровень доказательности 2b; степень C) [81]. Стоит учитывать, что потеря первичной проходимости не равнозначна рецидиву КИНК [82]. В связи с развитием коллатерального кровотока, развитие рестеноза и реокклюзии не всегда сопровождается рецидивом клинических симптомов КИНК. По нашим данным частота реокклюзии в пролеченных артериальных сегментах составила – 41% за 2х летний период, однако повторные вмешательства в связи с рецидивом КИНК выполнены только в 28,5% случаев.

Необходимость в проведении повторной реваскуляризации основывается на комплексном обследовании пациента с использованием неинвазивных методов диагностики в дополнение к оценке клинического состояния конечности. В большинстве случаев за время существования восстановленного кровотока происходит заживление язвенных дефектов и ран.

### ***3.7. Оценка конечных клинических точек после эндоваскулярного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей***

#### ***3.7.1. Заживление язвенно-некротических дефектов***

Наличие КИНК у пациентов с СД ассоциировано с угрозой потери конечности, и свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. У 50% из этой категории пациентов произойдет высокая ампутация или ампутация в пределах стопы (а так же в свою очередь у половины потребуется ампутация на второй конечности в течение 5 лет), и у 50% произойдет летальный исход в течение 5 лет. Среди пациентов с диагнозом КИНК 67% подвергаются первичной ампутации [88].

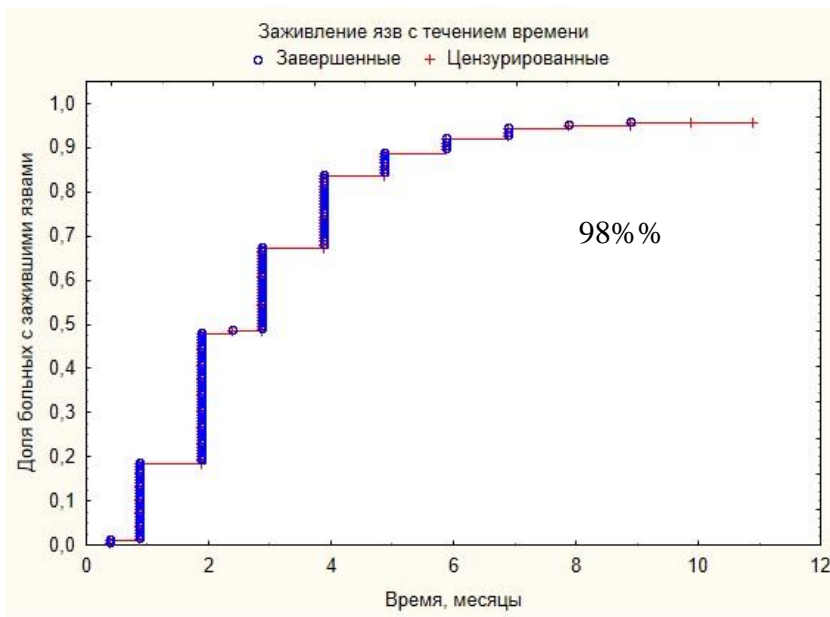
Наличие КИНК ассоциировано с риском летального исхода от ССЗ эквивалентным риску смерти при раке легкого [48]. Пациенты с СД и КИНК подвержены высокому риску летальных исходов, эти больные требуют комплексного обследования всех сосудистых бассейнов, активного терапевтического и

эндоваскулярного лечения, интенсивного динамического наблюдения в раннем и отдаленном периоде наблюдения.

Нами оценивались следующие конечные клинические точки в отдаленном послеоперационном периоде: заживление ран, высокая ампутация, летальный исход.

В нашем исследовании у 164 пациента, 193 н/к оценивалась частота и сроки заживления язвенного дефекта/раны, 7 пациентов были исключены из наблюдения в связи с неудачей ЧТБА. На момент поступления среди обследованных поражения 5,6 степени согласно классификации Рутерфорда (язва, гангрена) были выявлены у 151 пациента (172 н/к (89%)). При наличии инфекции раневого дефекта пациенты получали антибактериальную терапию. При обширных язвенно-некротических поражениях стопы проводилась хирургическая обработка раны. В зависимости от типа поражения – хирургическая обработка раневых дефектов производилась до либо после восстановления кровотока до стопы. За период наблюдения заживление раневых дефектов достигало 95% при анализе с помощью метода Каплана-Меера. Согласно полученным результатам у 132 пациентов (155 н/к) было достигнуто заживление раны. У 14 пациентов (17 н/к) не достигнуто заживления язвенно-некротического поражения за период наблюдения, у 5 из этих больных была выполнена высокая ампутация (7 н/конечностей) в связи с отрицательной динамикой и развитием жизнеугрожающего состояния. У 2х пациентов произошел летальный исход до заживления раны. У остальных 7 (8 н/к) обследованных период наблюдения составил менее 3х месяцев на момент завершения исследования. При наблюдении за состоянием 126 н/конечностей – заживление в срок до 3 месяцев произошло в 73% случаев от всех исходно пораженных н/к. В срок до 6 месяцев эпителизация раневых и язвенных дефектов была достигнута в 94% от числа всех нижних конечностей с

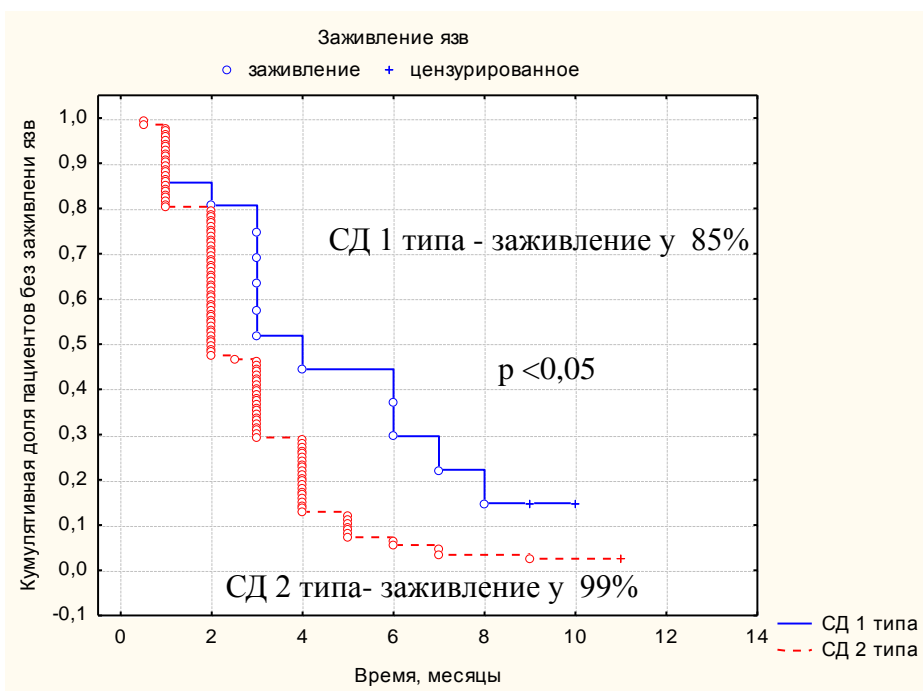
поражением мягких тканей стопы (рисунок 38).



### Рисунок 38. Заживление язвенных дефектов у пациентов с СД и КИНК

Особый интерес представляют сроки заживления язвенных дефектов и ран у пациентов с различным типом СД. Нами было выявлено, что для лиц с СД 1 типа по сравнению с больными СД 2 типа, в среднем, сроки заживления язвенных дефектов и послеоперационных ран были продолжительнее: 3,85 месяцев vs 2,1 месяцев, однако статистически достоверных различий между группами выявлено не было. Тем не менее, при анализе данных о заживлении язвенно-некротических поражений и ран у пациентов с СД в отдаленном периоде было выявлено, что заживление трофических поражений мягких тканей стопы достигается достоверно чаще у больных СД 2 типа по сравнению с пациентами с СД1 типа (рисунок 39).





**Рисунок 39. Заживление ран и язвенных дефектов у пациентов с СД и КИНК в зависимости от типа диабета**

Это может быть обусловлено нарушенной способностью тканей к регенерации у больных с большей длительностью течения СД, и возможно связано с большей частотой рецидивов КИНК, наличием выраженного кальциноза артерий нижних конечностей у этих пациентов.

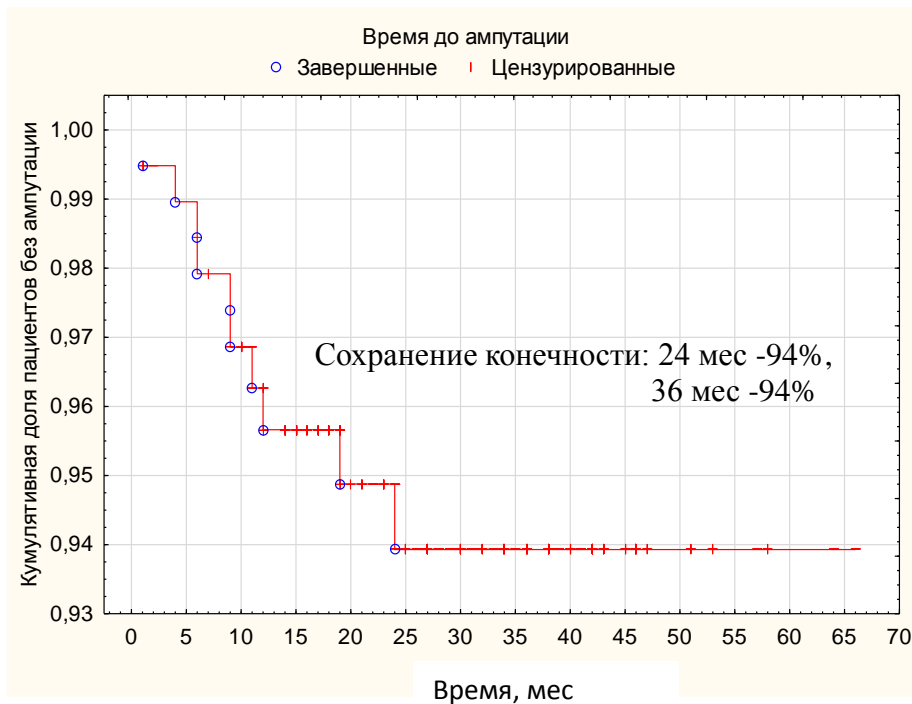
Согласно результатам множественного регрессионного анализа нами было получено, что на заживление ран среди обследованных оказывали влияние следующие факторы: наличие остаточных стенозов  $\geq 50\%$  (HR 0,68 (0,47-0,98, ДИ),  $p=0,041$ ), а так же тип СД (HR 1,85(1,02-3,36, ДИ),  $p=0,043$ ) (таблица 23).

**Таблица 23. Факторы, влияющие на заживление язвенно-некротических дефектов**

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	P value
Остаточные стенозы $\geq 50\%$	0,68	0,47	0,98	<b>0,041</b>
Graziani до операции	1,20	0,90	1,61	0,217
Graziani после операции	0,86	0,68	1,09	0,220
Количество проходимых артерий голени	1,35	0,92	1,96	0,122
Пол	1,34	0,95	1,88	0,093
Тип СД	1,85	1,02	3,36	<b>0,043</b>
АГ	2,11	0,63	7,10	0,228
Возраст $\geq 70$	1,23	0,85	1,76	0,269

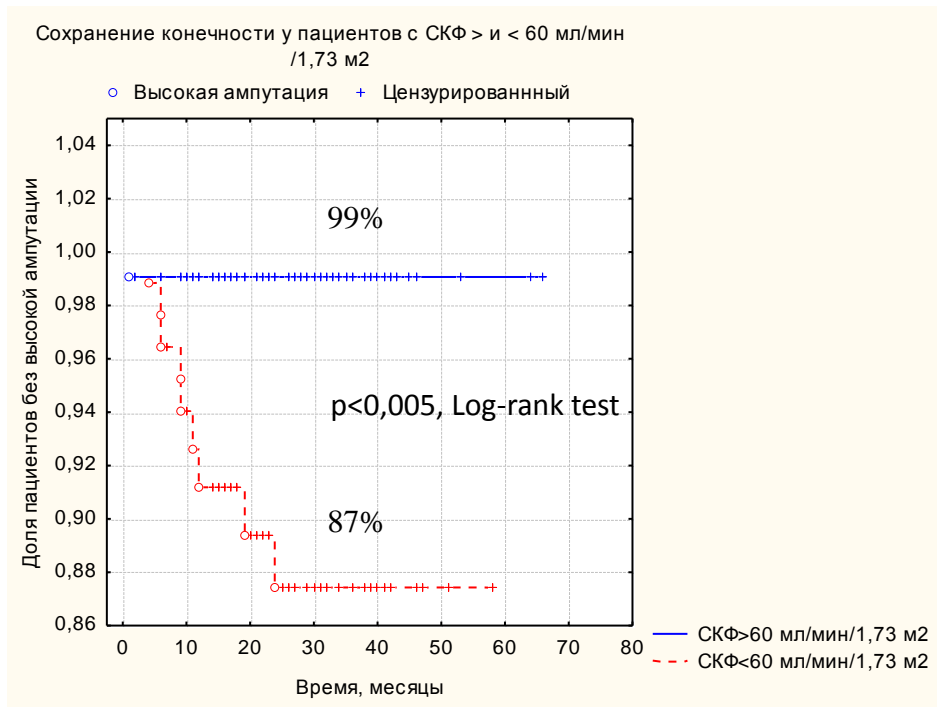
*3.7.2. Сохранение конечности у пациентов с СД и КИНК в отдаленные сроки наблюдения.*

При оценке состояния нижних конечностей за период наблюдения  $25,1 \pm 11,9$  месяцев было зафиксировано 10 высоких ампутаций у 8 пациентов. У двух пациентов на терапии программных гемодиализом была произведена последовательно ампутация обеих нижних конечностей в связи с отрицательной динамикой состояния н/к, нарастанием жизнеугрожающего состояния: гангрены н/к с генерализацией процесса, несмотря на проводимую терапию (рисунок 40).

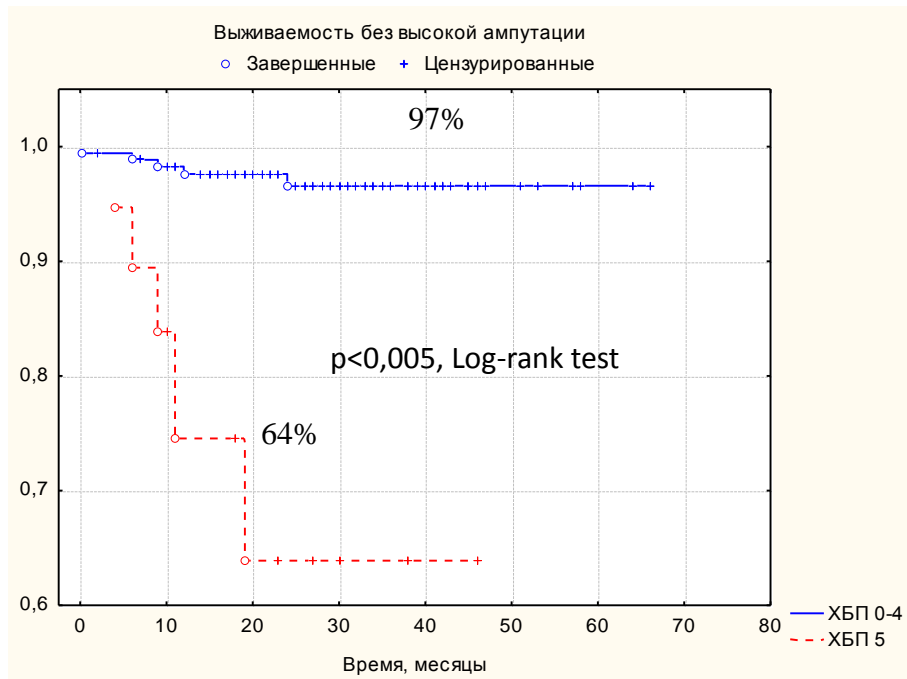


**Рисунок 40. Сохранение конечности у пациентов с СД и КИНК в зависимости от типа диабета**

Большинство высоких ампутации было выполнено у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (рисунок 51). За период наблюдения было проведено 7 высоких ампутаций у 5 пациентов с терминальной стадией ХПН (тХПН), получавших заместительную терапию программным гемодиализом, и 2 высоких ампутации у пациентов с ХБП 3 стадии. Сохранение конечности было достигнуто в 96% у пациентов с ХБП 0-4, и в 64% у пациентов с ХБП 5, на терапии программным гемодиализом (log-rank=0,520, p<0,05)(рисунок 42).

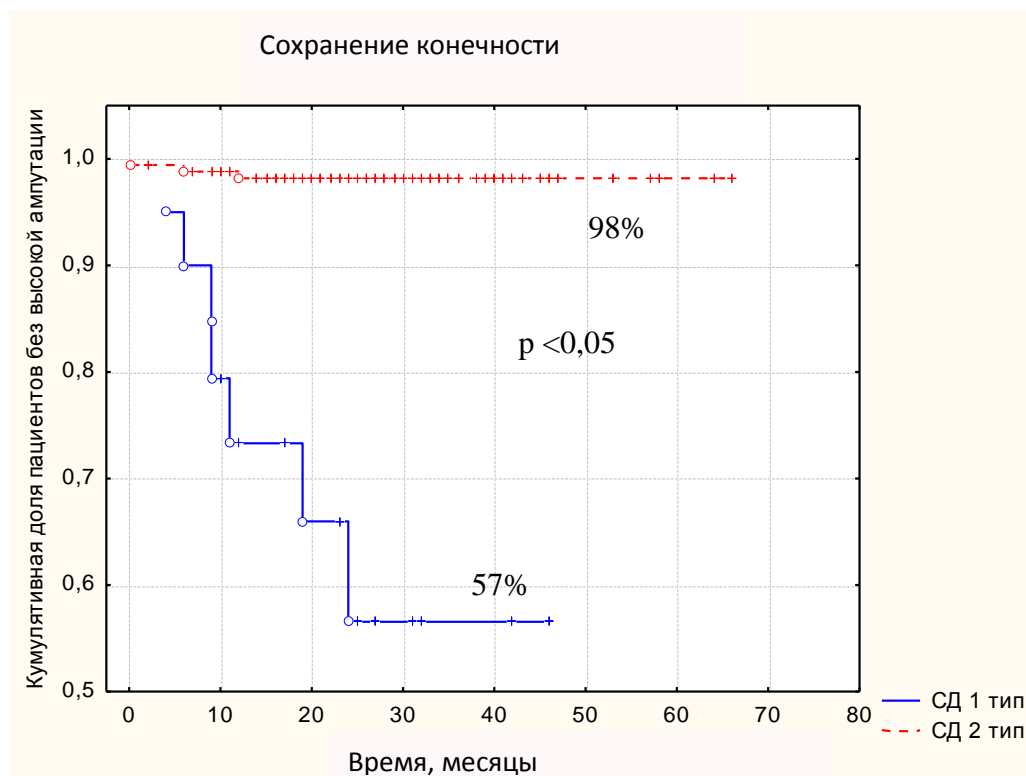


**Рисунок 41. Сохранение конечности у пациентов с СКФ  $\geq$  и  $<$  60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>**



**Рисунок 42. Сохранение конечности у пациентов с ХБП 0-4 и ХБП 5, включая пациентов на терапии программным гемодиализом**

Высокие ампутации выполнялись достоверно чаще среди больных СД 1 типа. В течение периода наблюдения было выполнено 7 высоких ампутаций у 6 пациентов с СД 1 типа (одному пациенту было выполнено 2 высокие ампутации), и 3 высокие ампутации у 3х пациентов с СД 2 типа - 24% vs 1% ( $p < 0,05$ ,  $df=1$ ,  $\chi^2 = 41,8$ ). Анализ данных методом Каплана-Меера показал, что сохранение конечности в отделенном периоде достоверно чаще достигалось у пациентов с СД 2 типа (рисунок 43).



**Рисунок 43. Сохранение конечности у пациентов 1 и 2 типа СД с КИНК в зависимости от типа диабета**

Факторами, ассоциированными с высокими ампутациями были: ХБП 5, на терапии программным гемодиализом, тяжелая инфекция на стопе (глубокие обширные гнойно-некротические поражения мягких тканей стопы), значения гликированного гемоглобина  $HbA1c > 8\%$  (таблица 24).

**Таблица 24. Факторы, ассоциированные с высокой ампутацией у пациентов с СД и КИНК**

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	P value
Возраст ( $\geq 70$ )	0,76	0,15	3,77	0,736
ХБП 5, на терапии программным гемодиализом	3,88	2,5	6,3	<b>0,036</b>
Тяжелая инфекция	9,03	1,86	43,83	<b>0,006</b>
ИБС	0,35	0,07	1,69	0,193
HbA1c $>8\%$	4,53	2,9	12,2	<b>0,028</b>

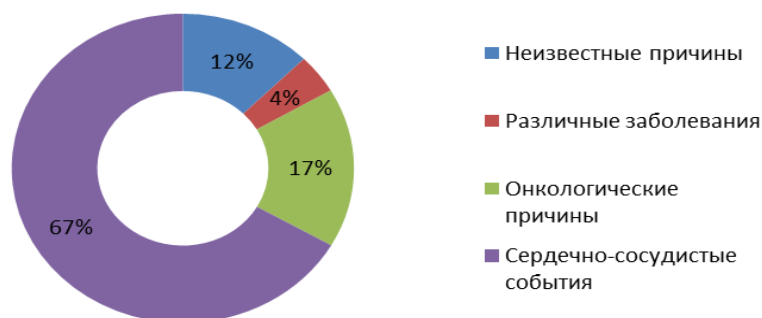
Несмотря на сложность течения КИНК у больных СД, в нашей работе при оценке частоты высоких ампутаций уровень сохранения конечности в течение срока наблюдения составил 94%. Высокий уровень сохранения конечности обеспечивался благодаря мультидисциплинарному подходу: своевременным диагностике и восстановлению кровотока, эффективному хирургическому лечению, возможности интенсивного динамического наблюдения, компенсации углеводного обмена в соответствии с целевыми значениями.

### *3.7.3. Выживаемость у пациентов с СД и КИНК в отдаленные сроки наблюдения.*

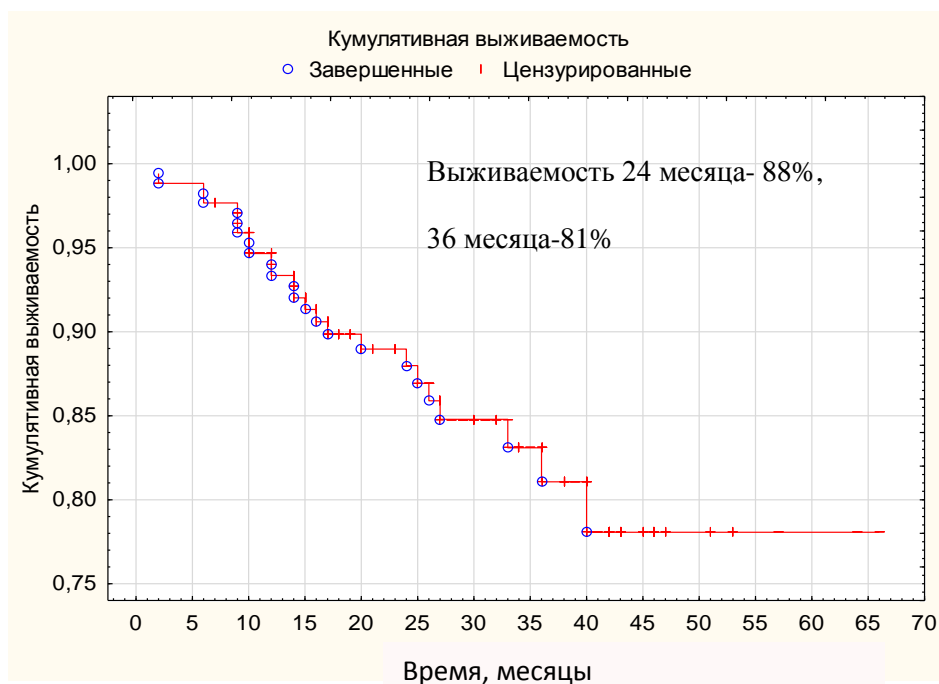
В нашем исследовании за время наблюдения в когорте пациентов произошло 24 летальных исхода. Причинами смерти были: сепсис-1(4%), онкологические заболевания в 4(17%)- случаях, причина неизвестна у 3(12%), сердечно-сосудистые заболевания – 17(67%). Острый инфаркт миокарда у 9 пациентов(50%), острая недостаточность мозгового кровообращения у 6 больных(38%), отек легких – у 1 пациента и ТЭЛА – в 1 случае(12%)(рисунок 44). В первые 30 дней после ЧТБА, т.е.

в раннем послеоперационном периоде, нами не было отмечено случаев летальных исходов, однако большинство из них произошло в срок наблюдения до 15 месяцев. Выживаемость в течение 24 месяцев наблюдения составила - 88%, в течение 36 месяцев - 81% (рисунок 55).

**Причины летальных исходов у пациентов с СД и КИНК в отдаленном послеоперационном периоде**



**Рисунок 44. Причины летальных исходов у пациентов с СД и КИНК в отдаленном послеоперационном периоде**

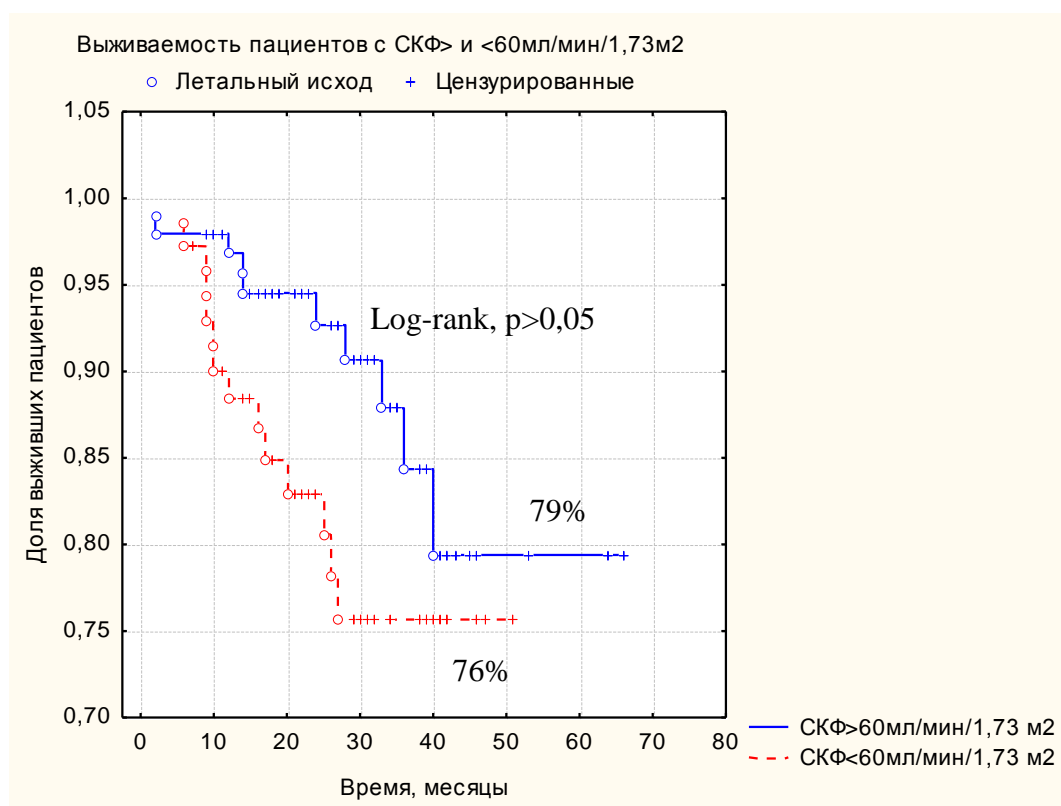


**Рисунок 45. Общая выживаемость пациентов с СД и КИНК в отдаленном периоде наблюдения**

Выживаемость в группах пациентов с  $СКФ \geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $СКФ < 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> была сопоставима за период наблюдения 2 года составила 78% и 95 %, 3 года – 76% и 84% соответственно (Log-rank, Test statistic = -1,77873 p = ,07528, p>0,05) (рисунок 46).

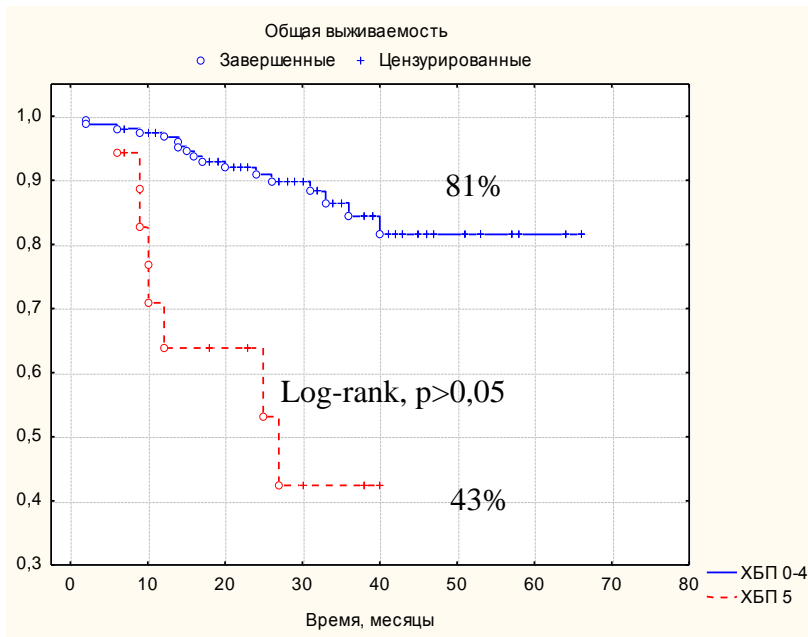
Частота летальных исходов у пациентов с терминальной стадией ХБП, на терапии программным гемодиализом была достоверно выше (Test statistic = -4,49344 p = ,00001). Выживаемость у пациентов без ХБП, с ХБП 1-4 за 2 года – 92%, 3 года - 89%, у пациентов с ХБП 5 (включая пациентов на терапии программным гемодиализом) за 2 года – 63%, 3 года - 42%(рисунок 47).

14 летальных случаев произошло в группе с  $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> из них 7 среди пациентов, получавших терапию программным гемодиализом. В группе с  $СКФ > 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> произошло 10 летальных исходов, из них 3 у пациентов с ХБП 1, и 3 у пациентов с ХБП 2.



**Рисунок 46. Выживаемость у пациентов с  $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и с  $СКФ < 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>**

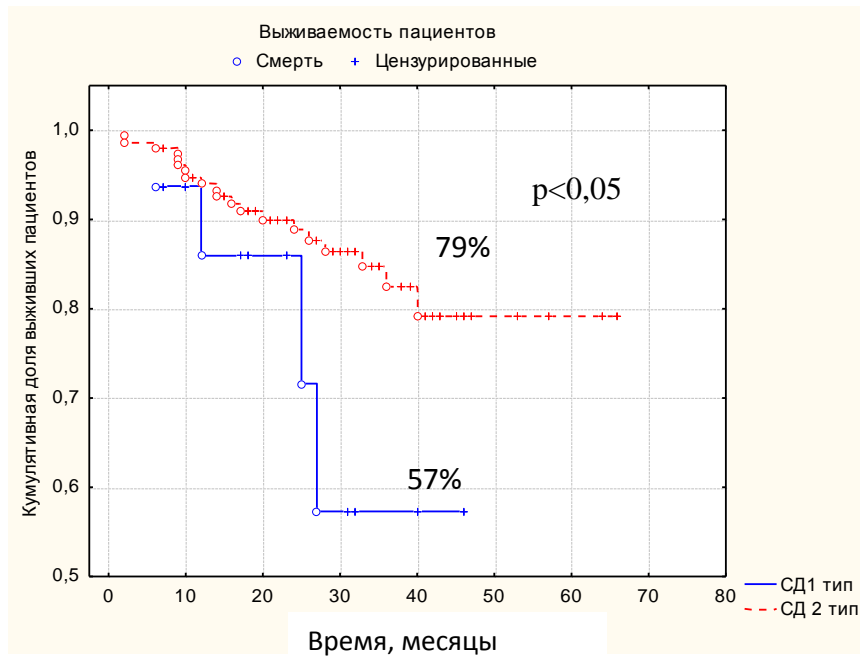




**Рисунок 47. Выживаемость у пациентов с ХБП 0-4 и ХБП 5, включая пациентов на терапии программным гемодиализом**

Анализ выживаемости в отдаленном периоде у пациентов с различными типами СД не выявил достоверно значимых различий среди этих групп, несмотря на то, что доля летальных исходов была выше среди лиц с СД 1 типа -16% vs 7%.

Выживаемость среди лиц с СД 1 и 2 типа составила 57% и 79% за период динамического наблюдения (рисунок 48).



**Рисунок 48 . Выживаемость пациентов с СД 1 и 2 типа с КИНК**

Таким образом, при проведении анализа отдаленных исходов ЧТБА с учетом стадии ХБП, наихудшие отдаленные результаты, как и в отношении высоких ампутаций, так в отношении летальности были получены у пациентов, получавших заместительную терапию программным гемодиализом.

Фактором, ассоциированным с летальными исходами, оказалась терапия программным гемодиализом согласно множественному регрессионному анализу (таблица 25).

**Таблица 25. Факторы риска смертности у пациентов с СД и КИНК**

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Lower CL	95% Hazard Ratio Upper CL	P value
Возраст ( $\geq 70$ )	1,36	0,57	3,22	0,487
Высокая ампутация	0,55	0,23	1,32	0,183
ИБС	0,90	0,35	2,32	0,834
ИМ	0,97	0,28	3,33	0,958
ХБП 5, на терапии программным гемодиализом	6,10	2,13	17,43	<b>0,001</b>
Пол	1,35	0,51	3,54	0,545

#### 3.7.4. Обсуждение полученных результатов

Согласно данным F.Dick, достижение клинических исходов (заживления ран, сохранения конечности, выживаемости, сопоставимых с результатами у пациентов без нарушения углеводного обмена, возможно благодаря интенсивному динамическому наблюдению и своевременным повторным ЧТБА [81].

Потеря чувствительности вследствие нейропатии и сниженное питание тканей вследствие недостаточности нейропептидов приводят к развитию повреждения кожных покровов у больных СД [139]. Эти нарушения служат причиной развития этих пациентов длительно не заживающих хронических язвенных дефектов [104].

У пациентов с СД отмечается менее эффективное заживление ран по сравнению с больными с нормальным углеводным обменом, что ассоциировано с макро- и микроангиопатией, гипоксией тканей, периферической полинейропатией, сниженным клеточным ответом и нарушенной провоспалительной реакцией [97,175,207].

Нарушения микроциркуляции такие как синдром «обкрадывания» тканей из-за дисбаланса в регуляции работы артерио-венозных шунтов так же вносят свой

вклад и приводят к замедлению процессов заживления ран [45]. При многофакторном анализе нами было получено, что на заживление язвенных дефектов и послеоперационных ран на стопе влияет тип СД. у пациентов с СД 1 типа отмечается тенденция к более длительным срокам заживления, в этой группе пациентов у большего количества обследованных не было достигнуто заживления ран. Это может быть объяснено тем, что у пациентов с СД 1 типа длительность заболевания продолжительнее и более распространена тяжелая нейропатия, а так же, чаще встречается выраженная декомпенсация углеводного обмена. Так же интерес представляют результаты немногочисленных исследований относительно этого вопроса, свидетельствующие о нарушении созревания фибробластов и синтеза коллагена у пациентов с СД 1 типа, которое развивается у пациентов с СД 1 типа независимо от степени декомпенсации углеводного обмена [191]. В нашем исследовании полная эпителизация язвенных дефектов и ран была достигнута в 94% больных спустя 6 месяцев после ЧТБА.

Известно, что сахарный диабет ассоциирован с высоким риском развития КИНК, в исследовании Brandman было выявлено, что у 50% пациентов с СД есть признаки хронической ишемии нижних конечностей [131]. Каждые 30 секунд в мире происходит 1 ампутация по причине сахарного диабета [42]. Прогрессирование КИНК, приводящее к потере конечности, происходит при отсутствии адекватной тактики лечения.

Ferrarerssi и соавт. проанализировали отдаленные исходы у пациентов с СД с изолированным поражением артерий голени. Сохранение конечности по их результатам достигалось в 93% случаев в течение 3х лет, хотя частота рестенозов, выявленных с помощью УЗДС составила 43% через 1 год после ЧТБА.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами других авторов – сохранение конечности достигали 94% в нашей работе, низкая частота ампутаций обусловлена мультидисциплинарным подходом и интенсивным динамическим наблюдением. Факторами риска ампутаций были тяжелая инфекция, ХБП 5 стадии, на заместительной терапии программным гемодиализом, показатели гликированного

гемоглобина  $>8\%$ . Так же у пациентов с СД 1 частота ампутаций была достоверно выше. Возможным объяснением может быть то, что у пациентов с СД 1 типом выполнялись высокие ампутации при наличии распространенного гнойно-некротического поражения на стопе, при отсутствии положительной динамики и при ухудшении состояния. Известно, что процедура гемодиализа ассоциирована с риском интрадиализной гипотензии и тромбозов[14], что в свою очередь приводит к нарушению кровотока. Ассоциация значений гликированного гемоглобина  $HbA1c >8\%$ , что соответствует декомпенсации для любой возрастной категории пациентов, высокими ампутациями может объясняться нарушением процессов репарации у пациентов с СД[104]. Так же возможным объяснением служит большая доля ампутаций произведена у пациентов с СД 1 типа на терапии программным гемодиализом с декомпенсацией СД.

Пациенты с КИНК относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, среди них отмечается высокая летальность вследствие сердечно-сосудистых событий. Смертность по причине сердечно-сосудистых причин в 15 раз выше среди пациентов с манифестацией КИНК [133]. Риск сердечно-сосудистых событий при наличии КИНК приравнивается к риску ассоциированному с наличием ИБС (т.е. повышенным на 20% риском ССС в течение 10 лет) [89].

Частота летальных исходов среди пациентов с КИНК составляет 20 и 75% в течение 1 года и 10 лет соответственно [110]. Данные о выживаемости у пациентов с КИНК сопоставимы с результатами других авторов. По данным Kawarada O и соавт. (2012) было продемонстрировано, что общая выживаемость обследованных с СД и сопутствующей КИНК составила 73, 62 и 43% в течение 1,2 и 5 лет, соответственно [137].

Частота повторных вмешательств составила 55, 49,6, 44,4 и 36,1% в течение 6 месяцев, 1, 2, 5 лет. В эти же сроки наблюдения выживаемость без ампутации составила 85,7, 68, 54,5 и 39,8%, сохранение конечности достигало 96, 92, 86 и 86%. Общая выживаемость в сроки 6 месяцев, 1, 2 и 5 лет была равна 90, 74, 62 и 43%, соответственно. При многофакторном анализе СД, инфекция, и состояние кровотока

на стопе были независимыми предикторами заживления раны. На смертность влияло наличие терапии программным гемодиализом [137].

В работе F. Dick смертность в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с КИНК после реваскуляризирующей операции составила 32%, и уровень летальности достоверно выше у пациентов с СД [80,81].

Несмотря на технический прогресс, проведение эффективного восстановления кровотока у пациентов с СД и ХПН остается непростой задачей [79]. Данные различных авторов свидетельствуют об ограничениях ЧТБА для дистальных отделов сосудистого русла у пациентов с СД [91,169].

Риск неудачи ЧТБА у пациентов с СД и ХПН значительно повышен в сравнении с пациентами без нарушения выделительной функции почек [62,144].

При проведении анализа отдаленных исходов ЧТБА с учетом стадии ХБП, наименее благоприятные отдаленные результаты, как для высоких ампутаций, так и в отношении летальности были получены у пациентов, получавших заместительную терапию программным гемодиализом. С целью сохранения конечности повторные эндоваскулярные вмешательства чаще проводились в группе пациентов с ХБП 3-5ст.

ХБП 3-5 ст. является независимым предиктором длительно незаживающих язв у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы (СДС) и ассоциирована с риском высоких ампутаций [77,157].

По мере прогрессирования ХБП среди пациентов с СД, увеличивается распространенность трофических нарушений мягких тканей и ампутации нижних конечностей [107].

Терапия программным гемодиализом является фактором риска образования язв и ампутаций у этой категории больных [162,163]. Так, высокая ампутация производится в 22-44% случаев у пациентов с нейроишемической формой СДС на заместительной терапии программным гемодиализом [23].

При этом сочетание длительного течения СД с тХПН, сопровождается значительно большей частотой ампутаций - 13,8/100 случаев в год, в сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена на заместительной терапии программным гемодиализом - 4,3/100 случаев в год [85]. Течение ЗПА у пациентов с СД и ХБП имеет определенные клинические и морфологические особенности. Большая длительность СД и ХПН с сопутствующими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и лечение программным гемодиализом ассоциированы с развитием выраженного медиакальциноза периферических артерий [77]. Кальциноз дистальных отделов сосудистого русла является важным звеном патогенеза СДС и самостоятельным фактором риска высоких ампутаций [107].

Несмотря на сложность лечения, различные авторы сообщают об удовлетворительных результатах сохранения конечности у больных с тХПН [160]. Ранняя диагностика, адекватная хирургическая обработка, своевременная реваскуляризация являются необходимыми мероприятиями при ведении этих пациентов [142]. Согласно результатам мета-анализа 2012 года сохранение конечности у пациентов с синдромом диабетической стопы на терапии программным гемодиализом достигало 70% в течение 1 года [122]. В других работах при оценке исходов ЧТБА у больных СД с нарушением азотовыделительной функции почек при наблюдении в течение 1 года уровень сохранения конечности также в среднем составил 70% [142]. По нашим данным, сохранение конечности без высокой ампутации в течение 2 лет после ЧТБА было достигнуто в 98,2% в группе больных без ХПН и 74% в группе ХПН. Многократные реинтервенции при нарушении первичной проходимости и рецидивировании клинических признаков ишемии в большинстве случаев были оправданы для достижения сохранения конечности. Данная тактика согласуется с подходом других авторов [81]. В нашей работе 5 высоких ампутаций было произведено у пациентов, получавших заместительную терапию программным гемодиализом. Тем не менее, сохранение конечности среди пациентов с СД и ХПН было достигнуто в подавляющем большинстве случаев. Причинами ампутаций у этих больных были: обширные поражения мягких тканей

стопы, прогрессивное увеличение площади раны, невозможность сохранения опорной функции стопы, а также отсутствие разрешения ишемии вследствие технической неудачи ЧТБА. Неизбежность высокой ампутации зачастую была обусловлена поздним обращением за медицинской помощью.

У пациентов с СДС и тХПН отмечается снижение продолжительности жизни. По данным Hinchliffe и соавт. смертность у больных СД на терапии программным гемодиализом в течение 30 дней после реваскуляризации конечности составила 4,6%, а в течение 1 года достигала 38% [122]. По данным других авторов 2-х летняя выживаемость у таких больных составила 48-72% [57], 56% в течение 3-х лет [198]. Однако отдаленные результаты 5-летней выживаемости составили по разным данным от 9 до 24,3% [170].

По нашим данным за период динамического наблюдения произошло 6 летальных исходов в группе обследованных пациентов. При анализе результатов в подгруппах, разделенных по уровню СКФ, 5 из 6 летальных исходов произошли в группе пациентов с ХПН. Большинство случаев смерти было следствием сердечно-сосудистых событий, что согласуется с данными других авторов [183]. Важно отметить, что проведение высокой ампутации в значительной степени повышает риск смертности [85]. Своевременная реваскуляризация конечности благоприятно влияет на выживаемость этой категории больных, позволяя предотвратить высокую ампутацию [106,111,112]. В нашем исследовании 1 летальный исход у пациентки с тХПН произошел после проведения высокой ампутации конечности вследствие развития гангрены стопы. Таким образом, несмотря на достаточно высокий уровень смертности у больных СД с тХПН, ЧТБА позволяет разрешить КИНК и избежать потери конечности, улучшая показатели выживаемости и качество жизни этих пациентов.

Согласно рекомендациям Graziani L., для улучшения прогноза в отношении пациентов с СД и КИНК, необходимо активное динамическое наблюдение после реваскуляризации конечности [111]. Таким больным требуется первоначальное комплексное обследование состояния периферических артерий, коронарных и



брахиоцефальных сосудов. После восстановления кровотока показано продолжение наблюдения за всеми отделами сосудистого русла, а при возникновении рецидива клинических признаков ишемии конечности – проведение повторных эндоваскулярных вмешательств. Динамическое наблюдение, включающее клиническое обследование, оценку парциального напряжения кислорода, УЗДС, а также агрессивная медикаментозная терапия эффективны не только в отношении снижения риска рецидива КИНК, но и уменьшают вероятность острых сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, несмотря на технические трудности ЧТБА у больных СД, КИНК с нарушением выделительной функции почек, эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать высокой ампутации и повысить выживаемость в большинстве случаев.

#### Глава 4. Заключение

Наличие КИНК у пациентов с СД ассоциировано с угрозой потери конечности, и свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. У 50% из этой категории пациентов произойдет высокая ампутация или ампутация в пределах стопы (а так же в свою очередь у половины потребуется ампутация на второй конечности в течение 5 лет), и у 50% произойдет летальный исход в течение 5 лет. Среди пациентов с диагнозом КИНК 67% подвергаются первичной ампутации, и в 50 % случаев ампутации проводятся без предварительной визуализации сосудистого русла или без проведения неинвазивных методов обследования. Согласно крупному исследованию NCEP существует мнение, что 85% этих ампутаций могли бы быть предотвращены [88].

Существующие на сегодняшний день алгоритмы диагностики КИНК не учитывают ограничений неинвазивных методов диагностики, которые обусловлены особенностями течения атеросклероза при СД и влияют на точность диагностики. Применение неинвазивных методов диагностики в раннем и отдаленном послеоперационном периоде позволяет снизить частоту высоких ампутаций у этих пациентов [81]. В настоящем исследовании был предложен алгоритм диагностики КИНК у пациентов с СД, с учетом особенностей атеросклеротического поражения у этой категории больных (приложение 1).

В представленной работе проведен анализ особенностей клинической картины КИНК у пациентов с СД. Оценена распространенность различных клинических форм КИНК, частота сопутствующих заболеваний и осложнений СД. С учетом возраста и тяжелых сопутствующих осложнений СД, целевые значения гликированного гемоглобина выявлены у 57% пациентов. У пациентов с КИНК высока распространенность сопутствующего поражения почек - до 39%, что влияет на диагностику и лечение КИНК.

Наиболее тяжелую когорту пациентов составили больные с терминальной стадией ХБП на заместительной терапии программным гемодиализом, анализ

конечных клинических точек, таких как высокая ампутация и летальный исход, показал наихудшие результаты для когорты этих пациентов.

При оценке информативности неинвазивных методов диагностики КИНК была выявлена низкая диагностическая точность таких методов как ЛПИ и ППИ для пациентов с СД – 54 и 65% соответственно. Транскутанная оксиметрия высокоинформативный метод диагностики КИНК, однако у пациентов с СД метод имеет ограничения при наличии тяжелой инфекции и отека конечности, что необходимо учитывать при проведении диагностики КИНК до и после эндоваскулярного вмешательства.

В ретроспективной части исследования оценивалась диагностическая точность дуплексного сканирования в оценке состояния сосудистого русла. Значения коэффициента согласованности (коэффициента каппа) достигали значений более 0,8 для всех сегментов артериального русла при сравнении результатов РКАГ и УЗДС при проведении ультразвукового исследования опытным оператором.

В раннем послеоперационном периоде УЗДС позволяет оценить эффективность проведенного эндоваскулярного вмешательства, и при выявлении осложнений – провести патаорную ангиопластику. В 7,7% случаях потребовалось проведение повторной операции в период до 30 дней в связи с выявлением тяжелого остаточного стеноза, гемодинамически значимой диссекции интимы, острого тромбоза пролеченного сегмента.

Динамическое наблюдение с помощью УЗДС в отдаленном послеоперационно периоде ассоциировано с более эффективным сохранением конечности [80]. Нами оценивалась частота рестенозов и реокклюзий в отдаленном послеоперационном периоде. Для пациентов с ХБП 3-5 была характерна потеря первичной проходимости у более половины пациентов в сроки до 6 месяцев.

В 52(54%) случаях в пролеченных бедренно-подколенных сегментах произошла реокклюзия, первичная проходимость в этих сегментах составила 55% в течение 2х лет, в течение 3-х лет 52%.

В тиббиальных артериях реокклюзия произошла у 110 пациентов (132 н/конечности), в 153 сегментах. Первичная проходимость в инфрапоплитеарном отделе составила 26% в течение 2х лет, в течение 3-х лет - 25%.

Выживаемость пациентов с СД и КИНК в течение 24 месяцев наблюдения составила - 88%, в течение 36 месяцев - 81%.

Неудовлетворительные результаты в отношении первичной проходимости, сохранения конечности и общей выживаемости были получены для пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в частности для пациентов с ХБП 5 на заместительной терапии программным гемодиализом. Первичная проходимость в бедренно-подколенном сегменте в группах пациентов с сохранной азотвыделительной функцией почек и с ХБП 3-5, включая пациентов на программном гемодиализе, составила 59 % и 43%, соответственно. Однако в берцово-стопном сегменте частота реокклюзии достоверно выше оказалась у пациентов с ХБП 3-5, включая пациентов на терапии программным гемодиализом. Первичная проходимость в этом сегменте составила 31% и 10% за период наблюдения у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Сохранение конечности было достигнуто в 96% у пациентов с ХБП 0-4, и в 64% у пациентов с ХБП 5, на терапии программным гемодиализом. Частота летальных исходов у пациентов с терминальной стадией ХБП, на терапии программным гемодиализом была достоверно выше. Выживаемость у пациентов без ХБП, с ХБП 1-4 за 2 года – 92%, 3 года - 89%, у пациентов с ХБП 5 (включая пациентов на терапии программным гемодиализом) за 2 года – 63%, 3 года - 42%.

Полученные в работе результаты позволили выявить группы наибольшего риска потери проходимости в пролеченных артериальных сегментах и высоких ампутаций. Пациенты с остаточными стенозами > 50%, нарушением почечной функции, особенно на терапии программным гемодиализом, ранними и поздними осложнениями эндоваскулярного вмешательства относятся к группе высокого риска реокклюзий и потери конечности. С учетом клинических особенностей течения атеросклеротического процесса у пациентов с СД выявлены ограничения

существующих методов диагностики, и подтверждена необходимость комплексного обследования пациентов на этапе диагностики. Так же, анализ сроков развития реокклюзий и рестенозов, частоты выявляемых осложнений ангиопластики, частоты высоких ампутации позволил разработать алгоритм динамического наблюдения пациентов с СД и КИНК (приложение 2).

Интенсивное динамическое наблюдение позволяет проводить своевременные терапевтические и хирургические мероприятия, которые способствуют сохранению конечности у пациентов с СД и КИНК. Комплексная оценка состояния больного, дифференцированное динамическое наблюдение и своевременное выполнение реваскуляризации позволяет добиться низкой частоты клинически значимых осложнений ЧТБА, сохранения конечности и выживаемости.

## Выводы

1. Измерение ЛПИ было неинформативно у 72% пациентов с СД и КИНК. Прирост ЛПИ  $>0,15$  после реваскуляризации конечности информативен в оценке разрешения КИНК. Измерение ППИ неинформативно у 55% больных с СД и КИНК. Тяжелая инфекция на стопе в 16% случаев и реперфузионные отеки нижних конечностей у 8% пациентов после реваскуляризации конечности сопровождались снижением информативности метода транскутанной оксиметрии у больных СД и КИНК.
2. Достижение высокой чувствительности УЗДС у пациентов с СД и КИНК позволило избежать применения диагностической РКАГ и других методов визуализации в 94% случаев.
3. Индекс тиббиального кальция у пациентов с СД и КИНК по данным безконтрастного МСКТ был достоверно выше у пациентов с ХПН ( $8000 \pm 1450$  vs  $3000 \pm 1230$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами без ХПН и с остаточными стенозами  $\geq 50\%$  по сравнению с остаточными стенозами  $< 50\%$  ( $7900 \pm 1200$  vs  $3150 \pm 1100$ ,  $p < 0,05$ ).
4. Гемодинамически значимые осложнения по данным УЗДС выявлены в 158(46%) из 346 пролеченных артериальных сегментов. У 8% пациентов были проведены повторные эндоваскулярные вмешательства в ранние сроки - до 30 дней наблюдения.
5. Общая первичная проходимость в отдаленные сроки наблюдения (до 3 лет) составила на уровне бедренно-подколенного сегмента 52%, на уровне голеностопного сегмента -25%, первичная проходимость для пациентов с терминальной стадией ХБП составила -10 %, что определило среднее число повторных реваскуляризации для пациентов без гемодинамически значимых остаточных стенозов- 0,3; у пациентов с ХБП3-5 - 1,5; у пациентов на программном гемодиализе - 2.
6. У пациентов с СД, КИНК и тяжелыми сопутствующими осложнениями комплексная оценка состояния больного, дифференцированное динамическое наблюдение и своевременное выполнение реваскуляризации позволяет добиться сохранения конечности в 94% случаев и выживаемости у 81% пациентов в течение 3-

х летнего периода наблюдения. У пациентов с СД и КИНК на терапии программным гемодиализом - сохранение конечности в 63% случаев и выживаемость - 42%.

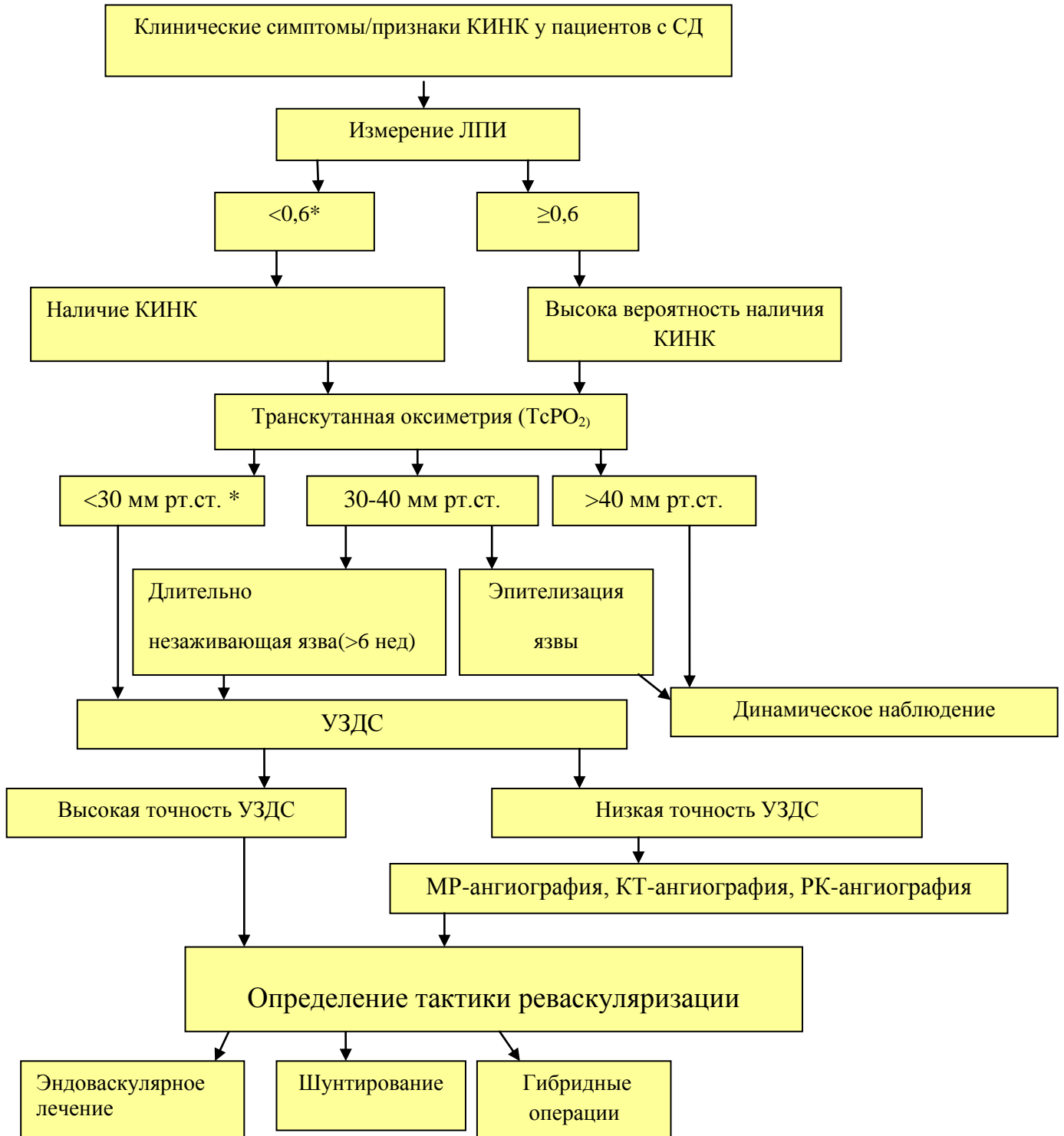
### **Практические рекомендации**

1. Клиническая оценка рецидива КИНК, результаты УЗДС и транскутанной оксиметрии играют ключевую роль в диагностике КИНК и определении показаний к повторной реваскуляризации.
2. Высокая точность УЗДС позволяет ограничить необходимость проведения диагностической РКАГ и других методов визуализации стено-окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей.
3. Случаи абдоминального ожирения, выраженных периферических отеков, тяжелого кальциноза магистральных артерий, окклюзии бедренно-подколенного сегмента могут потребовать проведения дополнительных методов визуализации.
4. Пациенты с субоптимальными результатами ЧТБА, пациенты на заместительной почечной терапии программным гемодиализом представляют группу высокого риска нарушения первичной проходимости и рецидива КИНК и нуждаются в интенсивном динамическом наблюдении после реваскуляризации конечности с целью своевременной повторной ЧТБА.

## Приложения

### Приложение 1

#### Алгоритм обследования и лечения больных с СДС и КИНК

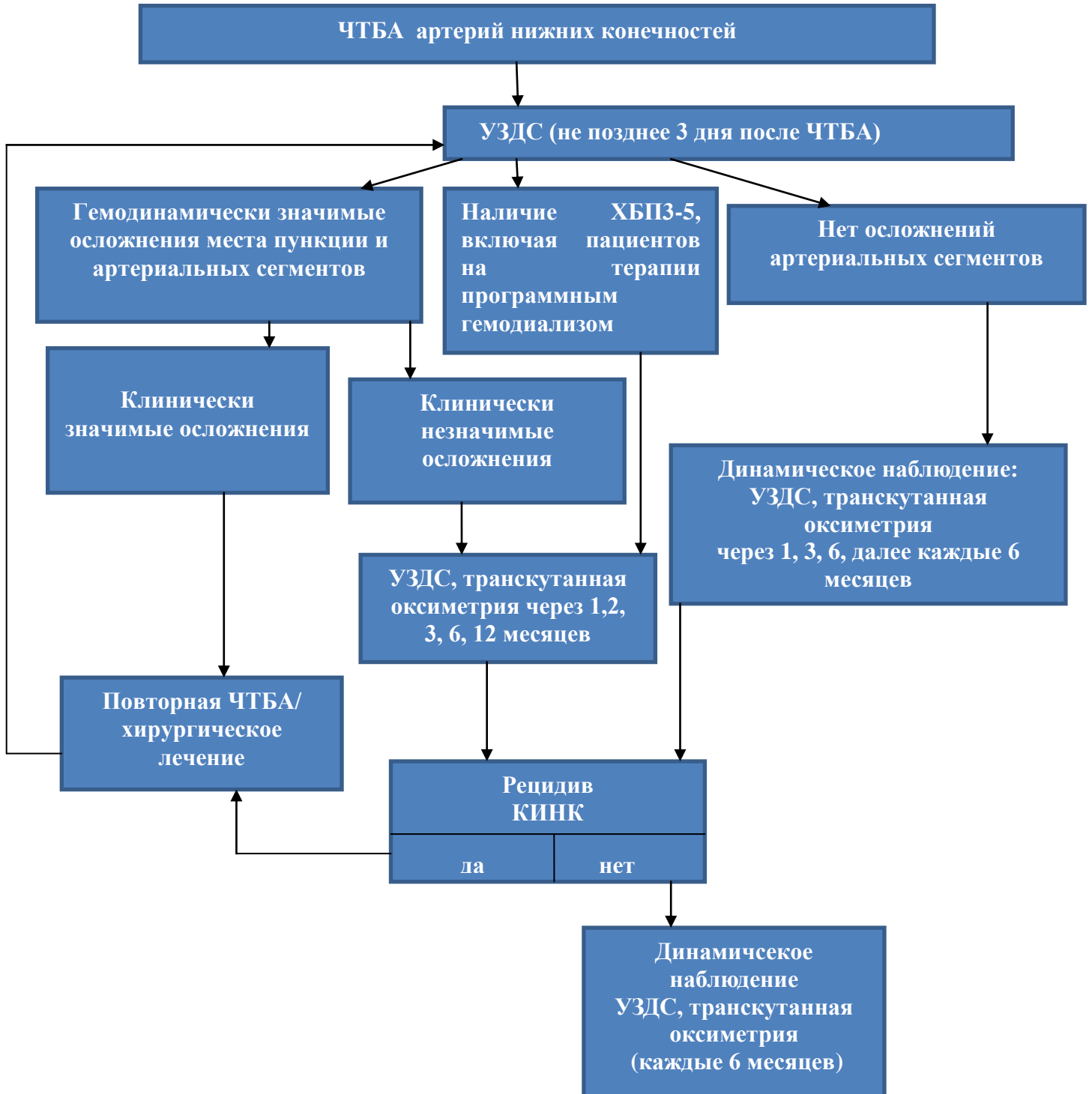


\* Согласно Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot. The International Working Group of the Diabetic Foot, 2011 (IWGDF).



## Приложение 2

**Алгоритм динамического наблюдения состояния кровотока конечности пациентов с СД и КИНК после проведения ЧТБА**



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абугов С. А., Пурецкий М. В., Саакян Ю. М. и др. Влияние длины имплантированного стента на результаты коронарной ангиопластики // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – №4. – С. 100 – 108.
2. Агаджанова Л. П. Ультразвуковая диагностика заболеваний артерий нижних конечностей. // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М. Видар. – 1998. – С. 355 – 405.
3. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Алгоритмы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы // Лечащий Врач. 1998. - №2. - С.30.
4. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Дедов И.И. Синдром диабетической стопы. // Сахарный диабет. - 2001. - № 2. - С.2 – 82.
5. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза // М. - Изд. «Триада Х». 2000. - 418с.
6. Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Манченко О.В., Дедов И.И. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической почечной недостаточностью // Сахарный диабет. – 2013. - №4.
7. Бреговский В.Б. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете / В.Б. Бреговский, СПб.: 2004 - 230с.
8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения // Сердечно-сосудистая хирургия / под ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2005. - 118с.
9. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Сахарный диабет. - 2013. - №2 .- С.52-61.

10. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Значение транскутанной оксиметрии в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Сахарный диабет, - 2013.
11. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Сахарный диабет. - 2013. - №1. – С.2-3.
12. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Сахарный диабет. - 2013. - №1. – С.33-42.
13. Былов К.В., Дроздов С.А., Дундуа Д.П., Бабунашвили А.М., Карташов Д.С. Место ангиопластики при лечении окклюзированных (длиной более 10 см) бедренных артерий // Международный Журнал Интервенционной Кардиоангиологии. – 2004. - №5. – С.26-31.
14. Бублик Е.В., Галстян Г.Р., Мельниченко Г.А., Сафонов В.В., Шутов Е.В., Филиппцев П.Я. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию // Сахарный диабет. - 2008, №2. – С36-39.
15. Гавриленко А.В., Дементьева И.И., Майтесян Д.А., Шабалтас Е.Д., Вериго А.В., Палюлина М.В. Реперфузионный синдром у больных с хронической ишемией нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. - 2002. - Т.8 . - №3. – С.28 – 34.
16. Галстян Г.Р. Особенности консервативного лечения больных с диабетической нефропатией и нейропатической формой синдрома диабетической стоп // Проблемы эндокринологии. - 2007.

17. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., Ситкин И.И., Пряхина К.Ю., Митиш В.А., Доронина Л.П. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет - 2011, №1. – С.74-79.
18. Дадвани С.А., Терновой С.К., Артюхина Е.Г., Кондрашин С.А., Ульянов Д.А., Фролов К.Б. Сравнительная характеристика дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной ангиографии в диагностике облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Визуализация в клинике. – 1998. - №13.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» // Сахарный диабет. - 2011. - №1. – С.95–105.
20. Демин В.В. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию / Оренбург, 2005.- 400с.
21. Дуданов И.П. Критическая ишемия нижних конечностей в преклонном и старческом возрасте / И.П. Дуданов, М.Ю. Капутин, А.В. Карпов. - М.: Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского гос. ун-та, 2009. - 160с.
22. Зайцева Н.В. Факторы риска развития и пути профилактики контрастиндуцированной нефропатии при проведении коронарной ангиографии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2008. - №2. – С.28-31.
23. K/DOQI Клинические практические рекомендации по Хроническому Заболеванию Почек: Оценка, Классификация и Стратификация / National Kidney Foundation, 2002. [http://www.nephro.ru/standard/doqi\\_ckd/kdoqickd.htm](http://www.nephro.ru/standard/doqi_ckd/kdoqickd.htm)).
24. Коков Л.С., Глаголев С.В., Калашников С.В., Капранов С.А. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение облитерирующих

- поражений брюшной аорты и артерий подвздошно - бедренного сегмента  
В руководстве: Сосудистое и внутриорганное стентирование / М.:  
Издательский Дом «Грааль», - 2003.- С.50- 74.
25. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. 1-е изд.-М.: Реальное  
время, 1999.-288 с.
26. Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Практическое  
руководство для пользователей. -М.: Видар, 1999. - 256 с.
27. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей / А.В.  
Покровский, Н.Н. Абрамова, С.Г. Анбатьелло / под ред. А.В. Покровского. -  
М.: Б.и., 2004. - Т. 1. - 808 с.
28. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей / М., Медицина, 1979. –  
328 с.
29. Покровский А. В., Ситников А. В., Грязнов О. Г., Бирюков С. А.  
Профилактика и лечение осложнений ангиопластики и стентирования. В  
руководстве: Сосудистое и внутриорганное стентирование. // М.:  
Издательский Дом «Грааль». – 2003. – С. 253 – 261.
30. Светухин А.М., Земляной, А.Б. Колтунов В.А. Отдаленные результаты  
лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома  
диабетической стопы // Хирургия. - 2008. - №7. - С.8-10.
31. Синицин В.Е., Дадвани С.А., Мершина Е.А. и др. Магнитно- резонансная  
ангиография в диагностике и хирургическом лечении заболеваний артерий  
нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2001. - Т.7. -  
№2. - С.23-33.
32. Ткаченко А.Н., Бахтин М.Ю., Жарков А.В., Антонов Д.В., Хачатрян Е.С.,  
Сидоренко В.А. Прогноз летальных исходов при проведении ампутаций  
нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста //  
Фундаментальные исследования. – 2011. - № 9. – С.304-308.

33. Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Современные подходы к ведению больных с нейро-ишемической формой синдрома диабетической стопы // Методические рекомендации // М. – 2007, 4.
34. Троицкий А.В., Малютина Е.Д., Беляков Г.А., Лысенко Е.Р., Азарян А.С., Колодиев Г.П. Цветовое дуплексное сканирование в оценке эффективности рентгено-эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - №4. - С.54-61.
35. И.Г.Учкин, Е.С.Александрова. Место ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике и лечении хронической ишемии нижних конечностей // Хирургия / приложение Consilium medicum. -№2. - С.55-64.
36. Abbot R., Donahue R., Kannel W. et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men and women // JAMA. – 1988. – Vol.260. – P.3456-3460.
37. Abdelhamid M.F, Davies R.S., Rai S., Hopkins J.D., Duddy M.J., Vohra R.K. Below-the-ankle angioplasty is a feasible and effective intervention for critical leg ischaemia // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2010. – Vol. 39. – P.762-768.
38. Abou-Zamzam A., Gomez N., Molkara A. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization // Ann. Vasc. Surg. - 2007. - Vol. 21, №4. - P. 458-463.
39. Aboyans V., Ho E., Denenberg J.O., Ho L.A., Natarajan L., Criqui M.H. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects // J Vasc Surg. - 2008. – Vol.48. – P.1197-1203.
40. Abraham P., Picquet J., Bouye P., L'Hoste P., Enon B., Vielle B., Saumet J.L. Transcutaneous oxygen pressure measurements (tcpO<sub>2</sub>) at ankle during exercise in arterial claudication // Int Angiol. - 2005. – Vol. 24. – P.80-88.
41. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F. et al. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg

- (BASIL): multicentre, randomized controlled trial // *Lancet*. - 2005.- Vol. 366. – P.1925-1934.
- 42.Adler A.I., Stevens R.J., Neil A., Stratton I.M., Boulton A.J., Holman R.R. Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25, №5. – P.894-899.
- 43.Alfkel H. Long-term results after infrapopliteal/CIRSE. Италия, 2006.
- 44.Alexandrescu V., Hubermont G., Philips Y. et al. Combined primary subintimal and endoluminal angioplasty for ischaemic inferior-limb ulcers in diabetic patients: 5-year practice in a multidisciplinary ‘diabetic-foot’ service // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2009. – Vol. 37, №4. – P. 448–456.
- 45.American College of Cardiology–American Heart Association (ACC/AHA) guidelines // *Circulation*. - 2006; Vol. - 114: P.84-231.
- 46.Andersen C.A., Roukis T.S. The diabetic foot // *Surg. Clin. North Am*. - 2007. - Vol. 87, № 5. - P.1149 – 1177.
- 47.Apelqvist B.J., Bakker B.K., van Houtum B.W.H et al. International Working Group on the Diabetic Foot // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2000. – Vol.16. – P.84-92
- 48.Armstrong D.G., Wrobel J., Robbins J.M. Guest editorial: Are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer // *Int Wound*. – 2007. – Vol.4. – P.286–287.
- 49.Arroyo C.I., Tritto V.G., Buchbinder D. et al. Optimal waiting period for foot salvage surgery following limb revascularization // *Foot Ankle Surg*. - 2002. – Vol.41. – P.228-232.
- 50.Arvela E., Dick F. Surveillance after Distal Revascularization for Critical Limb Ischemia // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. – 101. –P.119-124.
- 51.Ascher E., Hingorani A., Markevich N., Yorkovich W., Schutzer R., Hou A. et al. Role of duplex arteriography as the sole preoperative imaging modality prior to

- lower extremity revascularization surgery in diabetic and renal patients // *Ann Vasc Surg.* – 2004. – Vol.18. – P.433-439.
- 52.Ascher E., Hingorani A., Markevich N., Costa T., Schutzer R., Kallakuri S., Kanimoy Y. Lower extremity revascularization contrast arteriography: experience with duplex ultrasound arterial mapping in 485 cases // *Ann Vasc Surg.* - 2002. –Vol.16. P.108-114.
- 53.Ascher E., Mazzariol F., Hingorani A., Salles-Cunha S., Gade P. The use of Duplex ultrasound arterial mapping as an alternative to conventional arteriography for primary and secondary infrapopliteal bypasses // *Am J Surg.* - 1999. – Vol.178. –P.162-165.
- 54.Baars E., Emmelot C., Geertzen J. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* - 2007. - Vol. 151, №49. - P. 2751-2752.
- 55.Baldino G., Mortola P., Chima A., Sciutto T., Cassola P., Gory A. Role of Duplex ultrasound in the management of infrageniculate surgical revascularization // *The Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* - 2010. – Vol. 17 – Suppl. 1, N.3. – P.19-24.
- 56.Balzer J.O., Khan V., Thalhammer A. et al. Below the knee PTA in critical limb ischemia results after 12 months: single center experience // *Eur J Radiol.* - 2010. – Vol. – 75. – P.37–42.
- 57.Bandyk D.F. Surveillance after lower extremity arterial bypass // *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* – 2007. – Vol.19. – P.376-383.
- 58.Bashir E. Aggressive revascularization in patients with critical lower limbs ischemia // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* - 2005. - Vol. 17, №4. - P. 36-39.
- 59.Baumann F., Willenberg T., Do D.D. et al. Endovascular revascularization of below-the-knee arteries: prospective short-term angiographic angiographic and clinical follow-up // *J Vasc Interv Radiol.* – 2011. – Vol.22. – P.1665–1673.
- 60.Baumann F., Engelberger R.P., Willenberg T., Do D., Christoph Kalka C., Baumgartner I., Diehm N. Infrapopliteal Lesion Morphology in Patients With



- Critical Limb Ischemia: Implications for the Development of Anti-Restenosis // Technologies J ENDOVASC THER. - 2013. – Vol.20. – P.149–156.
61. Becker F., Kieffer F., Raoux M., Brenot J., David M. Transcutaneous oxygen pressure and chronic peripheral arterial occlusive disease // In: Ischemic diseases and the microcirculation-New results. – 1989. – P.48-55.
62. Biancari F., Arvela E., Korhonen M., Söderström M., Halmesmäki K., Albäck A., Lepäntalo M., Venermo N. End-stage renal disease and critical limb ischemia: a deadly combination? // Scandinavian Journal of Surgery. – 2012. – Vol.101. – P.138–143.
63. Bird C.E., Criqui M.H., Fronck A., Denenberg J.O., Klauber M.R., Langer R.D. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing // Vasc Med. - 1999. – Vol.4. – P.15-21.
64. Bondarenko O., Pryakhina K., Sitkin I., Galstyan G., Dedov I. The influence of contrast medium on renal function in diabetic patient with critical limb ischemia after contrast angiography // peripheral transluminal angioplasty.
65. Bondarenko O., Pryakhina K., Galstyan G., Sitkin I. Duplex scanning compared with digital subtraction angiography in verification of peripheral arterial disease in diabetic patients. IX meeting of the DFSG (Diabetic Foot Study Group of the EASD), 2010.
66. Bosiers M., Hart J.P., Deloose K., Verbist J., Peeters P. Endovascular therapy as the primary approach for limb salvage in patients with critical limb ischemia: experience with 443 infrapopliteal procedures // Vascular. – 2006. – Vol.14, №2. - P63-69.
67. Boulton A.J., Vileikyte L. Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease // Lancet. – 2005. – Vol.366. - P1719-1724.
68. Caselli A., Latini V., Lapenna A. et al. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers // Diabetic Med. – 2005. – Vol.22. – P.460-465.

69. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose - related and potentially reversible impairment of endothelium - dependent dilation in healthy young adults. // *Circulation*. - 1993. - Vol. 88. - P. 2149-2155.
70. Ciaverella A., Silletti A., & Mustacchio A., et al. Angiographic evaluation of the anatomic pattern of arterial obstructions in diabetic patients with critical limb ischemia // *Diabet. Metab.* - 1993. - Vol. 19. - P. 586-589.
71. Chantelau E., Lee K.M., Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus // *Diab Res Clin Pract.* - 1995. - Vol. 29. - P. 169-172.
72. Chaturvedi N., Stevens L., Fuller J.H. The World Health Organization Multinational Study Group. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? // *Diabetes Care*. - 1997. - Vol. 20. - P. 1266 - 1272.
73. Christopherson K. The impact of diabetes on wound healing: implications of microcirculatory changes. Wound healing and diabetes mellitus // *Clin Plast Surg.* - 2003. - Vol. 30. - P. 37-45.
74. Criqui M.H. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects // *Vasc Med.* - 2001. - P. 6.
75. Conte M.S. Diabetic Revascularization: Endovascular Versus Open Bypass—Do We Have the Answer? // *FACS Semin Vasc Surg.* - 2012. - Vol. 25. - P. 108-114.
76. Conrad M.F., Crawford R.S., Hackney L.A et al. Endovascular management of patients with critical limb ischemia // *J Vasc Surg.* - 2011. - Vol. 53. - P. 1020-1025.
77. Dattilo R. Treating calcified below-the-knee arteries // *Endovascular today.* - 2010. - P. 85-90.
78. Dawson P., Trewhella M. Intravascular contrast agents and renal failure // *Clin Radiol.* - 1990. - Vol. 41. - P. 373-375.

79. DeRubertis B.G., Faries P.L., McKinsey J.F., Chaer R.A., Pierce M., Karwowski J. et al. Shifting paradigms in the treatment of lower extremity vascular disease: a report of 1000 percutaneous interventions // *Ann Surg.* – 2007. – Vol.246. – P.415-422.
80. Dick F., Ricco J. B., Davies A. H.: Followup after Revascularisation // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol.42. – P.75-90.
81. Dick F., Diehm N., Galimanis A., Husmann M., Schmidli J., Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: Influence of diabetes mellitus on clinical outcome // *J Vasc Surg.* - 2007. – Vol.45. – P.751-761.
82. Diehm N., Baumgartner I., Jaff M., Do D.D., Minar E., Schmidli J. et al. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischemia of lower limb arteries // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol.28. –P.798-805.
83. M.Doherty T., Lorraine A.F., Inoue D. , Jian-Hua Q., Fishbein M.C., Detrano R.C, Shan P.K., Rajavashisth T.B. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocrine Reviews.* – 2004. – Vol.25, №4. – P.629-672.
84. Ebskov L.B., Schroeder T.V., Holstein P.E. Epidemiology of leg amputation: the influence of vascular surgery // *Br J Surg.* – 1994. – Vol.81. – P.1600-1603.
85. Eggers P.W., Gohdes D., Pugh J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population // *Kidney Int.* – 1999. – Vol.56, №4. – P.1524-1533.
86. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal Advance Access* published August, 2011.

87. Everhart J.E., Pettitt D.J., Knowler W.C., Rose F.A., Bennett P.H. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes // *Diabetologia*. – 1988. – Vol.31. – P.16-23.
88. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16; 285 (19):2486–97.
89. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA*. – 2001. – Vol.285, №19. - P.2486-2497.
90. Faglia E., Clerici G., Clerissi J. et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study // *Diabetes Care*. - 2009. – Vol.32, №5. – P.822-827.
91. Faglia E., Mantero M., Caminiti M. et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects // *J Intern Med*. – 2002. – Vol.252, № 3. – P.225-232.
92. Faglia E., Clereci G., Maurizio M. et al. Predictive Values of Transcutaneous Oxygen Tension for Above-the-ankle Amputation in Diabetic Patients Meeting the TransAtlantic Inter-Society Consensus Diagnostic Criteria for Critical Limb Ischemia // *Eur J Endovasc Surg*. – 2007. – P.1-6.
93. Faglia E., Dalla Paola L., Clerici G., Clerissi J., Graziani L., Fusaro M., Gabrielli L., Losa S., Stella A., Gargiulo M., Mantero M., Caminiti M., Ninkovic S., Curci V., Morabito A. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of

- 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003 // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2005. – Vol.29. – P.620– 627.
94. Faglia E., Clereci G., Losa S., Caminiti M., Baudo A. Does the accuracy of duplex scanning in diabetic patients with critical limb ischemia agree more frequently with arteriography when performed at vascular “dedicated” or “non dedicated” facilities? // *The Journal of Diabetic Complications.* – 2011. – Vol.3, №1. – P.43-49.
95. Fernandez N., McEnaney R., Marone L.K., Rhee R., Leers S., Makaroun M., Chaer R., Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia// *J Vasc Surg.*- 2010.- №52.-P. 834-42
96. Fife C.E., Buyukecakir C., Otto G. et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1144 patients // *Wound Rep Regen.* – 2002. – Vol.10. – P.198-207.
97. Flynn M.D., Tooke J.E. Diabetic neuropathy and the microcirculation // *Diabet Med.* –1995. – Vol.12. – P.298–301.
98. Game F.L., Chipchase S.Y., Hubbard R, Burden R.P., Jeffcoate W.J. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol.21. – P.3207-3210.
99. Garimella P.S., Hart P.D., Ann O'Hare, DeLoach S., Herzog C.A., Hirch A.T. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol.60, № 4. – P.641-654.
100. Gerassimidis T., Karkos C.D., Karamanos D., Kamaroudis A. Current endovascular management of the ischaemic diabetic foot // *Hippokratia.* – 2008. – Vol.12, № 2. – P.67-73.
101. Giachelli C.M. Vascular calcification mechanisms // *J Am Soc Nephrol.* - 2004. – Vol.15. – P.2959-2564.

102. Gibbons G., Wheelock J. F., Hoar J. C., Rowbotham J., Siembieda C. Predictive success of forefoot amputations in diabetics by noninvasive testing // Arch Surg. - 1979. – Vol.114. – P.1034-1036.
103. Giles K.A., Pomposelli F.B., Spence T.L., Hamdan A.D., Blattman S.B., Panossian H. et al. Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: Relation of transatlantic intersociety consensus class to outcome in 176 limbs // J Vasc Surg. - 2008. – Vol.48. – P.128-136.
104. Gibran N.S., Jang Y.C., Isik F.F., Greenhalgh D.G., Muffley L.A., Underwood R.A., Usui M.L, Larsen J., Smith D.G., Bunnett N., Ansel J.C., Olerud J.E. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus // J Surg Res. – 2002. – Vol.108. – P.122–128.
105. van Golde J.M., Ruiter M.S., Schaper N.C., Voöo S., Waltenberger J., Backes W.H., Post M.J., Huijberts M.S. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes // Diabetes. – 2008. – Vol.57. – P.2818–2823.
106. Graziani L., Silvestro A., Bertone V. et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2007. - Vol.33. - P.453–460.
107. Guzman R.J., Brinkley D.M., Schumacher P.M., Donahue R.M.J., Holly Beavers, Xiao Qin. Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with PAD // Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 20. - P.1967–1974.
108. Gibbons W., Palma M. Shaw. Diabetic Vascular Disease: Characteristics of Vascular Disease Unique to the Diabetic Patient Gary // Semin Vasc Surg. - 2012. – Vol.25. – P.89-92.
109. The Global Lower Extremity Amputation Study Group: Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia // Br J Surg. – 2000. – Vol.87. – P.328 –337.

110. Goss D.E., de Trafford J., Roberts V.C., Flynn M.D., Edmonds M.E., Watkins P.J. Raised ankle/brachial pressure index in insulin-treated diabetic patients // *Diabetic Med.* - 1989. – Vol.6. – P.576-578.
111. Graziani L., Silvestro A., Bertone V. et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2007. – Vol.33, №4. – P.453-460.
112. Graziani L. et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2005. – Vol.29. – P.620-627.
113. de Groote P., Millaire A., Deklunder G., Marache P., Decoulx E., Ducloux G. Comparative diagnostic value of ankle-to-brachial index and transcutaneous oxygen tension at rest and after exercise in patients with intermittent claudication // *Angiology* . – 1995. – Vol.46. – P.115–122.
114. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Relationship of microalbuminuria with the diabetic foot ulcers in type II diabetes. // *J Diabetes Complications.* - 1998. – Vol.12. – P.193-196.
115. Harrison M.L., Lin H.F., Blakely D.W. et al. Preliminary assessment of an automatic screening device for peripheral arterial disease using ankle-brachial and toe-brachial indices // *Blood Press Monit.* – 2011. – Vol.16. – P.138-141.
116. Harward T.R.S., Volny J., Golbranson F., Bernstein E.F., Fronek A. Oxygen inhalation-induced transcutaneous PO<sub>2</sub> changes as a predictor of amputation level // *J Vasc Surg.* - 1985. – Vol. 2. – P.220-227.
117. Hertzner N.R., Bena J.F., Karafa M.T. A personal experience with the influence of diabetes and other factors on the outcome of infrainguinal bypass grafts for occlusive disease // *J Vasc Surg.* - 2007. – Vol.46. - P271-279.
118. Hirsch A.T., Hiatt W.R. PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival the USA PARTNERS program // *Vasc Med.* – 2001. – Vol.6(3 Suppl). – P. 9-12.

119. Hingorani A., Ascher E., Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography// *Semin Vasc Surg.* - 2007. - Vol.21.P.283-288.
120. Hingorani A., Ascher E., Marcevic N., Kallakuri S., Schutzer R., Yorkovich J.T. A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography and Duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization // *Ann Vasc Surg.* – 2004. – Vol.18. – P.294-301.
121. Hingorani A., Ascher E., Marcevic N., Kallakuri S, Hou A., Schutzer R, Yorkovich W. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? // *J Vasc Surg.* - 2004. – Vol. 39. – P.717-722.
122. Hinchliffe R.J., Andros G., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease // *Diabetes Metab res rev.* – 2012. – Vol.28 (Suppl. 1). – P.179–217.
123. Hiroki Ueno, Shinya Fukumoto, Hidenori Koyama et al. Regions of Arterial Stenosis and Clinical Factors Determining Transcutaneous Oxygen Tension in Patients with Peripheral Arterial Disease // *J Atheroscler Thromb.* - 2010. – Vol.17. – P.858-869.
124. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., Bakal C.W., Creager M.A., Halperin J.L. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease // *Circulation* 2006;113:e463-654, Dick F, Ricco JB, Davies AH: Chapter VI: Follow-up after Revascularisation // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2011. – Vol.42. – P.75-S90.
125. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., Bakal C. W., Creager M. A., Halperin J. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease // *Circulation.* – 2006. – Vol.113. – P.463-654.



126. Hofmann W.J., Forstner R., Kofler B., Binder K., Ugurluoglu A., Magometschnigg H. Pedal artery imaging – a comparison of selective digital subtraction angiography, contrast enhanced magnetic resonance angiography and duplex ultrasound // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2002. – Vol.24. P.287-292.
127. Hong-Ryul Kim, Seung-Kyu Han, Seung-Woon Rha et al. Effect of percutaneous angioplasty on tissue oxygenation in ischemic diabetic feet // *Wound Rep Reg.* - 2001. – Vol.19. – P.19-24.
128. Høyer C., Sandermann J, Petersen L., MD. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease // *J Vasc Surg.* - 2013. - Vol.58. – P.231-238.
129. Howd A., Proud G., Chamberlain J. Transcutaneous oxygen monitoring as an indication of prognosis in critical ischemia of the lower limb // *Eur J Vasc Surg.* - 1988. – Vol.2. – P. 27-30.
130. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 5th ed. International Diabetes Federation, 2011.
131. H.Brandman O., Redisch W. Incidence of peripheral vascular changes in diabetes mellitus; a survey of 264 cases // *Diabetes.* - 1953. – Vol.2, №3. – P.194-198.
132. Jager K.A., Phillips D.J., Martin R.L, Hanson C., Roederer G.O., Langlois Y.E. et al. Noninvasive mapping of lower limb arterial lesions // *Ultrasound Med Biol.* - 1985. – Vol.11. – P.515-521.
133. Jämsén T.S., Manninen H.I., Tulla H.E., Jaakkola P.A., Matsi P.J.J. Infrainguinal revascularization because of claudication: total long-term outcome of endovascular and surgical treatment // *Vasc Surg.* - 2003. – Vol.37, №4. – P.808-815.
134. Jude E.B., Eleftheriadou I., Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review // *Diabet Med.* – 2010. – Vol.27, № 1. – P.4-14.

135. Jude E. B., Oyibo S. O., Chalmers N. et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome // *Diabetes Care*. - 2001 . – Vol.24. – P.1433-1437.
136. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jörneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol.22, №1. – P.147-151.
137. Kawarada O., Fujihara M., Higashimori A., Yokoi Y., Honda Y., Fitzgerald P. Predictors of Adverse Clinical Outcomes After Successful Infrapopliteal Intervention Catheterization and Cardiovascular Interventions 00:000–000 (2012), DOI 10.1002/ccd.24370 Published online in Wiley Online Library (wiley onlinelibrary.com).
138. Kenneth S.R. Percutaneous aortoiliac intervention in vascular disease. // In: *Abrams Angiography*, edit. Baum S, Pentecos M.J. -1997.-P. 225 – 261, Martin EC. Femoropopliteal revascularization. In: *Abrams Angiography* (edit. Baum S, Pentecost MJ). - 1997. - P. 262 – 283.
139. Khaodhiar L., Dinh T., Schomacker K.T., Panasyuk S.V., Freeman J.E., Lew R., Vo T., Panasyuk A.A., Lima C., Giurini J.M., Lyons T.E., Veves A. The use of medical hyperspectral technology to evaluate microcirculatory changes in diabetic foot ulcers and to predict clinical outcomes // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P.903–910.
140. Lautin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H., Bakal C.W., Haramati N., Friedman A.C. et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors // *AJR Am J Roentgenol*. - 1991. – Vol.157. – P.49-58.
141. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., Ronnema T., Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. - 1996. – Vol.16. – P.978–983.

142. Lepäntalo M., Fiengo L., Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review // *Diabetes Metab Res Rev.* - 2012. – Vol.28, Suppl 1. – P.40-45.
143. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann Intern Med.* - 1999. – Vol.130, №6. – P.461-70.
144. Iida O., Soga Y., Hirano K., Kawasaki D., Suzuki K., Miyashita Y., Nanto S., Uematsu M. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischaemia due to isolated below-the-knee lesions // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2012. – Vol. 43, №3. – P.313-321.
145. Lijmer J.G., Hunink M.G., van den Dungen J.J., Loonstra J., Smit A.J. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease // *Ultrasound Med Biol.*- 1996. – Vol.22. P.391–398.
146. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J, Metivier F., Pannier B., Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on allcause and cardiovascular mortality // *Nephrol Dial Transplant.* - 2003. – Vol.18. – P.1731-1740.
147. Lorenzi G., Domanin M., Costantini A., Rolli A., Agrifoglio G. Role of bypass, endarterectomy, extraanatomic bypass and endovascular surgery in unilateral iliac occlusive disease: a review of 1257 cases // *Cardiovasc. Surg.*- 1994.-Vol. 2, N3.-P. 370 – 373.
148. Lumley J.S.. Vascular management of the diabetic foot- a British view // *Journal Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* - 1993. - Vol 22, N 6. - P. 912-916.
149. Mandolfino T., Canciglia A., D'Alfonso M., Carmignani A. Infrainguinal revascularization based on duplex ultrasound arterial mapping // *Int Angiol.* – 2006. – Vol.25, №3. – P.256-260.

150. Maser R.E., Wolfson S.K., Ellis D., Stein E.A., Drash A.L., Becker .DJ. et al Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study //V. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 1991. – Vol.11. – P.958-965.
151. Margolis D.J., Hofstad O., Feldman H.I. Assotiation between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes // *Diabetes Care.* – 2008.- Vol.31. – P.1331-1336.
152. Martin Borge V., Herranz de la Morena L., Castro Dufourny I., et al. Peripheral arterial disease in diabetic patients: utility of the toe-brachial index // *Med Clin (Barc).* – 2008. – Vol. 30. – P.611-612.
153. Martin-Paredero V., Dixon S.M., Baker J.D., Takiff H., Gomes A.S., Busutil R.W. et al. Risk of renal failure after major angiography // *Arch Surg.* - 1983. – Vol.118. – P.1417-1420.
154. De Vries M., Ouwendijk R., Flobbe K., Patricia J. Nelemans et al. Peripheral arterial disease: Clinical and Cost Comparisons between Duplex US and Contrastenhanced MR Angiography – A Multicenter Randomized Trial. *Radiology* // *Eur J Vasc Enovasc Surg.* - 2000, 509–515 (2000) doi:10.1053/ejvs.1999.1019.
155. M.Schillinger M., Exner M., Mlekusch W. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: Assotiation with restenosis // *Radiology.* - 2002. – Vol. 225. – P.:21–26.
156. Mayfield J.A., Caps M.T., Boyko E.J., Ahroni J.H., Smith D.G. Relationship of medial arterial calcinosis to autonomic neuropathy and adverse outcomes in a diabetic veteran population // *J Diabetes Complications.* – 2002. – Vol.16. – P.165–171.
157. Mazzariol F., Ascher E., Hingorani A., Gunduz Y., Yorkovich W., Salles-Cunha S. Lower-extremity revascularization without preoperative contrast

- arteriography in 185 cases: lesson learned with duplex ultrasound arterial mapping // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2000. – Vol.19. – P.509-515.
158. McDermott M.M., Liu K., Criqui M.H., Ruth K., Goff D., Saad M.F. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease // *Am J Epidemiol.* - 2005. – Vol.162. – P. 33-41.
159. Misty D. Humphries, William C. Pevec, John R. Laird, Khung Keong Yeo, Nasim Hedayati, David L. Dawson. Early duplex scanning after infrainguinal endovascular therapy // *J Vasc Surg.* – 2011. – Vol.53. – P.353-358.
160. Nakano M; Hirano K.; Iida O. Prognosis of Critical Limb Ischemia in Hemodialysis Patients After Isolated Infrapopliteal Balloon Angioplasty: Results From the Japan Below-the-Knee Artery Treatment (J-BEAT) // *Registry ENDOVASC THER.* – 2013. – Vol.20. – P.113–124.
161. Nassoura Z.E. , Ivatury R.R., Simon R.J., Jabbour N., Vinzons A. , Stahl W. A reassessment of Doppler pressure indices in the detection of arterial lesions in proximity penetrating injuries of extremities (a prospective study) // *Am J Emerg Med.* – 1996. – Vol.14. – P.151–156.
162. Ndip A., Rutter M.K., Vileikyte L., Vardhan A., Asari A., Jameel M., Tahir H.A., Lavery L.A., Boulton A.J. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol.33, №8. – P.1811-1816.
163. Ndip A., Lavery L.A., Boulton A.J. Diabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis // *Curr Diab Rep.* – 2010. – Vol.10. – P.283–290.
164. Nicolas W. Shammam. Restenosis after lower extremity interventions: current status and future directions // *J Endovasc Ther.* - 2009. – Vol.16(Suppl I). – P.170–182.
165. Norgren B.L., Hiatt W.R., Dormandy J.A et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2007. – Vol.33 (Suppl 1). – P.1–75.

166. Norgen B.L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.R. Inter-society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J Vasc Surg.* - 2007. – Vol.45(Suppl S). – P.65-67.
167. Obi S., Yamamoto K., Shimizu N., Kumagaya S., Masumura T., Sokabe T., Asahara T., Ando J. Fluid shear stress induces arterial differentiation of endothelial progenitor cells // *J Appl Physiol.* – 2009. – Vol.106. – P.203–211.
168. O'Brien T.S., Thomas H., Crow A., Lamont P.M. Calf vessel preservation in peripheral vascular disease – angiography versus pulse generated runoff // *Eur J Vasc Surg.* – 1993. – Vol.7. – P.177-179.
169. Okamoto K., Oka M., Maesato K., Ikee R., Mano T., Moriya H., Ohtake T., Kobayashi S. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: comparison with the findings of multidetector-row computed tomography // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – Vol.48, №2. – P.269-276.
170. Owens C.D/, Ho K.J., Kim S., et al. Refinement of survival prediction in patients undergoing lower extremity bypass surgery: stratification by chronic kidney disease classification // *J Vasc Surg.* - 2007. – Vol.45,№5. – P. 944–952/
171. Papanas N., Maltezos E., Edmonds M. Salvation of the diabetic foot: still a quest for the Holy Grail? // *Vasa.* – 2011. – Vol.40, №4. – P.267-269.
172. Papanas N., Lazarides M.K. Diabetic foot amputations in Greece: where do we go from here // *Int J Low Extrem Wounds.* - 2011. – Vol. 10, №1. – P.4-5.
173. Papanas N., Maltezos E. The diabetic foot: a global threat and a huge challenge for Greece // *Hippokratia.* – 2009. – Vol.13, № 4. – P.199-204.
174. Perendreu J., Montanya X., Callejas J.M., Garcia L., Mitjavila J.M., Femandez-Llamazares J. Cost-effectiveness of and morbidity from digital subtraction angiography. A study of 5, 518 cases. // *Ann Radiol.* – 1996. – Vol.39. –P.153-160.
175. Pham H., Armstrong D.G., Harvey C., Harkless L.B., Giurini J.M., Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot

- ulceration: a prospective multicenter trial // *Diabetes Care*. -2000. –Vol.23. –P. 606–611.
176. Pomposelli F.B., Kansal N., Hamdan A.D., Belfield A., Sheahan M., Campbell D.R. et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases // *J Vasc Surg*. - 2003. – Vol.37. – P.307-315.
177. Poredos P., Racovec S., Guzic-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcpO<sub>2</sub> measurement // *Vasa*. - 2005. – Vol.34(2). – P.108-112.
178. Potier L., Halbron M., Bouilloud F., Dadon M., Le Doeuff J., Ha Van G. et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease // *Diabetes Care*. - 2009. – Vol.32. –P.44.
179. Potier L., Abi Khalil C., Mohammedi K., Roussela R. Use and Utility of Ankle Brachial Index in Patients with Diabetes. - 2010 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd.
180. Proia R.R., Walsh D.B., Nelson P.R., Connors J.P., Powell R.J., Zwolak R.M. Early results of infragenicular revascularization based solely on duplex arteriography // *J Vasc Surg*. - 2001. – Vol. 33. – P.1165-1170.
181. Robert B. Rutherford, MD, J.Dennis Baker, MD, Calvin Ernst, MD et al./Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version//*J Vasc Surg* 1997;26:517-38
182. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K. et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 Guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol* . – 2011.- Vol.58. – P.2020-2045.

183. Sarnak M.J., Lavey A.S., Schoolwerth A.C., et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation*. – 2003. – Vol.108, №17. P.2154-2169.
184. Scheffler A., Eggert S., Rieger H. Influence of clinical findings, positional manoeuvres, and systolic ankle arterial pressure on transcutaneous oxygen tension in peripheral arterial occlusive disease // *Eur J Clin Invest*. - 1992. – Vol.22. P.420-426.
185. Sheffield P.J. Measuring tissue oxygen tension: a review // *Undersea Hyperb Med*. - 1998. – Vol.25. – P.179-188.
186. Schmidt A., Ulrich M., Winkler B. et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2010. – Vol. 76. – P.1047–1054.
187. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot. The International Working Group of the Diabetic Foot, 2011 (IWGDF). Benjamin A. Lipsky,<sup>1</sup> Anthony R. Berendt,<sup>2</sup> Paul B. Cornia,<sup>3</sup> James C. Pile,<sup>4</sup> Edgar J. G. Peters,<sup>5</sup> David G. Armstrong,<sup>6</sup> H. Gunner Deery,<sup>7</sup> John M. Embil,<sup>8</sup> Warren S. Joseph,<sup>9</sup> Adolf W. Karchmer,<sup>10</sup> Michael S. Pinzur,<sup>11</sup> and Eric Senneville<sup>1</sup>
188. Schroder F., Diehm N., Kareem S., Ames M., Pira A., Zwettler U., Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle–brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease // *J Vasc Surg*. - 2006. – Vol.44. – P.531–536.
189. Schmidt A., Ulrich M., Winkler B. et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. - 2010. – Vol.76. – P.1047–1054.
190. Silvestro A., Diehm N., Savolainen H., Doa D.D., Vögele J., Mahler F. et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critically limb ischemia // *Vasc Med*. - 2006. – Vol.11. - P.69-74.



191. Singhan T.M. Krishnan, Cristian Quattrini, , Maria Jeziorska, Rayaz A. Malik, Gerry Rayman. Neurovascular Factors in Wound Healing in the Foot Skin of Type 2 Diabetic Subjects // *Diabetes Care* December. – 2007. - Vol. 30, №12. – P.3058-3062.
192. Sitkin I.I., Galstyan G.R., Solomatina R.Yu., Bondarenko O.N., VA Mitish V.A., Doronina L.P., Dedov I.I. Critical limb ischemia and diabetic foot treatment in a multidisciplinary team setting // *Cardiac&Vascular Update*. - 2012. – Vol.2. – P.24-29.
193. Söderström M.I., Arvela E.M., Korhonen M., Halmesmäki K.H., Albäck A.N., Biancari F. et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis // *Ann Surg*. - 2010. – Vol.252. – P.765-773.
194. Soder H.K., Manninen H.I., Jaakkola P., Matsi P.J., Rasanen H.T., Kaukanen E. et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results // *J Vasc Interv Radiol*. - 2000. – Vol.11. – P.1021-1031.
195. Stalc M., Poredos P. The usefulness of transcutaneous oximetry in assessing the success of percutaneous transluminal angioplasty // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2002. – Vol.24. – P.528-532.
196. Standarts of Care in Diabetes. American Diabetes Assosiation // *Diabetes Care*. – 2010. – P.12-65.
197. Suominen V., Uurto I., Saarinen J., Venermo M., Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI: a clinical study // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2010. – Vol.39. – P.316-322.
198. Suominen V., Rantanen T., Venermo M., Saarinen J., Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2008. – Vol.35. P.709-714.
199. Suzuki E., Yoshimura T., Omura Y. et al. Higher arterial stiffness, greater peripheral vascular resistance and lower blood flow in lower-leg arteries are

- associated with long-term hyperglycaemia in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2009. –Vol.25, №4. P.363-369.
200. TASCII. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) // *J.Vasc Surg.* – 2000. –Vol.31(1 part2). – P.1-287.
201. TASC. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) // *Int. Angiol.* - 2000. – Vol.19 (1 Suppl.1): I-XXIV. – P.1-304.
202. TASC. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) // *Eur.J.Vasc.Surg.* – 2000.- Vol.19(Suppl A). – P.1-250.
203. The Consensus of diabetic foot Supplement, Amsterdam. – 2003.
204. Thompson M. Vascular grafts , arterial sutures and anastomoses // In: *Vascular and Endovascular Surgery.* Ed.by Berd J.D., Gaines P.A. 3rd ed. Elsevier saunders. - 2006. - P. 69-85.
205. Ubbink D.T. Toe blood pressure measurements in patients suspected of leg ischaemia: a new laser Doppler device compared with photoplethysmography // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2004. – Vol.27. – P.629-634.
206. Vamos E.P., Bottle A., Edmonds M.E., Valabhji J., Majeed A., Millett C. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008 // *Diabetes Care.* - 2010. – Vol.33(12). – P.2592-2597.
207. Veves A., Manes .C, Murray H.J., Young M.J., Boulton A.J. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients // *Diabetes Care.* – 1993. – Vol.16. – P.1187–1189.
208. Wagner H.J., Schmitz R., Alfke H., Klose K.J. Influence of percutaneous transluminal angioplasty on transcutaneous oxygen pressure in patients with peripheral arterial obstructive disease // *Radiology.* – 2003. – Vol.22. P.791-797.

209. Wattel F.E., Mathieu M.D., Fossati P., Neviere R.R., Coget J.M. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions. Search for healing predictive factors // *J Hyperb Med.* – 1991. – Vol.6. – P.263-268.
210. Waugh J., Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era // *Radiology.* – 1992. – Vol.182. - P.243-246.
211. Weinberg I., Giri J., Calfon M.A., Hawkins B.M., Weinberg M.D., Margey R. et al. Anatomic correlates of supra-normal ankle brachial indices // *Catheter Cardiovasc Interv.* - 2012. <http://dx.doi.org/10>.
212. White R.A., Nolan L., Harley D., Long J., Klein S., Tremper K., Nelson R., Tabrisky J., Shoemaker W. Noninvasive evaluation of peripheral vascular disease using transcutaneous // *Am J Surg.* - 1982. – Vol.144, №1. – P.68-75.
213. Williams D.T., Harding K.G., Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes // *Diabetes Care.* - 2005. – Vol.28. – P.2206-2210.
214. Wright C.I., Kroner C.I., Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation // *J Pharmacol Toxicol Methods.* - 2006. – Vol.54. – P.1-25.
215. Young M.J., Bennett J.L., Liderth S.A., Veves A., Boulton A.J., Douglas J.T. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy // *Clin Sci (Colch).* – 1996. – Vol.90. P.183–187.