

**Гурмикова Наталья Леонидовна**

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

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Москва-2015

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской  
Федерации  
(Директор – академик РАН И.И.Дедов)**

**Научный руководитель**                      **Галстян Гагик Радикович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Гурьева Ирина Владимировна**  
доктор медицинских наук, заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ "Федеральное бюро медико-социальной экспертизы"

**Зотиков Андрей Евгеньевич,**  
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник    отделения хирургии сосудов ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»

**Ведущая организация**    Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московской государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 17 июня 2015 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу:  
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «        »                      2015 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## **I. Общая характеристика работы**

### **1.1. Актуальность работы**

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. Риск развития КИНК у пациентов с СД в 10-20 раз выше по сравнению с пациентами без диабета. (Beckera F, 2011). 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 (Conte M., 2012).

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). (Florian Dick, 2007). Распространенность КИНК составляет 500-1000 случаев на 1 млн. населения в год (около 150 тыс. случаев в год). (Norgren L, 2007)

Заболевания периферических артерий среди больных СД 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 (Gibbons W., 2012).

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. Лечение КИНК у этой категории больных на сегодняшний день остается сложной задачей. Однако, мультидисциплинарный подход и современные достижения эндоваскулярных методов реваскуляризации, позволяют избежать высокой ампутации у большого числа пациентов (Ebskov LB, 1994).

Своевременное восстановление кровотока по артериям нижних конечностей улучшает исходы лечения КИНК у пациентов с СД, однако чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧТБА) ассоциирована в ряде случаев с технической неудачей вмешательства, высокой частотой потери артериальной проходимости в ранние и отдаленные сроки наблюдения. Это обуславливает необходимость тщательного динамического контроля исходов ЧТБА и, при необходимости, проведения повторных вмешательств (Florian Dick, 2007).

**1.2. Целью исследования** является оптимизация диагностики и оценка долгосрочных результатов эндоваскулярных вмешательств у пациентов с СД и КИНК.

**1.3.** В соответствии с поставленной целью 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 нарушений 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.

#### **1.4. 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 чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики без предварительной диагностической ангиографии у пациентов с СД и КИНК.

#### **1.5. Теоретическая и практическая значимость**

Совокупность полученных данных расширяет представления о состоянии периферического кровотока у пациентов с СД и КИНК после эндоваскулярного вмешательства, о роли динамического наблюдения в послеоперационном периоде.

Разработаны практические рекомендации по диагностике и особенностям динамического мониторинга пациентов с СД и КИНК после проведенного эндоваскулярного лечения. Результаты исследования представляют практический интерес. Так разработанные алгоритмы диагностики и динамического наблюдения состояния кровотока позволяют выбрать оптимальную тактику лечения, а так же ведения пациентов с СД и КИНК в зависимости от исходов ЧТБА. Дифференцированный подход в наблюдении этих пациентов может способствовать уменьшению риска возникновения осложнений после проведенного эндоваскулярного вмешательства, рецидива КИНК и риска высоких ампутаций, приводящих к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

#### **1.6. 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 СД и КИНК на этапе дооперационной диагностики поражений артериального русла.
3. Пациенты с СД могут нуждаться в дифференцированном подходе диагностики, мониторинга и лечения КИНК с учетом наличия сопутствующих осложнений и исходов эндоваскулярной реваскуляризации.
4. Интенсивное динамическое наблюдение может способствовать выявлению рецидива КИНК, своевременному проведению повторных эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК, снижению частоты высоких ампутаций и летальности.

### **1.7. Внедрение результатов исследования**

На основании полученных данных предложены практические рекомендации, которые используются в отделении диабетической стопы Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что способствует своевременному выявлению нарушений артериальной проходимости пролеченных артериальных сегментов, рецидивы КИНК, и проводить при необходимости повторные эндоваскулярные вмешательства.

### **1.8. Апробация работы и публикации**

Основные результаты работы представлены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 27-31 мая 2012 г), в виде устных докладов 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; в виде устного доклада 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., в виде устного доклада на конференции EASD (European Association for the Study of Diabetes) в Вене, 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).

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

**1.9. Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, списка литературы, практических рекомендаций, приложений. Диссертация иллюстрирована 48 рисунками, 25 таблицами. Список литературы включает 215 источников, в том числе 35 отечественных и 180 иностранных авторов.

## **II. 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 РКАГ

- 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 [3-32] 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**

Число обследованных - 303 пациента, проходивших стационарное лечение в отделении 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.

**I этап** - сравнительный анализ информативности УЗДС и диагностической РКАГ. В исследование были включены пациенты с СД 1 и 2 типа, проходившие стационарное лечение в отделении диабетической стопы. 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 эндоваскулярное вмешательство выполнялось на основании интраоперационной РКАГ. Проведен сравнительный анализ информативности УЗДС исследований, выполненных в раннюю и позднюю фазы исследования.

**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 «Диабетическая стопа» с сентября по июнь 2013 года.

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

Из числа обследованных, 45 пациентам, выбранным случайным образом, была проведена бесконтрастная МСКТ нижних конечностей с целью количественной оценки кальциноза артериальной стенки, осуществлен анализ степени кальциноза в зависимости от СКФ и от наличия остаточных стенозов >50% после ЧТБА.

### **2.3. Клинические и лабораторные методы исследования**

Клиническое обследование включало осмотр, оценку жалоб, анализ анамнестических данных. 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 проводилось путем оценки уровня креатинина, мочевины и калия крови, а также по уровню микроальбуминурии в утренней порции мочи. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD, стадия хронической болезни почек (ХБП) диагностировалась по уровню СКФ. Стадия ХБП устанавливалась согласно классификации KDOQI (2002). 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.

### **2.4. Инструментальные методы исследования**

Вибрационная чувствительность измерялась при помощи градуированного камертона (Kirche&Wihelm, Германия) в проекции костных выступов. Тактильная чувствительность определялась, с применением монофиламент с 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 стандартного цилиндра Тип-терм (Neue Medizintechnik GmbH, Германия).

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). Транскутанная оксиметрия проводилась с применением транскутанного оксиметра RADIOMETER (Copenhagen). 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. РКАГ и ЧТБА артерий нижних конечностей проводилась с использованием ангиографической системы Angiograph Artis drc Siemens в течение 1 недели после выполнения УЗДС. С целью количественного определения степени кальциноза артерий дистальных отделов нижних конечностей была использована мультиспиральная компьютерная томография (аппарат «Somatom Emotion 16», Siemens, Германия). Индекс кальциноза тибиальных артерий определялся с помощью стандартного программного обеспечения для расчета коронарного кальция, адаптированного для количественной оценки кальциноза дистальных отделов нижних конечностей.

### **2.5. Статистическая обработка данных**

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 17.0» и «Statistica 8.0». 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. 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 III. Результаты собственных исследований

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

Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность УЗДС оценивались на основании сравнения информативности заключений УЗДС и дооперационной/интраоперационной РКАГ. Краткая клиничко-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Клиничко-демографическая характеристика пациентов**

	Группа А	Группа В	p
Число пациентов/н/конечностей	132/144	122/146	p>0,05
Тип СД 1/2	9/123(7/93%)	16/106(13/87%)	p>0,05
Мужской пол	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
HbA1c	8,0[6,5-8,9]	8,3[6,6-9,0]	p>0,05
Инсулинотерапия	110(83%)	102(84%)	p>0,05

В работе было показано оптимальное соответствие между УЗДС и РКАГ для всех артериальных сегментов группы В (таблица 2). Наилучшая согласованность между УЗДС и РКАГ в обеих группах регистрировалась в проксимальном и среднем сегментах ПБА. Достоверно значимое повышение ДЧ, ДС, ПЦОР, ПЦПР отмечалось в нижней трети ПБА, и инфраоплпитеарном сегменте для ПББА и ЗББА в проксимальных 2/3 берцовых артерий, и для МБА на всем протяжении.



**Таблица 2. Точность, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность УЗДС в различных артериальных сегментах нижних конечностей**

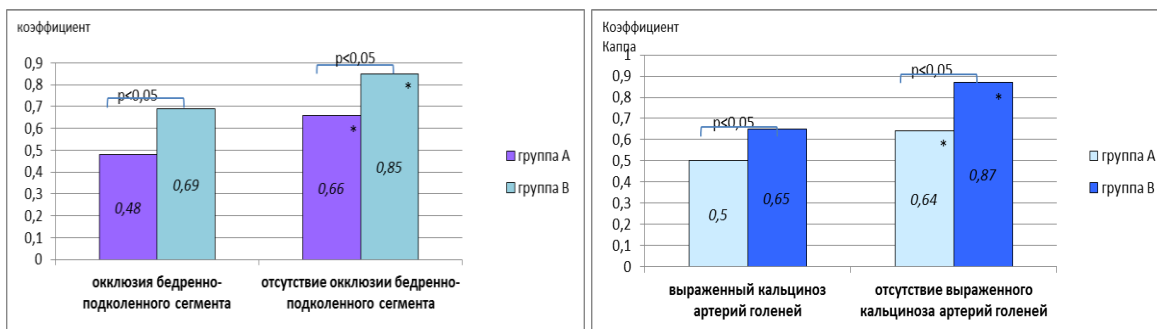
<b>ГруппаА</b>					
Артерии	Коэффициент Каппа	ДЧ,%	ДС,%	ПЦОР,%	ПЦПР,%
ОПА	0,61	60 [55-77]	94[92-99]	74[56-88]	67[97-99]
НПА	0,64	67[27-97]	96[94-99]	75[97-99]	70[45-73]
ОБА	0,83	75[87-94]	96[93-98]	77[96-99]	75 [33-98]
ГАБ	0,87	77[44 -95]	97[92-99]	78[68-92]	75 [69-95]
ПБА (п/с/д)	0,86/0,88/0,71	85[82-95]	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>ГруппаБ</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]

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

Уменьшение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов исследования, свидетельствовало о повышении диагностической точности УЗДС.

Оценку тяжести стено-окклюдированных изменений в аорто-подвздошном сегменте при ультразвуковом исследовании существенно ограничивало абдоминальное ожирение.

Артериальные поражения у больных СД с КИНК локализовались преимущественно дистальнее подколенной артерии, в связи с этим, 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 выраженный отек подкожно-жировой клетчатки (рисунок 1 а, б, в).

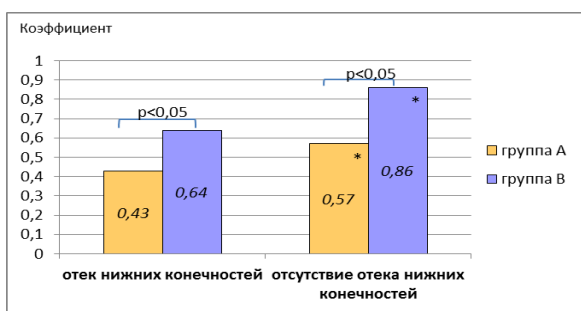


(а)

(б)

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

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



(в)

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

**Рисунок 1 а), б), в). Уровень согласованности между УЗДС и РКАГ при оценке проходимости тибиальных артерий в зависимости от окклюзий бедренно-подколенного сегмента (а), выраженного кальциноза сосудистой стенки (б), отека нижних конечностей (в).**

### 3.2. II этап. Особенности клинического течения ЗПА у пациентов с СД и КИНК

В исследование был включен 171 пациент с СД и КИНК, получавшие лечение в отделении диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ с сентября 2010 г по июнь 2013г. Краткая клинко-демографическая характеристика представлена в таблице 3.

**Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов с СД и КИНК**

N=171				
	СД1	СД2	Всего	p
Пациенты,	18(10,5)	153(89,5)	171(100)	p<0,05
Мужчины/же	9/9(50/50)	71/82(46/54)	80/91(47/53)	p>0,05
Средний	43,7[37-48]	66,4[57-76]	64,1(54-68)	p<0,05
Длительность	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

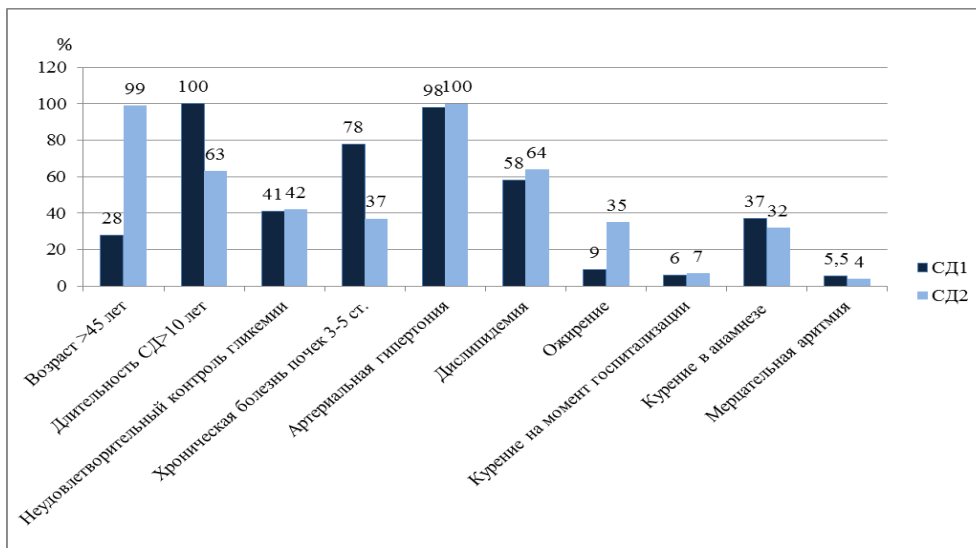
СД 1 типа был выявлен у 18(10,5%) пациентов, СД 2 типа – у 153(89,5%). Соотношение мужчин и женщин было сопоставимо. Средний возраст больных СД 1 типа - 43,7(37-48) лет, у пациентов с СД 2 типа- 66,4(57-76) лет. При сравнении клинико-демографических показателей у пациентов с СД1 и 2 типа, было выявлено, 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%).

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. Большая часть обследованных представлена пациентами старше 60 лет – пожилого и старческого возраста – 129 человек (78%).

Значения уровня НbA<sub>1c</sub> 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 НbA<sub>1c</sub> были наиболее низкими и составили в среднем - 7,9[6,8;9,0]. Достоверных различий в уровне НbA<sub>1c</sub> в различных возрастных когортах не было выявлено. Наиболее высокий уровень НbA<sub>1c</sub> был определен в группе пациентов молодого возраста. Средние значения НbA<sub>1c</sub> были сопоставимы в группах пациентов с СД 1 и СД 2 типа.

У 43% пациентов уровень гликированного гемоглобина был выше 8%. В 57% случаев уровень НbA<sub>1c</sub> соответствовал целевым значениям у пациентов с СД с сопутствующими осложнениями и тяжелыми хроническими заболеваниями.

Для группы обследованных было характерно наличие множественных факторов риска макрососудистых поражений (рисунок 2).



\*фактор риска ЦВБ

## Рисунок 2. Факторы риска макрососудистых поражений

У всех пациентов с СД 1 типа отмечалась длительность СД >10 лет, большая распространённость ХБП 3-5 степени. Среди пациентов с СД 2 типа преобладали лица старше 45 лет- 99%. Дислипидемия была выявлена у 106 (62%) пациентов. 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% ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов с СД 1 типа распространённость ХБП 3 – 5 стадий (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) была достоверно выше по сравнению с пациентами с СД 2 типа: 92% vs 39% ( $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ,  $\chi^2 = 26$ ). Так же доля больных с терминальной стадией ХБП, на терапии программным гемодиализом была достоверно больше в группе с СД 1 типа – 36% vs 4% ( $p < 0,05$ ,  $df = 1$ ,  $\chi^2 = 61,5$ ).

Распространённость тяжелых поражений мягких тканей среди всех обследованных (язва, гангрена, флегмона) была высокой как среди больных СД 1 типа, так и среди пациентов с СД 2 типа (100% vs 90%), и статистически не различалась в этих группах ( $p > 0,05$ ). В структуре поражений мягких тканей стопы: сухая гангрена встречалась в 29(15%) случаях, влажная гангрена у 14(7%) пациентов, флегмона у 21(11%) пациента, остеомиелит в 20(10%) случаях. Язвенные дефекты/раны были выявлены у 96(50%) пациента. В структуре малых ампутаций ампутация пальцев выполнена у 55(32%) пациентов, трансметатарсальная ампутация у 8(4,5%).

### 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, рекомендованных в алгоритме, предложенном в Трансатлантическом согласительном документе (TASC II, 2007). 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 ограничений.

### 3.3.1.Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)

При использовании критериев соответствия тяжести критической ишемии значениям ЛПИ, предложенных Американской ассоциацией кардиологов (2006), было получено, что у 32(26%) 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 согласно Международной рабочей группе по изучению диабетической стопы (IWGDF, 2011), 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. При диагностике КИНК согласно принятым критериям TASC II, ЛПИ у пациентов с СД имел чувствительность 54,5% и специфичность 58,2% (таблица 4).

**Таблица 4. 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
ПЦПР	10,5	5,3-15,6
ПЦОР	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. Данный диагностический критерий имел высокую чувствительность в определении эффективности ЧТБА (таблица 5). Восстановление кровотока после реваскуляризации конечности сопровождалось приростом ЛПИ не менее 0,15 от исходного значения у 103 (82%) пациентов в тех случаях, когда была возможна его исходная оценка.

**Таблица 5. 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
ПЦПР	88,7	83,4-94,0
ПЦОР	48,5	40,1-56,9

### 3.3.2.Измерение пальце-плечевого индекса (ППИ)

У 126 пациентов было проведено измерение пальце-плечевого индекса (ППИ) с целью оценки эффективности этого метода в выявлении КИНК. У 12(10%) пациентов, значения ППИ были выше порогового значения 0,7. У 36(28%) больных значения ППИ соответствовали тяжелому поражению периферических артерий, у 8(7%) пациентов значения пальце-

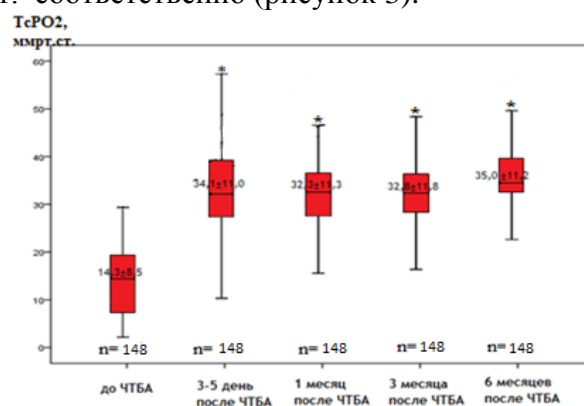
плечевого давления соответствовали средней тяжести ЗПА. В 16(13%) случаев измерение пальцевого давления было невозможно из-за наличия раны в области 1 пальца стопы, у 11(9%) - в связи с ампутацией 1 пальца стопы, произведенной ранее. В 11(9%) случаев интерпретация данных была затруднена в связи с отсутствием стабильной пульсовой волны вследствие тяжелого поражения артерий голени с вовлечением пальцевых артерий. Наличие гангрены/флемоны 1 пальца стопы не позволило провести исследование в 12(10%) случаев. У 20(14%) обследованных значения ППИ были более 0,7, что не отражало наличия КИНК. Диагностическая чувствительность ППИ составила 65% (таблица 6).

**Таблица 6. Чувствительность и специфичность ППИ в определении КИНК у больных СД.**

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

### 3.3.3.Транскутанная оксиметрия

По данным транскутанной оксиметрии исходно среди обследованных средний уровень парциального напряжения кислорода составил  $14,3 \pm 8,5$  мм рт.ст., после проведения ЧТБА на 5-7 сутки –  $34,1 \pm 11,0$  мм рт.ст. Показатели напряжения кислорода при сохранении результата интервенционного вмешательства достигали к концу 4 недели значений  $32,3 \pm 11,3$  мм рт.ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей  $T_{spO_2}$  незначительно изменялось, оставаясь выше исходного уровня, и составило  $32,8 \pm 11,8$  мм рт. ст. и  $35,0 \pm 11,2$  мм рт ст. соответственно (рисунок 3).



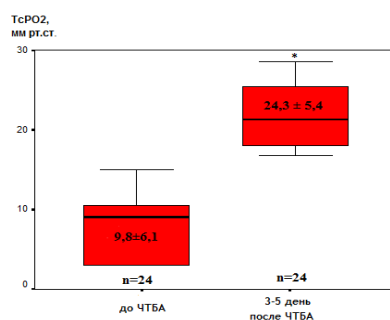
\*  $p < 0,001$  относительно исходных значений  $t_{spO_2}$

**Рисунок 3. Значения  $T_{spO_2}$  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 (по классификации PEDIS, предложенной Международной рабочей группой по изучению синдрома диабетической стопы, 2003 г) и транзиторным отёком

нижней конечности после ЧТБА (n=12) достоверно отличались от значений TcPO<sub>2</sub> у больных без отека и инфекции на стопе (n=37) после проведения реваскуляризации.

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 TcPO<sub>2</sub> - менее 20 мм рт. ст. 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 TcPO<sub>2</sub> 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. 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 (рисунок 4) .



\*p<0,01 относительно исходных значений tcPO<sub>2</sub>

#### **Рисунок 4. Динамика значений TcPO<sub>2</sub> 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 отсутствие прироста TcPO<sub>2</sub>, обусловленного инфекцией на стопе (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 TcPO<sub>2</sub> перед выполнением ЧТБА и через 3-5 дней составил 11,7 ±8,5 и 25,2 ± 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.

Через месяц наблюдения среднее значение парциального напряжения кислорода у этих больных на фоне сохраняющегося отека стопы соответствовало 22,4±6,3 мм рт.ст. в сравнении с предоперационными показателями – 9,8±6,2 мм рт.ст. Существенный прирост

показателей TсpO<sub>2</sub> отмечен через 3 месяца наблюдения – 37,2±5,4 ммрт.ст., обусловленный разрешением реперфузионного синдрома. При динамическом обследовании вышеперечисленных категорий 52(41,3%) пациентов, имеющих неудовлетворительные показатели TсpO<sub>2</sub> после эндоваскулярного вмешательства, через 3 месяца после разрешения реперфузионного синдрома и инфекции мягких тканей стопы, регистрировались удовлетворительные показатели транскутанной оксиметрии - 35,2±4,8 мм.рт.ст.

В нашей работе был проведен анализ клинических факторов, влияющих на уровень TсpO<sub>2</sub> до и после ЧТБА. Так, значения TсpO<sub>2</sub> менее 30 мм рт.ст. до ЧТБА были ассоциированы с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой инфекцией раневого дефекта, отеком мягких тканей стопы, уровнем креатинина, артериальной гипертензией и реперфузионным отеком. Кроме того, оценивалось влияние проходимости различных артериальных сегментов нижних конечностей тяжести на уровень TсpO<sub>2</sub> на тыле стопы у больных СД и КИНК, наибольшее влияние на уровень TсpO<sub>2</sub> на тыле стопы оказывает окклюзия ПБА и ТАС.

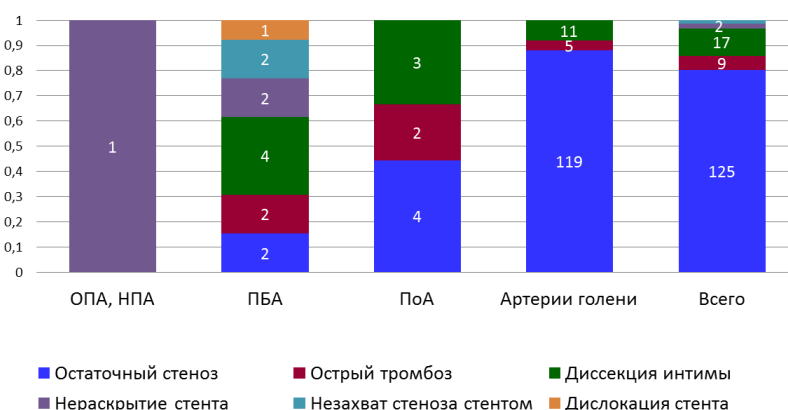
Объяснением отсутствия прироста уровня TсpO<sub>2</sub> после ангиопластики может служить наличие постоперационного преходящего отека стопы и голени, неангиосомная реваскуляризация, реперфузионная травма тканей. Требуется не менее 4 недель после ангиопластики для снижения процессов гиперперфузии и достижения базисных характеристик 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**

На этапе госпитализации с применением УЗДС было исследовано 367(346 первичных и 21 повторных) сегментов артерий после эндоваскулярных вмешательств. 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.

Результаты послеоперационного УЗДС были сопоставлены с данными интраоперационной финальной РКАГ. Успех по данным УЗДС в сегментах эндоваскулярных вмешательств в ПБА составил 81%, в ПА 80,5%, в артериях голени 45%. Эндоваскулярные вмешательства в аорто-подвздошной 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 были выявлены 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%). Только в 45(36%) случаях осложнения были зарегистрированы так же при интраоперационной контрольной РКАГ (рисунок 5).





### Рисунок 5. Распространенность гемодинамически значимых осложнений ЧТБА в раннем послеоперационном периоде

В 80(64%) случаях гемодинамически значимые остаточные стенозы не определялись ангиографически и были в дальнейшем диагностированы только при использовании УЗДС. Однако, клинически значимые осложнения составили всего 6%. У большинства пациентов (92,2%) было достигнуто разрешение клинических признаков ишемии конечности. 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. После проведения эндоваскулярных вмешательств методом УЗДС выявлены местные осложнения, не потребовавшие хирургического лечения: в 14(7%) случаях диагностирована гематома паховой области (консервативное лечение), в 2 случаях - пункционная аневризма. Несмотря на выраженные нарушения проходимости артерий дистального русла восстановление кровотока до стопы хотя бы по 1 артерии голени было достигнуто в 96,4% случаев.

Таким образом, выполнение УЗДС всем пациентам после эндоваскулярного вмешательства позволяет диагностировать сегменты успешной ЧТБА и стентирования, выявить различного вида осложнения, определить их гемодинамическую значимость.

### 3.5. Количественная оценка кальциноза артерий голени 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.

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±1450 против 3115±1230,  $p<0,05$ ) (рисунок 6).

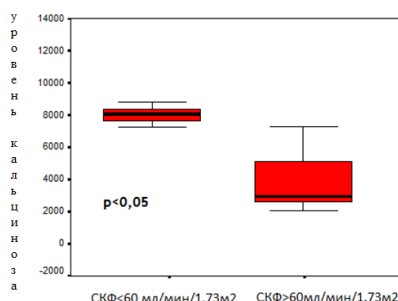


Рисунок 6. ИТК у пациентов с сохранной азотовыделительной функцией почек (группа А) и с ХБП 3-5 (группа В)

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  $3150 \pm 975$ ,  $p < 0,05$ ). 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 с СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>:  $n= 7(32\%)$  ( $p < 0,01$ ). Техническая неудача ЧТБА имела у 2 пациентов с терминальной ХБП.

### 3.6. Нарушение первичной проходимости в отдаленные сроки наблюдения

ЧТБА ассоциирована с риском развития рестеноза и потерей первичной проходимости.

У 164 пациентов (193 н/к) проводилась оценка результатов ЧТБА в отдаленном послеоперационном периоде.

С целью обнаружения рестеноза или реокклюзии целевого сосуда проводилось УЗДС артерий нижних конечностей через 1, 3 месяца, и затем каждые 6 месяцев во время динамического наблюдения.

Всего было пролечено 346 артериальных сегментов. Нами оценивалась частота развития рестеноза и реокклюзий после эндоваскулярного вмешательства в различных сегментах сосудистого русла нижних конечностей у пациентов с СД и КИНК. 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 тиббиальных 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 55% в течение 2-х лет, в течение 3-х лет 52%.

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) (таблица 7).

**Таблица 7. Факторы риска потери первичной проходимости у пациентов с СД и КИНК**

	ОШ	95% ДИ	95% ДИ	p
<b>Остаточные стенозы <math>\geq 50\%</math></b>	2,27	1,00	5,16	<b>0,05</b>
<b>Длина стента <math>&gt; 20</math> см</b>	1,50	1,16	1,94	<b>0,002</b>
<b>Поражения типа D по TASC II</b>	3,94	1,87	8,33	<b>&lt;0,001</b>
Инсулинотерапия	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 тиббиальных артериях реокклюзия произошла у 110 пациентов (в 146 артериальных сегментах, 131 н/конечности). Первичная проходимость в инфрааоплитеарном отделе составила 26% в течение 2х лет, в течение 3-х лет - 25%.

При проведении регрессионного анализа, нами было выявлено, что потеря первичной проходимости ассоциирована с наличием остаточных стенозов >50%, а так же исходным поражением типа D по классификации TASC II (2007).

### **3.6.1. Первичная проходимость в бедренно-подколенном и берцово-стопном сегментах у пациентов с СД, КИНК с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с ХБП3-5 стадии**

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). 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% у пациентов с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 10% с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за период наблюдения (Test statistic = -2,3070, p = 0,02105, p<0,05).

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).

Число повторных эндоваскулярных вмешательств было достоверно выше 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). Частота многократных ЧТБА, обусловленная рецидивом клинических признаков ишемии конечности и длительным отсутствием заживления язв, так же различалась в исследуемых группах. Пациентам с терминальной стадией ХБП, на терапии программным гемодиализом осуществлялось до 5-6 процедур ЧТБА суммарно на обеих нижних конечностях. Частота рестенозов и реокклюзий, а так же повторных процедур ЧТБА в связи с рецидивом КИНК была выше в группе пациентов с остаточными стенозами. Среднее число повторных реваскуляризации для двух конечностей после вмешательства составило для пациентов без гемодинамически значимых остаточных стенозов - 0,3; у пациентов с ХБП3-5 - 1,5; у пациентов на программном гемодиализе - 2.

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.

### **3.7. Отдаленные результаты. Конечные клинические точки.**

Наличие КИНК у пациентов с СД ассоциировано с угрозой потери конечности, и свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет (NCER, 2001).

#### **3.7.1. Заживление язвенно-некротических дефектов у пациентов с СД и КИНК в отдаленные сроки наблюдения**

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%)). За период наблюдения заживление раневых дефектов было достигнуто у 132 пациентов(155 н/к)(95%). В срок до 6 месяцев эпителизация раневых и язвенных дефектов была достигнута в 94% от числа всех нижних конечностей с поражением мягких тканей стопы.

Заживление трофических поражений мягких тканей стопы достигалось достоверно чаще у больных СД 2 типа по сравнению с пациентами с СД1 типа.

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

### 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 программным гемодиализом была произведена последовательно ампутация обеих нижних конечностей в связи с развитием гангрены нижней конечности с генерализацией процесса, несмотря на проводимую терапию.

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 3-х 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 отдаленном периоде наблюдения достоверно чаще достигалось у пациентов с СД 2 типа.

Большинство высоких ампутаций было выполнено у пациентов с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. За период наблюдения было проведено 7 высоких ампутаций у 5 пациентов с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную терапию программным гемодиализом, и 2 высокие 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,  $p < 0,05$ ).

Факторами, ассоциированными с высокими ампутациями оказались терапия программным гемодиализом и тяжелая инфекция на стопе (глубокие обширные гнойно-некротические поражения мягких тканей стопы)(таблица 8).

**Таблица 8. Факторы риска высоких ампутации у пациентов с СД и КИНК**

	ОШ	95% ДИ	95% ДИ	p
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%.

### 3.7.3. Выживаемость 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, сердечно-сосудистые заболевания – 17(67%), причина неизвестна у 3(12%) больных. Острый инфаркт миокарда у 9 пациентов(50%), острая недостаточность мозгового кровообращения у 6 больных(38%), отек легких – у 1 пациента и тромбоэмболия легочной артерии – в 1 случае(12%). В первые 30 дней после ЧТБА, т.е. в раннем послеоперационном периоде, нами не было отмечено случаев летальных исходов, большинство из них произошло в срок наблюдения до 15 месяцев.

Анализ выживаемости в отдаленном периоде наблюдения в отдаленном исходе у пациентов с СД 1 и СД2 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.

Выживаемость в течение 24 месяцев наблюдения составила - 88%, в течение 36 месяцев - 81%. 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 и составила 78 % и 95 %, 3 года – 76% и 84%, соответственно (Log-rank, Test statistic = -1,77873 p = ,07528, p>0,05). Частота летальных исходов у пациентов с терминальной стадией ХБП, на терапии программным гемодиализом была достоверно выше (Test statistic = -4,49344 p = 0,00001). У пациентов с СД и КИНК на терапии программным гемодиализом - сохранение конечности у 63% пациентов и выживаемость – у 42% пациентов в течение 3-х лет.

Расчет показателей отношения шансов показал, что фактором, ассоциированным с летальными исходами, является терапия программным гемодиализом (таблица 9).

**Таблица 9. Факторы риска летальных исходов у пациентов с СД и КИНК**

	ОШ	95% ДИ	95% ДИ	p
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
Программный гемодиализ	6,10	2,13	17,43	<b>0,001</b>
Пол	1,35	0,51	3,54	0,545

#### **Выводы:**

1. Измерение ЛПИ неинформативно у 72%, ППИ у 55% пациентов с СД и КИНК. Прирост показателей ЛПИ более 0,15 после реваскуляризации конечности информативен в оценке разрешения КИНК.
2. Тяжелая инфекция на стопе 24(16%) и реперфузионные отеки нижних конечностей 12(8%) после реваскуляризации нижней конечности ограничивают информативность метода транскутанной оксиметрии у больных СД и КИНК.

3. Высокая диагностическая чувствительность УЗДС у пациентов с СД и КИНК позволяет избежать в применении диагностической РКАГ и других методов визуализации с применением контрастных препаратов в 94% случаев.

4. УЗДС играет важную роль в выявлении ранних (до 30 дней) и поздних осложнений ЧТБА, формировании групп риска нарушения первичной проходимости и своевременного проведения повторного эндоваскулярного вмешательства.

5. Гемодинамически значимые осложнения по данным УЗДС выявлены в 158(46%) из 346 пролеченных артериальных сегментов. Клинически значимые осложнения, потребовавшие повторного эндоваскулярного вмешательства, составили 21(6%) из 346 пролеченных артериальных сегментов. В раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) было выполнено 15 повторных эндоваскулярных вмешательств(7,7% от ранее пролеченных 193 н/к).

6. У пациентов с СД, КИНК и тяжелыми сопутствующими осложнениями комплексная оценка состояния больного, дифференцированное динамическое наблюдение и своевременное выполнение реваскуляризации позволяет добиться низкой частоты клинически значимых осложнений ЧТБА (5,8%), сохранения конечности у 94% пациентов и выживаемости у 81% пациентов в течение 3-х лет наблюдения. У пациентов с СД и КИНК на терапии программным гемодиализом - сохранение конечности у 63% пациентов и выживаемость – у 42% пациентов в течение 3-х лет.

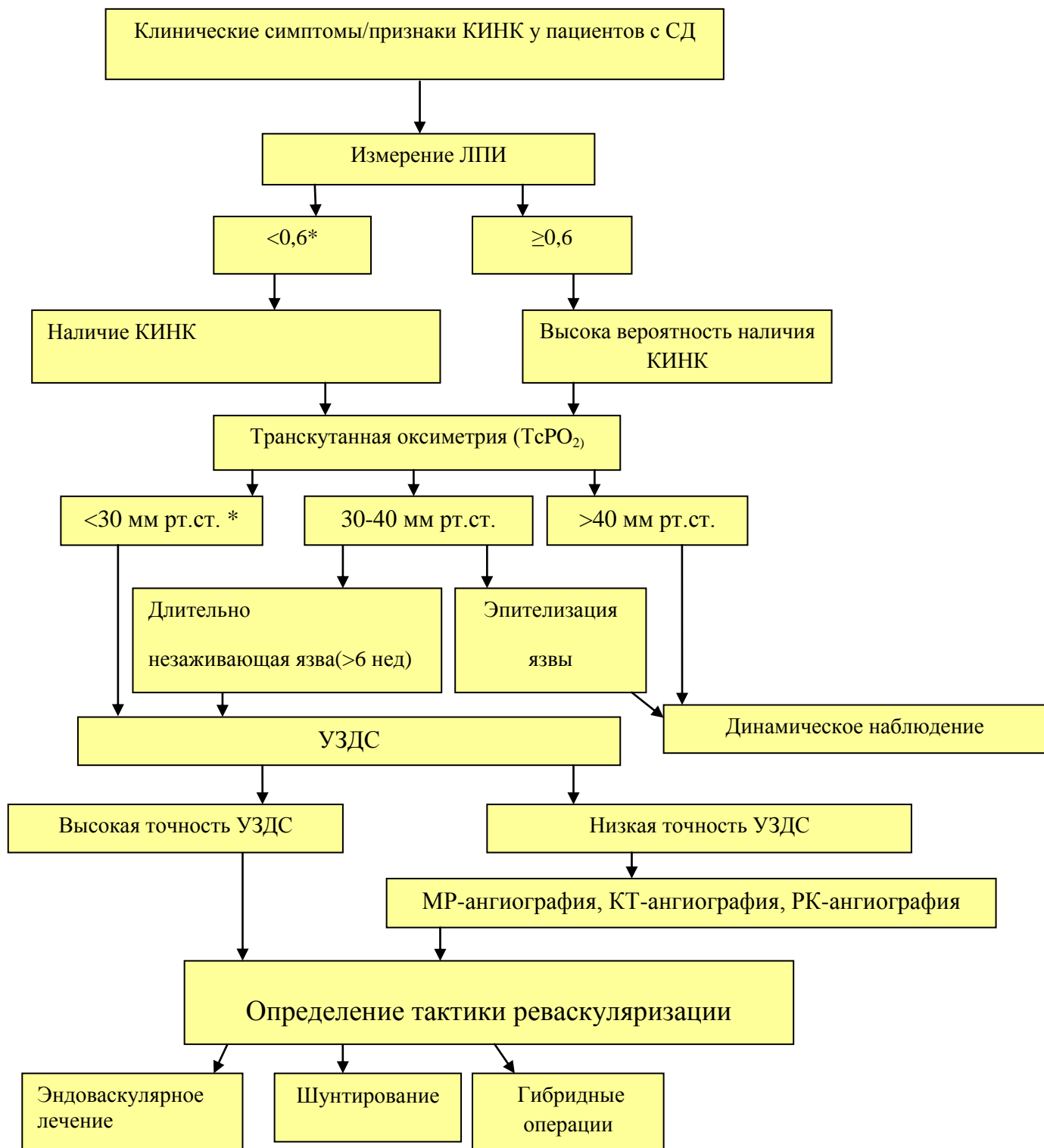
#### **Практические рекомендации:**

- Клиническая оценка рецидива КИНК, результаты УЗДС и транскутанной оксиметрии играют ключевую роль в диагностике КИНК и определении показаний к повторной реваскуляризации.
- Тяжелая инфекция на стопе и реперфузионные отеки после эндоваскулярного вмешательства приводят к ложноотрицательным результатам измерений чрескожного насыщения кислорода.
- Высокая чувствительность УЗДС позволяет снизить необходимость проведения диагностической РКАГ и других рентгеноконтрастных методов визуализации стено-окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей, что может положительно влиять на функцию почек.
- Случаи абдоминального ожирения, выраженных периферических отеков, тяжелого кальциноза магистральных артерий, окклюзии бедренно-подколенного сегмента требуют высокой квалификации специалиста по ультразвуковой диагностике.
- Пациенты с СД, остаточными стенозами и ХБП3-5 стадии, особенно на терапии программным гемодиализом, нуждаются в интенсивном динамическом наблюдении после реваскуляризации конечности с целью своевременной повторной ЧТБА.

## Приложения

### Приложение 1

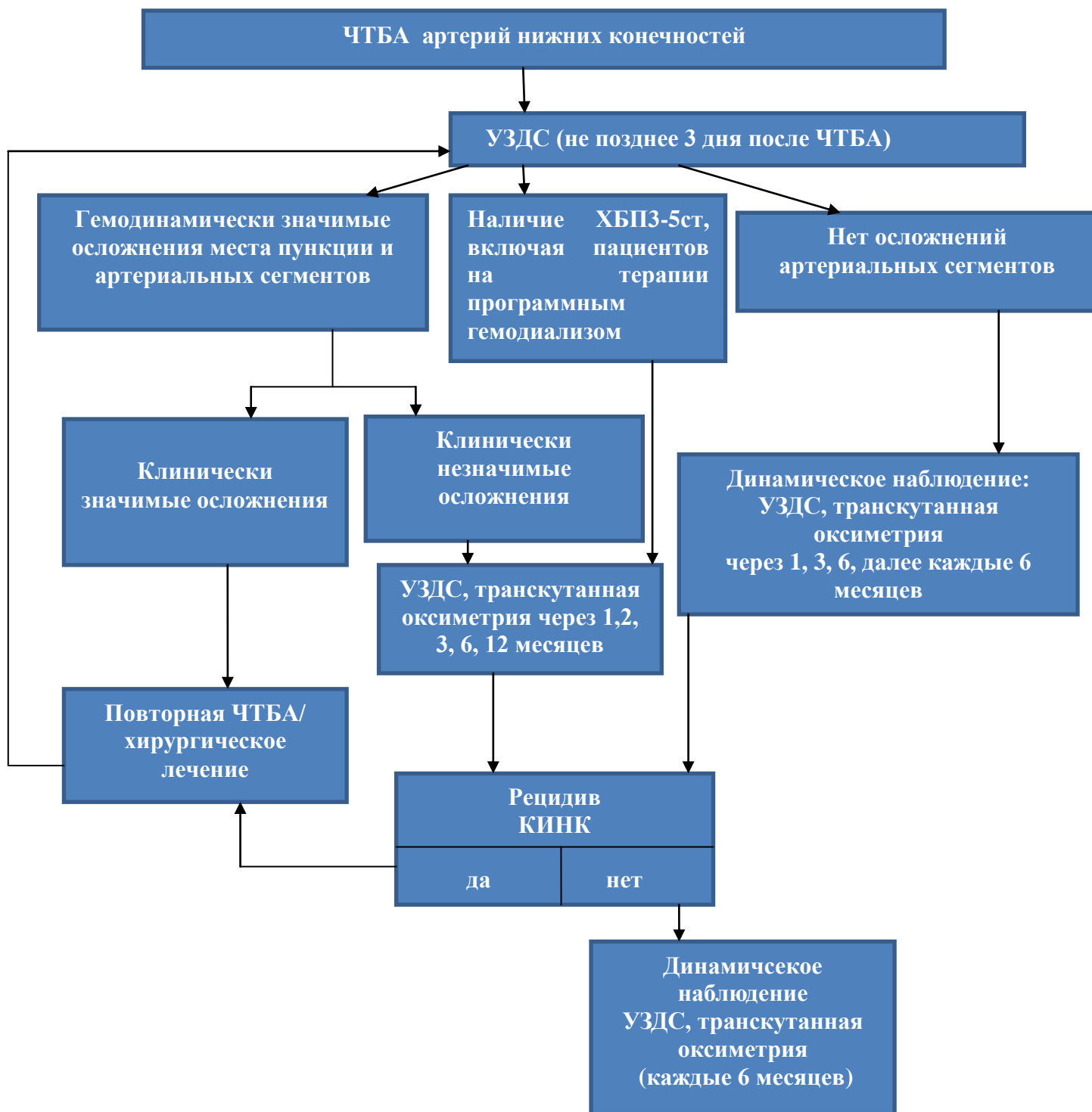
#### Алгоритм обследования и лечения больных с СДС и КИНК



\* 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Манченко О.В., Ситкин И.И. «Влияние хронической почечной недостаточности на отдаленные результаты чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей», Москва, Первая Всероссийская научная конференция молодых ученых–медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» 6-7 декабря 2012 г, сборник тезисов, стр. 16
2. Ayubova N., Bondarenko O., Galstyan G., Manchenko O., Sitkin I., The tibial arterial calcification as a predictor of amputations and outcomes of endovascular procedure in diabetic patients with critical limb ischemia, Abstractbook of X. meeting of the Diabetic Foot Study Group of the EASD 28.-30. September 2012, Berlin-Potsdam, p.27
3. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Г.Р., Ситкин И.И. «Роль ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом», устный доклад, VI Всероссийский конгресс эндокринологов, Москва, 27-31 мая 2012 г., сборник тезисов, стр. 76
4. Bondarenko O., Ayubova N., Galstyan G., Manchenko O., Sitkin I. постерный доклад, Limitations of transcutaneous oximetry in the evaluation of vascular status in diabetic patients with critical limb ischemia before and after endovascular treatment, Abstractbook of X meeting of the Diabetic Foot Study Group of the EASD 28.-30. September 2012, Berlin-Potsdam, p.133
5. Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Ситкин И.И. «Значение транскутанной оксиметрии в динамическом наблюдении пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей», VI Всероссийский конгресс эндокринологов, Москва, 27-31 мая 2012 г., сборник тезисов, стр. 63
6. 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):стр.33-42
7. 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):52-61
8. 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) ,стр. - 85-94
9. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. «Роль ультразвукового дуплексного сканирования в оценке исходов эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей в ранние сроки наблюдения//Диагностическая и интервенционная радиология.-2014-том8-N3-стр.15-28
10. Ayubova N., Bondarenko O., Galstyan G., Sitkin I. Outcomes after pta of lower limb arteries in diabetic patients with critical limb ischemia Сборник тезисов XI. Meeting of the Diabetic foot Study Group of the EASD, Sitges, Spain, 20-22 сентября 2013, с.1233
11. G. Galstyan., O.Bondarenko, N. Aiubova, I. Sitkin. The long-term outcomes of endovascular procedure in diabetic patients with critical limb ischemia according to chronic kidney disease classes Сборник тезисов The European Association for the Study of Diabetes (EASD), Abstract Volume 49 Annual Meeting, Barcelona, Spain, 23-27 September 2013, с.32
12. Abdulvapova Z., Bondarenko O., Galstyan G., Ayubova N., Sitkin I., Dedov I. The meaning of reocclusions in diabetic patients with critical limb ischemia after percutaneous transluminal angioplasty. Сборник тезисов XII Annual meeting DFSG 2014 , The 12th meeting of the DFSG was held 12-14 September 2014, Bratislava, Slovakia, P. 29
13. Bondarenko O., Galstyan G., Ayubova N., Sitkin I., Dedov I. Clinical and ultrasonographic results of endovascular therapy in diabetic patients with critical limb ischaemia. Сборник тезисов The European Association for the Study of Diabetes (EASD), Abstract Volume 50 Annual Meeting, Vienna, Austria, 2014

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

ДПН – диабетическая полинейропатия

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

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

СДС-синдром диабетической стопы

СД – сахарный диабет

$t_{sp}O_2$  - 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