ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЖЕМИЛОВА ЗЕРА НУСРЕДОВНА

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Галстян Г.Р.

Москва – 2022 г.

Оглавление……... 1

Введение……. 4

Глава 1. Обзор литературы: клинические особенности, методы обследования и результаты лечения пациентов с СД и ХИУПК

1.1. Эпидемиология ЗАНК и ХИУПК…… 14

1.2. Профилактика развития и клинические признаки ЗАНК и ХИУПК у пациентов с СД……. 15

1.3. Проблема диагностики ХИУПК и оценки прогноза заживления ран у пациентов с СД…….....…….. 16

1.4. Стандартные неинвазивные методы оценки ишемии нижних конечностей у пациентов с СД……..... 21

1.5. Исследуемые методы диагностики ХИУПК у пациентов с СД…… 30

1.5.1. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым: принципы действия, применение в медицинской практике, оценка микроциркуляции мягких тканей нижних конечностей…….. 31

1.5.2. Лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока: принцип действия, результаты применения в медицинской практике у пациентов с ХИУПК……..……. 42

1.6. Особенности коморбидной патологии и исходы лечения пациентов с СД и ХИУПК……... 44

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы исследования……..... 52

2.2. Методы исследования …….. 56

2.3. Статистический анализ данных……..... 76

Глава 3. Результаты исследования

3.1.1 I часть исследования: клиническая характеристика пациентов с СД и ХИУПК, n=91……... 77

3.1.2 Прогнозируемая 10-летняя выживаемость пациентов с СД и ХИУПК согласно индексу Charlson…… 79

3.2.1. II часть исследования: клиническая характеристика, коморбидная патология и проводимое лечение у пациентов с СД и ХИУПК, n=47… 79
3.3. Результаты инструментальных методов оценки тяжести ишемии нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК до реваскуляризации 87
3.3.1. Результаты оценки лодыжечно-плечевого индекса…… 87
3.3.2. Результаты оценки транскутанной оксиметрии ……. 89
3.3.3. Лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока: результаты исследования, оценка чувствительности метода для подтверждения ХИУПК 91
3.3.4. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым: результаты исследования, оценка чувствительности метода для подтверждения ХИУПК ……. 92
3.4. Тяжесть артериального поражения нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК по данным субтракционной ангиографии…….. 96
3.5. Результаты лечения ХИУПК у пациентов с СД …… 98
3.6. Результаты инструментальных методов оценки тяжести ишемии нижних конечностей у пациентов с СД после эндоваскулярного лечения артерий нижних конечностей …….. 102
3.6.1. Результаты лодыжечно-плечевого индекса после реваскуляризации нижней конечности у пациентов с СД……... 102
3.6.2. Результаты транскутанной оксиметрии и динамика показателей до и после реваскуляризации …..……. 104
3.6.3 Динамика показателей ЛПССК и чувствительность метода в отношении разрешения ХИУПК у пациентов с СД…….. 106
3.6.4 Динамика показателей и чувствительность метода ФАГ с индоцианином зеленым в отношении заживления ран у пациентов с СД……. 106

3.7 Алгоритм диагностики пациентов с СД и ХИУПК ……... 108

Глава 4. Обсуждение полученных результатов……. 109

Выводы ……. 122

Практические рекомендации…… 124

Приложения…….. 126

Сокращения…….. 128

Список литературы……. 129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научной проблемы

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, связанное с нарушением углеводного обмена, ассоциированное с высоким риском развития диабетических осложнений, инвалидизацией и ранней смертностью. Распространенность СД по данным Государственного регистра больных СД к концу 2017г. составила 4,498 млн человек [1] (3% населения РФ) [2], среди которых 92,1 % пациентов с СД 2 типа. Нарастает и темп заболеваемости СД [3], который составляет 6,15/100 тыс. и 154,9/100 тыс. населения среди лиц с СД 1 и СД 2 типа, соответственно [4].

СД является фактором риска развития заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) [5–11] и повышает риск его развития с коэффициентом вероятности 1,68 (95% ДИ 1,53–1,84; p <0,0001) [6]. Распространенность ЗАНК у пациентов с СД старше 60 лет составляет около 25% [12]. По данным проведенного мета-анализа в 2017 г, частота раневых дефектов у пациентов с СД составляет 3 % [13], где ЗАНК как компонент синдрома диабетической стопы является ведущим патогенетическим фактором развития трофических нарушений и диагностируется до 50 % пациентов с СД и наличием язвенных дефектов [14,15]. Частота новых случаев синдрома диабетической стопы остается неизменной на уровне 2,2–5,9% ежегодно [16], а его распространенность нарастает с увеличением возраста и составляет от 5 до 10% у пациентов старше 50 лет [17].

Тяжелые ишемические поражения нижних конечностей с развитием критической ишемии встречаются в 500-1000 случаев на 1 млн. населения в год [7]. По данным когортных исследований в Германии совершаются около 15900 высоких ампутаций в год, 70 % из которых приходится на пациентов с СД [18].

Морфологическое поражение артерий нижних конечностей у пациентов с СД в большинстве случаев характеризуется развитием атеросклероза. Течение атеросклероза у лиц с нарушением углеводного обмена, особенно у пациентов

с длительным течением хронической артериальной недостаточности (ХАН), имеет свои особенности: превалирование дистального (артерии голени и стопы) [19], мультисегментарного и билатерального поражения, преобладание окклюзий над стенотическими поражениями [20–24]. В сочетании с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки у пациентов с СД выявляется медиакальциноз (поражение средней оболочки, склероз Менкеберга) артерий дистального русла [20,25]. Склероз Менкеберга не способствует развитию ишемии, однако, вследствие кальциноза гладкомышечных клеток сосудистой стенки формируется ригидность и несжимаемость артерий [26]. Следует еще раз подчеркнуть, что данная патоморфологическая картина поражения артерий нижних конечностей развивается длительно, а клинические проявления тяжелого ишемического поражения артерий нижних конечностей могут маскироваться вследствие развития дистальной диабетической полинейропатии [24].

Спектр клинических проявлений ЗАНК варьирует от бессимптомного течения до стадии выраженных ишемических поражений нижних конечностей с риском угрозы потери конечности [27].

Точная и своевременная диагностика ЗАНК с верификацией терминальной стадии ХАН, а именно ишемии угрожающей потерей конечности (ИУПК) определяет тактику лечения пациента, прогноз жизни и сохранения конечности, что, в первую очередь, диктует необходимость проведения реваскуляризации нижней конечности и соблюдения стандарта местного лечения ран [28, 167].

Специфика морфологического поражения артерий у пациентов с СД создает сложности для инструментальной верификации тяжести ХАН стандартными методами диагностики. [29–33]. Наличие тяжелой дистальной диабетической полинейропатии, медиакальциноз артерий дистального русла, трофические язвы, а также отек и инфекционное воспаление мягких тканей, могут существенно осложнять проведение и интерпретацию диагностических тестов [26,30,31,33,34].

Продолжается поиск и попытки внедрения новых методов диагностики ЗАНК, особенно на стадии КИНК, которые в совокупности с рутинными методами, а, возможно, и самостоятельно помогут выбрать наилучшую стратегию сохранения нижней конечности.

Лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока (ЛПССК) рассматривается как один из возможных методов диагностики ЗАНК и верификации КИНК. Основные задачи, решение которых требуется от метода оценки ЛПССК – определение тяжести ХИНК и прогноза заживления раневых дефектов у пациентов с СД и ЗАНК, верификация КИНК и определение показаний к ревакуляризации артерий нижних конечностей [35,36].

Перспективным направлением в решении проблем диагностики ХИНК можно также считать метод флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне (ФАГ в БИД) с использованием флуорофора индоцианина зеленого (ИЦЗ) [37,38]. Открытым остается вопрос методологии проведения исследования, референсных значений параметров ФАГ в БИД в диагностике КИНК и прогнозе заживления раневых дефектов у российской популяции пациентов с СД, а также место данного метода в алгоритмах диагностики ХИНК.

Помимо трудностей в диагностике ХИУПК, а также необходимости комплексного лечения последствий ХИУПК, тяжесть ведения пациентов с СД на данной стадии обусловлена наличием поздних осложнений СД, тяжелой сопутствующей патологией, которые влияют на тактику лечения пациента с КИНК и требуют своевременной коррекции для оптимизации исходов лечения, сохранения качества жизни пациента, снижение риска ампутации и смертности.

Таким образом, учитывая сложности диагностики ХИУПК у пациентов с СД, необходимости поиска и внедрения новых методов верификации тяжести ХАН, а также отсутствия достаточной информации о наличии всего спектра осложнений СД и сопутствующей патологии, особенностях сложной многокомпонентной терапии, а также результатах лечения данной группы пациентов, представляется интерес в изучении данных вопросов.

Цель исследования - сравнительный анализ методов оценки состояния кровообращения и оценка исходов лечения у пациентов с СД и ХИУПК до и после реваскуляризации.

Задачи:

1. Оценить частоту и тяжесть хронических осложнений СД, включая сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с ХИУПК, а также проводимую в связи с этим лекарственную терапию.
2. Оценить тяжесть клинической картины поражения нижних конечностей по классификации WIfI и тяжесть артериального поражения по классификации GLASS у пациентов с СД и ХИУПК.
3. Провести сравнительный анализ результатов ЛПИ и транскутанной оксиметрии у пациентов с СД и ХИУПК в динамике – до и после эндоваскулярного лечения нижней конечности.
4. Оценить чувствительность метода ЛПССК в диагностике ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации нижней конечности, чувствительность метода ЛПССК в диагностике разрешения ХИУПК, а также динамику показателей ЛПССК в периоперационном периоде.
5. Оценить чувствительность метода ФАГ с индоцианином зеленым в диагностике ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации нижней конечности, чувствительность метода ФАГ с индоцианином зеленым в диагностике разрешения ХИУПК, а также динамику показателей в периоперационном периоде
6. Предложить алгоритм диагностики ХИУПК у пациентов с СД с учетом особенностей течения заболевания артерий нижних конечностей.
7. Оценить краткосрочные результаты лечения пациентов с СД и ХИУПК.

Научная новизна

- Оценена частота поздних осложнений СД и коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД и ХИУПК, их влияние на диагностику и лечение ХИУПК.
- У пациентов с СД впервые оценена чувствительность метода ЛПССК с целью диагностики ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации пораженной нижней конечности, а также чувствительность ЛПССК с целью определения оптимального уровня кровотока для заживления раневых дефектов после проведения реваскуляризации пораженной нижней конечности.
- Впервые в России на базе отделения «Диабетическая стопа» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением, д.м.н. Галстян Г.Р.) совместно с институтом общей физики им А.М. Прохорова, лабораторией лазерной биоспектрометрии (Зав. лабораторией, д.ф.- м.н., Лощенов В.Б.) применен метод флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазон с целью оценки микроциркуляции мягких тканей нижних конечностей у пациентов с СД.
- В ходе работы написан протокол проведения ФАГ с индоцианином зеленым у пациентов с СД и ЗАНК; определена чувствительность ФАГ с целью диагностики ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации пораженной нижней конечности, а также чувствительность ФАГ с целью определения оптимального уровня кровотока для заживления раневых дефектов после проведения реваскуляризации пораженной нижней конечности. Полученные данные введены в алгоритмы диагностики данной категории пациентов в отделении «Диабетическая стопа» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Степень достоверности

Достоверность изложенных в настоящем исследовании положений, выводов и рекомендаций подтверждаются тщательным анализом научно-исследовательских работ по диагностике ишемии нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК; согласованностью полученных результатов с известными данными; применением методов исследования с доказанной эффективностью; применением статистического анализа для обработки полученных данных.

Апробация результатов

Работа выполнена на базе отделения «Диабетическая стопа» (зав. отделением, д.м.н. Галстян Г.Р.) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (директор – академик РАН Мокрышева Н.Г.).

Официальная апробация диссертационной работы состоялась на расширенном межинститутском заседании ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России 24 мая 2021г.

Основные положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конференциях и конгрессах:

1. Near-infrared angiography in diabetic patients with critical limb ischemia: a pilot study// Cardiovascular and Interventional Radiogical Society of Europe, 22-25 сентября, 2019, Лиссабон, Португалия;
2. Оценка перфузии стопы методом флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // VIII Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет - пандемия XXI века» 28 февраля – 3 марта 2018 г.;
3. Метод флуоресцентной ангиографии для оценки тяжести ишемии у пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями артерий нижних конечностей// V Юбилейная научно-практическая конференция

«Спасение конечностей - мультидисциплинарный подход» (LISMA 2019), Санкт-Петербург, Россия, 4-5 апреля 2019 г.

4. Non-invasive measurements of tissue perfusion in diabetic patients with critical limb ischemia// The International Working Group on the Diabetic Foot, The Hauge, the Netherlands, 22-25 may, 2019

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования результатов диссертационной работы:

1. Абдульвапова З.Н., Грачев П.В., Артемова Е.В., Галстян Г.Р., Бондаренко О.Н., Горбачева А.М., Линьков К.Г., Лощенов В.Б. Оценка состояния кровотока нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом методом флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне// Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 4-11.
2. Джемилова З.Н., Ситкин И.И., Сергеева С.В., Грачев П.В., Линьков К.Г., Лощенов В.Б., Галстян Г.Р. Применение метода флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне у пациента с сахарным диабетом и критической ишемией нижней конечности // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 319-324. doi: 10.14341/DM9764
3. Джемилова З. Н., Бондаренко О. Н., Галстян Г. Р. Диагностическое значение лодыжечной пиковой систолической скорости кровотока у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей //Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №. 2. doi: 10.14341/DM9776

Диссертант является соавтором патента «Способ диагностики степени кровенаполненности биологических тканей и оценки параметров кровотока и лимфотока» RU 2 734 275 C1 , дата публикации 2020.10.14

Внедрение результатов исследования в практику

На основании полученных данных предложены практические рекомендации, которые внедрены в отделение Диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель и задачи и дизайн диссертационной работы.

Автор принимал непосредственное участие в сборе клинико-анамнестических данных, лично систематизировал данные историй болезни, подготовил базу данных пациентов, провел статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов, оформление их в виде публикаций и научных докладов. Автор участвовал в разработке методологии и проведении (флуоресцентная ангиография) изучаемых методов исследования.

Литературный и клинический опыт сформулированы автором в практические рекомендации и алгоритм обследования пациентов с СД и ХИУПК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 189 источников литературы (из них 19 отечественные и 170 зарубежные). Работа иллюстрирована 29 таблицами и 27 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ЗАНК и ХИУПК у пациентов с СД.

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, связанное с нарушением углеводного обмена, ассоциированное с высоким риском развития диабетических осложнений, сопутствующей патологией [39], инвалидизацией и ранней смертностью.

СД является фактором риска развития ЗАНК [5–11]. Однако, поражение периферических артерий у большинства пациентов с СД может протекать без симптомов ЗАНК, и только в ряде случаев с клинической картиной хронической артериальной недостаточности в виде снижения дистанции безболевой ходьбы или терминальной стадии ЗАНК, характеризующейся болью покоя и /или развитием трофического поражения [40,41] с развитием угрозы потери нижней конечности. ЗАНК как компонент синдрома диабетической стопы является ведущим патогенетическим фактором развития трофических нарушений и диагностируется у 47,5% пациентов с СД и наличием язвенных дефектов [14,15]. Частота новых случаев синдрома диабетической стопы остается неизменной на уровне 2,2–5,9% ежегодно [42], а его распространенность нарастает с увеличением возраста и составляет от 5 до 10% у пациентов старше 50 лет [18].

Терминальная стадия ЗАНК в литературе обозначается как критическая ишемия нижней конечности (КИНК) и согласно TASC-II [7] определяется как постоянная боль в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более и/или наличием трофической язвой или гангреной пальцев или стопы, возникшей на фоне ХАН. Однако, ряд источников считают термин КИНК устаревшим ввиду того, что он не описывает весь спектр случаев хронической ишемии и предлагают иную формулировку а именно хроническая ишемия, угрожающая потерей нижней конечности (ХИУПК) [33]. В последнее время данная формулировка все больше утверждается в сосудистых и хирургических сообществах, т.к. предлагает систему стратификации риска потери конечности, в зависимости от степени язвенного поражения, тяжести

ишемии и инфекционного поражения нижних конечностей, - что является тактическим преимуществом перед иными классификациями, так или иначе характеризующими тяжесть атеросклеротического поражения нижних конечностей [33].

Тяжелые ишемические поражения нижних конечностей с развитием критической ишемии встречаются в 500-1000 случаев на 1 млн. населения в год [7]. По данным когортных исследований в Германии совершаются око ло 15900 высоких ампутаций в год, 70 % из которых приходится на пациентов с СД [18]. В свою ЗАНК ассоциировано с плохими клиническими исходами [43], повышенным риском ампутаций [44,45]. СД является независимым фактором риска высокой ампутации у пациентов с КИНК после реваскуляризации артерий нижних конечностей [9,44,46–48], а также фактором, увеличивающим уровень ампутации по сравнению с пациентами без СД [44], по некоторым данным на 50% [49,50].

ЗАНК у пациентов с СД связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [51–53], по некоторым данным в 3-6 раз [45]. Более того, пациенты с ЗАНК и ИБС имеют более высокий уровень смертности, чем пациенты с одним только заболеванием коронарных артерий [54].

1.2 Профилактика развития и клинические признаки ЗАНК и ХИУПК у пациентов с СД.

Профилактикой развития и прогрессирования ЗАНК является комплекс мероприятий, направленный на устранение факторов риска прогрессирования ЗАНК и иных осложнений СД, регулярный скрининг [41,55].

Программа скрининга включает клиническое и инструментальное обследование. На первом этапе проводится активный опрос с целью выявления клинических проявлений ЗАНК, уточнение данных анамнеза, осмотр стоп, пальпация артерий стопы [41,55,56]. Пациент может указать на наличие жалоб ишемического генеза со стороны нижних конечностей, к которым относятся: симптомы перемежающейся хромоты (слабость, боль, онемение в области

мышц нижних конечностей при ходьбе); изменения со стороны мышечной мускулатуры нижних конечностей (гипо-, атрофии); наличия боли или дискомфорт в нижних конечностях в покое, связанных с положением тела (стоя, лежа); наличие длительно-незаживающих раневых дефектов нижних конечностей [41,55]. Данный характер жалоб свойственен для пациентов группы симптомного течения ЗАНК и более продвинутой клинической стадии - критической ишемии или ХИУПК. Подобная клиническая симптоматика развивается на фоне гемодинамически-значимых стенозов и окклюзий артерий нижних конечностей [55]. Стоит отметить, возможность отсутствия жалоб ишемического характера у пациентов с наличием облитерирующего атеросклероза ввиду наличия часто сопутствующей диабетической нейропатии и/или наличия развитого коллатерального кровотока в мышцах нижних конечностей [33].

Опрос данной группы пациентов должен также включать и активное выявление симптомов поражения иных артериальных бассейнов: наличие болей в животе, связанных с приемом пищи, а также возможное снижение массы тела; наличие отягощенного анамнеза в виде аневризмы брюшной аорты у близких родственников; наличие АД с высокими цифрами диастолического давления; наличие преходящих или постоянных неврологических нарушений, нарушения зрения и ишемический инсульт в анамнезе [41,55].

Анамнез пациентов с СД требует уточнения ряда ключевых позиций, позволяющих оценить риск развития ЗАНК, раневых дефектов и риск потери конечности, а также позволяющих спланировать объем обследования и лечения данной группы пациентов [30,167]. Активный опрос включает оценку основных и дополнительных факторов риска развития атеросклероза; уточнения состояния поздних осложнений СД, сопутствующих заболеваний (нарушение ритма сердца, анемии и т.д.), наличие раневых дефектов и травм нижних конечностей в анамнезе или текущий момент, данные о ранее проводимом хирургическом лечении и ампутациях конечности, реваскуляризаций артерий нижних конечностей. В отсутствии раневых дефектов и травм нижних

конечностей, стоит провести оценку риска развития синдрома диабетической стопы. К спектру задаваемых вопросов относятся также ранняя обученность пациента правилам ухода за стопами, выполняемость назначенных ранее рекомендаций, ношение обуви дома и вне дома (тип обуви), наличие качественной медицинской помощи по месту жительства [41,55].

Важным этапом диагностики ЗАНК является проведение осмотра нижних конечностей. Настороженность в отношении ЗАНК вызывают такие симптомы как выпадение волос на нижних конечностях, мышечная гипо- атрофия, бледность кожных покровов, наличие петехиальных элементов, экхимоз, рубеоз. Стоит отметить, что цвет и температура кожи менее специфичны и зависят от наличия инфекционного воспаления, сопутствующей автономной нейропатии. Грозными в отношении риска потери конечности, являются такие данные осмотра как язвенные дефекты, акральные некрозы, гангрена пальцев и стопы [41].

С целью верификации ЗАНК, оценки тяжести ишемии нижних конечностей, а также определения тактики лечения у пациентов с СД в рутинной практике применяются неинвазивные гемодинамические функциональные исследования. Своевременный скрининг и идентификация пациентов высокого риска развития синдрома диабетической стопы позволят начать лечение таких пациентов на ранней стадии и предотвратить грозные осложнения СД [18,41].

К сожалению, терапевтическая инертность, отсутствие своевременного скрининга поздних осложнений СД, в том числе на предмет риска развития СДС, а также низкая приверженность к лечению могут привести к развитию терминальных осложнений СД [57,58].

1.3 Проблема диагностики ХИУПК и оценки прогноза заживления ран у пациентов с СД.

Стоит отметить, что споры на предмет постановки диагноза КИНК или ХИУПК, требующего проведения реваскуляризации с целью спасения нижней

конечности у пациентов с СД ведутся давно. При определении формулировки КИНК в 1982 г. Рабочая группа сосудистых хирургов намеренно исключила пациентов с СД, из-за сложности в интерпретации результатов клинического и инструментального обследования данной категории пациентов [33].

Такие клинические признаки критической ишемии нижних конечностей как постоянные боли покоя, требующие регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более и/или наличие трофической язвы или гангрены пальцев или стопы, возникшей на фоне ХАН [7] практически не ставят под сомнение диагноз КИНК. Однако, всегда ли клиническая картина «кричит» о тяжести декомпенсации артериального кровотока? (Рис. 1.).

А. Б. В. Г.

Рис. 1. Клинические проявления ХИУПК: А. – Послеоперационный раневой дефект с признаками вторичного некроза у пациента с СД и КИНК, Б. – Синюшность стопы у пациента с СД и ХИУПК, В. – Послеоперационный раневой дефект у пациента с СД без очевидных клинических признаков ХИУПК, Г. – Послеоперационный шов у пациентов с СД: имеются ли признаки локальной ишемии?

С клинической точки зрения «ослепляет» симптомы ЗАНК наличие иного диабетического осложнения, такого как дистальная диабетическая полинейропатия (ДПН) [33,55]. У пациентов с ДПН редко наблюдаются такие классические симптомы ХАН, как перемежающаяся хромота или боли покоя даже при тяжелом ишемическом поражении, а первичная диагностика ЗАНК

может быть впервые проведена лишь при появлении трофических поражений нижних конечностей у пациентов с СД [59]. Еще раз стоит подчеркнуть, что своевременный скрининг ЗАНК и соблюдение индивидуальной программы профилактики могут предотвратить развитие тяжелых стадий ЗАНК. К стандартным методам диагностики ЗАНК относятся оценка систолического лодыжечного и пальцевого давления, ЛПИ, ППИ являются методами скрининга ЗАНК [33,55].

Какие вопросы должны решить стандартные методы диагностики ЗАНК при подозрении на КИНК?

Идеальный метод оценки тканевой перфузии при подозрении на КИНК должен ответить на вопрос: обеспечивается ли конечность достаточным кровоснабжением для своевременного заживления ран и уменьшения больших и малых ампутаций? [60]. Точная неинвазивная оценка перфузии конечностей, наиболее вероятно позволит своевременно поставить диагноз, сократит количество ненужных инвазивных процедур у пациентов с адекватным кровотоком, а также у пациентов с иным генезом ран [41,54].

Есть ли препятствия для проведения и интерпретации результатов стандартных методов верификации ЗАНК при подозрении на ХИУПК?

Интерпретация результатов скрининговых методов диагностики ЗАНК в ряде случаев ограничена специфическим поражением артерий нижних конечностей у лиц с СД и ХИУПК (рис. 2). [55].

Во-первых, для пациентов с СД характерно поражение диффузного характера дистального артериального русла нижних конечностей [29], что может влиять на интерпретацию стандартных методов диагностики ЗАНК. Было показано, что у 80 % пациентов с КИНК было поражение класса C / D согласно классификации TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) [61], по сравнению с общей популяцией пациентов с КИНК, для которой характерно поражение артерий ниже колена лишь в 40 % случаев [40]. ЗАНК у лиц с СД развивается в более молодом возрасте, по сравнению с пациентами без СД,

отличается более агрессивным течением и мультисегментарным характером поражения артерий нижних конечностей [62].

Во-вторых, при СД может развиваться медиакальциноз (Менкеберга), который характеризуется неатеросклеротическим поражением средних и крупных артерий [25,43,63,64] преимущественно голени и стопы артерий [25,43,63]. Морфологическая картина склероза Менкеберга представляет собой кальциноз средней оболочки (медии) артерий в сочетании с ее утолщением и склерозом [25,43,63,64]. Было установлено, что у 30-40% пациентов с СД имеется поражение артерий с значимым развитием медиасклероза [45,65], а наиболее часто развитие тяжелого кальциноза наблюдается у лиц с СД и ХБП, особенно на терминальной стадии на терапии программным гемодиализом [66–68].

Забегая вперед, стоит отметить, что кальцинированные артерии голени создают большие технические трудности в проведении любого типа реваскуляризации артерий нижних конечностей, снижают сроки артериальной проходимости, увеличивают риск неблагоприятного клинического исхода лечения [6,48,69,70].

В-третьих, на проведение и интерпретацию результатов скрининговых методов обследования влияют также такие клинические факторы, как отек и тяжелая инфекция стопы, наличие трофических изменений кожи голени и стопы, отсутствие пальцев [26].

Рис 2. Недостатки ЛПИ, ППИ и ТсрО2 в оценке тяжести ишемии нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК. В случае кальциноза артерий результат ЛПИ будет

ложнозавышен, отек и наличие трофических изменений голени являются препятствием для проведения ЛПИ. Гангрена, раневые дефекты пальцев или отсутствие пальцев являются препятствием для проведения ППИ. Отек или инфекция стопы будут влиять на результат $TcPO_2$.

Примечания: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ППИ – пальце-плечевой индекс, $TcPO_2$ – транскутанное напряжение кислорода.

1.4 Стандартные неинвазивные методы оценки ишемии нижних конечностей у пациентов с СД.

Ультразвуковая допплерография является одним из самых важных методов неинвазивной оценки состояния кровотока в артериях нижних конечностей, позволяющих оценивать его количественные и качественные характеристики (с измерением ЛПИ, ППИ; формы допплеровских волн и т.д.) [41,71].

Лодыжечное систолическое давление

В 1733 г. в работе английского священника Stephen Hales «Гемостатика» были первые упоминания об измерении кровяного давления. Столетие спустя немецкий ученый Karl Von Vierodt (1854 г.) и итальянский ученый Scipione Riva-Rocci (1956 г.) доработали методику неинвазивного измерения системного артериального давления. Измерение лодыжечного давления является неинвазивным гемодинамическим методом первой линии в скрининге ЗАНК и верификации тяжести ХИУПК [33].

Снижение систолического давления в тибиальных артериях на уровне лодыжки свидетельствует о наличии стеноза в артерии от уровня аорты до уровня лодыжки и таким образом подтверждает наличие ЗАНК [72].

В систематическом обзоре Forsythe R. O. [29] показано: при значении систолического давления на тибиальных артериях ≥ 50 мм рт.ст. отношение правдоподобия положительного результата исследования для заживления ран составило 1,08-1,46, а значит практически отсутствует вероятность заживления раны. При значении систолического давления ≥ 70 ≤ 80 мм рт.ст. отношение

правдоподобия положительного результата возрастает до 2,52-3,24 и вероятность заживления раны незначительно возрастает.

Ограничением в использовании данного метода является наличие трофических изменений кожи голени, полная окклюзия или кальциноз тибиальных артерий [73]. Стоит еще раз сделать акцент на возможной ригидности артериальной стенки вследствие кальциноза, что формирует ложно-завышенные значения лодыжечного артериального давления. Имеются данные, что ложно-нормальные значения ЛД являются независимым предиктором высокой ампутации [74].

Лодыжечно-плечевой индекс

В 1956 г. группа ученых из госпиталя Святой Марии, Лондон, опубликовали работу, посвященную взаимосвязи поражений артерий нижних конечностей и отношения лодыжечного и плечевого давления, назвав его лодыжечно-плечевой индекс. Впоследствии Общество сосудистых технологий Великобритании и Ирландии [75], Американская кардиологическая ассоциация [73] и другие [76] работали над стандартизацией методологии проведения ЛПИ.

В настоящее время, согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, ЛПИ является методом первой линии инструментальной диагностики ЗАНК, наряду с лодыжечным давлением (ЛД) [8,33,41,71,74]. Помимо скрининга, ЛПИ позволяет оценить тяжесть ишемии нижних конечностей [8,33,72,77–79], определить тактику и эффективность лечения ЗАНК [8,33,72,77–79]. К преимуществам метода относятся быстрота выполнения исследования, экономичность.

Наличие таких клинико-инструментальных данных как перемежающаяся хромота, отсутствие пульса и низкое значение ЛПИ являются прогностическими факторами будущего образования раневых дефектов [80]. Чем ниже значение ЛПИ, тем выше сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у пациентов с СД [72,81–84].

Результаты ЛПИ интерпретируются следующим образом: ЛПИ ≥ 1,3 является неинформативным в качестве оценки тяжести ишемии ввиду наличия

некомпрессируемых артерий, однако не исключает наличие ЗАНК [15,72]; ЛПИ 1.0-1.29 соответствует нормальному состоянию кровотока в АНК, ЛПИ 0,91 – 0,99 соответствует пограничным значениям. При наличии клинических симптомов поражения нижних конечностей необходимо понять, связаны ли данные симптомы с ЗАНК или имеет место иной генез поражения нижних конечностей. В данном случае, было бы полезным провести ЛПИ после нагрузки [72,78]. ЛПИ 0,41-0,9 соответствует поражению артерий средней степени тяжести, ЛПИ ≤ 0,4 соответствует тяжелому поражению АНК [15,41,72,78]. Снижение ЛПИ < 0,5 у пациентов увеличивает риск незаживающих ран и высокой ампутации, и диктует необходимость проведения реваскуляризации нижней конечности [85].

Alnaeb с соавт. показали, что ЛПИ < 0.9 в сравнении с УЗДС у пациентов с СД дает 100 % чувствительность и 88 % специфичность в диагностике ЗАНК [86]. С другой стороны, Williams с соавт. показали, что при наличии ДПН снижается чувствительность до 53% при специфичности 95% в верификации ЗАНК [87]. По данным систематического обзора Forsythe R. O. с соавт. [29], который оценивает различные методы диагностики в отношении заживления ран было показано, что ЛПИ (при нормальном уровне ≥ 0,8, ≥ 0,9 или 0.9-1,3) дает вариабильные результаты [24-27]. ЛПИ не оказался сильным предиктором заживления раны, (PLR 1.0 -3.09; NLR 0,29-1,0), а в двух исследованиях [88,89], а также в систематическом обзоре [90] не смог подтвердить или исключить интересуемые результаты исследования, что отражается в низкой величине PLR и NLR (PLR 1,0-3,09; NLR 0,29-1,0). Однако, в исследовании Rajagopalan с соавт. [91] был показан высокий прогноз заживления ран у пациентов с СД, наличием трофических поражений Wagner II, III и уровне ЛПИ>0,9 (PLR 13,83) при обследовании 564 пациентов с СД, но при плохом уровне отрицательного отношения правдоподобия результата (NLR 0,6), т. е. ЛПИ точно предсказал, кто не заживет. А в исследовании Bishara R. A. с соавт. было показано, что ЛПИ у пациентов с длительным течением СД имеет низкую чувствительность и специфичность в оценке тяжести ишемии, особенно на стадии КИНК [35].

В чем недостатки ЛПИ?

Williams с соавт. показали, что при наличии ДПН снижается чувствительность до 53% при специфичности 95% в верификации ЗАНК [87]. Наличие трофических изменений кожи в области наложения манжеты ограничивают применение ЛПИ [92]. Методология проведения ЛПИ подразумевает получение данных о состоянии кровотока на уровне голеностопного сустава и не дает представление состояния кровотока на стопе в различных ангиосомах, что является критически-важным для оценки прогноза заживления раны [54]. Предполагается, что снижение чувствительности ЛПИ может быть обусловлено повышенной жесткостью артериальной стенки из-за увеличения кальциноза по мере прогрессирования заболевания [72]. Так, ЛПИ ≥ 1,3 свидетельствует не о высоком систолическом артериальном давлении в артериях голени, а лишь является проявлением ригидности артериальной стенки в ответ на сжимание манжеты при нагнетании давления, что является следствием кальциноза артерий голени [72,78,91,93,94]. Развитие кальциноза наиболее характерно для пациентов с наличием ХПН, т.о. применение ЛПИ у пациентов с СД и ХБП ограничено [54]. ЛПИ ≥ 1,3 является неинформативным для постановки диагноза ЗАНК, не исключая его наличие [72,91,93,94]. Ложно-нормальное значение ЛПИ является независимым предиктором высокой ампутации [74], увеличивает риск смертности [84,91,93,94]. Также, ограничением ЛПИ является наличие полной окклюзии исследуемой артерии [92]. В исследовании Randhawa с соавт. показано, что более 70% большеберцовых сосудов, которые считались несжимаемыми, на самом деле были большей частью окклюзированы или имели гемодинамически-значимые стенозы по данным ангиографии [95].

Т.о. методологические факторы, особенности клинического и морфологического течения ХИУПК у пациентов с СД являются ограничением в проведении и интерпретации результатов исследования, не отвечая на главный вопрос, предъявляемый к методу: обеспечивается ли конечность

достаточным кровоснабжением для своевременного заживления ран и уменьшения больших и малых ампутаций [60].

Чему стоит уделить внимание при проведении ЛПИ?

При проведении ЛПИ используется наибольшее из лодыжечных давлений при расчете ЛПИ. Однако, если отмечена большая разница в систолическом давлении, измеренном на одной из двух артерий одной и той же нижней конечности, то наиболее вероятно наличие поражения тибиальных артерий [72]. Логичным представляется использовать ангиосомальную концепцию, согласно которой определенные области голени и стопы кровоснабжаются определенными тибиальными артериями [72,96] (Рис 3.) и при наличии раневого дефекта ЛПИ должен рассчитываться на основании отношения систолического давления, измеренного в артерии, кровоснабжающей область язвенного дефекта, к наибольшему систолическому давлению в одной из плечевых артерий.

Ангиосома ПББА Ангиосома ЗББА Ангиосома МБА

Рис. 3. Ангиосомальная концепция – области кровоснабжения голени и стопы передней большеберцовой артерией (ПББА), задней большеберцовой артерией (ЗББА) и малоберцовой артерией (МБА). Адаптировано Iida с соавт. [97]

Важно соблюдать правильную методику проведения ЛПИ. Так, отсутствие 10 – минутного отдыха перед проведением исследования приводит к ложно-заниженному результату, что наблюдается вследствие локального сосудорасширяющего эффекта в ответ на физическую активность. А невозможность положить пациента в горизонтальное положение усиливает гидростатическое давление, что приводит к ложнозавышенному ЛПИ [72].

Важным аспектом в проведении ЛПИ является подбор соответствующего оборудования. В первую очередь, лодыжечная манжета должна быть соответствующего размера. Так слишком маленькая манжета может привести к ложнозавышенному уровню ЛПИ, а слишком маленькая - к ложно-низкому заниженному. Важно размещать манжету в правильном месте: измеряемое систолическое давление является давлением в области наложения манжеты, а не установки датчика. Авторы отмечают, что распространенной ошибкой является расположение манжеты на проксимальные участки голени во избежание развития язв, при расположении более дистально. Таким образом мы получаем систолическое давление на более проксимальном участке нижней конечности, а не более приближенное к месту расположения трофических изменений кожи. Важно использовать ручной тонометр, т.к. автоматические тонометры имеют низкую корреляцию с реальным кровотоком [72].

Методологической ошибкой является измерение систолического артериального давления только на одной из плечевых артерий, - следует брать наибольшее систолическое давление, т.к. именно оно отражает центральное систолическое давление.

Fowkes с соавт. [98] отметили, что воспроизводимость измерения ЛПИ зависит от используемого метода измерения ЛПИ, опыта исследователя, а также степени поражения АНК. Метод измерения существенно влияет на воспроизводимость теста между двумя исследователями. Стандартизованная методика, а также опыт исследователя необходимы для обеспечения хорошей воспроизводимости результатов исследования [72]. Так было отмечено, что врачи, не прошедшие обучение методике проведения ЛПИ имеют более 30 %

несоответствия с сосудистыми хирургами и эту разницу можно сократить как минимум двое при обучении [99].

Считается, что у пациентов с нормальным (1,00 - 1,40) или пограничным (0,91 - 0,99) ЛПИ, а также ЗАНК со значением ЛПИ ≤ 0,90 или с несжимаемыми артериями (ЛПИ> 1,40 и ППИ ≤ 0,70 на фоне длительно незаживающих ран или гангрены разумно провести диагностику ХИУПК с оценкой формы пульсовой волны, ППИ, транскутанной оксиметрии, перфузионного давления кожи [41]

Пальцевое систолическое давление (ПСД)

Систолическое пальцевое артериальное давление обычно на 20-40 мм рт.ст. ниже лодыжечного давления. Оценку пальцевого давления рекомендуется проводить при ложно-завышенных результатах ЛД, ЛПИ. Пальцевые артерии подвержены кальцинозу, однако в меньшей степени. [33].

Методика проведения ПСД заключается в наложении пальцевой манжеты на большой или второй палец стопы с последующим нагнетанием воздуха в манжету.

ПСД ≥ 30 мм рт.ст. увеличивает вероятность заживления раневого дефекта минимум на 25% [100]. В систематическом обзоре, Forsythe R. O. с соавт. [29] при значении ПСД ≥ 30 рт.ст. отношение правдоподобия положительного результата в заживлении трофических язв составило 1,12 до 5,00; отрицательное отношение правдоподобия результат составило 0,28 - 0,88 [33-37]. Ишемический генез болевого синдрома в стопе подтверждает уровень систолического пальцевого давления <30 мм рт.ст. [29,100]. При наличии язвенного поражения стопы, пороговым значением ХИУПК является значение систолического пальцевого значения <50 мм рт.ст., с другой стороны, есть данные о корреляции заживления раневого дефекта с уровнем систолического пальцевого давления ≥45 мм рт.ст. [29,100]

ПСД < 30 мм рт.ст. у пациентов с язвенным дефектом стопы диктует необходимость проведения визуализирующих методов исследования АНК и решения вопроса о проведении реваскуляризации нижней конечности [101].

В ряде исследований показано, что ПСД является более чувствительным диагностическим методом ХИУПК, а также более точным прогностическим фактором высокой ампутации [102,103].

Пальце-плечевой индекс (ППИ)

Значение ППИ формируется из отношения значения систолического давления, измеренного на большом пальце стопы на значение наибольшего систолического давления, измеренного на правой и левой плечевых артериях. Для исследования используется специальная мини-манжетка, которая одевается на фалангу I или II пальца стопы.

Пальце-плечевой индекс может быть применим для диагностики ЗАНК у лиц с СД в случае отсутствия компрессии АНК при ЛПИ ≥ 1,3 [41]; в комплексе с оценкой формы пульсовой волны у лиц с нормальным (1.0-1.29) или пограничным (0,91 – 0,99) значением ЛПИ в случае наличия незаживающего язвенного дефекта или гангрены стопы, а также в качестве дополнительного метода оценки состояния кровотока в комплексе с оценкой формы пульсовой волны при ЛПИ> 0,7 [77].

При значении ППИ> 0,7 у пациентов с трофическими изменениями нижних конечностей диагноз ЗАНК маловероятен и рекомендуется поиск альтернативного диагноза и причин сохраняющегося раневого дефекта [77].

Абсолютное увеличение ППИ ≥0,21 после эндоваскулярного лечения артерий нижней конечности связано с заживлением ран [104]. Показано, что метод оценки систолического пальцевого давления и ППИ больше коррелирует с заживлением раны и высокой ампутацией, чем оценка систолического давления голени и ЛПИ [54]. Однако, в заключении систематического обзора Tehan с соавт. [105] указано, что ППИ в различных исследованиях демонстрирует различную диагностическую точность и требует дополнительных исследований для подтверждения данного исследования в диагностике КИНК.

Ограничением к применению данного метода является наличие ран пальцев или их отсутствии вследствие предшествующей ампутации [54]. В ряде случаев результат ППИ может быть также неинформативным вследствие кальциноза пальцевых артерий [29]. Также ПД, ППИ не предоставляют данных о локализации артериального поражения [33].

Наличие вышеуказанных ограничений к проведению и интерпретации ЛПИ, ППИ у лиц с СД, диктует необходимость использовать комплекс различных методов диагностики ЗАНК и верификации тяжести ХИУПК [101].

Анализ допплеровских волн

Рекомендован в комплексном исследовании с другими неинвазивными методами оценки ишемии нижних конечностей [41]. Так наличие трехфазовых допплеровских волн исключает наличие ЗАНК [101,106].

Транскутанное напряжение кислорода (ТСРО$_2$).

В 1982 г White с соавт. впервые опубликовал данные о значении данного метода в оценке прогноза заживления язвенных дефектов, локализованных на нижних конечностях, а также выбора уровня ампутации нижней конечности [107].

Транскутанное измерение парциального давления кислорода в тканях является неинвазивным методом оценки локальной перфузии тканей. Уровень ТсрО$_2$ кожи стопы здорового человека соответствует 60 мм рт.ст. и нормальное соотношение показателей кислорода, измеренного в области груди и стопы должно быть ≥ 0,9 [108].

Преимущество данного теста в сравнении с другими неинвазивными тестами заключается также в отсутствии зависимости от тяжести медиакальциноза [15,26,29]

Значение ТсрО$_2$ ≥ 25 мм рт.ст. увеличивает шанс заживления раневого дефекта у пациента с ЗАНК минимум на 25% [100]. При уровне ТсрО$_2$ менее 25 мм рт.ст. необходимо провести один из визуализирующих методов оценки

состояния артериального русла и ставить вопрос реваскуляризации нижней конечности [101].

Однако, стоит помнить, что взаимоотношения между $TcpO_2$ и истинной перфузией исследуемых тканей нелинейные. Так, если значение транскутанного напряжения кислорода в ткани равно нулю, то это указывает лишь на наличие тяжелой ишемии исследуемых мягких тканей, при которой весь свободный кислород потребляется тканями [15]. Значение $TcpO_2$ варьируется в зависимости от толщины кожи в области наложения датчика, а также температуры в помещении в ходе проведения исследования [109].

На уровень $TcpO_2$ также влияют локальный отек, температура кожи, эмоциональный фон (симпатическая вазоконстрикция), воспаление, некоторые лекарственные препараты [33,110] артериальная гипертензия, наличие ишемической болезни сердца, анемия, а также уровень креатинина [26]. Таким образом, для объективной оценки нарушения артериального кровотока при использовании транскутанной оксиметрии необходимо принимать во внимание комплекс сопутствующих системных и местных факторов, влияющих на интерпретацию результатов измерения [33].

Шанс заживления раневого дефекта у пациентов с СД увеличивается при следующих показателях гемодинамики и перфузии стопы: пальцевое давление $\geq$ 30 мм рт.ст., $TcpO_2 \geq$ 25 мм рт.ст., давление кожной перфузии $\geq$ 40 мм рт.ст [30].

Заключение

Своевременная диагностика и соблюдение мер профилактики могут предотвратить грозные осложнения СД [41,55]. Для скрининга ЗАНК и верификации тяжести ХИУПК используются неинвазивные методы диагностики, однако у пациентов с сахарным диабетом их применение может быть ограничено, а интерпретация результатов исследования затруднительна ввиду особенностей атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД, а также специфического проявления ишемического поражения.

Большинство отечественных и зарубежных руководств рекомендуют использовать комбинацию диагностических методов с целью уточнения тяжести ХИУПК и корректного планирования дальнейшей тактики обследования и лечения пациентов с СД и ЗАНК, т.к. ни один метод не может обеспечивать полную достоверность в прогнозе заживления раневого дефекта [30].

Несомненно, требуется поиск альтернативных или дополняющих методов диагностики ЗАНК особенно у пациентов с СД, особенно с тяжелым проявлением - ХИУПК. Одним из перспективных методов можно рассматривать метод флуоресцентной ангиографии с использованием индоцианина зеленого.

1. 5. Исследуемые методы диагностики ХИУПК у пациентов с СД

1.5.1. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым

Принципы действия, применение в медицинской практике.

Впервые флуоресценция была описана в 1852 году британским учёным Джорджем Стоксом в книге «Об изменении преломляемости света». В ходе экспериментов с облучением флюорита (плавикового шпата) ультрафиолетом наблюдалось свечение красного цвета. В честь минерала флюорита процесс назван флуоресценцией [111].

Флуоресцентное изображение на сегодняшний день является одним из самых популярных способов изображения в биомедицинской науке для визуализации клеток и тканей как in vitro так и in vivo [112]. Флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого или метод флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне (ФАГ в БИД) относится к классу оптической флуоресцентной визуализации.

Метод ФАГ с индоцианином зеленым широко используется в различных отраслях медицины [113]. С 1975 года флуоресцентная ангиография используется в офтальмологии, где она позволяет оценить кровоток в сетчатке и сосудистой оболочке [114] ФАГ в БИД используется в трансплантологии при

пересадке органов [115], в онкологии для оценки очага и границы злокачественных образований в ткани печени [116], молочных желез [117], а также пораженные лимфатические узлы [118]. Описано исследование, где ФАГ в БИД позволяет оценить перфузию сердца при выполнении коронарографии [119–122], также используется при хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций [123], флебэктомии и флебопластике [124]. ФАГ в БИД успешно используется в пластической хирургии для контроля перфузии пересаженных участков кожи [125–128].

От атома к флуоресценции или принцип формирования флуоресценции.

Атом является наименьшей химически неделимой частицей вещества, состоящий из положительно заряженного ядра и отрицательно заряженных электронов, движущихся вокруг него, образуя микросистему [129].

Если атом получает энергию из окружающей среды, например, при поглощении кванта света, то он переходит в возбужденное состояние с переходом электронов атома с нижнего уровня на один верхний. Через некоторое время он возвращается обратно, на нижний уровень, испуская квант света соответствующей частоты (Рис.4) [130].

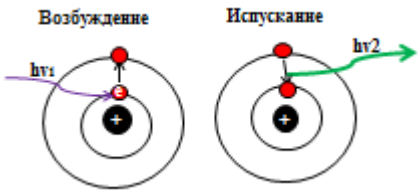


Рис. 4. Фотон света несет энергию hv1, возбуждая атом, переводя электроны (ē) с нижних энергетических уровней на верхние. Электрон возвращается в первоначальное состояние, испуская фотон энергии hv2.

Атом получает кванты света в виде электромагнитных волн инфракрасного, видимого и ультрафиолетового частей спектра (рис. 5).

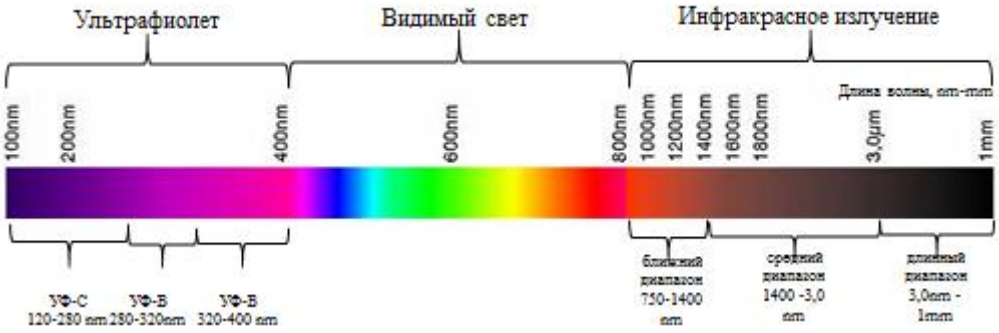


Рис 5. Спектр электромагнитных волн: ультрафиолет; видимый свет; инфракрасное излучение.

Излучение, продолжающееся после прекращения возбуждения атомов и значительно превышающее по времени период колебаний световой электромагнитной волны, называется люминесценцией [131].

В зависимости от внешнего энергетически возбуждающего источника, различают следующие типы люминесценции: рентгенолюминесценция (возбуждение атомов рентгеновским и гамма-излучением), фотолюминисценция (возбуждение атомов светом) и др. Фотолюминисценция, в свою очередь, подразделяется на два вида: Флуоресценция – люминисценция, возникающая при возбуждении атомов светом и характеризуется кратковременным послесвечением (10^{-9}-10^{-8} сек) после прекращения возбуждения атома; фосфоресценция отличается длительным послесвечением (10^{-4}-10^{4} сек).

Не все объекты способны флуоресцировать при воздействии света. Для этого объекты, не обладающие природной способностью флуоресцировать, обрабатывают флуорохромами (син. флуорофор). При искусственном введении в организм флуорохромы адсорбируются клетками и придают им способность люминесцировать. Флуорохромы самостоятельно прикрепляются к видимым и невидимым структурам, обладая при этом высокой избирательностью по отношению к мишеням. Флуорофоры могут быть природного происхождения, такие как белки триптофан, тирозин и др., а также искусственного происхождения: изоцианаты, изотиоцианаты флуоресцеина и родамина, индоцианин зеленый и др. [132].

При проведении флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне используется флуорохром индоцианин зеленый.

Флуорохром индоцианин зеленый (ИЦЗ).

ИЦЗ был разработан в 1955 году компанией Kodak Research Laboratories для получения изображений в ближнем инфракрасном диапазоне [133]. А в 1956 г одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration) для внутривенного введения в концентрации 2.5 мг/мл$^{-1}$ с максимальной допустимой дозой введения для взрослого человека 25 мг, 12,5 мг для детей и 6,25 мг для грудных детей.

Структура и стабильность ИЦЗ является трикарбоновым красителем с молекулярной массой 751,4 Дальтон. Флуоресценция ИЦЗ происходит на длине волны около 800 нм., т.е. в ближнем инфракрасном диапазоне.

ИЦЗ в сухом виде стабилен при комнатной температуре, растворим в воде и не растворим в солевых растворах. Хранение ИЦЗ при низких температурах (4 С) ингибирует его разложение в водном растворе, а комнатная температура способствует его распаду [134].

Спектральная стабильность наиболее быстрая при разведении ИЦЗ дистиллированной водой, что актуально в исследованиях для оценки количественных параметров [135]. В данном случае изотонический солевой раствор и/или альбумин снижают скорость достижения спектральной стабильности [136]. При исследованиях с ИЦЗ, его в первую очередь необходимо развести в воде и только потом, при необходимости разбавить солевым раствором.

Связывание с белками плазмы. ИЦЗ быстро связывается с белками плазмы, особенно липопротеидами [137]. Это дает возможность многократного интраоперационного/ диагностического применения раствора ИЦЗ. При связывании ИЦЗ с белками крови происходит медленное смещение пика абсорбции в сторону более длинных волн с 780 нм до 805 нм, что занимает несколько минут [138]. Максимальный пик поглощения наблюдается в

культурах эпидермальных клеток - 810 нм [139] и при длинах волн 805- 810 нм в коже человека in vivo [140,141]. Форма спектра меняется не только под воздействием химических условий, физических условий молекул ИЦЗ, таких как температура и концентрация, что влияет на время жизни флуоресценции (средний период времени, в течение которого флуорофор находится в возбужденном состоянии).

Предполагается, что связывание ИЦЗ с белками плазмы не повреждает белковые структуры, что определяет его нетоксические свойства [142].

Глубина проникновения. ИЦЗ работает в так называемом тканевом оптическом окне, в котором ближний инфракрасный свет используется для его возбуждения и наблюдается флуоресценция с проникновением в ткани на несколько миллиметров. Низкое поглощение и высокое рассеяние позволяют обеспечить равномерное и достаточно интенсивное углубление облучения тканей кожи за счет рециркуляции фотонов [143].

Физиология и фармакокинетика. У ИЦЗ на данный момент не найдены метаболиты и он быстро выводится печенью в желчь при участии транспортного белка глутатион S-трансферазы в нативной форме [134].

Ограничение калорий в рационе питания значительно увеличивает клиренс плазмы при низких дозах ИЦЗ (0,5 мг/кг). Белковый спектр различных заболеваний печени также влияет на связывание ИЦЗ с протеинами плазмы крови [144].

Негативные реакции, токсичность.

В литературе описано более 6200 исследований с внутривенным введением индоцианина зеленого в дозе 1,5-50 мг [145].

При введении ИЦЗ 2820 пациентам было зафиксировано 13 случаев неблагоприятных реакций (0,34%), 10 из которых не требовали лечения (тошнота, экзантема, жжение, волдыри). В одном случае наблюдалась боль в вене, в двух других - развитие гипотонии, что потребовало лечение [146]. В другом анализе данных 1923 процедуры сопровождались нетяжелыми побочными реакциями на введение ИЦЗ в 0,05% случаев и в 0,05% случаев

развились тяжелые реакции без смертельных исходов. В некоторых случаях развитие тяжелых побочных реакций было обусловлено наличием сопутствующей патологией, включая аллергию на лекарственные средства, тяжелая астма, аллергию на ракообразных [147]. Speich с соавт. предполагают, что анафилактоидные реакции на ИЦЗ псевдоаллергенные, т.к. они не сопровождаются выделение IgE [148]. В исследованиях Michie было показано, что тяжелые реакции при введении ИЦЗ вызывали не иммунное высвобождение гистамина и аллергия на йод или ракообразных не были предрасполагающими факторами для развития анафилаксии [149]. Неиммунной теории высвобождения гистамина как причины негативных последствий на введение ИЦЗ придерживается и Bonte [150]. Стоит отметить, что все побочные реакции произошли после IV введения доз ICG выше, чем при интрадермальном или подкожном введении. В 1978 Garski с соавт. [151] описал 4 случая с развитием побочных реакций у пациентов после введения ИЦЗ, одна из которых закончилась смертельным исходом. Стоит отметить, что у данных пациентов была аллергия на иные лекарственные препараты, или тяжелая сопутствующая патология, такая как бронхиальная астма и др. На тот период, за 22 года было проведено 240 000 процедур с использованием индоцианина зеленого. Однако автор предупреждает: «в связи с возможностью развития неблагоприятных реакций, следует проявлять осторожность при введении ИЦЗ для всех пациентов, независимо от предыдущей истории аллергии. Соответствующее реанимационное оборудование и лекарства должны быть легко доступны». (In view of these reports, caution is advised in the administration of indocyanine green to all patients regardless of a previous history of allergy. Appropriate resuscitative equipment and drugs should be readily available).

Коммерческие формы индоцианина зеленого.

На данный момент ИЦЗ является единственно-разрешенным флуорохромом, для проведения исследований флуоресценции в БИД.

Для фармакологического применения существуют следующие формы препарата:

- Стерильный лиофилизирующий порошок, содержащий 25 мг ИЦЗ и менее 5% йодида натрия. Для внутривенных инъекций рекомендовано разведение стерильной водой для инъекций. При исследовании здоровых лиц было показано, что процент скорости исчезновения препарата из сосудистого русла составляет 18-24%/мин. Нормальный биологический период полувыведения 2,5-3,0 мин [145].
- Инфрацианин зеленый: содержит ИЦЗ без иодного составляющего [152]. Предполагается, что данная форма препарата позволит снизить количество побочных/анафилактических реакций, вызываемых, предположительно, наличием йода [150].

Применение ФАГ в БИД для оценки микроциркуляции мягких тканей нижних конечностей.

В рекомендациях МРГДС от 2016 г. ФАГ в БИД рекомендован как информативный метод диагностики, предсказывающий вероятность высокой ампутации конечности [101]. Интересным остается тот факт, что метод был введен в рекомендации на основании ограниченного количества оригинальных работ, разных по качеству исследований, а в рекомендациях МРГДС от 2019 данный метод отсутствовал.

При анализе исследований [37,153–158] стоит отметить разнообразность дизайна исследований представленных работ: от клинических случаев, до оригинальных исследований. Отсутствует единообразие и в протоколах проведения исследований, задачах, оцениваемых параметров ФАГ в БИД. Ограниченное количество работ, которые могли быть ответить на основные вопросы, такие как верификация тяжести ишемии, особенно у пациентов с СД, показания к реваскуляризации артерий нижних конечностей, прогностическая ценность метода в отношении заживления ран. Однако, дополнительным преимуществом метода считается возможность визуальной оценки распределения кровотока в исследуемой области.

В 2011-2012 гг. метод флуоресцентной ангиографии для оценки кровотока в тканях нижних конечностей применен специалистами из

департамента сосудистой хирургии Аризонского университета, США [37]. В исследование включено 24 пациента с СД и КИНК с трофическими нарушениями тканей стопы по Рутерфорду класс V - 69% случаев, класс VI - 31%. Окклюзия одной и более артерии нижних конечностей выявлены в 51,6% случаев. Всем пациентам проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей. В периоперационном периоде проводилась оценка артериального кровотока с применением методов ЛПИ, ППИ и ФАГ в БИД (ЛПИ и ППИ были неинформативны в 50% случаев из-за несжимаемости артерий нижних конечностей).

По итогам пилотного исследования ученые получили следующие результаты:

1. Разработан протокол проведения ФАГ в БИД у пациентов с ЗАНК;
2. Предложены параметры ФАГ в БИД для оценки состояния кровотока в тканях стопы (Рис. 6):

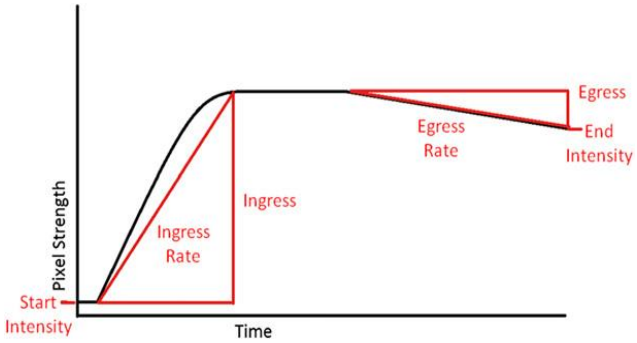


Рис. 6: Параметры ФАГ в БИД для оценки состояния кровотока в тканях стопы. Starting intensity (стартовая интенсивность) – базальный уровень интенсивности флюоресценции при введении индоцианина зеленого; **Ingress** - (проникновение/поглощение) увеличение интенсивности от начального уровня до пикового (пиксели); **Ingress rate** – (степень проникновения/поглощения) темп роста интенсивности от базального уровня до максимального уровня интенсивности (пиксель/сек); **Curve integral** – площадь под скоростью интенсивность**; End intensity** (конец интенсивности) – уровень интенсивности флуоресценции в конце исследования (пиксель/сек); **Egress** - снижение поглощения/интенсивности от максимального уровня интенсивности до конца исследования; **Egress rate** – скорость снижения поглощения/интенсивности от максимального уровня до конечного уровня интенсивности.

3. При успешной реваскуляризации отмечалось статистически-значимое улучшение: ingress, ingress rate, curve integral, end intensity, egress, egress rate.
4. ЛПИ показало значимые корреляции с ППИ, ingress, ingress rate, egress rate.
5. ППИ значимо коррелировало с ingress и ingress rate.

В заключении авторы указывают, что применение ФАГ в БИД может дать количественную оценку уровня перфузии по различным показателям. Однако, не удалось определить наиболее значимый показатель ФАГ и его пороговое значение для прогноза заживления раневого дефекта. Авторы подчеркивают, что необходимо проводить дальнейшие исследования с применение ФАГ в БИД у данной категории лиц с целью определения поровых показателей.

Целью работы исследователей из Японии под руководством Igari K. С соавт. [38] стала количественная оценка кровотока в артериях нижних конечностей с использованием ФАГ в БИД, а также сравнение данного метода с ЛПИ, ППИ, лодыжечным и пальцевым давлением. Стоит отметить, что из 16 включенных пациентов СД было у 6 человек. В отличие от предыдущего исследования, у пациентов не было выявлено трофических нарушений тканей стопы: класс II по Рутерфорду диагностирован у 2 пациентов, III – у 11, IV – у 4-х пациентов.

Протокол проведения ФАГ в БИД имел также свои особенности: флуороформ вводили в бедренную артерию из расчета 0.01 мг на кг массы тела ИЦЗ; были выбраны ограниченные зоны оценки перфузии на стопе (Рис. 7)

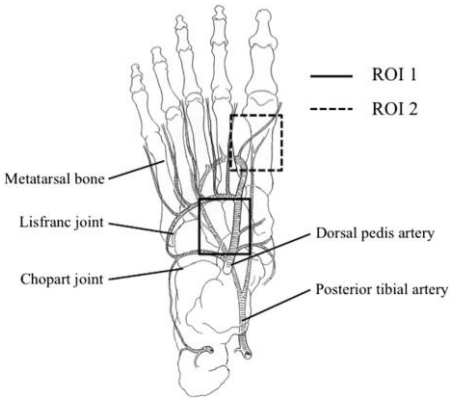


Рис. 7 Области на тыльной поверхности стопы для оценки параметров ФАГ в БИД. Регион 1 - область на тыльной поверхности стопы, размером 3х3 см, от сустава Шопара до Лисфранка; регион 2 – дистальная часть первой метатарзальной кости, размер 3х3 см.

Также были предложены иные параметры оценки кровотока в зонах интереса (Рис.8).

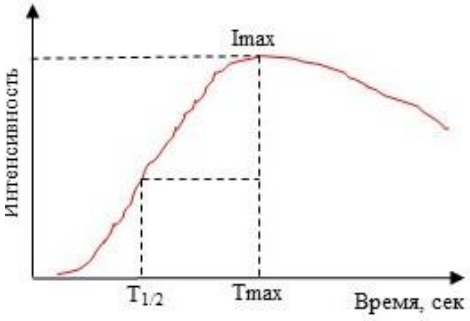


Рис. 8. Параметры ФАГ в БИД для оценки кровотока в зоне интереса. Imax - магнитуда интенсивности от введения ICG до максимальной интенсивности; Tmax - время от введения ICG до достижения максимальной интенсивности; $T_{1/2}$ – ½ времени от начальной интенсивности флюоресценции до максимальной интенсивности.

Авторы уточнили, что из исследования были исключены пациенты с тяжелым кальцинозом артерий, которые показывали завышенные результаты ЛПИ и лодыжечного давления.

По результатам исследования отмечена статистически значимая корреляция ЛПИ с Imax в регионе 1 и Imax, $T_{1/2}$ в регионе 2 ($p<0,01$); лодыжечного давления с Imax в регионе 1 и Imax, $T_{1/2}$ в регионе 2 ($p<0.05$). Самая сильная статистически-значимая корреляция была обнаружена между ЛПИ и $T_{1/2}$ в регионе 2. Было подсчитано, что $T_{1/2}$ в регионе 2 равное 10 сек соответствовало ЛПИ = 0,7 с чувствительностью 0,85 и специфичностью – 1,0; а $T_{1/2}$ равное 11 сек будет соответствовать ЛПИ < 0,7 с чувствительностью 1,0 и специфичностью 0,8.

Авторы отмечают, что уровень интенсивности в исследуемых зонах зависит от расстояния от камеры до зоны исследования, цвета кожи пациента. Ввиду возможной вариабильности этого параметра, авторы не рекомендуют

использовать уровень интенсивности в качестве маркера оценки перфузии, а ориентироваться на параметр $T_{1/2}$.

Японские исследователи, аналогично коллегам из США делают вывод о том, что ФАГ с индоцианином зеленым может дать количественную оценку кровотока в тканях стопы, в том числе в ходе реваскуляризации, что позволит, при необходимости, оценить объем лечения интраоперационно.

Ограничением данного исследования можно считать: маленькая выборка пациентов, отсутствие пациентов с тяжелой ишемией. Авторы отмечают, что наличие воспаления в тканях стопы может влиять на показатели истинной перфузии в тканях стопы.

Заключение

Продолжаются исследования, формируются новые данные в области применения метода ФАГ с индоцианином зеленым у лиц с ЗАНК. Работы отличаются по выборке пациентов, анализируемым параметрам ФАГ, применяемым методам оценки ишемии нижних конечностей в качестве сравниваемых с ФАГ. Сохраняются вопросы по методике и условиям проведения ФАГ в БИД, определения дозы ИЦЗ в каждом индивидуальном случае, определения и расчета пороговых значений ФАГ в БИД для оценки прогноза заживления раневых дефектов у лиц с СД и ЗАНК. Накопленный опыт и результаты применения ФАГ в БИД зарубежных исследователей могут позволить внедрить данную методику, возможно, на начальном этапе, не в рутинную практику, но в специализированные стационары сосудистого и хирургического профилей, где, наряду с другими неинвазивными методами оценки ишемии нижних конечностей ФАГ в БИД позволит также определять потенциал заживления раневого дефекта и определять дальнейшую тактику ведения.

1.5.2. Лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока: принцип действия, результаты применения в медицинской практике у пациентов с ХИУПК.

ЛПССК рассматривается как один из методов оценки состояния периферического кровотока, оцениваемая как систолическая скорость кровотока в тибиальных артериях на уровне лодыжки в ходе проведения УЗДГ артерий нижних конечностей.

Физиологическое обоснование применение метода ЛПССК.

Движение крови по сосудистой системе изучает гемодинамика. Данный процесс происходит в организме непрерывно вследствие разницы давления в сосудах различного калибра. Так, движение крови осуществляется по сосудам от участка, где оно наиболее высокое к участку с более низким давлением. Согласно условиям неразрывности струи, линейная скорость кровотока уменьшается по мере увеличения суммарного сечения параллельных сосудов. Так, самая высокая скорость кровотока в аорте, а в капиллярах скорость наименьшая, вследствие того, что суммарный объем капиллярного участка кровотока во много раз превышает просвет аорты [159].

Оценка скорости кровотока в артериях основана на принципе Допплера: ультразвуковая волна претерпевает сдвиг частоты, пропорциональной скорости движущегося объекта, т.о. скоростные волны дают информацию о скорости эритроцитов. ЛПССК - систолическая скорость кровотока в тибиальных артериях на уровне лодыжки, измеряемая в ходе проведения допплерографии.

При развитии препятствия току крови в артериях (окклюзии артерий) запускается адаптационный механизм - артериогенез, который приводит к расширению уже существующих коллатеральных сосудов (Рис. 9). Многоступенчатый процесс формирования коллатеральных артерий [160], где ведущими силами являются артериальное давление, градиент давления выше и ниже уровня окклюзии и сила напряжения сдвига на стенки моделирующегося

сосуда может привести к 20-50 кратному увеличению предшествующих артерий [161].

Рис. 9 Ангиограмма артерий нижней конечности пациента с сахарным диабетом и критической ишемией конечности. Зеленой стрелкой указан нормальный кровоток в поверхностной бедренной артерии, красными стрелками указаны коллатеральные сосуды, желтой – кровоток в дистальном сегменте артерии.

При прогрессировании стено-окклюзирующих поражений артерий, компенсаторные возможности артериогенеза могут быть нарушены. Ограничение физической активности вследствие ишемической боли в нижних конечностях с прогрессирующей потерей мышечных клеток приводят к снижению напряжения сдвига и через каскад процессов приводят к снижению стимуляции артериогенеза и дегенерации новообразованных артерий, прогрессирует ишемия тканей, развивается гипоксия.

Т.о. с физической точки зрения, скорость кровотока в коллатеральных сосудах снижена, и при оценке скорости движения крови дистальнее места окклюзии ЛПССК снижается [160]. А изменения в скорости эритроцитов коррелируют со степенью стеноза [32,162].

Bishara с соавт. предложили способ оценки тяжести ишемии нижних конечностей, который заключался расчете среднего значения ЛПССК, определяемое как отношение суммы ЛПССК на ТАС и ЗББА, деленной на 2.

Данный подход в оценке ЛПССК был обусловлен положением о том, что для разрешения КИНК необходимо наличие кровотока в стопе как минимум по одной артерии из артерий стопы. Исследователи показали, что ЛПССК статистически значимо коррелировал с уровнем ЛПИ и ППИ (в тех случаях, когда методы могли быть применимы), а также с показателями ишемии по классификации Rutherford у пациентов с СД и КИНК [36,163].

Аналогичный подход был применен в работе Гамзатова [164]. В исследовании было включено 40 пациентов: 30 человек с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) с определением степени ишемии, согласно классификации А.В. Покровского и 10 человек без клинических признаков ишемии. Стоит отметить, в группу обследованных пациентов не входили лица с поражением артерий нижних конечностей на фоне СД. Т.о., опираясь на оценку хронической артериальной недостаточности по классификации Покровского, были разработаны следующие диагностические критерии ЛПССК: для пациентов с КИНК <20 см/сек, для ХАН II А-IIБ 20-40 см/сек, группа здоровых лиц без ХАН ≥50 см/сек. Чувствительность и специфичность выбранных критериев составляла от 87,5 до 100%.

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность оценки ЛПССК вышеуказанным способом, авторы провели модификацию метода оценки кровотока с использованием ЛПССК [165]. Гамзатов и соавт. предположили, что абсолютные значения ЛПССК, измеренные в магистральных артериях конечностей, подвержены влиянию параметров системной гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, ударный объем сердца), а также зависимость от технических характеристик допплерографа (дуплексного сканера), что не позволяет использовать данный параметр для объективной оценки степени нарушения регионарного кровообращения в нижних конечностях. Т.о. был предложен новый подход оценки ЛПССК: отношение суммы ЛПССК на лучевой и локтевой артерии к сумме ЛПССК на тыльной и задней большеберцовой артериях стопы. Так значения ЛПССК 1,0-1,3 соответствуют нормальному регионарному кровообращению; 0,80-0,99 –

легкая степень ишемии; 0,50-0,79 – умеренная степень ишемии, <0,50 – тяжелая степень ишемии.

Стоит также подчеркнуть, что оценка скоростных параметров кровотока не отражает состояние микроциркуляции мягких тканей стопы, как в случае оценки транскутанного напряжения кислорода.

Относительными недостатками этого метода являются: необходимость измерения ЛПССК в ходе УЗДГ артерий нижних конечностей, а также зависимость от исследователя, однако, в данных условиях этот метод можно считать легкодоступным и не требующим много дополнительного времени для его проведения [36,163,164].

В целом предполагается, что оценка ЛПССК может считаться альтернативным и дополняющим методом, позволяющим оценить наличие критической ишемии. Метод считается конкурентноспособным, по сравнению с имеющимися методами неинвазивной диагностики КИНК по ряду причин: наличие кальциноза артерий, отека, а также раневых дефектов или гангрены стопы не влияет на параметры измерения кровотока. Способ является легковоспроизводимым, неинвазивным, не несет лучевой нагрузки, что допускает возможность многократного использования, может быть применен в любой больнице, снабженной ультразвуковым прибором с блоком спектральной допплерографии, следовательно, «практически применим» [36,163].

1.6 Особенности коморбидной патологии и исходы лечения пациентов с СД и ХИУПК

КИНК или ХИУПК являются терминальной стадией клинического проявления атеросклероза нижних конечностей. Таким образом, неудивительным становится тот факт, что пациенты с СД и ХИУПК имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, в том числе перенесенные ИМ и ОНМК, что увеличивает риск смертности данной категории пациентов. В отсутствии контроля факторов риска и лечения коморбидной патологии, смертность в течение 1 года после постановки диагноза ХИУПК достигает 20-

26% [33]. По данным систематического обзора [70] с включением 13434 пациентов с СД и КИНК, где 69 % (68-71%) составляли мужчины, средний возраст которых составил 71 год (69-72), выявлена большая распространенность сердечно-сосудистой патологии, среди которых 47 % (43-55) – с поражением коронарных артерий, 21 % (18-23) – патология цереброваскулярных артерий.

Подобные результаты были обнаружены в недавнем исследование Jacopi с соавт. [57]. Итальянская популяция пациентов с СД и КИНК (n=603) была представлена преимущественно мужчинами (73%), с СД 2 (93%), длительным анамнезом диабета 17,3 ± 13,7 и избыточным весом. Трое из четырех пациентов курили при поступлении или курили ранее. Медиана гликированного гемоглобина составила 7,8 ± 1,8 %, на фоне приема различных сахароснижающих препаратов: 60% пациентов получали инсулин, у 44,2% пациентов - пероральные сахароснижающие препараты. У 65,9% и 81,4% пациентов отмечалась дислипидемия и гипертония, в таком же проценте случаев шел прием гиполипидемической и антигипертензивной терапии соответственно. Авторы с сожалением отмечают, что только 33,4% всех пациентов достигли уровня гликозилированного гемоглобина ниже 7% и только у 24 % пациентов проводилась медикаментозная терапия всех факторов риска с достижением целей лечения. Печальным наблюдением оказалось также то, что лишь 72,4% всех пациентов принимали дезагрегнтную терапию, и только 11,9% пациентов принимали оба класса терапии после реваскуляризации.

Среди микрососудистых осложнений в 47,3% случаев была выявлена диабетическая нейропатия, у 73,2% пациентов регистрировалась диабетическая ретинопатия (без указания тяжести ДР), из которых у 40,2 % проводилась ЛКС. У 58,8 % пациентов диагностирована ХБП, среди которых у 36,2 % с развитием почечной недостаточности, а в 13,2% случаев проводилась заместительная почечная терапия. При анализе диабетических осложнений и коморбидной патологии отмечена высокая распространенность диабетической

макроангиопатии с наличием ИБС (49,3%), ЦВБ (32%), поражением брахиоцефальных артерий (43,2%).

Таким образом, типичный портрет пациента с СД и КИНК будет наделен коморбидной патологий с наличием и микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, в том числе с развитием терминальных состояний.

Результаты лечения пациентов с СД и ХИУПК

Лечение ХИУПК комплексное, зависит от множества факторов, включает мультидисциплинарную команду врачей, [33,166,167] и не ограничивается лишь задачей функционального сохранения конечности, а ставит перед собой широкие цели, такие как снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [33,55,166].

Лечение КИНК включает в себя: соблюдение стандартов местного лечения ран [106,167,168] с целью заживления язвенных дефектов, сохранения ортопедической функции стопы, предотвращения высокой ампутации; контроль болевого синдрома [166]; контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [41]; оптимизацию гликемического контроля [169]; лечение коморбидной патологии [30,55].

Контроль сердечно-сосудистых факторов риска включает мнокофакторную агрессивную стратегию, которая включает достижение целевого уровня гликемии, липидов крови, артериального давления, назначение антитромбоцитарной терапии, отказ от курения [101], что является важным для увеличения краткосрочной и долгосрочной проходимости пролеченных артериальных сегментов, сокращая время заживления ран и частоты их рецидивов [30,33,57,70]. Стоит отметить, что прирост уровня гликированного гемоглобина связан с 25% риском развития ЗАНК и увеличения тяжести его проявления [57,170]. Согласно клиническим рекомендациям опорным параметром липидограммы, который следует мониторировать у пациентов очень высокой группы риска ССЗ (к которой относятся пациенты с СД и ХИУПК) с целью оценки эффективности гиполипидемической терапии считается холестерин ЛПНП [33,57,171]. Данной

категории пациентов рекомендована высокоинтенсивная/максимально переносимая доза статинов до достижения уровня холестерина ЛПНП менее 1,4 ммоль\л. Антитромбоцитарная терапия остается краеугольным камнем в снижении антитромботических событий, сохранении первичной проходимости артерий, сохранении конечности после вмешательства на артериях. Согласно клиническим рекомендациям, рекомендуется назначение двойной антитромоцитарной терапии после эндоваскулярного вмешательства [33,167]. Пациентам с СД рекомендуется назначение антигипертензивной терапии с целью достижения целевого уровня артериального давления для снижения риска сердечно-сосудистых событий [57,167,172]. Неотъемлемой частью лечения является отказ от курения [33,173]. Для достижения этой цели могут быть назначены консультации специалистов по отказу от курения, заместительная никотиновая терапия или другие лекарства [33,57,167,174]. Как было указано выше, в исследовании [57] большинство пациентов не достигли целевого уровня тех или иных факторов риска, у части пациентов и не проводилось медикаментозное лечение с целью их устранения.

Одним из ведущий звеньев в лечении ХИУПК является реваскуляризация нижней конечностей [30,33,55,100,106,166,167]. При выборе стратегии сохранения конечности (если это возможно) необходимо учитывать ряд факторов, таких как оценка риска реваскуляризации для пациента, оценка степени поражения конечности, анатомическая модель заболевания АНК [33], общее состояние здоровья пациента, ожидаемая продолжительность жизни пациента и сопутствующие заболевания [33,55]. Оценивая преимущество проведения реваскуляризации для пациента и тактику хирургического лечения стоит оценить шанс заживления раневого дефекта, сохранение ортопедической функции стопы, общее состояние пациента [169].

Целью реваскуляризации у пациентов с СД и ХИУПК является восстановление прямого кровотока по крайней мере к одной артерии стопы, предпочтительно к артерии, кровоснабжающей область трофического поражения нижней конечности [33,55,70,106].

Все еще нет консенсуса о том какой наилучший метод реваскуляризации может быть выбран для пациентов с СД и ХИУПК. В заключении систематического обзора [70] авторы пришли к выводу, что методы открытой и эндоваскулярной реваскуляризации приводят к одинаковым исходам в лечении ХИУПК у пациентов с СД. Однако, каждый метод реваскуляризации имеет свои преимущества и недостатки.

Стоит помнить и о том, что пациенты, которым проведена реваскуляризация подвержены повышенному риску периоперационной смертности, где к группе наиболее высокого риска относятся пациенты с СД, ХИУПК и терминальной стадией почечной недостаточности, среди которых периоперационная смертность составляет 5%[70].

В систематическом обзоре Forsythe с соавт. [70] были проанализированы 64 исследования с включением 13434 пациента, которым проводился тот или иной вид реваскуляризации нижних конечностей по причине ХИУПК. В 12 исследованиях показано, что около 60 % (50-69%) пациентов достигают заживления раневых дефектов к концу первого года лечения. В трех исследованиях, где методом реваскуляризации являлось эндоваскулярное лечение заживления достигли 75 %(68-77%) пациентов. Сохранение конечности по данным 39 исследований к концу первого года лечения достигнуто у 82 % (79-89%) пациентов, в случае эндоваскулярного лечения (по данным 9 исследований) - в 80% (78-82%) случаев. Авторы обзора подчеркивают, что техническим препятствиям реваскуляризации являлось многососудистое поражение артерий нижних конечностей, в том числе на уровне тибиальных артерий, с протяженными окклюзиями и большой распространенностью медиакальциноза. Значимыми клиническими патологиями являлись конечная стадия ХБП, тяжелая инфекция. Высоких ампутаций не удалось избежать 10% и 9 % пациентов в исходе эндоваскулярного и открытого лечения к концу году лечения.

В исследовании Jacopi с соавт. [57] у 603 пациентов из СД и КИНК у 94,8% пациентов проведена реваскуляризация нижних конечностей: у 96,6% из

них эндоваскулярное лечение, у 3,4% - хирургическое восстановление кровотока в нижней конечности. К сожалению, данных о техническом успехе реваскуляризации не предоставлено. Реваскуляризация не проведена у 31 пациента (5,1%): по причине тяжелой коморбидной патологии у 18 человек, в случае отсутствия технической возможности реваскуляризации - у 7 человек, у 6 человек – по иным причинам.

Успешная реваскуляризация многократно увеличивает шансы спасения конечности, однако является не единственным подходом в лечении ХИУПК. Стандарты местного лечения ран также включают очищение раны и контроль экссудации раневого дефекта, устранение отека и контроль инфекции, хирургическая обработка и разгрузка пораженной нижней конечности [30,57,106,167]. В исследовании Jacopi с соавт. [57] в рамках комплексного лечения ХИУПК у 78,5% пациентов с СД проведено то или иное хирургическое вмешательство на стопе. В обзоре Forsythe с соавт. [70] указано, что малые ампутации были проведены у 38 % (23-59%) пациентов: у 38% (23-57%) пролеченных в исходе эндоваскулярной реваскуляризации и у 36 % (23-57%) пациентов в исходе открытой реваскуляризации.

В некоторых случаях пациентам с КИНК с множественными сопутствующими заболеваниями или низкой вероятностью успешной реваскуляризации может потребоваться первичная ампутация [33,55]. Также, в случае выраженного трофического поражения стопы без шансов сохранения ортопедической функции стопы может быть рассмотрена первичная ампутация. По мнению Schaper с соавт., тактика сохранения конечности с проведением процедур реваскуляризации приемлема для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни минимум 2 года, в то время как в случае ожидаемой продолжительности жизни менее 6 месяцев нет показаний к каким-либо процедурам реваскуляризации [175]. Не так много данных об исходах естественного течения ХИУПК у пациентов с СД, однако в двух исследованиях сообщается о сохранении конечности у пациентов с СД и ХИУПК, которых не проводилась реваскуляризация в 50% случаев в течение 1 года [176,177]. В

обзоре [70] показано, что не удалось избежать в 10 % и 9% случаев в ихсоде эндоваскулярного и открытого лечения к концу 1 года лечения.

Говоря об исходах лечения ХИУПК стоит отметить, что данные разняться ввиду множества потенциально смешивающихся факторов, разных популяционных когорт, вариабильности показаний к проведению реваскуляризации [106].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования.

Диссертационная работа проведена в ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (директор - д.м.н., профессор, член-корр. РАН Мокрышева Н.Г.) в период 2017-2019 гг. с включением пациентов с СД и ХИУПК. Исследование проведено в рамках клинической апробации Минздрава России: «Метод флуоресцентной ангиографии для диагностики ишемической и нейро-ишемической формы синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом».

Научная работа спланирована с учетом наиболее оптимальных вариантов структуры исследований согласно поставленной цели и задачам.

I этап работы проведен в дизайне одномоментного исследования. Объектом исследования являлся 91 пациент с СД и ХИУПК, обратившийся за медицинской консультацией в консультативно-диагностический центр (руководитель - д.м.н., проф. Волеводз Н.Н.) в период с сентября 2017 г по май 2018 г. Осмотр пациентов проводился сотрудниками отделения Диабетическая стопа ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (зав.отделением, д.м.н., Галстян Г.Р.).

Целевая популяция включена в исследование путем сплошного способа формирования выборки согласно критериям включения и невключения:

Критерии включения в исследование:

- постоянная боль нижней конечности в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение 2 недель и более и/или;
- трофическая язва или гангрена пальцев, или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности;
- наличие облитерирующего поражения артерий пораженной нижней конечности.

Критерии невключения:

- Любые сопутствующие заболевания, которые могу повлиять на участие в исследовании согласно клинической оценке врача; любое

противопоказание, перечисленное в инструкции по применению препаратов;

- Пациенты с хроническими раневыми дефектами ног без нарушения углеводного обмена;
- Наличие аллергической реакции на ранее вводимые контрастные вещества, в том числе содержащие иод.

Несмотря на то, что проведено одноцентовое исследование, репрезентативность выборки была обеспечена тем, что прием в кабинете Диабетической стопы и оказание медицинской помощи в отделении Диабетической стопы осуществляется для пациентов всех регионов страны. Также, репрезентативность была обеспечена сплошным включением пациентов согласно критериями включения и исключения пациентов, регламентированных для данного состояния как отечественными, так и зарубежными клиническими рекомендациями.

У 91 пациента с СД и ХИУПК приведены данные объективного обследования, хронических осложнений СД, сердечно-сосудистых осложнений, проведена оценка коморбидности согласно индексу Charlson.

II этап исследования проведен в дизайне одномоментного сравнительного исследования. На данном этапе исключено 44 пациента, из которых 18 последовательных пациентов с СД и ХИУПК в связи с методологическим несоответствием окончательно утвержденному протоколу проведения ФАГ с индоцианином зеленым (проводилась разработка протокола проведения исследования – см. Приложение 1.); 26 пациентов в связи с наличием пропуска данных при анализе результатов исследуемых методов диагностики тяжести ишемии нижней конечности в периоперационном периоде.

Рис.10 Поэтапная схема формирования выборки.

Таким образом, методом случайной выборки, сформирована группа из 47 пациентов с СД (рис 10.), у которой представлены данные объективного обследования, хронических осложнений СД, сердечно-сосудистых факторов риска и осложнений, тяжести поражения нижних конечностей по классификации WIfI, GLASS, Graziani; оценка результатов стандартных (ЛПИ, TcpO2) и изучаемых (ЛПССК, ФАГ с индоцианином зеленым) методов диагностики тяжести ишемии нижней конечности у пациентов с СД в периоперационном периоде.

Транскутанная оксиметрия рассматривается как лучший из доступных методов диагностики тяжести ишемии нижней конечности, а также методов, определяющих показание для проведения реваскуляризации нижней конечности, т.о. данный метод был принят за референсный.

К исследуемым методам верификации тяжести ишемии нижней конечности отнесены методы: лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока и флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым.

Проводилась оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов согласно русскоязычной версии вопросника QUADAS [182]. Вопросник был применен к референсному и исследуемым методам диагностики. При положительном результате ответа присваивается – 1 балл, при отрицательном или неясном ответе - 0 баллов.

Риск систематических ошибок оценивается как: низкий – при сумме баллов 8–11;средний – при сумме баллов 4–7; высокий – при сумме баллов 0–3.

III часть исследования проведена в дизайне наблюдательного исследования в структуре исследования «описание серии случаев». В основные задачи данного этапа работы входила оценка динамики показателей $TcpO_2$, ЛПССК, ФАГ с индоцианином зеленым, а также оценка долгосрочных результатов лечения у 47 пациентов с СД и ХИУПК после хирургического лечения.

Схема дизайна исследования представлена на рис. 11.

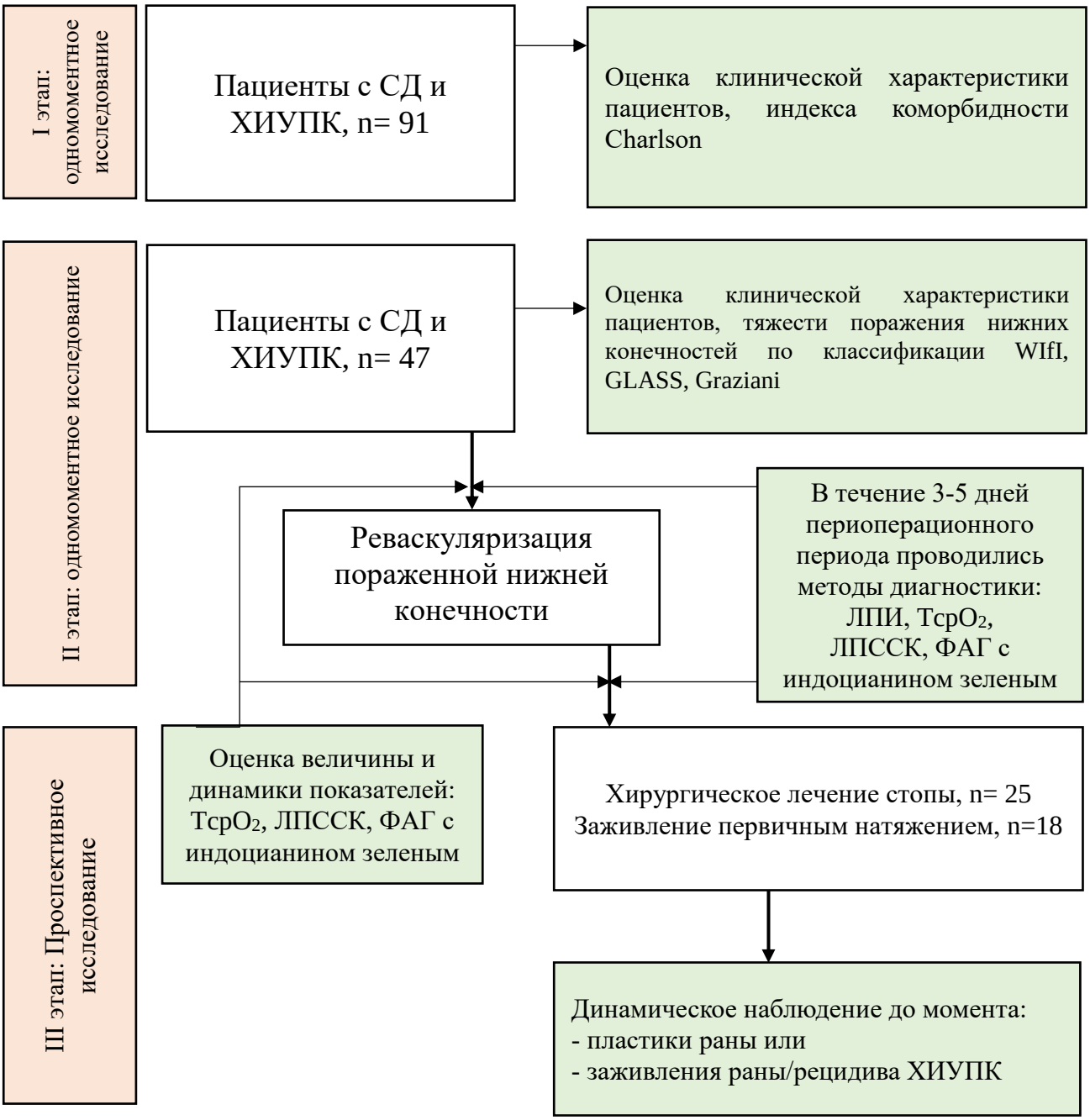


Рис.11 Схема дизайна исследования

2.2. Методы исследования

Общеклинические методы исследования

Клинико-анамнестическое обследование пациентов включало в себя сбор данных о жалобах пациента; анамнезе СД и его осложнений, ЗАНК и сопутствующих заболеваниях; жизненном и семейном анамнезе; проводимой лекарственной терапии. С целью уточнения дебюта СД, его осложнений и сопутствующих заболеваний проводился анализ предоставленной медицинской документации.

С целью оценки прогнозируемой 10-летней выживаемости пациентов с СД и ХИУПК был использован индекс коморбидности Charlson [178] (Таблица 1, 2).

Таблица 1. Индекс коморбидности Charlson

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда; застойная сердечная недостаточность; заболевание периферических артерий; цереброваскулярная болезнь; деменция; хроническая обструктивная болезнь легких; болезни соединительной ткани; язвенная болезнь желудка; легкое поражение печени; сахарный диабет
2	Гемиплегия; ХБП; сахарный диабет с поражением органов-мишеней; злокачественная опухоль без метастазов; лейкемия; лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли; СПИД (болезнь, а не только виремия)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

При вычислении индекса коморбидности Charlson суммируются баллы за возраст и соматические заболевания (таблица 2).

Таблица 2. Расчет 10-летней выживаемости, согласно индексу коморбидности Charlson.

Сумма баллов	10-летняя выживаемость,%
	99
1	96
2	90
3	77

4	53
5	21
6	2
7 и далее	0

Оценка тяжести поражения нижней конечности у пациентов с СД

Клиническая оценка поражения нижних конечностей у пациентов с СД включала в себя осмотр кожных покровов и ногтевых пластин, верификацию отеков нижних конечностей и деформаций стопы, оценку характеристик раневых дефектов:

- локализации раны: на голени; на стопе - тыльная поверхность, подошвенная поверхность, пяточная область, наличие ран нескольких локализаций.
- площади поражения тканей стопы - <1 см^2, 1-5 см^2, 5-10 см^2, 10-15 см^2, >15 см^2.
- глубины поражения тканей стопы согласно классификации WIfI [167,179];
- тяжести инфекционного процесса согласно классификации WIfI.

Тяжесть поражения нижних конечностей (в том числе ишемического) у пациентов с СД оценена согласно классификации WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection), которая учитывает глубину раны, состояние периферического кровоснабжения и выраженность инфекционного процесса (Таблица 3.) [167,179]. Преимуществом данной классификации заключается в возможности оценки риска потери нижней конечности в течение 1 года (Таблица 3,4.) [167,179], а также определение необходимости проведения реваскуляризации нижней конечности Таблица 5.

Таблица 3. Классификация WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection)

Глубина поражения тканей стопы			
	язва	**гангрена**	**Клиническая картина:**
0	нет	нет	Ишемические боли в покое, раны нет
1	Маленькая, поверхностная язва (язвы) в дистальном отделе голени или стопы; нет вовлечения костных структур, за	нет	Минимальное повреждение тканей. Показаны малые дистальные ампутации (1 или 2 пальцев) или кожная пластика.

	исключением дистальных фаланг пальцев.		
2	Глубокая язва с вовлечением костей, суставов или сухожилий; в основном без вовлечения пяточной области, возможны поверхностные язвы пятки без вовлечения пяточной кости.	Гангренозные изменения ограничиваются фалангами пальцев	Выраженное повреждение тканей, требующее ампутации нескольких пальцев (больше 3) или трасметатарзальной с/без пластики кожи.
3	Обширная глубокая язва, распространяющаяся на передний и/или средний отдел стопы; глубокая язва пяточной области с вовлечением пяточной кости.	Гангрена, распространяющаяся на передний и/или средний отдел стопы; глубокий некроз пяточной области ± вовлечение пяточной кости.	Распространенное поражение тканей, требующее комплексного лечения стопы или нестандартной трансметатарзальной ампутации (по Шапару или Лисфранку).

Ишемия			
Если применение ЛПИ неинформативно или невозможно, для оценки используются определение пальцевого давления или транскутанное напряжение кислорода.			
	ЛПИ	Систолическое АД в артерии голени (мм рт.ст).	Пальцевое давление/ Транскутанное напряжение кислорода (мм рт.ст.)
0	≥0,8	>100 мм рт.ст.	≥ 60
1	0,6-0,79	70-100 мм рт.ст.	40-59
2	0,4-0,59	50-70	30-39
3	≤ 0,39	<50	< 30

Инфекция стопы	
0 (инфекции нет)	Нет симптомов и признаков инфекции
1 (легкая)	Инфекция есть, если отмечаются 2 из перечисленных признаков: • Местный отек или инфильтрация; • Эритема от > 0,5 до ≤ 2 см вокруг раны • Местное напряжение и болезненность • Локальная гипертермия • Гнойное отделяемое
2 (средняя)	Локальная инфекция с гиперемией > 2 см или с вовлечением более глубоких, чем кожа и подкожная клетчатка, структур (абсцесс, остомиелит, септический артрит, фасциит). Отсутствие системных признаков воспаления.
3 (тяжелая)	Местная инфекция с признаками системного воспаления (присутствие двух и более из перечилсенных признаков).

	• Температура тела >38^0 или <36^0 С • ЧСС > 90 уд./мин. • ЧД> 20 в мин. Или $PaCO_2$<32 мм рт.ст. • Лейкоцитоз > 12000 или < 4000 или 10% юных форм

Примечание: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, АД - артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания

Таблица 4. Риск потери нижней конечности в течение 1 года согласно классификации WIfI

	I - 0				I - 1			
W-0	ОН	ОН	Н	У	ОН	Н	У	В
W-1	ОН	ОН	Н	У	ОН	Н	У	В
W- 2	Н	Н	У	В	У	У	В	В
W- 3	У	У	В	В	В	В	В	В
	fi-0	fi -1	fi -2	fi -3	fi -0	fi -1	fi -2	fi-3
	I - 2				I - 3			
W- 0	Н	Н	У	В	Н	У	У	В
W - 1	Н	У	В	В	У	У	В	В
W- 2	У	В	В	В	В	В	В	В
W- 3	В	В	В	В	В	В	В	В
	fi-0	fi -1	fi -2	fi -3	fi -0	fi -1	fi -2	fi -3

Примечание: W-wound; I (ischemia)- ишемия; fi (foot infection) - инфекция стопы
ОН-очень низкий, Н-низкий, У-умеренный; В-высокий

Класс риска потери конечности согласно классификации WIfI.

Очень низкий – ОН = клиническая стадия 1
Низкий – Н = клиническая стадия 2
Умеренный – У = клиническая стадия 3
Высокий – В = клиническая стадия 4
Клиническая стадия 5 – неохраняемая стопа

Таблица 5. Показания к реваскуляризации артерий нижней конечности при условии контроля инфекции (польза/риск) согласно классификации WIfI.

	I - 0				I - 1			
W-0	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	Н	Н	У
W-1	ОН	ОН	ОН	ОН	Н	У	У	У
W- 2	ОН	ОН	ОН	ОН	У	У	В	В
W- 3	ОН	ОН	ОН	ОН	У	У	У	В
	ИС-0	ИС-1	ИС-2	ИС-3	ИС-0	ИС-1	ИС-2	ИС-3
	I - 2				I - 3			
W-0	Н	Н	У	У	У	В	В	В
W-1	У	В	В	В	В	В	В	В
W- 2	В	В	В	В	В	В	В	В

W- 3	В	В	В	В	В	В	В	В
	fi-0	fi -1	fi -2	fi -3	fi -0	fi -1	fi -2	fi -3

Примечание: W-wound; I (ischemia)- ишемия; fi (foot infection) - инфекция стопы; ОН-очень низкий, Н-низкий, У-умеренный; В-высокий

Реваскуляризация пораженной нижней конечности в нашем исследовании проводилась у пациентов с СД и ХИУПК высокого и умеренного риска при наличии ишемии 2 стадии ($TcpO_2$ 30-39 мм рт.ст.) и 3 стадии ($TcpO_2$ < 30 мм рт.ст.) – у 43 пациентов и 4-х пациентов группы низкого риска потери конечности при наличии ишемии 3 стадии в отсутствии раневых дефектов, но при наличии болей покоя вследствие облитерирующего атеросклероза.

Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы диагностики проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В.). За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Определение гликированного гемоглобина осуществлялось в капиллярной крови с использованием автоматического биохимического анализатора D10 (BioRad Laboratories, США) и набора того же производителя по стандартной методике. Метод сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization 40 Program.

Показатели биохимического анализа крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) 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. Забор образцов крови проводился из кубитальной вены строго натощак.

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

Оценка микрососудистых осложнений сахарного диабета

Верификация нефропатии проводилась на основании учета стадии ХБП и верификации ХБП по уровню альбуминурии [167].

Офтальмологическое обследование больных СД проводилось на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Зав. отделением д.м.н. Липатов Д. В.). Стадии диабетической ретинопатии выставлялись согласно рекомендациям [167].

Тяжесть дистальной полинейропатии оценивалась согласно шкале неврологических нарушений (NDS) [180]. Тактильная чувствительность оценивалась при помощи монофиламента массой 10 г (North Coast Medical Inc., США), согласно рекомендациям IWGDF [30]. Оценка температурной чувствительности проводилась с использованием прибора «Тип-Терм» («Neue Medizintechnik Gmbh», Германия). Вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона (128 Гц) (Kircher&Wilhelm, Германия) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости, медиальной лодыжке, на бугре большеберцовой кости. Проверка коленного, ахиллова рефлекса проводилась при помощи неврологического молоточка.

Оценка макрососудистых осложнений и сердечно-сосудистой патологии

Оценка сердечно-сосудистых заболеваний проводилась сотрудниками отделения Диабетическая стопа (зав. отделением, д.м.н., профессор, Галстян Г.Р.), отдела кардиологии и сосудистой хирургии (зав. отделением, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Калашников В.Ю.).

В обследование входили сбор жалоб, анамнеза, осмотра пациента, проведение обязательных (ЭКГ) и дополнительных (ЭХО КГ, суточное мониторирование ЭКГ, коронарография) методов обследования [167].

Оценка цереброваскулярных заболеваний проводилась лечащим врачом, неврологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и включала

сбор жалоб, данных анамнеза, осмотра. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий шеи проводилось сотрудниками отделения диабетическая стопа (в.н.с., к.м.н. Бондаренко О.Н., с.н.с., к.м.н. Егорова Д.Н.).

Инструментальные методы оценки тяжести ишемии и состояния артериального кровотока нижних конечностей

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) проводился в положении пациента лежа на спине после 10 минутного покоя. Оценка систолического давления на ЗББА и ТАС проводилась при помощи допплеровского датчика (5-10 МГц) аппарата Ангиодин ПК (Биосс, Россия). ЛПИ рассчитывался как отношение наибольшего систолического давления на ЗББА или ТАС к максимальному систолическому давлению на плечевой артерии верхней конечности. Оценка результатов измерения проводилась согласно критериям классификации WIfI [167,179].

Транскутанное напряжение кислорода ($TcpO_2$) проводилось с помощью монитора TCM400 и датчиков напряжения кислорода Sensor E5250 (Radiometer Medical ApS, Denmark) по рекомендованной методике Ступина В.А. и соавт. [181].

Измерение транскутанного напряжения кислорода мягких тканей нижней конечности проводилось двумя исследователями: у одной части пациентов лечащими врачами, у другой – диссертантом. Пациент в ходе исследования находился в положении лежа на спине в спокойном состоянии. Температура в помещении, где проводилось определение $TcpO_2$, составляла 21–23 °С. Измерение $TcpO_2$ проводилось над областью с равномерным капиллярным ложем без крупных артерий и вен, без дефектов кожи и волосяного покрова. Стандартными точками исследования служил кожный покров тыльной поверхности стопы и на 2 см ниже от медиальной лодыжки.

Перед исследованием поверхность кожи обрабатывалась спиртовым раствором, при необходимости, удалялся волосяной покров. На кожу устанавливалось фиксирующее кольцо, которое заполнялось раствором электролита. Далее, в фиксирующееся кольцо устанавливался предварительно

откалиброванный атмосферным воздухом электрод. Регистрация показателей TcpO2 после установки электрода на кожу проводилась при его стабилизации через 15—20 минут и достижении температуры кожи 43 °С. Оценка результатов измерения проводилась согласно современным рекомендациям (WIfI)[167,179].

Лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока (ЛПССК) являлась изучаемым методом диагностики – 1 (ИМ-1). Оценка ЛПССК проводилась в ходе УЗДС артерий нижних конечностей на задней большеберцовой артерии (ЗББА) в проекции медиальной лодыжки и тыльной артерии стопы (ТАС) с применением режимов цветового и энергетического картирования, В-режима, а также критериев спектрального анализа (ультразвуковая система Voluson 730® Expert (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH&Co OHG, Austria).

Измерение ЛПССК проводилось двумя исследователями. Пациент укладывался в положении лежа на спине, после 10-15 минут покоя при комнатной температуре 21–23°С проводилось измерение ЛПССК. Для регистрации ЛПССК датчик ультразвукового аппарата устанавливался на уровне ТАС и ЗББА дистальнее медиальной лодыжки (Рис. 12).

Рис. 12. Уровень измерения спектральных характеристик кровотока по ТАС и ЗББА (ангиограмма стопы).

Определение ЛПССК для каждой исследуемой артерии проводилось в спектральном допплеровском режиме (Рис. 13).

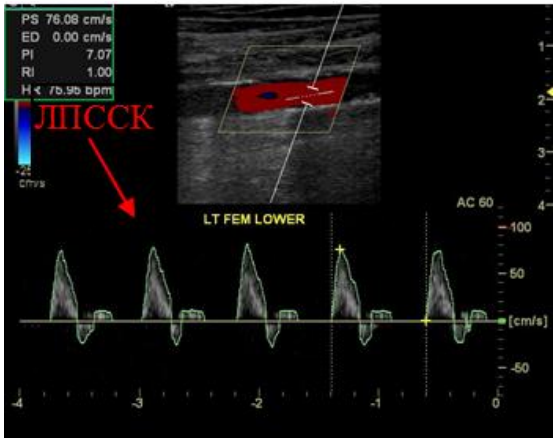


Рис. 13. Измерение ЛПССК в спектральном допплеровском режиме.

Среднее значение ЛПССК рассчитывалось как отношение суммы ЛПССК на ТАС и ЗББА, деленное на 2: $\boldsymbol{ЛПССК} = \frac{\boldsymbol{ЛПССК(ТАС)+ЛПССК\,(ЗББА)}}{\mathbf{2}}$

При окклюзии одной какой-либо из исследуемых артерий на заданном уровне оценка ЛПССК проводилась по другой артерии.

Измерение $ТсрО_2$ и ЛПССК проводилось за 3-5 дней до и после реваскуляризации нижней конечности.

Оценка тканевой перфузии методом ФАГ с индоцианином зеленым являлось изучаемым методом 2. Исследование проводилось на оборудовании компании ЗАО «БИОСПЕК» (Россия) и включало: диодный лазер с длиной волны 785 нм (ближний инфракрасный диапазон); источник белого света, камеру с объективом и набором фильтров, системный блок со специальным программным обеспечением и монитор (Рис. 14).

а.

б.

в.

г.

Рис. 14. Устройство для проведения флуоресцентной ангиографии. А – диодный лазер с длиной волны 785 нм; Б - камера с объективом и набором фильтров; В – источник белого света; Г – флуоресцентный ангиограф в работе.

Для проведения ФАГ использовался флуорофор - индоцианин зеленый, который после внутривенного введения быстро связывается с белками плазмы, не подвергаясь внепеченочной и кишечной циркуляции. Флуорофор захватывается гепатоцитами и секретируется в желчь. Нормальный биологический период полувыведения 2,5-3,0 мин.

Принцип получения флуоресцентного изображения показан на рис 15.

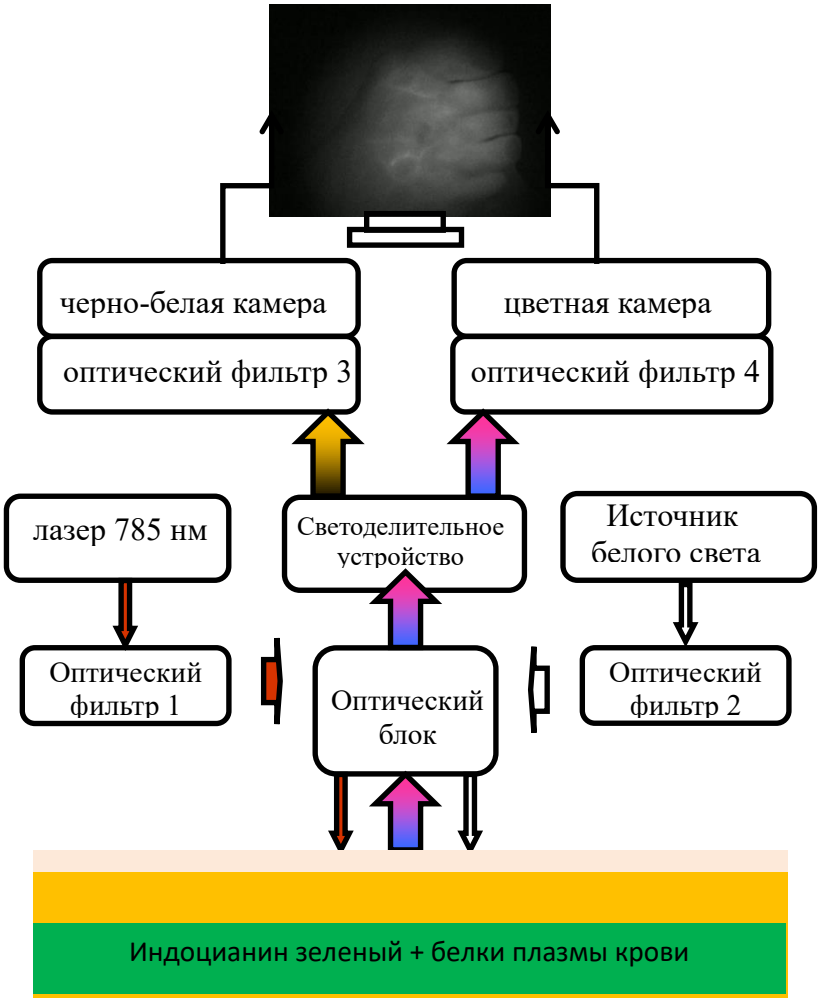


Рис. 15. Принцип работы флуоресцентного ангиографа

Излучение от диодного лазера 785нм, проходя интерференционный фильтр 1 и оптический блок, поступает в биологические ткани. В кровеносных сосудах тканей индоцианин зеленый поглощает лазерное излучение, в результате чего образуется флуоресцентное излучение. Рассеянное лазерное и флуоресцентное излучения попадают обратно в оптический блок и проходят через светоделительное устройство и систему интерференционных фильтров. В результате происходит регистрация флуоресцентного излучения черно-белой камерой, а рассеянного света - цветной камерой. В режиме реального времени на экране монитора выводится изображение цветной камеры, дополненное флуоресцентным изображением. Специальное программное обеспечение позволяет записывать дополненный видеосигнал и впоследствии обрабатывать с целью получения значений параметров ФАГ.

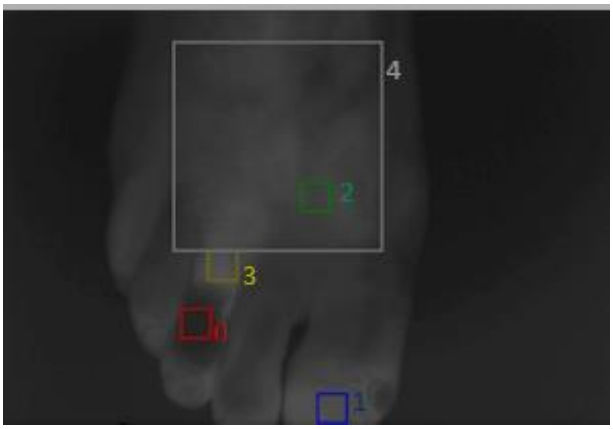
Впервые проводилась стандартизация методики проведения ФАГ с индоцианином зеленым в диагностике ХИУПК у пациентов с СД. Стандартизация методика включала: определение времени введения индоцианина зеленого, определение оптимального расстояния от камеры флуоресцентного ангиографа до исследуемой области (стопы), определение положения нижней конечности для проведения ФАГ с индоцианином с учетом различной локализации раневых дефектов, подбор параметров для количественного анализа результатов исследования.

Была проведена работа для разработки протокола проведения ФАГ в БИД на выборке пациентов из 18 человек (Приложение 1), результаты которых не включены в данное исследование.

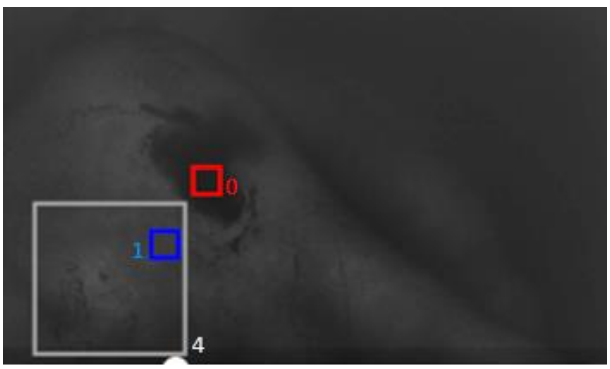
Доза для введения индоцианина зеленого определялась для каждого пациента индивидуально, из расчета 0,01 мг раствора индоцианина зеленого (25 мг индоцианина зеленого в 10 мл воды для инъекций) на 1 кг массы тела.

С целью оценки перфузии стопы выделены различные области интереса на стопе (Рис. 16):

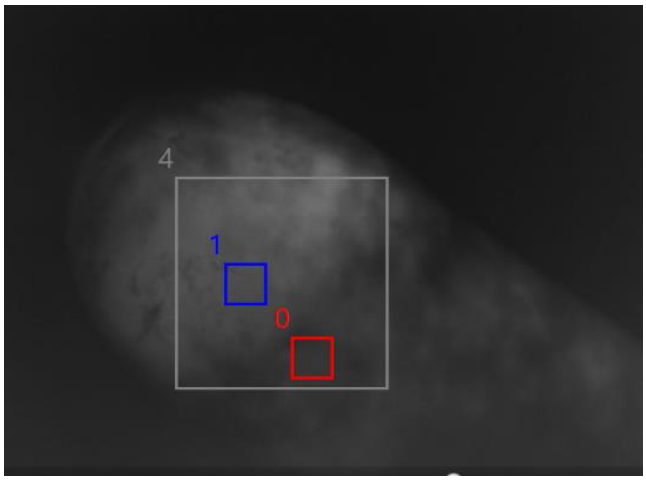
А.



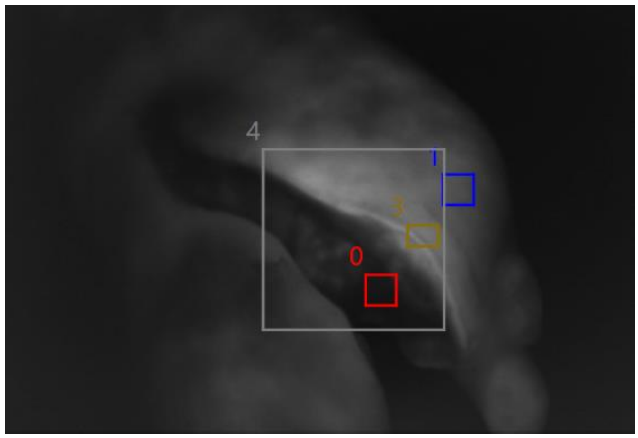
Д.



Б. **Д.**



В. **Д.**



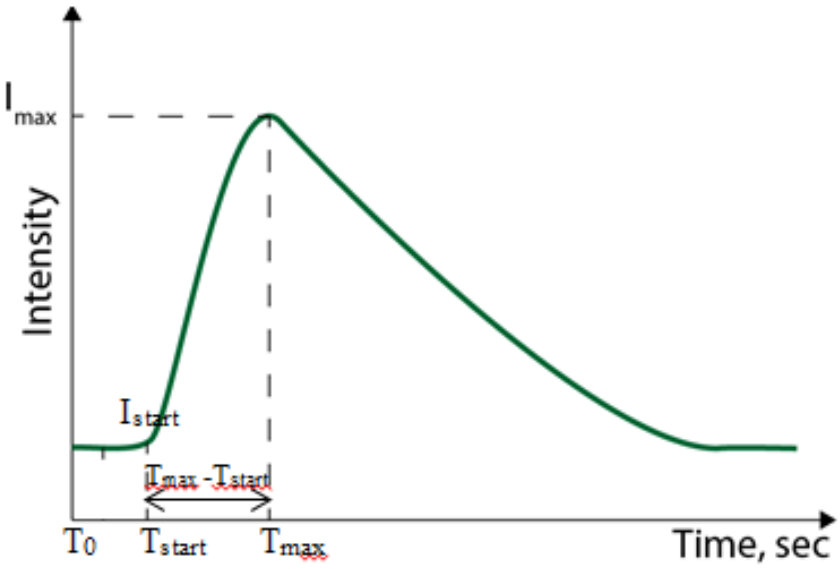
Г. **Д.**

Рис. 16. Зоны интереса при оценке результатов ФАГ в с индоцианином зеленым у пациентов с СД.

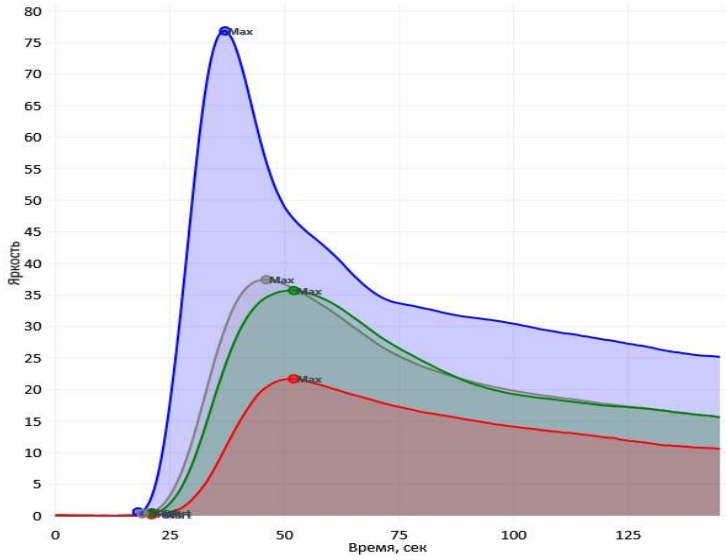
Вид стопы на момент исследования: А - тыльная поверхность; Б – латеральная поверхность стопы, В- подошвенная поверхность стопы, задний отдел; Г – подошвенная поверхность стопы, передний отдел. Д – вид стопы в процессе проведения ФАГ с индоцианином зеленым с обозначением зон оценки параметров ФАГ (0-4);

Области оценки параметров ФАГ в БИД: 0 – область минимальной флуоресценции, 1- область максимальной флуоресценции, 2- Область 1-го межплюсневого промежутка, 3 – зона дополнительного интереса (усиление флуоресценции в участке вокруг зоны некроза на стопе), - указана не для всех пациентов; 4 – область исследования бОльшей части стопы.

В ходе проведения ФАГ с индоцианином зеленым формируется диаграмма, отражающая уровень флуоресценции в течении времени в различных зонах интереса (Рис. 17 А,Б).



А.



Б.

Рис. 17. Диаграмма флуоресценции в течении времени в различных зонах интереса в ходе проведения ФАГ с индоцианином зеленым у пациентов с СД.

А. Схема диаграммы с обозначениями исследуемых параметров ФАГ с индоцианином зеленым: T_0 (сек) – временной момент внутривенного введения ИЦЗ – начало исследования; T_{start} (сек) – время появления min флуоресценции (I_{start}, юнит) в исследуемой области после введения ИЦЗ; T_{max} (сек) – время достижения максимальной флуоресценции (I_{max}, юнит) после введения ИЦЗ; T_{max} -T_{start} (сек) – разница во времени достижения I_{max} и I_{start}. Б. – реальная диаграмма с обозначением времени и интенсивности флуоресценции в разных зонах интереса.

Для статистического анализа оценивались параметры:

- T_{start} (сек) - время появления min флуоресценции (I_{start}, юнит) в исследуемой области после введения индоцианина зеленого;

- T_{max} (сек) - время достижения максимальной флуоресценции (I_{max}, юнит) после введения ИЦЗ
- T_{max} -T_{start} (сек) - разница во времени достижения I_{max} и I_{start}

Параметры ФАГ оценивались для следующих зон интереса на нижней конечности:

- 0 – область минимальной флуоресценции на стопе,
- 1- область максимальной флуоресценции на стопе,
- 3 – область исследования бОльшей части стопы.

Методы оценки проходимости артерий нижних конечностей.

Всем пациентам проводилось УЗДС артерий нижних конечностей на ультразвуковой системе Voluson 730® Expert с применением линейного (частота излучения 5-7,5 МГц) и конвексного (частота излучения 3,5 МГц) датчиков (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH&Co OHG, Austria). Исследование проводилось сотрудниками отделения «Диабетическая стопа» в.н.с. к.м.н. Бондаренко О.Н., с.н.с., к.м.н. Егорова Д.Н.

Применялись режимы сканирования: В-режим - режим двумерной серошкальной эхографии, ЦДК - цветового допплеровского кодирования по скорости (ЦДК), и по энергии (ЦДКЭ), а также PW-режим - импульсный допплеровский режим (спектральный допплеровский режим) с целью:

- оценки уровня, протяженности и степени стенозов и окклюзий и наличия кальциноза артерий нижних конечностей у пациентов с СД и ЗАНК. У пациентов группы СД и КИНК исследование проводилось за 5-7 дней до планируемого эндоваскулярного лечения артерий пораженной нижней конечности;
- диагностики состояния сегментов артерий и стентов после эндоваскулярного лечения у пациентов группы СД и КИНК, оценки зоны доступа для выявления возможных местных осложнений оперативного

вмешательства на 1-2 день после эндоваскулярного лечения. Проводилась верификация послеоперационных осложнений пролеченных артерий нижних конечностей, а именно – наличие остаточного стеноза артерии (стеноз > 60 %), критического стеноза, диссекции и острого тромбоза.

Тяжесть поражения артерий нижних конечностей оценивалась согласно классификации Graziani L. (Таблица 5) [34].

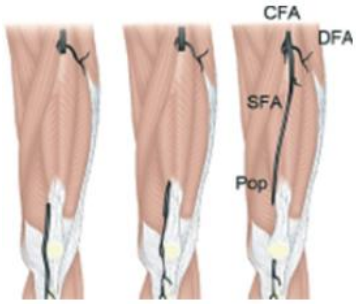
Таблица 6. Категории морфологического поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД, согласно классификации Graziani L.

Класс 1	изолированная обструкция одной из тибиальных артерий: передней, задней или малоберцовой артерии.
Класс 2a	Изолированная обструкция бедренной/подколенной артерии или бедренная / подколенная артерия или двух тибиальных артерий, но с проходимостью одной из двух тибиальных артерий (передней или задней).
Класс 2b	Изолированная обструкция бедренной/подколенной артерии или бедренная / подколенная артерия или двух тибиальных артерий, но с проходимостью малоберцовой артерии
Класс 3	Изолированная окклюзия 1й артерии и множественные стенозы передней и задней большеберцовых/ малоберцовых артерий и/или бедренной/подколенной артерий
Класс 4	Окклюзия двух артерий и множественные стенозы тибиальных/малоберцовой артери и/или бедренной/подколенной артерий
Класс 5	Окклюзия трех тибиальных артерий и малоберцовой артерий
Класс 6	Окклюзия трех тибиальных артерий и множественные стенозы тибиальных/малоберцовой артерий и /или бедренной/подколенной артерий
Класс 7	Множественные обструкции бедренно-подколенного сегмента без видимого кровотока ниже коленного сустава

Для оценки тяжести анатомического поражения артерий пораженной нижней конечности использована Глобальная система оценки характера поражения артерий конечности [33].

Степень поражения бедренно-подколенных артерий по Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS) представлена в таблице 7.

Таблица 7. Степень поражения бедренно-подколенных артерий по системе GLASS).

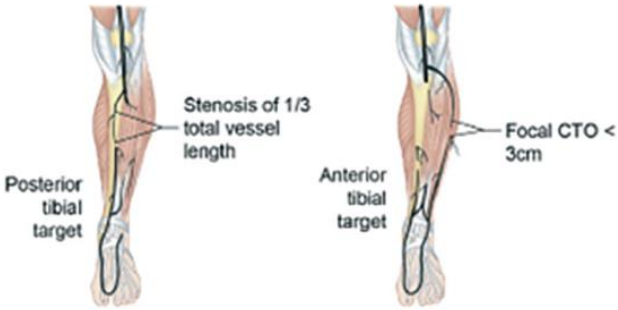
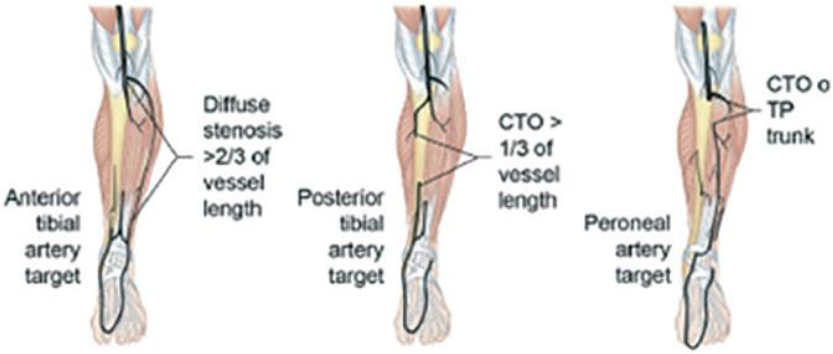
0	Умеренное или незначительное (<50%) поражение	
1	• Общая длина поражения ПБА < 1/3 (< 10 см) • Может присутствовать единичная фокальная хроническая тотальная окклюзия • Умеренное или незначительное поражение подколенной артерии	
2	• Общая длина поражения ПБА 1/3 - 2/3 (10-20 см) • Может присутствовать хроническая тотальная окклюзия < 1/3 (10 см), но без окклюзированной бифуркации • Фокальный стеноз подколенной артерии < 2 см, без трифуркации	
3	• Общая длина поражения ПБА > 2/3 (20 см) • Может присутствовать окклюзированная бифуркация < 20 см или окклюзия 10-20 см • Стеноз подколенной артерии 2-5 см, без трифуркации	
4	• Общая длина поражения ПБА > 20 см • Поражение подколенной артерии > 5 см или переход на трифуркацию • Окклюзия (любого типа) подколенной артерии	

Примечание: ПБА – поверхностная бедренная артерия

Трифуркация определяется как конец подколенной артерии на пересечении передней большеберцовой артерии (ПББА) и берцового ствола.

Степень поражения конечных ветвей подколенной артерии по Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS) представлена в таблице 7.

Таблица 7. Степень поражения конечных ветвей подколенной артерии по системе GLASS.

0	Умеренное или незначительное поражение целевого пути реваскуляризации	
1	Фокальный стеноз артерии голени < 3 см	
2	• Стеноз на 1/3 длины артерии • Может присутствовать фокальная окклюзия (< 3 см) • Поражение ТПС или артерий голени не включено	
3	• Поражение на 2/3 длины артерии • Окклюзия до 1/3 длины (может включать артерии голени, но не ТПС)	
4	• Диффузный стеноз на 2/3 длины артерии • Окклюзия >1/3 длины артерии • Любой тип окклюзии ТПС, если ПББА не является целевой артерией	

Примечание: ТПС – тибиоперонеальный ствол, ПББА – передняя большеберцовая артерия.

На рис. 18. Представлены варианты поражения артерий стопы согласно системе GLASS.

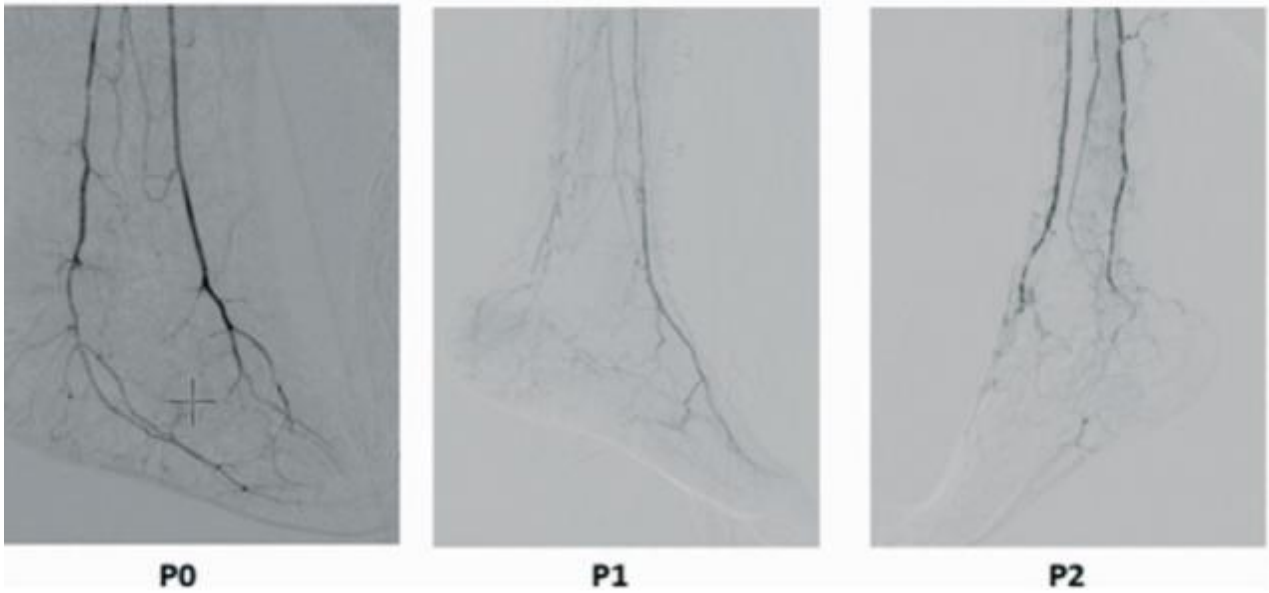


Рис. 18. Варианты поражения артерий стопы в Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS). Ангиограммы: P0 - целевая артерия пересекает лодыжку и спускается к стопе, артериальная дуга стопы не затронута; P1 - целевая артерия пересекает лодыжку и спускается к стопе; артерия отсутствует или имеется серьезное поражение артериальной дуги стопы; P2 - целевая артерия, пересекающая лодыжку и спускающаяся к стопе, отсутствует.

Определение стадий для GLASS (I-III) указано в таблице 8.

Таблица 8. Определение стадий для Глобальной системы оценки характера поражения артерий конечности (GLASS)

		Стадии GLASS (I-III) инфраингвинальной области.				
	4	III	III	III	III	III
Степень поражения	3	II	II	II	III	III
артерий бедренно-	2	I	II	II	II	III
подколенного	1	I	I	II	II	III
сегмента	0	NA	I	I	II	III
		0	1	2	3	4
NA- не применимо		Степень поражения конечных ветвей ПА				

На основании полученных стадий рассчитывается риск непосредственной технической неэффективности (НТН) операции и сохранение первичной проходимости пролеченного артериального русла в течение 1 года:

- Стадия I: небольшая сложность поражения: НТН < 10% и сохранение проходимости в течение 1 года > 70%
- Стадия II: средняя сложность поражения: оцениваемая НТН < 20% и сохранение проходимости в течение 1 года от 50% до 70%
- Стадия III: высокая сложность поражения: оцениваемая НТН > 20% и сохранение проходимости в течение 1 года < 50%

Эндоваскулярное лечение нижней конечности у пациентов с СД и ХИУПК проводилось рентгенэндоваскулярным хирургом отделения Диабетическая стопа, в.н.с., д.м.н, Ситкиным И.И.

Основной целью реваскуляризации восстановление пульсирующего кровотока в пораженном артериальном сегменте, в частности, у пациентов с потерей ткани [33].

Технически успешной реваскуляризацией нижней конечности считалась та, при которой достигалось восстановление непрерывного антеградного кровотока до стопы хотя бы по одной артерии голени и ангиографическом остаточном стенозе ≤30% [7].

Разрешение ХИУПК после эндоваскулярного лечения – уровень транскутанного напряжения кислорода на стопе более 30 мм рт.ст.

Проводилось динамическое наблюдение пациентов для оценки исходов лечения ХИУПК с учетом соблюдения стандарта лечения.

У 19 пациентов заживление раневого/-ых дефектов осуществлялось вторичным натяжением. Наблюдение за данной группой пациентов завершалось на этапе эпителизации раневого дефекта или развития рецидива ХИУПК.

У 25 пациентов проводилось хирургическое лечение стопы:

- У 13 пациентов проведена пластическая реконструкция стопы - наблюдение за данной группой пациентов считалось завершенным после снятия послеоперационных швов;
- У 12 пациентов после хирургического лечения стопы сохранялся раневой дефект и заживление осуществлялось вторичным натяжением.

Наблюдение за данной группой пациентов завершалось на этапе эпителизации раневого дефекта или развития рецидива ХИУПК.

Формат наблюдения: для части пациентов – динамический осмотр лечащего врача и оценкой результатов лечения; для части пациентов – телефонный контакт с уточнением исходов лечения.

2.3 Статистический анализ данных

Предварительный расчет размера выборки не проводился. Для описания количественных данных выборки указывалось число объектов исследования и медиана с интерквартильным размахом в виде Me [Q1; Q3]. Для анализа данных применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения зависимых групп по количественным признакам использовался критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Statistica 13.2 (StatSoftInc., USA). Диагностическая точность исследуемых методов оценки тяжести ХИУПК оценивалась с помощью анализа характеристических кривых (ROC – анализ). Оценивались следующие классические индексы бинарных диагностических целей: площадь под характеристической кривой (AUC ROC), чувствительность, специфичность. Оценка качества модели проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC. Оптимальное значение cut-off для каждого диагностического параметра определялась на основании максимальной оценки чувствительности и специфичности теста, основанного на доле правильно классифицированных пациентов в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена. ROC-анализ осуществлялся в программе MedCalc Statistical Software version 19.0.7 (MedCalc Software bvba, Belgium, 2019). Шкала значений AUC: Интервал AUC 0,9-1,0 -> качество модели -отличное; интервал AUC 0,9-0,8 -> качество модели - очень хорошее; интервал AUC 0,7-0,8 -> качество модели - хорошее; интервал AUC 0,6-0,7 -> качество модели - среднее; интервал AUC 0,5-0,6 -> качество модели - неудовлетворительное.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1.1 I часть исследования: клиническая характеристика пациентов с СД и ХИУПК, n=91 (таблица 9).

Таблица 9. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с СД и ХИУПК, n=91.

Показатель		**%**
Возраст (годы)*	66,8 [54;77]	
Пол (м/ж)	39/52	43/57
Тип СД (СД1/СД2),	6/85	6,6/93,4
Продолжительность СД (годы)*	16,1 [12;22]	
Гликированный гемоглобин, %	7,9 [6,9;9,2]	
Целевой уровень гликированного гемоглобина	41	45
ПССТ	28	30,6
ПССТ+ базальный инсулин	8	9
Базис-болюсная инсулинотерапия	55	60,4

Примечания: * - данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). СД – сахарный диабет; ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия, ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности.

Частота диабетической ретинопатии и ХБП у пациентов с СД и ХИУПК представлены в таблице 10.

Таблица 10. Частота диабетической ретинопатии и ХБП у пациентов с СД и ХИУПК, n=91

Нозология	**количество**	**%**
ДР отсутствует	22	24
Непролиферативная стадия ДР	31	34
Препролиферативная стадия ДР	11	12
Пролиферативная стадия ДР	27	30
ХБП С3-5	26	28,6

Примечания: ДР – диабетическая ретинопатия, ХБП - хроническая болезнь почек, ХБП С3-5- СКФ (EPI)> 60- 0 мл/мин/1.73 м^2, ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, цели достижения лечения.

Основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, достижение целевого уровня показателей липидного обмена, артериального давления и медикаментозная терапия представлены в таблице 11, сердечно-сосудистая патология представлена в таблице 12.

Таблица 11. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, достижение целей лечения, медикаментозная терапия у пациентов с СД и ХИУПК.

Показатель	**n**	**%**
Холестерин ЛПНП > 1,8 ммоль/л*	58	64
Гиполипидемическая терапия	64	70,3
Артериальная гипертензия (АД >140/85 мм рт.ст.)	87	95,6
Целевой уровень АД	47	51,6

Примечания: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АД – артериальное давление.

* На момент сбора данных (2017-2018 гг.) целевой уровень ЛПНП для пациентов с СД и КИНК являлся менее 1,8 ммоль/л [183].

Таблица 12. Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с СД и ХИУПК.

Показатель	**n**	**%**
Ишемическая болезнь сердца	45	49,4
Инфаркт миокарда в анамнезе	32	34
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе	22	24,2
ОНМК в анамнезе	14	15,4
Гемодинамически-значимый стеноз БЦА	32	35
КИНК в анамнезе	20	22
Нарушения ритма сердца различного генеза (постоянная форма фибрилляции предсердий, мерцательная ритма).	15	16,5

Примечания: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, БЦА – брахиоцефальные артерии, КИНК – критическая ишемия нижней конечности.

3.1.2 Прогнозируемая 10-летняя выживаемость пациентов с СД и ХИУПК согласно индексу Charlson.

Проведена оценка вероятности 10-летней выживаемости пациентов с СД и ХИУПК согласно индексу коморбидности Charlson.

У 58 человек (95% ДИ 42%-56%) сумма баллов составила 7 и более, что прогнозируемо приведет к 100% вероятности летального исхода по причине коморбидности через 10 лет.

У 14 пациентов с СД и ХИУПК было получено 6 баллов коморбидности, что прогнозирует вероятность 10-летней выживаемости на 2 %. Вероятность 10-летней выживаемости 19 пациентов при сумме баллов равной 5 составляет 21%.

Наибольшее количество баллов внесли такие заболевания и факторы как инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферический артерий, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет с поражением органов – мишеней, ХБП, пожилой возраст.

3.2.1. II часть исследования: клиническая характеристика, коморбидная патология и проводимое лечение у пациентов с СД и ХИУПК, n=47

В исследование включено 47 пациентов с СД и хронической ишемией угрожающей потерей 47 нижней конечности.

Таблица 13. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с СД и ХИУПК.

Показатель		**%**	**Min; max**
Возраст (годы)*, n	66,3 [45;83]		49;83
Пол (м/ж), n=47	24/23	51/49	
Тип СД (СД1/СД2), n	3/44	6,4/93,6	
Продолжительность СД*, годы	15 [10;25]		1;44
Гликированный гемоглобин,%	7,65 [7,1;8,7]		5,9; 11
Целевой уровень гликированного гемоглобина, n	21	47,7	
Избыточная масса тела у пациентов с СД 2, n=44	22	46,8	
Ожирение I степени у пациентов с СД 2, n=44	9	19	

Ожирение II степени у пациентов с СД 2, n=44	8	17	
Ожирение III степени у пациентов с СД 2, n=44	1	2,1	
Диета, n	2	4,2	
ПССТ , n	17	34	
ПССТ+ базальный инсулин, n	4	8,5	
Базис-болюсная инсулинотерапия, n	18	38,3	
Базис-болюсная инсулинотерапия +метформин, n	7	15	
Интенсификация сахароснижающей терапии у пациентов с СД в ходе госпитализации в связи с ХИУПК, n	9	19	

Примечания: * - данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). СД – сахарный диабет; ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия, КИНК – критическая ишемия нижней конечности.

Диабетическая ретинопатия и сопутствующая офтальмологическая патология.

До текущей госпитализации обязательные методы обследования органов зрения проводились у 35 пациентов (74,5%).

Диабетическая патология органов зрения, данные о проведенной ЛКС, а также состояние остроты зрения указаны в таблице 14.

Таблица 14. Частота диабетической ретинопатии, ранее проведенной ЛКС и ее потребности в настоящее время, состоянии остроты зрения у пациентов с СД и ХИУПК.

Стадии ДР / Показатели	0 – n (%)	1– n (%)	2– n (%)	3– n (%)	Всего, n=47
Всего	10 (21,3%)	20 42,5%)	4 (8,5%)	13 (28%)	
ЛКС в анамнезе	0	0	2 (4,2%)	10 (21,3%)	12(25,5%)
ЛКС рекомендовано	0	3 (6,3%)	1 (2%)	11 (23,4%)	15(31,9%)
Макулопатия	0	4 (8,5%)	2 (4,2%)	0	6 (12,8%)
Резкое снижение/ отсутствие зрения вследствие ДР	0	0	0	1 (2%) * 3 (6,4%)**	4 (8,5%)
Резкое снижение/отсутствие	1 (2%) * 2(4,2%)**	0	0	1 (2%) - катаракта	4 (8,5%)

зрения вследствие других причин					

Примечания: ДР – диабетическая ретинопатия, ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки. 0 –ДР отсутствует, 1- непролиферативная ДР, 2- препролиферативная ДР, 3- пролиферативная ДР; *- снижение/отсутствие зрения на 1 глаз, ** снижение/отсутствие зрения на оба глаза.

По данным обследования, глаукома и катаракта выявлены у 8 (17 %) и 32 (68%) пациентов соответственно. В группе пациентов без диабетической ретинопатии у 2-х пациентов снижение остроты зрения (visus= 0) вследствие недиабетического поражения: у 1 пациента вследствие периферической хориоретинальной дистрофии – рекомендовано проведение ЛКС; у другого пациента вследствие передней ишемической нейропатии. У одной пациентки отсутствует зрение на оба глаза вследствие зрелой катаракты, хронического увеита, задней отслойки стекловидного тела, деструкции стекловидного тела правого глаза, рубца роговицы.

Распределение пациентов с СД и ХИУПК в зависимости от наличия и тяжести ХБП представлено в таблице 15.

Таблица 15. Число больных с СД и ХИУПК в зависимости от стадии ХБП и уровню альбуминурии.

Стадии ХБП	А1	А2	А3	Всего
0 (нет ХБП)	22	-	-	22 (46,8%)
1	-	4	2	6 (12,8)
2	-	5	3	8 (17%)
3а	5	0	1	6 (12,8%)
3б	2	0	2	4 (8,5%)
4	0	0	0	0
5г	0	0	1	1 (2%)
Всего	29 (61,7%)	9 (19%)	9 (19%)	47 (100%)

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек, А1 – соотношение альбумин/креатинин <3 3 мг/ммоль, А2 – соотношение альбумин/креатинин 3-30 мг/ммоль, А3 – соотношение альбумин/креатинин > 30 мг/ммоль,

У 11 пациентов с СД и ХИУПК (23 %) выявлено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

После рентгенэндоваскулярного вмешательства ни у одного пациента случаев контрастиндуцированной нефропатии зарегистрировано не было.

Анализ частоты выявления ДР и ХБП у пациентов с СД и ХИУПК отображен на рис 19.

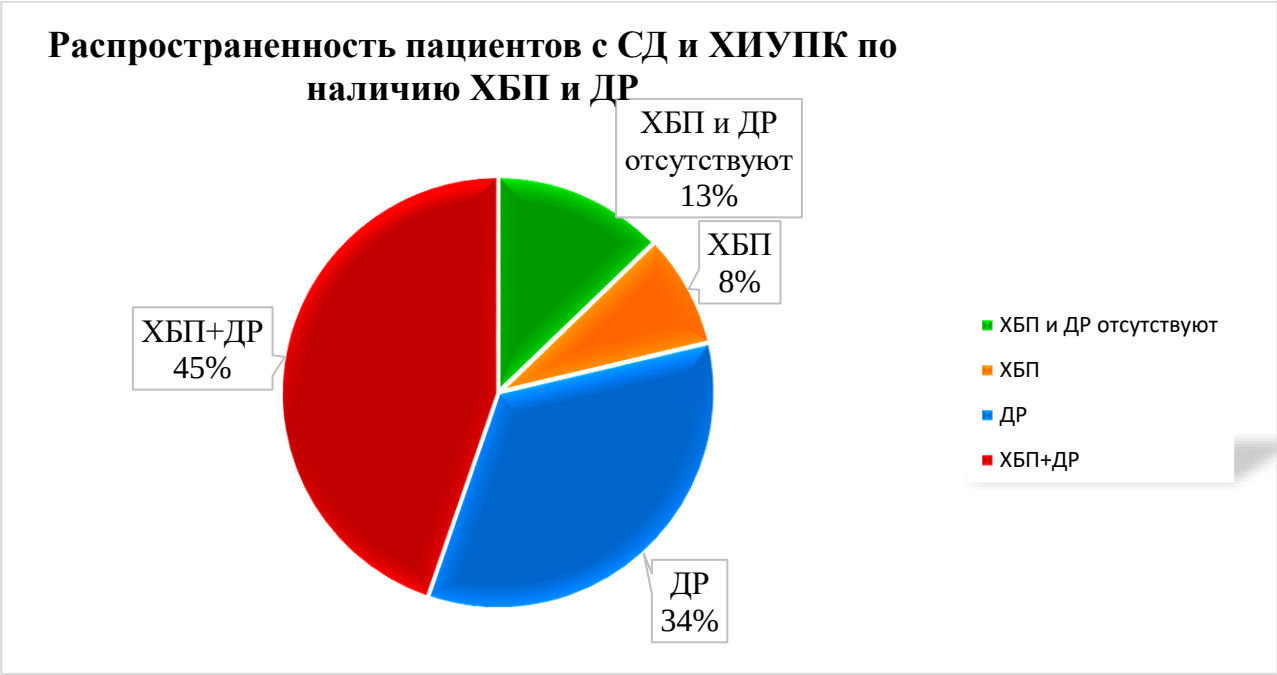


Рис. 19. Частота выявления ХБП и ДР у пациентов с СД и ХИУПК.

Примечания: СД – сахарный диабет, ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, ДР – диабетическая ретинопатия, ХБП – хроническая болезнь почек.

При анализе пациентов с СД и ХИУПК выявлено, что лишь 6 пациентов (13%) не имеют микрососудистых осложнений (ДР и ХБП) по данным скрининга, против 21 пациента (45%), которые имеют ту или иную тяжесть ХБП и ДР. Изолированное поражение почек с развитием ХБП без ДР выявлено у 4 (8,5%) пациентов с СД и ХИУПК, однако в большем проценте случаев - 34 % диагностирована ДР без развития ХБП – у 16 человек.

В. Частота дистальной диабетической полинейропатии у пациентов с СД и ХИУПК: у 43 пациентов (91%) диагностирована ДПН.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, достижение цели лечения (табл. 16).

Анамнез курения собран у 26 пациентов с СД и ХИУПК (55,3%), из которых 1 пациент (4,5 %) курил на момент включения в исследование, 13 пациентов (50%) курили в анамнезе.

Таблица 16. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, достижение целей лечения, медикаментозная терапия у пациентов с СД и ХИУПК.

Показатель	**n**	**%**
Холестерин ЛПНП > 1,8 ммоль/л*	28	59,6
Гиполипидемическая терапия	35	74,5
Ранее не получали гиполипидемической терапии	12	25,5
Интенсификация гиполипидемической терапии	16	34
Артериальная гипертензия (АД >140/85 мм рт.ст.)	45	95,7
Постоянный прием препаратов антигипертензивной терапии	38	80,8
Целевой уровень АД	25	53,2
Инициация или интенсификация антигипертензивной терапии	22	46,8

Примечания: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АД – артериальное давление.

* На момент сбора данных (2017-2018 гг.) целевой уровень ЛПНП для пациентов с СД и КИНК являлся менее 1,8 ммоль/л.

У 8 пациентов с СД и ХИУПК (17%) регистрировалось нарушение сердечного ритма, требующее назначение антикоагулянтной терапии.

Макрососудистые осложнения СД у пациентов с ХИУПК

А. **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА.**

Активная верификация ИБС у исследуемой группы пациентов не проводилась. По данным предоставленной медицинской документации ИБС была ранее подтверждена у 21 (45 %). У 15 (32%) пациентов имелся ИМ в анамнезе, из которых у 12 (25,5%) человек проводилась реваскуляризация

коронарных артерий. У 20 человек (42,5%) проводилась инициация или интенсификация антиангинальной терапии.

B. **ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**.

У 8 (17%) пациентов в анамнезе имелось ОНМК. У 14 (30%) пациентов проведено УЗДС БЦА из которых у 7 (15%) выявлены стеноз БЦА > 50%, а у 1 пациента выявлена субокклюзия одной из ВСА.

C. **ЗАБОЛЕВАНИЕ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ** с развитием ХИУПК одной из нижних конечностей диагностировано у 100 % пациентов.

У 12 (25%) пациентов в анамнезе были эпизоды ИУПК с последующим проведением эндоваскулярного (n=11) и открытого (n=1) хирургического лечения артерий нижних конечностей с сохранением пролеченной нижней конечности у 11 человек. У 8 (17%) человек рецидив ИУПК в исследуемой нижней конечности, у 4 пациентов была ишемия, угрожающая потерей обеих н/к, по поводу чего проводились реваскуляризации.

Распределение пациентов с СД по клиническим проявлениям ХИУПК представлено в таблице 17, 19 локализация и площадь трофического поражения на нижней конечности указаны в таблице 18.

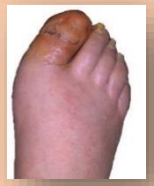
Табл. 17. Клиническая характеристика поражения нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК.

Показатель	Результат	%	Min; max
Боль покоя, n	28	59,6	
Трофические изменения тканей нижних конечностей, n	43	92	
Продолжительность наличия раневого дефекта, мес, Me [Q25;Q75]	4 [1,5;6]		0;10

Таблица 18. Локализация раневых дефектов и площадь трофического поражения кожного покрова пациентов с СД и ХИУПК (n=43)

Площадь поражения ($см^2$) / Локализация раны	≤1	1≥5	5≥10	10≥15	>15
Тыльная поверхность пальца	4	2			
Подошвенная поверхность пальца	1	2	1		
Поражения 1 пальца			3		
Поражение иного пальца		1	6		
Поражение нескольких пальцев				1	
Подошвенная поверхность стопы	2	1			
1палец с головкой плюсневой кости			3	1	
2 пальца с головками плюсневых костей				1	
Латеральная поверхность пяточной области	1	2			
Медиальная поверхность пяточной области		1			
Подошвенная поверхность пяточной области	2	1	1		
Поражение стопы нескольких локализаций		2			3
Поражение голени				1	
Всего:	10 (23,2%)	12 (28%)	14 (32,5%)	4 (9,3%)	3 (7%)

Табл. 19. Распределение пациентов с СД и ИУПК в 47 н/к нижних конечностях с учетом риска потери нижней конечности в течение 1 года (по системе WIfI)

Инфекция / Тяжесть трофического поражения стопы	Стадия 0	Стадия 1	2 стадия	3 стадия
Стадия 0	n= 4 н/к	0	0	0
Стадия 1	 n=6 н/к	n=11 н/к	n= 3 н/к	
2 стадия		n=5 н/к	n=15 н/к	n=2 н/к
3 стадия				n=1 н/к

Проведена оценка риска потери нижней конечности у пациентов с СД и ХИУПК в течение 1 года, которая характеризуется высоким риском у 26 пациентов (55%), умеренным риском у 17 пациентов (36%), и низким риском у 4 (8%) пациентов, что диктует «высокую» потребность проведения реваскуляризации с целью сохранения конечности у 43 пациентов (92%) и «умеренную» потребность у 4 (8%) пациентов.

3.3 Результаты инструментальных методов оценки тяжести ишемии нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК.

3.3.1. Результаты лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с СД и ХИУПК представлены согласно классификации WIfI, (n=46).

Тяжесть ишемии нижней конечности (стадии) при оценке ЛПИ на уровне ПББА представлена следующим образом:

- стадия 0, что соответствует ЛПИ ≥ 0,8 - у 6 % пациентов;
- стадия 1, что соответствует ЛПИ 0,6-0,79 - у 17 % пациентов;
- стадия 2, что соответствует ЛПИ 0,4-0,59 – у 22% пациентов;
- стадия 3, что соответствует ЛПИ ≤ 3,9 – у 15 % пациентов.

В одном случае обширный раневой дефект располагался на голени, что помешало наложению манжеты для проведения исследования.

У 17 % пациентов ЛПИ на уровне ПББА не проведено ввиду отсутствия звуковой волны при проведении допплерографии.

У 10 пациентов (22 %) значения ЛПИ >1,4, что не давало возможности определить тяжесть ишемии нижней конечности у каждого 5-го пациента.

Тяжесть ишемии нижней конечности (стадии) при оценке ЛПИ на уровне ЗББА представлена следующим образом:

- стадия 0, что соответствует ЛПИ ≥ 0,8 - у 4 % пациентов;
- стадия 1, что соответствует ЛПИ 0,6-0,79 - у 4 % пациентов;
- стадия 2, что соответствует ЛПИ 0,4-0,59 – у 17 % пациентов;
- стадия 3, что соответствует ЛПИ ≤ 3,9 – у 19 % пациентов.

У 33 % пациентов метод ЛПИ был неприменим ввиду отсутствия аускультативных данных при проведении допплерографии на уровне ЗББА.

Также, у 10 пациентов (22%) значения ЛПИ при исследовании на ЗББА были >1,4, что не давало возможности определить тяжесть ишемии нижней конечности у каждого 5-го пациента. По данным литературы, [23,25,28] подобные результаты обследования обусловлены кальцинозом артерий пораженной нижней конечности.

При анализе ангиограмм при проведении предоперационной диагностической ангиографии нижней конечности у 20 (42,5%) из 47 пациентов с СД и ХИУПК выявлялся кальциноз артерий н/к (рис 21). У 5 человек (11%) определялся кальциноз только ПБА; при детальном анализе данной подгруппы пациентов было выявлено, что кальциноз артерии на данном уровне не приводил к ЛПИ> 1,4. У 9 пациентов (19,5%) определялся кальциноз ПБА и артерий голени, из них у 6 человек результаты ЛПИ> 1,4 отмечались по ПББА и ЗББА, у одного пациента значение только по ПББА, еще у одного только по ЗББА; у одного пациента, несмотря на наличие кальциноза, уровень ишемии по результатам ЛПИ соответствовал 3 стадии согласно классификации WIfI. У 8 пациентов с СД и ИУПК выявлен кальциноз нескольких (n=3) или одной тибиальной артерии (n=5), однако, только у 2 пациентов с ЛПИ>1,4, а у 4 пациентов результаты ЛПИ соответствовали 2, 3 стадии ишемии, и у 3-х пациентов ЛПИ не выполнено в связи с отсутствием аускультативных данных допплеровских волн при проведении доплерографии, что, вероятно, обусловлено протяженным окклюзирующим поражением артерии. В целом, у 15 (32%) пациентов ЛПИ выполнить не удалось по той или иной артерии в связи с наличием окклюзии одной или нескольких тибиальных артерий. Вероятно, отсутствие ложно-завышенных результатов у пациентов с кальцинозом тибиальных артерий обусловлено тем, что в ряде случаев кальциноз присутствовал фрагментарно, что все же позволяло проводить компрессию артерии при нагнетании воздуха в манжету.

В 40% случаев ЛПИ информировал о наличии 2,3 стадии тяжести ишемии согласно классификации WIfI. Вероятно, к данной группе пациентов можно также было бы отнести и подгруппы пациентов с отсутствием аускультативных данных по результатам допплерографии, что пополняет картину результативности ЛПИ в верификации тяжелой ишемии до 54% и 69,5% по ПББА и ЗББА соответственно.

3.3.2 Результаты оценки транскутанной оксиметрии

Оценка транскутанного напряжения кислорода на тыльной поверхности стопы проведена у 44 (94%) пациентов с СД и ХИУПК. Медиана $TcpO_2$ составила 12 [5,5; 18,5] мм рт.ст.

При анализе результатов $TcPO_2$ на тыльной поверхности стопы у 42 пациентов (89,4%) регистрировалась 3 стадия ишемии согласно классификации WIfI с медианой значений 12 [5,5;18,5] мм.рт.ст, которая при наличии клинических проявлений подтверждает КИНК.

У 2-х пациентов регистрировались субоптимальные значения уровня $TcPO_2$, соответствующие 1 стадии ишемии, несмотря на наличие полной окклюзии ПББА, кровоснабжающей данную область исследования. Подобные результаты транскутанного напряжения кислорода, вероятно, могли быть обусловлены наличием компенсирующего коллатерального кровотока. Результат ЛПИ у данных пациентов в одном случае соответствовал 2 степени тяжести ишемии, в другом результат ЛПИ был неинформативен вследствие кальциноза артерии. Стоит отметить, что результаты $TcpO_2$ в первом случае могут быть неинформативны с точки зрения локализации раневого дефекта - подошвенная поверхность пальцев стоп - область кровоснабжения стопы из бассейна ЗББА:, во втором - в области кровоснабжения ПББА – на тыльной поверхности 2 пальца.

У 3 пациентов (6%) определение транскутанного напряжения кислорода не было проведено ввиду наличия тяжелой инфекции (2 пациента) и выраженного отека стопы (1 пациент). При проведении ЛПИ у всех пациентов

можно предположить тяжелую ишемию ввиду отсутствия данных звуковой волны при проведении допплерографии вследствие тяжелого окклюзирующего поражения. В двух случаях проводилось вскрытие флегмоны стопы на фоне ХИУПК, в 3-м случае отмечался отек на фоне ХСН, раневой дефект располагался на месте резецированной ногтевой пластины 1 пальца.

Транскутанная оксиметрия в области медиальной лодыжки проведена у 34 пациентов (72%), из них у 30 человек (64%) тяжесть ишемии соответствовала 3 стадии по классификации WIfI с медианой значений 13,5 [7;23] мм рт.ст. $TcpO_2$ не проведено у 13 человек ввиду отсутствия раневых дефектов в зоне стопы, за кровоснабжение которой ответственна ЗББА (n=10), а также при наличии инфекции и отека стопы (n=3). У 2-х пациентов регистрировалась 1 и 2 стадии ишемии по WIfI.

Соответствие тяжести ишемии н/к по ЛПИ и TcpO2 у пациентов с СД и ХИУПК согласно классификации WIfI представлено в таблице 20,21.

Таблица 20. Соответствие тяжести ишемии согласно WIfI у пациентов с СД и ХИУПК по ЛПИ и TcpO2 измеренных на ПББА и на тыльной поверхности стопы, соответственно, n=47.

TcpO2 / ЛПИ	0 Стадия n (%)	1стадия n (%)	2 стадия n (%)	3 стадия n (%)	Инфекция/ отек стопы, n (%)
0 стадия				3 (6,4%)	
1стадия				8 (17%)	
2 стадия		1(2,1%)		9 (19 %)	
3 стадия				6 (12,7%)	1(2,1%)
>1,4	1 (2,1%)			9 (19%)	
ЛПИ не выполнимо (окклюзия голени)				6 (12,7%)	2 (4,3%)
ЛПИ не выполнено (рана голени)				1 (2,1%)	

Таблица 21. Соответствие тяжести ишемии согласно классификации WIfI у пациентов с СД и ХИУПК по ЛПИ и ТсрО2 измеренных на ЗББА и в области медиальной лодыжки соответственно, (n=47).

ТсрО2 / ЛПИ	1 стадия	2 стадия	3 стадия	Инфекция/ отек стопы	Исследование не проведено
0 стадия	1 (2,1%)		1 (2,1%)		
1стадия			1 (2,1%)		1 (2,1%)
2 стадия		1(2,1%)	4 (8,5%)		1 (2,1%)
3 стадия			5 (10,6%)		3 (6,4%)
>1,4	1(2,1%)		6(12,7%)	1(2,1%)	3 (6,4%)
ЛПИ не выполнимо (окклюзия голени)		1 (2,1%)	10 (21,3%)	2 (4,2%)	4 (8,5%)
ЛПИ не выполнено (рана голени)			1(2,1%)		

3.3.3. Л*одыжечная пиковая систолическая скорость кровотока у пациентов с СД ХИУПК: результаты исследования, оценка чувствительности метода.*

Медиана ЛПССК у пациентов с СД и ХИУПК на тыльной поверхности стопы составила 20 [10;31] см/сек (95% ДИ: 12%-19%); у медиальной лодыжки, в проекции ЗББА - 0 [0;25] см/сек (95% ДИ: 13%-20%); общее значение ЛПССК по ТАС и ЗББА составило 15 [5;22] см/сек (95% ДИ: 11%-17%).

ROC-анализ для отрезных точек ЛПССК у пациентов с СД и ХИУПК. Уровень ЛПССК ≤21,5 см/сек соответствует уровню ХИУПК, требующей проведения реваскуялризации нижней конечности с чувствительностью метода 75,56 (95% ДИ: 60% - 87%), рис. 20.

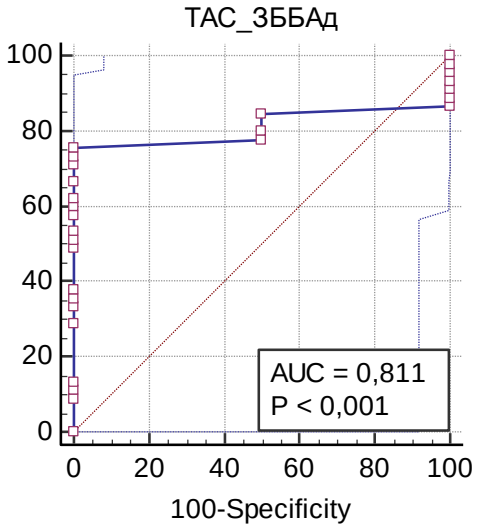


Рис. 20. Roc – анализ для ЛПССК у пациентов с СД и ХИУПК до реваскуляризации артерий нижней конечности.

3.3.4 Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым у пациентов с СД и ХИУПК: результаты исследования, оценка чувствительности метода для подтверждения диагноза ХИУПК.

В таблице 22 представлены результаты параметров ФАГ с индоцианином зеленым (Tstart, Tmax, Tmax-Tstart) и в таблице 23 ROC – анализ с определением чувствительности и специфичности для различных исследуемых зон на стопе пораженной нижней конечности, у пациентов с СД и ХИУПК до реваскуляризации.

Таблица 22. Результаты параметров ФАГ с индоцианином зеленым у пациентов с СД и ХИУПК до реваскуляризации.

Зоны интересы	**Tstart До ЧТБА, сек Me [Q25;75]**	**Tmax До ЧТБА, сек Me [Q25;75]**	**Tmax-start До ЧТБА, сек Me [Q25;75]**
Наихудшая зона флуоресценции	22 [17;36]	80 [48;104]	57 [26;76]
Наилучшая зона флуоресценции	21,5 [16;36]	54 [37;70]	23,5 [20;39]
Наибольшая зона флуоресценции	22,5 [17;36,5]	73 [47;99,5]	37,5 [24,5; 67,5]

Таблица 23. ROC-анализ с определением отрезной точки ХИУПК по различным параметрам ФАГ с индоцианином зеленым различных зон исследований на стопе пораженной нижней конечности у пациентов с СД до реваскуляризации

		AUC	95% ДИ [b] Binomial exact	Significance level P (Area=0.5)	Отрезная точка	Чувствительность	95% ДИ
Наихудшая зона	Tstart	0,800	0,658 - 0,902	<0,0001	>17		60,5 - 87,1
	Tmax	0,571	0,413 - 0,719	0,8604	>30	97,62	87,4 - 99,9
	Tmax_start	0,869	0,737 - 0,950	<0,0001	>22	81,82	67,3 - 91,8
Наилучшая зона	Tstart	0,661	0,508 - 0,793	0,0239	>16	62,22	46,5 - 76,2
	Tmax	0,778	0,633 -0,886	<0,0001	>34	73,33	58,1 - 85,4
	Tmax_start	0,906	0,784 - 0,971	<0,0001	>18	84,44	70,5 - 93,5
Наибольшая зона	Tstart	0,656	0,503 - 0,788	0,0389	>17	60,00	44,3 - 74,3
	Tmax	0,806	0,664 - 0,906	<0,0001	>36	77,78	62,9 - 88,8
	Tmax_start	0,911	0,791 - 0,974	<0,0001	>21	82,22	67,9 - 92,0

Как было указано выше, метод оценки транскутанного напряжения кислорода был принят за референсный метод. К исследуемым методам верификации тяжести ишемии нижней конечности отнесены методы: лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока и флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым. Референсный тест соответствовал заранее установленным критериям оценки тяжести ишемии нижней конечности согласно критериям классификации WIfI.

Оценка риска систематических ошибок согласно вопроснику QUADAS в таблице 24.

Таблица 24. Оценка риска систематических ошибок при выполнении референсного и изучаемых методов диагностики ХИУПК у пациентов с СД.

	Вопросы	ЛПССК	ФАГ с индоцианином зеленым
		Результаты*	
1.	Была ли выборка пациентов репрезентативной по отношению к целевой популяции?*	ДА	ДА
2	Достаточно ли хорошо референсный тест классифицирует целевые состояния?	ДА	ДА
3	Был ли промежуток времени между выполнением референсного и изучаемого тестов достаточно коротким, чтобы быть уверенным, что изучаемое состояние не изменилось за это время?*	ДА	ДА
4	Выполнена ли верификация референсным тестом для всей выборки или ее случайной части?	ДА	ДА
5	Обследованы ли пациенты одним и тем же референсным тестом независимо от результатов изучаемого теста?	ДА	ДА
6	Применялся ли референсный тест независимо от исследуемого (исследуемый тест не являлся компонентом референсного)?	ДА	ДА
7	Были ли результаты референсного теста интерпретированы без информации о результате исследуемого теста?	НЕТ	НЕТ
8	Были ли результаты исследуемого теста интерпретированы без знания результатов референсного теста?	НЕТ	НЕТ
9	Была ли при интерпретации результатов исследуемого и референсного тестов доступна вся та клиническая информация, которая должна быть доступна при практическом применении теста?*	ДА	ДА
10	Указано ли число неинтерпретируемых/промежуточных результатов теста?	ДА	ДА
11	Объяснены ли выбывания (случаи, когда не применен один из тестов) из исследования?	ДА	ДА

*Результаты: Да – 1 балл, нет – 0 баллов, неясно - 0 баллов. А4

Сумма баллов по каждому из тестов оценивалась в 9 баллов, что соответствует низкому риску систематических ошибок.

Референсный тест был проведен у 44 пациентов с СД и ХИУПК на тыльной поверхности стопы и у 34 пациентов у медиальной лодыжки.

Оценка результатов референсного теста и исследуемых методов проводилась в приемлемом промежутке времени (1-3 дня) для всех пациентов. ИМ-2 проводился за 3-5 дней до проведения реваскуляризации артерий нижних конечностей и спустя 3-5 дней после него. Результаты исследования не были взаимно ослеплены между исследователями. Пациенты обследованы одним и тем же референсным тестом независимо от результатов исследуемых методов. Исследуемые методы не являются компонентом референсного теста. Для части пациентов, исследователь, проводивший исследуемые методы, знал результаты референсного теста. Для интерпретации результатов референсного и исследуемых методов была доступна вся клиническая информация о пациенте. В исследовании число интерпретированных тестов равно числу пациентов, случаев выбывания в выборке не было.

ФАГ в БИД у пациентов с СД проводилось диссертантом на базе отделения «Диабетическая стопа» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

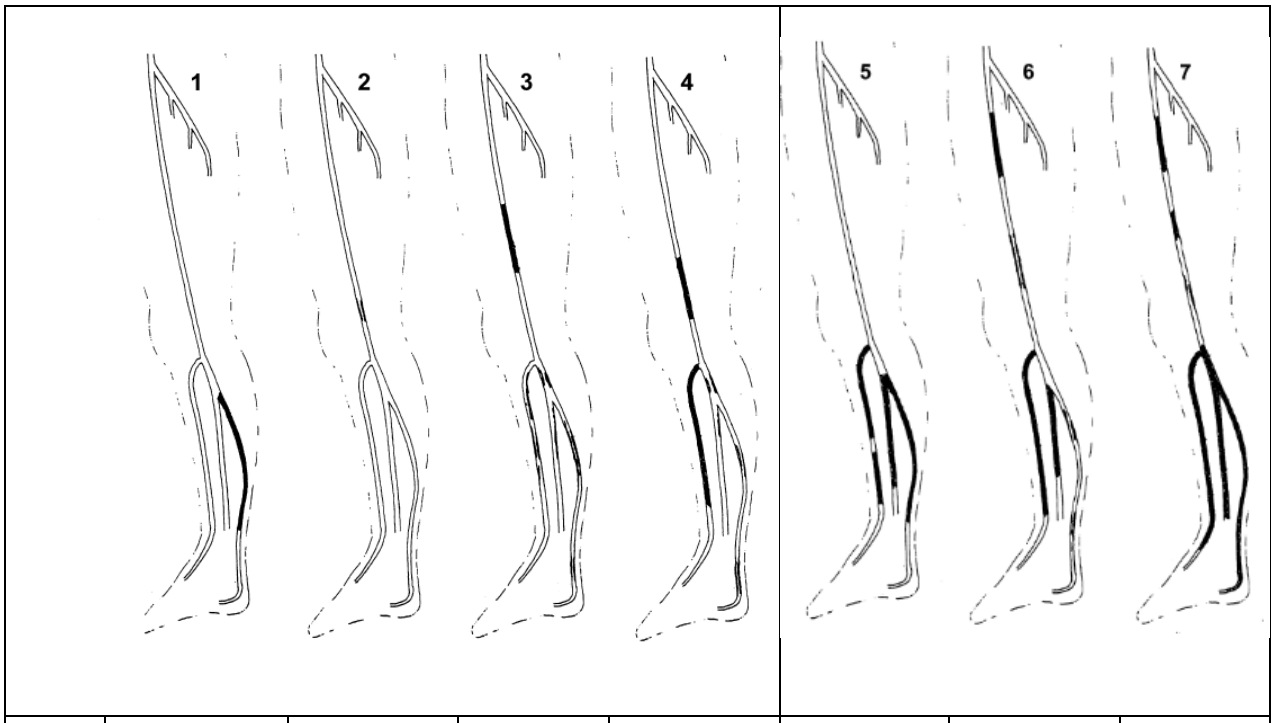
Нежелательных явлений, связанных с изучаемыми тестами исследований выявлено не было.

Для метода ФАГ с индоцианином зеленым выявлена высокая сходимость метода. Воспроизводимость метода не оценивалась, т.к. исследование проводилось только одним оператором. Для метода ЛПССК выявлена высокая сходимость и воспроизводимость метода, которая была проведена 2-мя исследователями по стандартной методологии оценки уровня ЛПССК.

3.4. Тяжесть артериального поражения нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК по данным субтракционной ангиографии

Тяжесть морфологического поражения артерий нижних конечностей согласно классификации L.Graziani по данным рентгенконтрастной ангиографии представлена в таблице 25.

Таблица 25. Тяжесть морфологического поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК согласно классификации L.Graziani



n	0	0	7	18	13	7	2
%	0	0	15%	38%	28%	15%	4%

Большинство пациентов имело окклюзии ≥2 тибиальных артерий в сочетании с множественными стенозами и окклюзиями бедренно-подколенного сегмента, что может характеризоваться как тяжелое морфологическое поражение АНК у пациентов с СД на стадии ХИУПК умеренного и высокого риска потери конечности.

Определение стадий тяжести анатомического поражения согласно Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS) представлено в таблице 26.

Таблица 26. Стадии тяжести анатомического поражения согласно Глобальной системе оценки характера поражения артерий конечности (GLASS)

	Стадии GLASS (I-III) инфраингвинальной области.					
Степень поражения артерий бедренно-подколенного сегмента	4	1 (2%)		1(2%)	2 (4%)	2(4%)
	3		2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	5(11%)
	2		1 (2%)	3 (6%)		1 (2%)
	1	1 (2%)		2 (4%)	3 (6%)	3 (6%)
	0	NA		2 (4%)	6 (13%)	8 (17%)
		0	1	2	3	4
	I 3 (6%)		II 20 (42,5%)		III 24 (51%)	
NA- не применимо	Степень поражения конечных ветвей ПА					

Варианты поражения артерий стопы у пациентов с СД и ХИУПК, требующей реваскуляризации нижней конечности согласно системе GLASS представлены в таблице 27.

Таблица 27. Варианты поражения артерий стопы у пациентов с СД и ХИУПК согласно системе GLASS

 P0	 P1	 P2
n=2 (4%)	n=13 (28 %)	n=32 (68%)

Примечание: P0 - целевая артерия пересекает лодыжку и спускается к стопе, артериальная дуга стопы не затронута; P1 - целевая артерия пересекает лодыжку и спускается к стопе; артерия отсутствует или имеется серьезное поражение артериальной дуги стопы; P2 - целевая артерия, пересекающая лодыжку и спускающаяся к стопе, отсутствует.

По данным субтракционной ангиографии у 20 пациентов (43%) был выявлен кальциноз тех или иных артерий пораженной нижней конечности (Рис. 21).

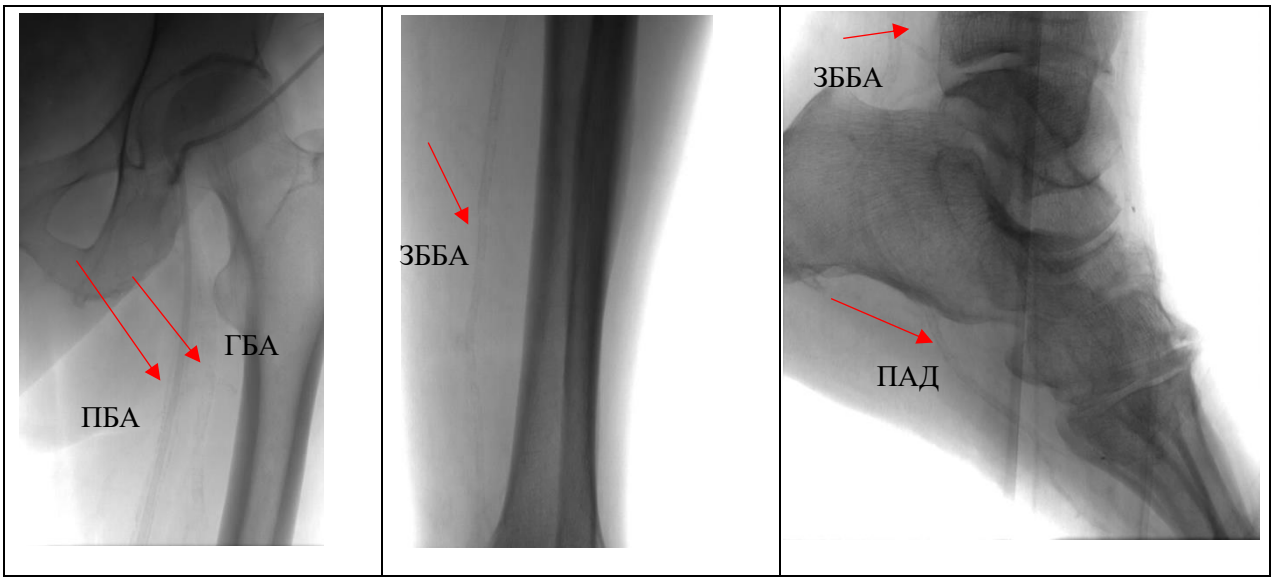


Рис. 21. Кальциноз артерий нижней конечности в ПБА, ГБА, ЗББА и ПАД подошвенной артериальной дуге.

3.5. Результаты лечения ХИУПК у пациентов с СД

Стандарт лечения ХИУПК у пациентов с СД включал:

1. Эндоваскулярное лечение пораженной нижней конечности;
2. Ежедневную обработку раневых дефектов с растворами жидких антисептиков, наложением стерильных повязок с бесспиртовым раствором йода или высокотехнологичных перевязочных средств (при наличии ран);
3. Разгрузку пораженной нижней конечности при помощи различных разгрузочных средств: кресло-каталка, разгрузочный полубашмак, подмышечные костыли без опоры на стопу (при наличии ран);
4. Антибактериальную терапию у 33 (70%) пациентов;
5. Хирургическое лечение раневых дефектов - у 25 (53%).

Эндоваскулярное лечение

Технический успех эндоваскулярной реваскуляризации пораженной нижней конечности достигнут у 45 пациентов в 45 нижних конечностях. У 2-х

пациентов реваскуляризация не удалась, у 6 пациентов проведена неангиосомная реваскуляризация.

На рис. 22. представлена частота окклюзий различных артериальных сегментов пораженной нижней конечности по данным субтракционной ангиографии с указанием сегментов с восстановленным артериальным кровотоком у пациентов с СД и ХИУПК. Тактика ведения раневых дефектов и исходы комплексного лечения ХИУПК у пациентов с СД представлены на рис. 23,24.

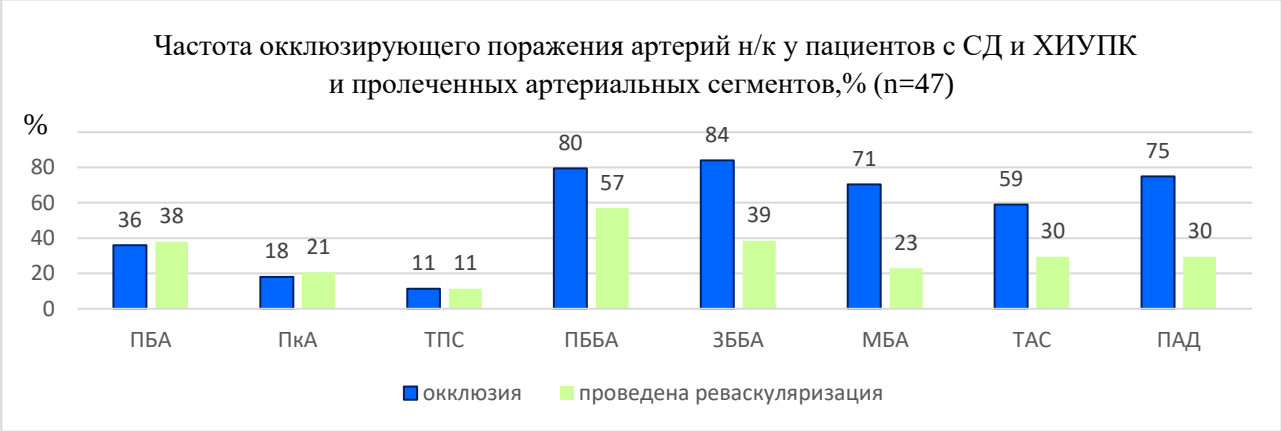
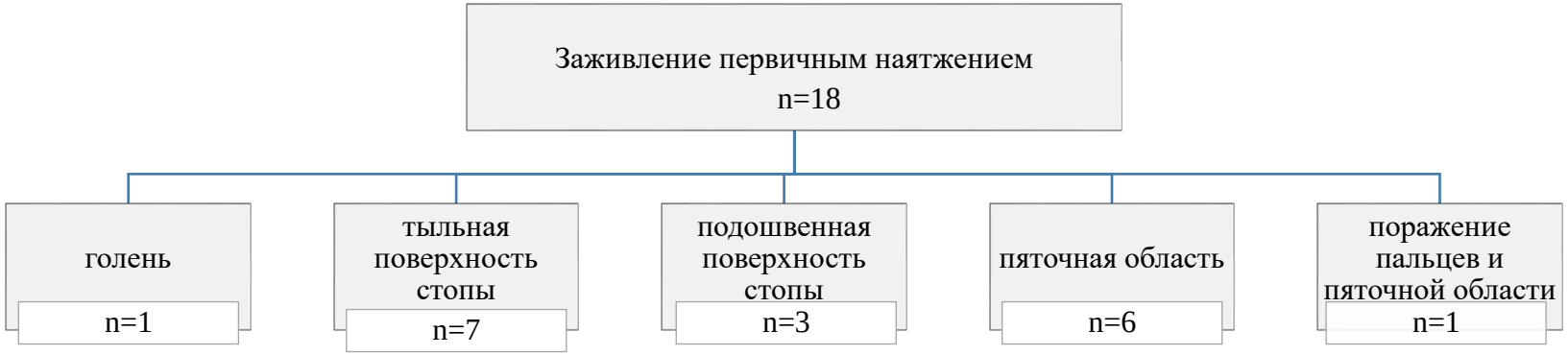


Рис. 22. Частота окклюзирующего поражения артерий н/к у пациентов с СД и ХИУПК и пролеченные артериальные сегменты.

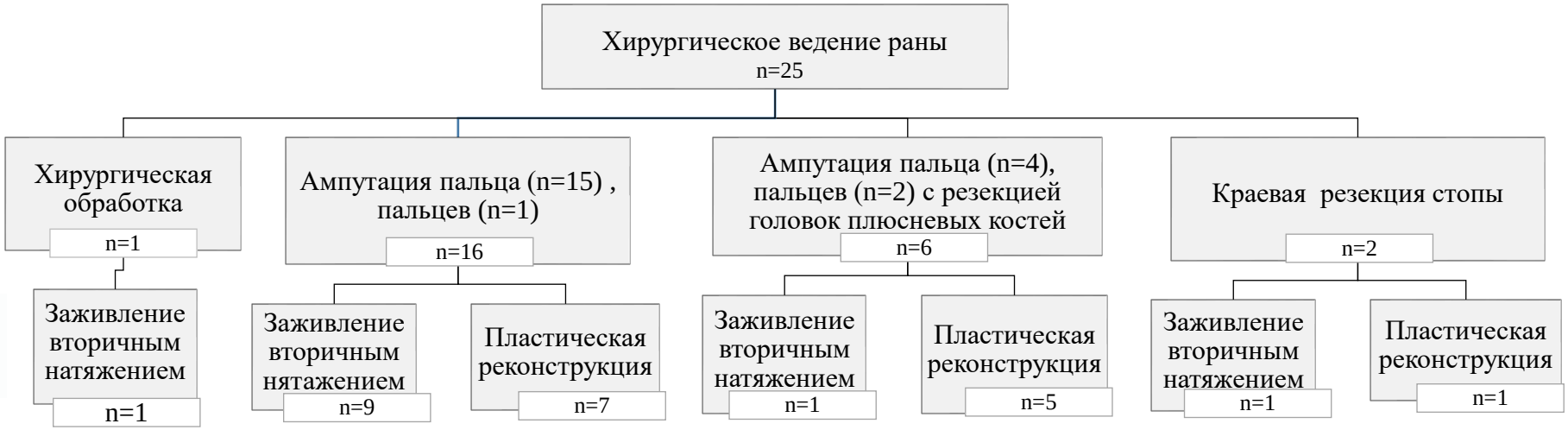
В ходе эндоваскулярного лечения у 6 пациентов регистрировались случаи экстравазации: у 2 пациентов в ПББА, у 1 пациента при переходе ПББА в ТАС, у 2х пациентов в ТАС, у 1 пациента в ЗББА. При анализе ангиограмм выяснено, что у 2х пациентов балонная ангиопластика привела к вышеуказанному осложнению в артериях с выраженным кальцинозом артерий; в 15% случаев наблюдалась диссекция пролеченных артериальных сегментов. У 6 % пациентов развился острый тромбоз одной в одной из пролеченных артерий.

Рис. 23. Локализация раневых дефектов и исходы лечения пациентов с СД и ИУПК при заживлении первичным натяжением, n=18



Эпителизация достигнута	n=1	n=4	n=2	n=3	n=1
Эпителизация не достинута/ Рецидив КИНК	n=0	n=3	n=1	n=3	n=0

Рис.24 Тактика исходы и хирургического лечения пациентов с СД и ИУПК, n=25



	n=1	n= 6	n= 7	n= 1	n= 5	n= 1	n= 1
Эпителизация достигнута							
Эпителизация не достигнута/ Рецидив КИНК	n= 0	n= 3	n= 0	n= 0	n= 0	n= 0	n= 0

3.6. Результаты инструментальных методов оценки тяжести ишемии нижних конечностей у пациентов с СД после эндоваскулярного лечения артерий нижних конечностей

3.6.1 Результаты лодыжечно-плечевого индекса после реваскуляризации нижней конечности у пациентов с СД.

У пациентов с СД после эндоваскулярного лечения при измерении ЛПИ на уровне ПББА

- значение >1,4 регистрировалось у 8 человек (17 %), из которых у 7 (15 %) проведена реваскуляризация ПББА, у 1 (2 %) пациента восстановление кровотока по ПББА не проводилось;
- значение > 0,8 (стадия ишемии 0 по WIfI) выявлено у 27 пациентов (59 %), из которых реваскуляризация только ПБА проведена у 4 пациентов (9 %), только ПББА у 22 пациентов (48%) и у 1 пациента (2%) реваскуляризация на уровня ПББА не проводилась;
- значения в диапазоне 0,6-0,79 (стадия ишемии 1 по WIfI) регистрировались у 7 (15 %) пациентов, из них у 2 пациентов (4 %) при реваскуляризации только ПБА, у 3 человек (6,5 %) при реваскуляризации только ПББА, у 2 пациентов (4 %) реваскуляризация ПББА не проводилась;
- значения 0,4-0,59 у пациентов не регистрировались (стадия ишемии 2 по WIfI);
- значения ЛПИ <0,4 (стадия ишемии 3 по WIfI) регистрировались у 4 пациентов (9%), из которых у 1 пациента (2 %) после реваскуляризации ПББА, у 3 пациентов (6,5%) в отсутствии реваскуляризации ПББА;
- У 1 пациента ЛПИ не проводилось в связи с наличием раны в области наложения манжеты (голень).

.

У пациентов с СД после эндоваскулярного лечения при выполнении ЛПИ получены значения, характеризующие разные стадии ишемии нижней

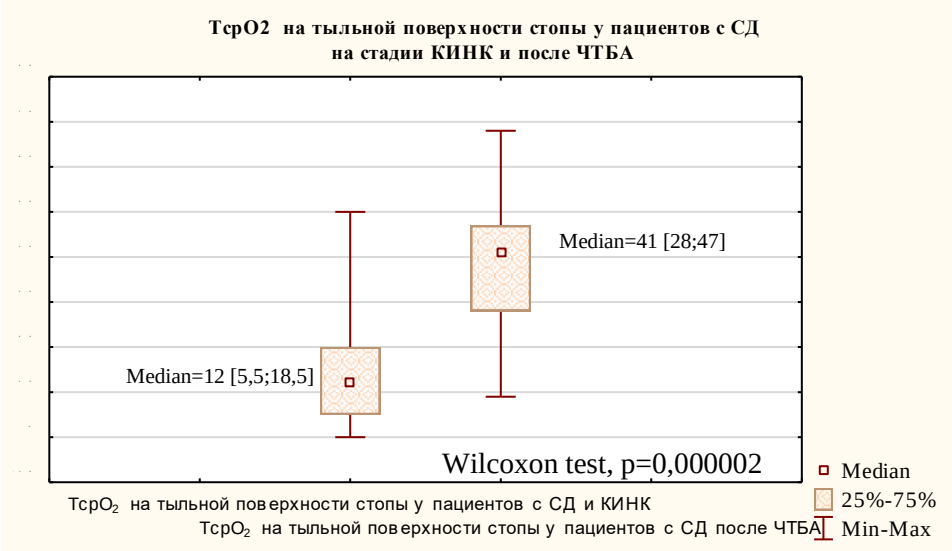
конечности согласно классификации WIfI при оценке кровотока по задней большеберцовой артерии, а именно:

- > 1,4 регистрировались у 5 человек (11%);
- > 0,8 выявлено у 20 пациентов (43,5%), из которых восстановление кровотока только на уровне ПБА проведено у 3 пациентов (6,5%), на уровне ЗББА у 16 пациентов (35%), при сохранении окклюзии ЗББА - у 1 пациента (2 %);
- 0,6-0,79 - у 6 (13%) пациентов, из них у 1 (2 %) пациента при реваскуляризации ПБА при сохранении окклюзии ЗББА, у 5 человек (11%) в случае окклюзии ЗББА;
- 0,4-0,59 регистрировались у 1 пациента (2 %) при реваскуляризации ПБА в случае окклюзии ЗББА;
- <0,4 - у 14 (30 %) пациентов при сохранении окклюзии ЗББА.

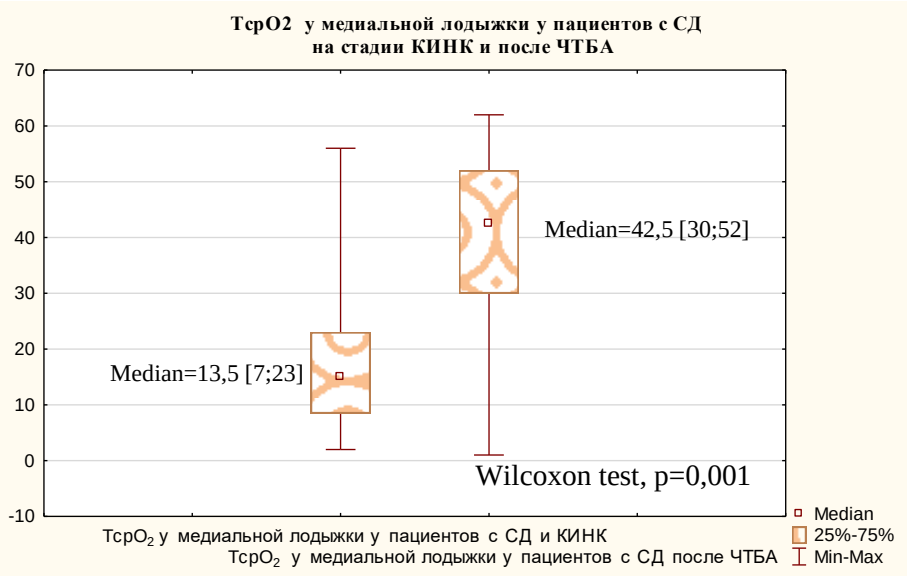
У 1 пациента ЛПИ не проводилось в связи с наличием раны в области наложения манжеты (голень).

3.6.2. Анализ транскутанной оксиметрии и динамика показателей до и после реваскуляризации

Динамика показателей $TcpO_2$ на тыльной поверхности стопыи у медиальной лодыжки у пациентов с СД и ХИУПК до и после проведения эндоваскулярного лечения указана на рис. 25.



А.

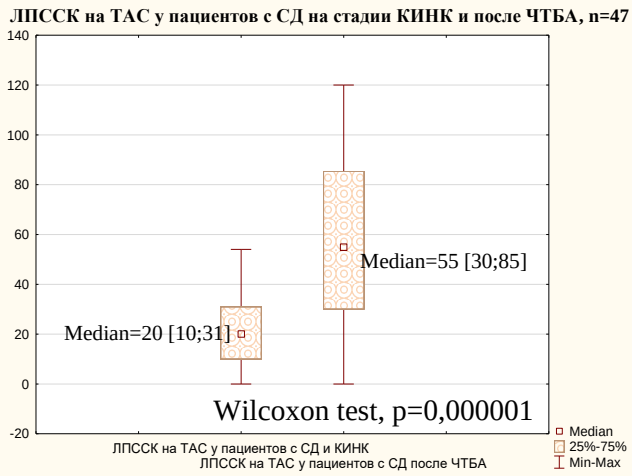


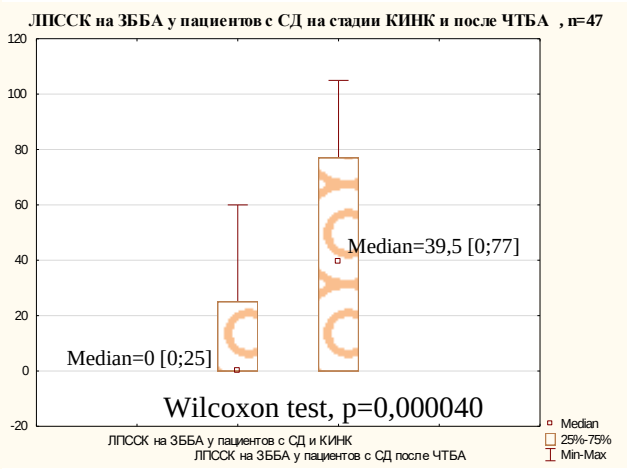
Б.

Рис. 25. Результаты и динамика показателей транскутанного напряжения кислорода у пациентов с СД и ХИУПК с указанием тяжести ишемии н/к согласно критериям WIfI до и после реваскуляризации, измеренные на тыльной поверхности стопы (А) в области медиальной лодыжки (Б).

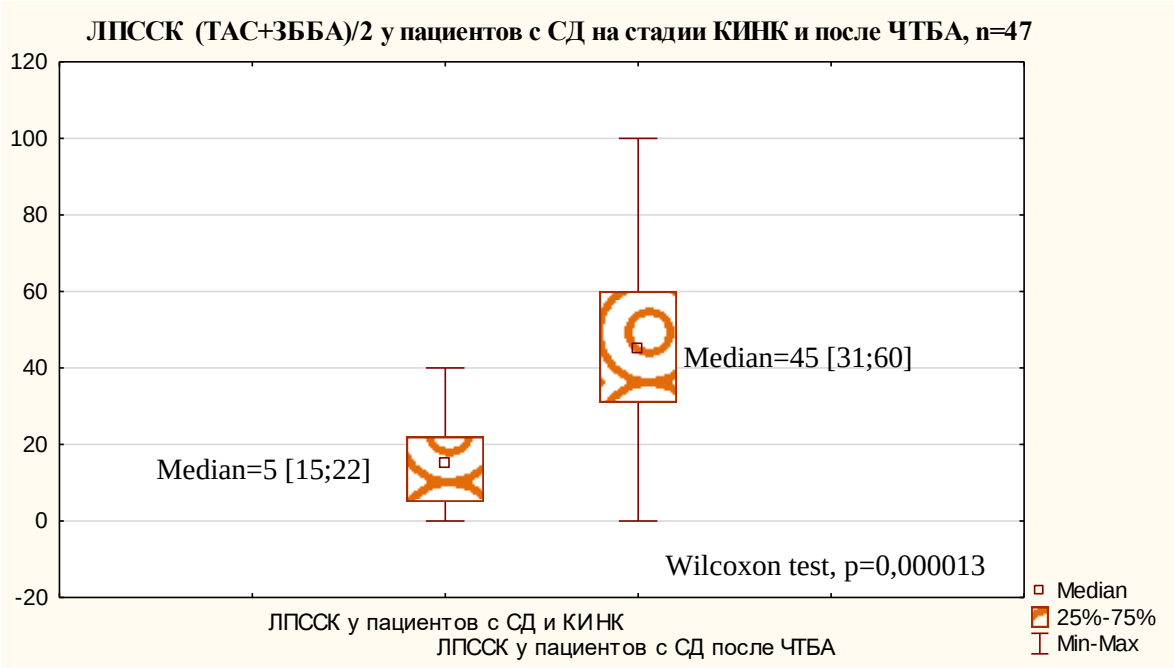
3.6.3 Динамика показателей ЛПССК и чувствительность метода в отношении разрешения ХИУПК у пациентов с СД.

Результаты ЛПССК у пациентов с СД и ХИУПК после эндоваскулярного лечения н/к, n=47 (Рис. 26 А,Б,В)





А. Б.



В.

Рис. 26. Результаты и динамика показателей ЛПССК у пациентов с СД и ХИУПК до и после реваскуляризации, измеренных на ТАС (А), у медиальной лодыжки на ЗББА (Б), и общее значение ЛПССК ((ЛПССК ТАС+ЛПССК ЗББА))/2), n=47.

При анализе результатов ЛПССК у пациентов с СД после эндоваскулярного лечения нижней конечности получены следующие данные: медиана ЛПССК на ТАС составила 55 [30;85] см/сек (95% ДИ 27-41), на ЗББА 39,5 [0;77] см/сек (95% ДИ 31-47) и медиана общего значения ЛППСК: (ЛПССК ТАС+ЛПССК ЗББА))/2) составила 45 [31;60] см/сек (95% ДИ 23-35). Во всех случаях зафиксированы статистически значимые изменения динамики скоростных показателей кровотока в периоперационном периоде.

Уровень ЛПССК> 35 см/сек у пациентов с СД и ХИУПК после реваскуляризации свидетельствует о разрешении критической ишемии с чувствительностью метода 75,61 (95% ДИ 59,7-87,6) и специфичностью метода 100 (95% ДИ 39,8-100) (Рис. 27.)

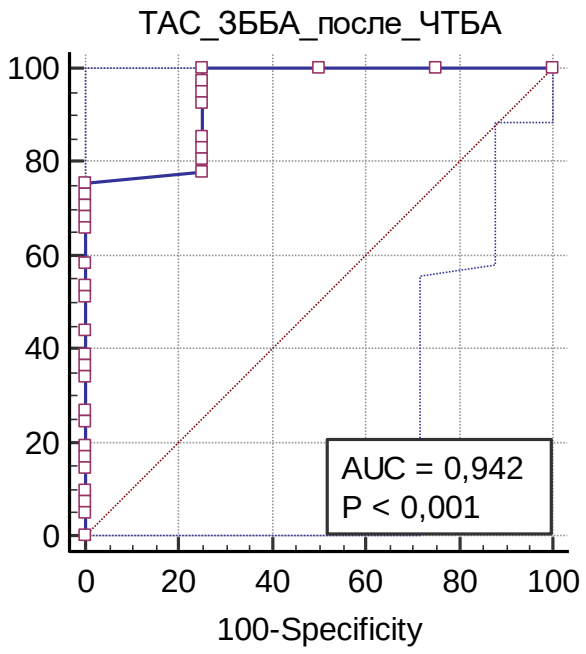


Рис. 27. ROC-анализ для ЛПССК для оценки разрешения КИНК после эндоваскулярного лечения артерий пораженной нижней конечности у пациентов с СД и ХИУПК.

3.6.4 Динамика показателей и чувствительность метода ФАГ с индоцианином зеленым и в отношении заживления ран у пациентов с СД

(таблица 28,29).

Таблица 28. Результаты, динамика показателей ФАГ в БИД у пациентов с СД и ХИУПК в периоперационный период.

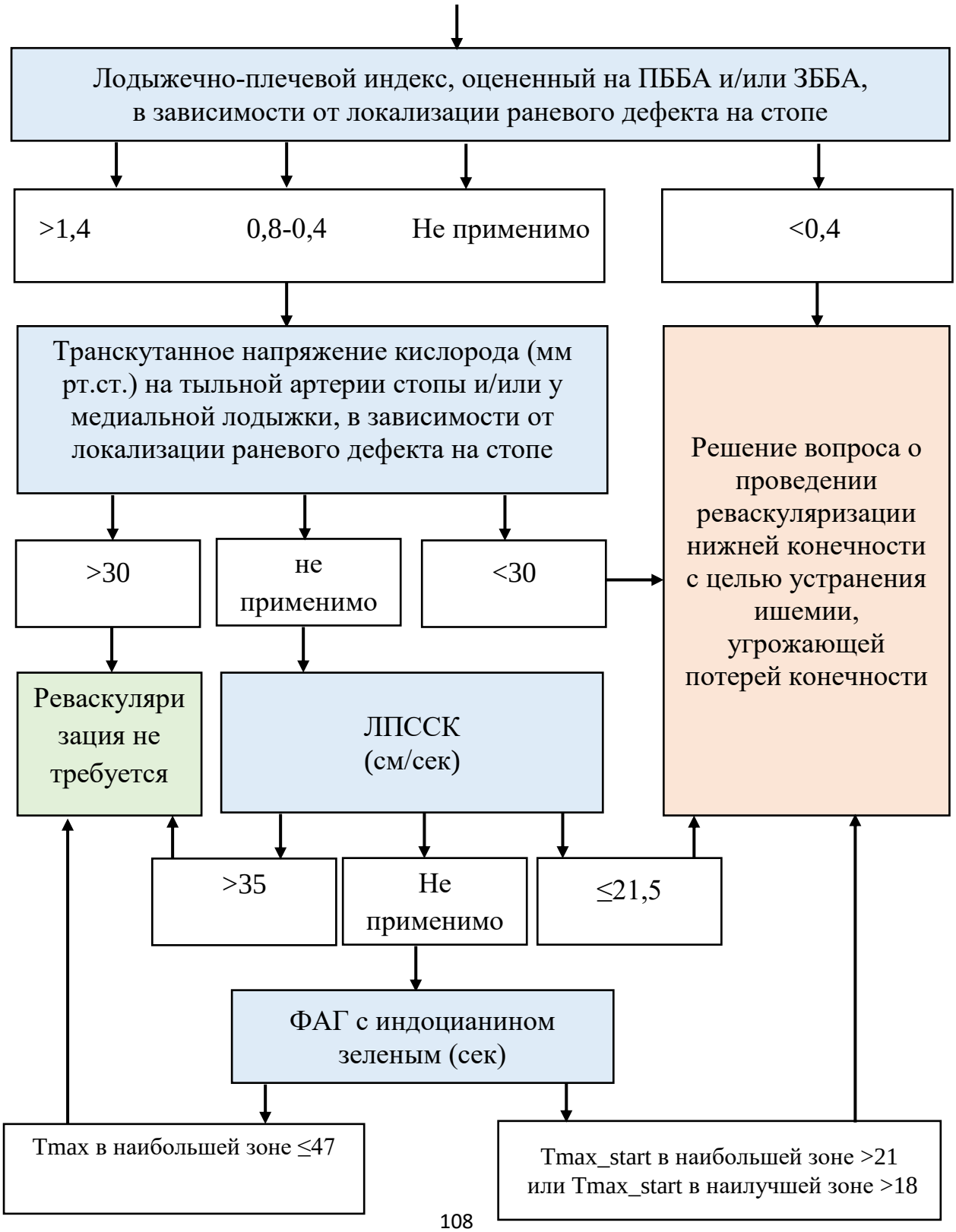
Зоны интереса	**Tstart до ЧТБА, сек**	**Tstart после ЧТБА, сек**	p- level	**Tmax До ЧТБА, сек**	**Tmax после ЧТБА, сек**	p- level	**Tmax-start до ЧТБА, сек**	**Tmax-start после ЧТБА, сек**	p- level
Наихудшая зона флуоресценции	22 [17;36]	17 [12;23]	0,008	80 [48;104]	36,5 [27;46]	0,0008	57 [26;76]	20 [13;26,5]	0,001
Наилучшая зона флуоресценции	21,5 [16;36]	17,5 [11,5; 22,5]	0,003	54 [37;70]	36 [26,5:42,5]	0,0001	23,5 [20;39]	19 [14;22]	0,001
Наибольшая зона флуоресценции	22,5 [17;36,5]	17,5 [12,5;24]	0,002	73 [47;99,5]	41,5 [29;49]	0,0001	37,5 [24,5; 67,5]	22 [20,5;30,5]	0,03

Таблица 29. ROC –анализ результатов ФАГ в БИД у пациентов с СД и ХИУПК после реваскуляризации нижней конечности, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность показателей ФАГ в БИД в отношении заживления ран.

		AUC	95% ДИ [b] Binomial exact	Уровень достоверности P(Area=0.5)	Отрезная точка	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
Наихудшая зона	Tstart	0,856	0,722 to 0,941	<0,0001	≤19	75,61	59,7 - 87,6	100,00	54,1 - 100,0
	Tmax	0,902	0,780 to 0,970	<0,0001	≤40	68,29	51,9 - 81,9	100,00	54,1 - 100,0
	Tmax_start	0,866	0,735 to 0,948	0,0002	≤34	92,68	80,1 - 98,5	83,33	35,9 - 99,6
Наилучшая зона	Tstart	0,817	0,677 to 0,915	<0,0001	≤14	65,85	49,4 - 79,9	100,00	54,1 - 100,0
	Tmax	0,805	0,663 to 0,906	0,0002	≤33	51,22	35,1 - 67,1	100,00	54,1 - 100,0
	Tmax_start	0,669	0,516 to 0,799	0,1027	≤19	51,22	35,1 - 67,1	83,33	35,9 - 99,6
Наибольшая зона	Tstart	0,818	0,673 to 0,918	<0,0001	≤19	74,36	57,9 - 87,0	100,00	47,8 - 100,0
	Tmax	0,932	0,811 to 0,986	<0,0001	≤47	78,95	62,7 - 90,4	100,00	47,8 - 100,0
	Tmax_start	0,854	0,715 to 0,942	0,0004	≤36	89,74	75,8 - 97,1	80,00	28,4 - 99,5

Алгоритм диагностики пациентов с СД и ХИУПК

- постоянная боль нижней конечности в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение 2 недель и более и/или;
- трофическая язва или гангрена пальцев, или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности



Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клиническая характеристика пациентов с СД и ХИУПК.

Развитие и прогрессирование ХИУПК у пациентов с СД включает множество факторов, однако современная программа профилактических мероприятий может предотвратить развитие и прогрессирование ХИУПК [30,101,106,167].

В 2010 г Комитет по Целям и Показателям Рабочей группы по Стратегическому планированию Американской кардиологической Ассоциации разработал концепцию здоровья сердечно-сосудистой системы на 2020 г. и определил показатели, необходимые для его мониторинга, которые включали: отказ от курения, индекс массы тела <25 кг / м2, физическая активность на заданном уровне и соблюдение диеты, соответствующей установленным нормам, общий холестерин <200 мг / дл, артериальное давление <120 / <80 мм рт.ст. и уровень глюкозы в крови натощак <100 мг / дл) - Life's Simple 7. [185]. Метаанализ 9 проспективных когортных исследований с участием 12 878 участников показал, что наибольшее количество идеальных компонентов сердечно-сосудистых заболеваний было связано с более низким риском смертности от всех причин (ОР 0,55 [95% ДИ 0,37–0,80]), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,25 [95% ДИ, 0,10–0,63]), сердечно-сосудистые заболевания (ОР, 0,20 [95% ДИ, 0,11–0,37]), инсульт (ОР 0,31 [95% ДИ, 0,25–0,38]) по сравнению с исследуемыми с наименьшим количеством идеальных компонентов [186].

В случае несоблюдения профилактических рекомендаций, повышается риск развития ХИУПК. Своевременная диагностика, соблюдение стандартов лечения и коррекция коморбидной патологии у пациентов с СД являются залогом сохранения конечности, снижение риска ранней смертности [30,101,106,167].

Задачей данного исследования не являлась оценка соблюдения стандарта программы профилактики развития ХИУПК, включающий раннее выявление

больных, входящих в группу риска СДС, регулярное посещение кабинета Диабетической стопы для осмотра и подиатрического ухода, анализ соблюдения правил ухода за стопами при СД, ношение адекватной группе риска СДС обуви, достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, устранение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [30,101,106,167]. Однако есть возможность проанализировать достижение целей лечения у пациентов с СД и ХИУПК, что может влиять на выраженность коморбидной патологии.

Средний уровень гликированного гемоглобина составил 7,65 [7,1;8,7] %, который отражал достижение целевого уровня у 48 % пациентов. Целевой уровень ЛПНП на момент проведения исследования составлявший менее 1,8 ммоль/л достигнут у 40 %, несмотря на то, что 74,5% пациентов принимали гиполипидемическую терапию, а, к сожалению, каждый четвертый пациент не принимал гиполипидемической терапии вовсе. Только 53 % пациента на момент включения в исследование достигли целевого уровня артериального давления, несмотря на то, что 81 % всей когорты принимали антигипертензивную терапию.

Стоит отметить, что среди лиц с СД 2 типа находящихся на инсулинотерапии у 15 человек (32%) отсутствовала терапия метформином. А среди лиц, находящихся на инсулинотерапии в режиме многократных - 25 (53,2%) лишь 3 (6,4%) пациента проводили адаптацию доз инсулина с учетом количественной оценки углеводов по системе хлебных единиц. С данной группой пациентов в ходе стационарного лечения ХИУПК также проводилось индивидуальное обучение самоконтролю сахарного диабета, техники инъекции инсулина, правилам адаптации доз. У 9 (19%) пациентов проведена интенсификация сахароснижающей терапии. Впервые назначалась или проводилась интенсификация гиполипидемической и антигипертензивной терапии у всех пациентов не достигших целевого уровня контроля.

Подобные результаты контроля основного заболевания отражены и в исследовании Iacopi [57]. Авторы с сожалением отмечают, что в группе СД и КИНК только 33,4% пациентов достигли рекомендуемой цели лечения

основного заболевания, отмечая, что каждый 1% -ный рост гликозилированного гемоглобина связан с 25% -ным увеличением риска развития и прогрессирования ЗАНК [170]. Чуть больший процент пациентов, чем в исследуемой нами когорте пациентов, находился на инсулинотерапии – 60% и только каждый четвертый пациент. Анализируя проводимую сахароснижающую терапию у пациентов с СД и КИНК авторы также отмечают, что такие препараты как инкретины, использовались немногим более 10% пациентов, и только одному из четырех пациентов был назначен метформин - важный препарат также с точки зрения защиты сердечно-сосудистой системы. В заключении утверждают, что подобных подход в лечении пациентов с СД можно обозначить как терапевтическая инерция, заключающейся в задержке интенсификации лечения, несмотря на неоптимальный гликемический контроль [187], что является неоправданной тактикой в связи с увеличение риска развития терминальных осложнений СД, ранней смертности. Подобная инерция в терапии отмечена и в показателях достижения целевого уровня липидов крови, артериального давления [57].

Велика вероятность того, что имеющийся результат контроля нарушений обменных процессов, артериального давления является исходом не только терапевтической инерции, но и отсутствием приверженности к лечению. Iacopi E. с соавт. отмечают, что только один из четырех пациентов выполнял все рекомендации по лечению, включая оптимальный контроль гликемии.

Терминальная стадия ХИУПК является не только непосредственной причиной незаживающих ран и высокой ампутации, но также является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска, ИМ, ОНМК и смертности [20]. У исследуемой группы пациентов с СД и ХИУПК, средний возраст которой составляет 66,3 [45;83] лет, вероятность 10-летней выживаемости согласно индексу коморбидности Charlson у каждого 5го пациента составляет не более 21%, вероятность 10-летней выживаемости остальных пациентов сводится к нулю. Наибольший вклад в формирование коморбидности внесли сердечно-сосудистые заболевания, возраст пациентов, наличие поздних осложнений

сахарного диабета. Стоит отметить, что, возможно, индекс коморбидности Charlson может «завышать» вероятность 10-летней пациентов с СД и ХИУПК, несмотря на имеющиеся неоптиместичные результаты анализа данной выборки пациентов, т.к. не учитывает вероятность смертельного исхода при естественном течении ХИУПК. По данным литературы, летальность пациентов с СД при естественном течении ХИУПК составляет 22-26% [188,189].

Сравнительная диагностика методов оценки тяжести ишемии нижних конечностей.

Диагноз ХИУПК в большинстве случаев не представляет сомнения при развитии клинической картины, характеризующейся наличием постоянных болей покоя, требующих регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более и/или развитием трофической язвы или гангрены пальцев или стопы, возникшей на фоне ХАН [7]. Однако, в рекомендациях IWGDF [28] указано, что у пациентов с СД и наличием раневых дефектов для определения тактики лечения не достаточно опираться лишь на клинические данные. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, с целью планирования дальнейшей тактики лечения у пациента с СД и наличием ран следует провести инструментальное обследование для верификации тяжести ХИНК [28,33,101,106,167]. Большинство исследований демонстрировали низкую чувствительность стандартных методов диагностики ЗАНК в отношении верификации ХИУПК у пациентов с СД, в том числе по сравнению с пациентами без СД [35,62,92,95]. Подобные результаты обусловлены специфическими ограничениями в методологии проведения стандартных методов диагностики ЗАНК у пациентов с ХИУПК, а также сложностью интерпретации методов исследования ввиду наличия коморбидной патологии у данной популяции пациентов [87].

Лодыжечно-плечевой индекс с критическим значением <0,4 (III стадия ишемии по WIfI) подтвердил диагноз ХИУПК высокой степени у 15,2% и 19,5% пациентов при исследовании ПББА и ЗББА, соответственно.

Ограничением в использовании ЛПИ у пациентов с СД являлось расположение раневого дефекта в области голени, что является препятствием для наложения манжеты тонометра. Однако, стоит отметить, что такое клиническое течение ХИУПК встречается нечасто и в нашем исследовании наблюдалось лишь у 1 пациента.

Ограничением в интерпретации результатов ЛПИ служило также наличие кальциноза артерий нижних конечностей, который выявлялся у 20 (43 %) пациентов с СД и ХИУПК. Однако ложно-завышенные значения ЛПИ встречались лишь у 10 (21,7 %) пациентов с СД и ХИУПК. На наш взгляд подобные результаты обусловлены тем, что в ряде случаев кальциноз артерий при визуальной оценке ангиограмм наблюдался лишь на уровне ПБА, с другой стороны, в ряде случаев отмечено лишь фрагментарное поражение тибиальных артерий, что все же позволяло проводить компрессию артерии при нагнетании воздуха в манжету тонометра.

В случае окклюзии тибиальных артерий у 15 (32%) пациентов (не все случаи окклюзирующего поражения нижних конечностей) не было получено каких-либо результатов ЛПИ ввиду отсутствия аскультативных данных при проведении допплерографии, т.е. кровоток в исследуемой артерии не регистрировался.

При объединении результатов ЛПИ, характеризующих III стадию тяжести ишемии по WIfI (ЛПИ $< 0,4$) и результатов исследований, где кровоток на уровне исследуемых артерий по данным допплерографии не регистрировался вероятность диагностики ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации с целью спасения нижней конечности увеличивается до 54,3% и 69,5% при оценке ПББА и ЗББА соответственно.

Результаты настоящей работы в целом согласуются с данными аналогичных работ [92]. Также, в ходе исследования, мы столкнулись с ранее описанными проблемами в диагностике ХИУПК методом ЛПИ [54, 72,92,95]. Важно отметить, что, согласно данным литературы, важное значение имеет соблюдение правильной методики проведения ЛПИ [72]. Однако не стоит

забывать, что методология проведения ЛПИ подразумевает оценку уровня систолического артериального давления на уровне наложения манжеты (голень), не сообщает о состоянии кровотока ниже лодыжки и не предоставляет данные об уровне перфузии стопы [72].

Также, на наш взгляд считается разумным подход в определении тяжести ХИУПК согласно ангиосомной концепции, согласно которой необходимо ориентироваться на состояние кровотока по той артерии, которая кровоснабжает зону раневого дефекта на стопе. В подобном ключе интерпретация ЛПИ встречалась лишь в нескольких работах [72,96].

К положительным сторонам в применении лодыжечно-плечевого индекса относятся простота использования, возможность использования на амбулаторном этапе обследования, низкая стоимость оборудования [28].

Подчеркнем, что метод оценки ЛПИ основан на методе допплерографии, где значение имеет тяжесть поражения артерий (наличие протяженных окклюзий, кальциноза артерий). Обращая внимание на структуру поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД и ХИУПК стоит отметить, что пациенты характеризуются тяжелым, многоуровневым и многососудистым поражением артерий нижних конечностей, что в том числе, помимо сложности в интерпретации результатов диагностического обследования, создает трудности в достижении технического успеха эндоваскулярной реваскуляризации пораженной нижней конечности, а также сопряжено с операционными осложнениями, такими как остаточный и критический стеноз пролеченных артерий, острый тромбоз и экстравазация артерий, что наблюдалось у наших пациентов.

Транскутанная оксиметрия имеет иной подход в оценке состояния кровотока, а именно оценка перфузии кожного покрова. Аналогично ЛПИ, имеется отрезная точка ТсрО2, сообщающая об критическом уровне кровоснабжения нижней конечности, которая служит ориентиром в отношении прогноза заживления ран и диктует необходимость проведения реваскуляризации артерий нижней конечности с целью устранения ХИУПК [25].

Метод стандартизирован, прост в проведении и имеет свои преимущества перед ЛПИ [15,26,29]. Наличие окклюзий и кальциноза артерий не влияет на методологию и интерпретацию результатов исследования, оценка перфузии стопы может проводиться на любом участке стопы ниже лодыжки, вне зоны трофического поражения. Серьезным минусом данного метода можно считать дорогое оборудование и расходный материал для проведения исследования. Также существуют сложности в интерпретации результатов в случае тяжелой инфекции или отека стопы [33, 109, 110].

Несмотря на рекомендации IWGDF, где указано, что отрезная точка TcpO2 < 25 мм рт.ст. [101] свидетельствует о критическом уровне оксигенации тканей, мы взяли за основу уровень $TcpO_2$ < 30 мм рт.ст., т.е. III стадия ишемии по WIfI [179]. При данном уровне оксигенации тканей стопы имеется «высокий» уровень показаний к проведению реваскуляризации нижней конечности у пациентов с ХИУПК умеренного и высокого класса риска потери конечности согласно классификации WIfI. Данный уровень оксигенации тканей у большинства пациентов соответствовал критическому, что подтверждало клинические признаки критической ишемии и диктовало необходимость проведения эндоваскулярного лечения артерий пораженной нижней конечности с целью спасения конечности. Однако у нескольких пациентов применение метода транскутанной оксиметрии было отложено ввиду сопутствующих клинических факторов (отек и выраженный инфекционный процесс в стопе). За пределами задач настоящего исследования остаются интересные вопросы, касающиеся исследования других возможных ограничений в интерпретации результатов транксутанной оксиметрии, описанных в литературе [26,33,110,181], а именно влияние анемии на уровень TcpO2, ХСН, ИБС и др.

Также стоит отметить, что мы также применили ангиосомный подход в определении уровня TcpO2, учитывая зону трофического поражения, результаты которой, на наш взгляд, подтвердили важность ее применения. Так, у ряда пациентов при наличии незаживающего раневого дефекта на подошвенной

поверхности стопы или пяточной области уровень ТсрО2 мог быть более 30 мм рт.ст. Тот же принцип работал и в обратную сторону.

ЛПССК – метод оценки кровообращения, основанный на оценке скорости движения эритроцитов в исследуемом участке артерии методом ультразвуковой допплерографии [184]. В нашем исследовании мы поставили задачу поиска отрезной точки систолической скорости кровотока, измеренной на уровне тибиальных артерий, на основании которой можно считать уровень кровоснабжения стопы критичным и диктующим необходимость проведения реваскуляризации нижней конечности или достаточным для заживления язвенных дефектов.

За идею применения данного метода был использован подход Bishara с соавт. [35,36], где авторы предлагали использовать значение суммарного ЛПССК, определяемое как отношение суммы ЛПССК на ТАС и ЗББА, деленной на 2. Данный подход в оценке ЛПССК был обусловлен положением о том, что для разрешения ХИУПК необходимо наличие кровотока в стопе как минимум по одной артерии из артерий стопы. Мы ответили на поставленную задачу исследования, получив отрезную точку ЛПССК, свидетельствующую о развитии ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации для спасения нижней конечности при значении ЛПССК ≤21,5 см/сек с чувствительностью метода 75,56 (95% ДИ 60,5 - 87,1), а уровень ЛПССК > 35 см/сек у пациентов с СД после реваскуляризации пораженной нижней конечности свидетельствует о разрешении критической ишемии с чувствительностью метода 75,61 (95% ДИ 59,7-87,6). Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами ЛПССК, полученными отечественными исследователями [164]. На небольшой выборке пациентов, сгруппированной по разным стадиям ХАН согласно классификации А.В. Покровского, имеющих группу сравнения в виде здоровой популяции были получены следующие диагностические критерии ЛПССК для разных групп пациентов: для пациентов с КИНК <20 см/сек, для ХАН II А-IIБ 20-40 см/сек, группа здоровых лиц без ХАН ≥50 см/сек. Чувствительность и специфичность выбранных критериев составляла от 87,5 до 100%.

Мы обратили внимание на оценку скоростных параметров изолированно по ТАС и ЗББА. Подобно наблюдениям предыдущих методов оценки ишемии нижней конечности, на наш взгляд, целесообразно оценивать значения ЛПССК в каждом случае индивидуально. Почему? Имеет значение локализация трофического поражения и скоростные параметры в артерии, кровоснабжающей данную область. Так при локализации раны, например, в пяточной области, скоростные параметры на ТАС в отсутствии окклюзий или гемодинамически-значимых стенозов в исследуемой артерии могут быть оптимальными, а скорость кровотока на кровоснабжающей данную область окклюзированной ЗББА в отсутствии оптимального коллатерального кровотока может сводиться к нулю. Также могут быть сомнения в информативности данного метода при локализации раневого дефекта в области латеральной лодыжки, область которой кровоснабжается из бассейна МБА. Проверить данную гипотезу в нашем исследовании не удалось, т.к. было ограниченное количество пациентов с локализацией трофического раневого дефекта в области латеральной лодыжки.

Тем не менее, на наш взгляд, ЛПССК является возможным дополняющим инструментом верификации ХИУПК, который можно использовать в совокупности с иными методами оценки тяжести ХИНК.

Флуоресцентная ангиография в ближнем инфракрасном диапазоне представляется интересным методом оценки перфузии тканей. Была проведена предварительная работа с уточнением протокола (приложение 1.) проведения исследования, за основу которого был взят подход Braun с соавт. [37]. В ходе проведения исследования стало ясным, что для оценки тканевой перфузии стопы можно исследовать любой участок тканей, в том числе включающий область раневого дефекта, что является методологическим преимуществом перед иными методами оценки тяжести ишемии нижних конечностей.

Индоцианин зеленый - флуоресцирующее вещество, которое определяется в тканях в ходе исследования вводился внутривенно в область локтевой вены. Есть указания, что у пациентов с заболеваниями печени может быть замедленно выведение индоцианина зеленого из печени, и т.о. увеличено время достижения

зоны интереса. Однако в нашей популяции пациентов с нарушением функции печени не было. Также стоит отметить, что в литературе встречались иные протоколы проведения исследования – с внутриартериальным введением индоцианина зеленого для оценки тканевой перфузии в ходе реваскуляризации артерий нижней конечности, что также открывает методологическое преимущество данного метода с оценкой исходов реваскуляризации артерий нижних конечностей интраоперационно.

Так для оценки перфузии были предложены следующие участки стопы: область наилучшей флуоресценции, область наихудшей флуоресценции (часто – область некроза тканей), область бОльшей поверхности тыла или подошвы стопы, - которые выбираются на усмотрение исследователя. Анализируемые параметры оценки тканевой перфузии – временные, т.е оценивалась скорость достижения индоцианина зеленого интересуемого участка стопы.

Стоит отметить, что временной параметр Tstart, несмотря на соблюдение протокола проведения исследования, может быть оператор-зависимым параметром, т.к. зависит от суммарного времени введения раствора индоцианина зеленого.

Для различных зон исследования на стопе была проведена оценка чувствительности и специфичности метода в отношении постановки диагноза ХИУПК.

Временным параметром, обладающим наилучшей чувствительностью метода для определения ХИУПК, требующей проведения реваскуляризации нижней конечности является Tmax_start для зон наихудшей, наилучшей и наибольшей зоны флуоресценции, обладающий хорошим качеством модели AUC. На наш взгляд, данный параметр может быть наиболее оператор-независимым, т.к. является разницей между временем появления флуоресцирующего вещества в тканях до момента достижения максимального флуоресценции.

Однако, по результатам исследования, параметром, обладающий хорошим качеством модели AUC в отношении разрешения ХИУПК после реваскуляризации является для большинства интересующих зон Tmax.

Также стоит отметить, что анализ чувствительности метода проводился с учетом данных параметров ФАГ в БИД со всех областей исследования (тыльной поверхности стопы, подошвенной поверхности стопы, и, в ряде случаев, с боковой поверхности стопы. К сожалению, объем выборки не позволил оценить чувствительность метода отдельно по различным локализациям раневых дефектов, что открывает перспективу для дальнейших исследований в этой области.

Т.о. ФАГ в БИД дает возможность оценить количественные (временные) и качественные (уровень флуоресценции) параметры кровотока различных участков мягких тканей стопы. На методику проведения исследования не влияет наличие окклюзий и кальциноза артерий нижних конечностей, отек стопы. В режиме реального времени можно оценить интенсивность флуоресценции мягких тканей стопы, что также может иметь преимущество в использовании данного метода в ходе реваскуляризации артерий нижних конечностей. Одним из условно отрицательных моментов данной методики можно считать необходимость внутривенного введения флуорофора (ИЦЗ). Индоцианин зеленый – является трикарбоновым красителем, позволяющим получать изображения при воздействии света в ближнем инфракрасном диапазоне. В 1956 г. ИЦЗ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для внутривенного введения в концентрации 2.5 мг/мл$^{-1}$ с максимальной допустимой дозой введения для взрослого человека 25 мг.

ФАГ в БИД может рассматриваться как перспективный метод существенным образом дополняющий имеющиеся методы оценки тяжести ишемии у пациентов с ЗАНК.

В заключении стоит отметить, что применение дополнительных методов оценки ХИУПК следует использовать в ограниченных случаях, когда, в отсутствии объективных признаков ишемии тканей интерпретация или проведения стандартных методов оценки тяжести ишемии не возможна.

Мы предлагаем алгоритм обследования пациентов с СД для оценки показаний для проведения реваскуляризации нижней конечности, однако считаем, что необходимы дальнейшие исследования более высокого методологического качества для возможного включения исследуемых методов в клинические рекомендации.

Результаты лечения пациентов с СД и ХИУПК.

В проводимом исследование лечение ХИУПК включало соблюдение стандартов местного лечения ран [106,167,168], проведение реваскуляризации нижней конечности, контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; оптимизацию гликемического контроля; лечение коморбидной патологии [30,55].

Технический успех реваскуляризации достигнут у 45 (96%) пациентов. Из 47 пациентов у 44 человек имелись раневые дефекты. Хирургическое лечение стопы потребовалось 25 пациентам, у которых пластическая реконструкция стопы проведена у 13 пациентов (52%), заживление вторичным натяжением у 12 пациентов, из них эпителизация достигнута у 9 (36%) пациентов. Заживление первичным натяжением проводилось у 18 пациентов, из них у 11 пациентов (61%) достигнута эпитализация раневых дефектов, у 7 пациентов за период наблюдения развился рецидив ХИУПК, что потребовало проведения повторной реваскуляризации пораженной нижней конечности. Таким образом, заживление раневых дефектов у пациентов с СД и комплексным лечением ХИУПК удалось достигнуть в 77% случаев. Данных о проведении высокой ампутации и развитии летального исхода в исследуемой группе пациентов за период наблюдения не было.

В целом, результаты лечения проведенного исследования согласуются с результатами других исследований. Так, В систематическом обзоре Forsythe с соавт. [70], где были проанализированы 64 исследования с включением 13434 пациента показано, что около 60 % (50-69%) пациентов достигают заживления раневых дефектов к концу первого года лечения. В трех исследованиях, где методом реваскуляризации являлось эндоваскулярное лечение заживления

достигли 75 %(68-77%) пациентов. Авторы обзора подчеркивают, что техническим препятствиям реваскуляризации являлось многососудистое поражение артерий нижних конечностей, в том числе на уровне тибиальных артерий, с протяженными окклюзиями и большой распространенностью медиакальциноза. Значимыми клиническими патологиями являлись конечная стадия ХБП, тяжелая инфекция.

В исследовании Jacopi с соавт. [57] в рамках комплексного лечения ХИУПК у 78,5% пациентов с СД проведено то или иное хирургическое вмешательство на стопе. В обзоре Forsythe с соавт. [70] указано, что малые ампутации были проведены у 38 % (23-59%) пациентов: у 38% (23-57%) пролеченных в исходе эндоваскулярной реваскуляризации и у 36 % (23-57%) пациентов в исходе открытой реваскуляризации.

Ограничения исследования

1. Для анализа результатов ФАГ с использованием индоцианина зеленого в зависимости от локализации раневого дефекта тыльная поверхность стопы, подошвенная поверхность стопы или боковая поверхность стопы) требуется большее количество пациентов по различным локализациям раневых дефектов.
2. Дизайн исследования не позволил определить специфичность исследуемых методов диагностики ввиду отсутствия контрольной группы.
3. Вероятно, есть взаимосвязь между объемом трофического поражения тканей нижней конечности и уровнем необходимой оксигенации для заживления раневого дефекта. В данном исследовании не проводилась оценка уровня оксигенации тканей и их влияние на заживление раневого дефекта в зависимости от размеров раневого дефекта.
4. Оценка прогностической ценности исходов лечения ХИУПК у данной категории пациентов может быть затруднена в связи со множеством негативных факторов, влияющих на результат лечения, таких как отсутствие комплаентности к лечению на амбулаторном этапе, развитие реокклюзии артерий, подвергшихся хирургическому лечению, что может привести к рецидиву ХИУПК и др.
5. Исходы лечения ряда пациентов были оценены с помощью телефонного контакта с самим пациентом или его родственником.

Выводы

1. Прогнозируемая 10-летняя выживаемость пациентов с СД и ХИУПК составляет менее 2%, что свидетельствует о крайне высоком риске летальности у данной категории пациентов.
2. Достижение целей лечения у пациентов с СД и ХИУПК по углеводному обмену составило 45%, по липидному обмену 36%, по контролю артериального давления 52%, по комбинированным менее 5%.
3. Исследуемая выборка пациентов с СД и ЗАНК характеризуется умеренным (36%) и высоким (55%) риском потери конечности по классификации WIfI и II (42%), III (51%) уровням тяжести поражения артерий нижних конечности в соответствии с классификацией GLASS.
4. Подтвердить наличие 3 стадии ишемии по WIfI методом ЛПИ удалось только у 15 % пациентов по ПББА и 19% по ЗББА. Ограничением к проведению и интерпретации результатов ЛПИ являлись раневые дефекты голени, кальциноз и окклюзии артерий.

   По данным транскутанной оксиметрии подтверждение диагноза ХИУПК и необходимость проведения реваскуляризации нижних конечностей выявлено у 89 % пациентов. В случае технически успешной реваскуляризации наблюдается статистически значимый прирост уровня $TcpO_2$ с медианой значений на тыльной поверхности стопы - 41 [28;47] мм рт.ст. Ограничением транскутанной оксиметрии являлось наличие выраженного инфекционного процесса, отека на стопе, в связи с чем исследование не проведено у ряда пациентов.
5. Показатель ЛПССК > 25,1 см/сек с чувствительностью 75 % [95% ДИ 60 –87] является диагностическим критерием необходимости проведения реваскуляризации пораженной нижней конечности у пациентов с СД и ХИУПК. Отмечается статистически-значимый прирост ЛПССК с медианой 15 [5;22] см/сек в дооперационном периоде до значения ЛПССК 45 [31;60] см/сек в послеоперационном периоде. Значение

ЛПССК 35 см/сек с чувствительностью метода 75,61% [95% ДИ 59,7–87,6] определяет разрешение ХИУПК.

6. Из исследованных параметров флуоресцентной ангиографии для определения показания к проведению реваскуляризации нижней конечности наибольшей чувствительностью метода обладает параметр Tmax-Tstart, в послеоперационном периоде наилучшим параметром, характеризующим разрешением ХИУПК является Tmax.
7. Заживление раневых дефектов у пациентов с СД и ХИУПК достигнуто первичным натяжением достигнуто у 77% пациентов.

Практические рекомендации:

1. Пациенты с СД и ХИУПК нуждаются в оптимизации многофакторной терапии, направленной на снижение риска новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний и снижения риска сердечно-сосудистой летальности путем оптимизации антилипидемической терапии, выбора антидиабетических препаратов, имеющих доказанное влияние на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, назначения и коррекции антигипертензивной терапии.
2. С целью верификации тяжести ишемии нижних конечностей наряду с общедоступными методами инструментальной диагностики целесообразно проведение оценки тяжести ишемии и наличия признаков инфекции на стопе с учетом локализации раневого дефекта.
3. В сложных клинических случаях необходимо использовать комбинацию различных методов диагностики, таких как транскутанная оксиметрия, ЛПССК, флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого.
4. При недостаточности данных о тяжести ишемии у пациентов с СД и ЗАНК при применении комбинации методов ЛПИ + $TcpO_2$ +ЛПССК или ЛПИ + ЛПССК целесообразно использование метода флуоресцентной ангиографии с использованием индоцианина зеленого.
5. Метод флуоресцентной ангиографии может быть рекомендован для использования в отделениях, специализирующихся на лечении ХИУПК, в том числе для определения прогноза заживления ран.

Приложение 1.

Методология проведения флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым у пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями артерий нижних конечностей.

Исследование проводится в отсутствии противопоказаний (аллергические реакция на йод в анамнезе) и при наличии информированного согласия от пациента.

Участники: пациент, врач-исследователь.

Требование к помещению: возможность полного затемнения; температура помещения: 20-25 C^0.

1. Уложить пациента на кушетку, спустя 10 мин измерить АД, ЧСС.
2. Настроить съемочную камеру **перпендикулярно в 30 см от зоны исследования.** Зафиксировать стопу.
3. Растворить 12,5 мг индоцианина зеленого в 5 мл водного раствора и ввести внутривенно (кубитальная вена) из расчета 0,01 мг/кг массы тела.
4. Выключить свет.
5. Одномоментно введению индоцианина зеленого начать съемку исследования и проводить в течение 5 минут не перемещая камеру и зону интереса.
6. По истечении исследования включить свет.
7. При необходимости исследования иной зоны интереса, повторить пункты 2-6 спустя 15-20 мин от начала предыдущего исследования.

   Максимальная доза препарата, вводимая за сутки не должна превышать 25 мг.

Сокращения

$TcpO_2$ – транскутанное напряжение кислорода

АНК – артерии нижних конечностей

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДПН – дистальная диабетическая полинейропатия

ДР – диабетическая ретинопатия

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

ЗББА – задняя большеберцовая артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИУПК – ишемия, угрожающая потерей конечности

ИЦЗ – индоцианин зеленый

КИК – критическая ишемия конечности

КИНК – критическая ишемия артерий нижних конечностей

ЛАД – лодыжечное артериальное давление

ЛД – лодыжечное давление

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПССК – лодыжечная пиковая систолическая скорость кровотока

НТН – непосредственная техническая неэффективность

ОИК – острая ишемия конечности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПАД – пальцевое артериальное давление

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПББА – передняя большеберцовая артерия

ППИ – пальце-плечевой индекс

ПСД – пальцевое систолическое давление

ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия

ПУ - протеинурия

ПХ – Перемежающаяся хромота

СД – сахарный диабет

СДС – синдром диабетической стопы

ТАС – тыльная артерия стопы

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФАГ в БИД – флуоресцентная ангиография в ближнем инфракрасном диапазоне

ФАГ с ИЦЗ – флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХАНК – хроническая артериальная недостаточность конечности

ХБП

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИНК – хроническая ишемия нижней конечности

ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО КГ – эхокардиография

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г // Сахарный диабет. 2018. Vol. 21, № 3.
2. Численность населения Российской Федерации за 2017 г. по данным Федеральной службы государственной статистики.
3. Kim H. et al. Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: A nationwide population-based study // BMC Public Health. 2019. Vol. 19, № 1.
4. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Vol. 20, № 1.
5. Lars I.I.C. Tasc Ii 2007 : 2007. Vol. 33, № Tasc Ii. P. 53–56.
6. Fowkes F.G.R. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis // Lancet. Elsevier Ltd, 2013. Vol. 382, № 9901. P. 1329–1340.
7. Norgren L. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007. Vol. 33, № 1 SUPPL.
8. Aboyans V. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // European Heart Journal. 2018. Vol. 39, № 9.
9. Marso S.P., Hiatt W.R. Peripheral arterial disease in patients with diabetes // Journal of the American College of Cardiology. 2006. Vol. 47, № 5.
10. Lüscher T.F. et al. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II // Circulation. 2003. Vol. 108, № 13.
11. Shah A.D. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1·9 million people // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3,

№ 2.
12. Ostchega Y. et al. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 // J. Am. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55, № 4.
13. Zhang P. et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis† // Annals of Medicine. 2017. Vol. 49, № 2.
14. Prompers L. et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study // Diabetologia. 2008.
15. Aiello a. et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE) // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 24, № 4. P. 355–369.
16. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G S.M. Diabetisches Fuß-Syndrom. Praxisleitlinie DDG. // Diabetologie. 2013. Vol. 8. P. 180–188.
17. Lawall H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus // Der Diabetol. 2017. Vol. 13, № №. 8. P. C. 591-602.
18. Lawall H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei Diabetespatienten // Diabetologe. 2017. Vol. 13, № 8.
19. Takahara M. et al. Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: An analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases // Cardiovasc. Diabetol. 2019. Vol. 18, № 1.
20. Shammas A.N. et al. Major Limb Outcomes Following Lower Extremity Endovascular Revascularization in Patients with and Without Diabetes Mellitus // J. Endovasc. Ther. 2017. Vol. 24, № 3.
21. Rasmussen LM H.L. Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patients. A quantitative immunohistochemical and biochemical study. // Lab Invest. 1989. Vol. 61. P. 440e6.

22. Andresen JL, Rasmussen LM L.T. Diabetic macroangiopathy and atherosclerosis. // Diabetes. 1996. Vol. 45(Suppl., № :S91e4.
23. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnemaa t L.M. Medial artery calcification: a neglected Harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // Arter. Thromb Vasc Biol. 1996. Vol. 16:978e83.
24. 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.
25. Rocha-Singh K.J., Zeller T., Jaff M.R. Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2014. Vol. 83, № 6.
26. Бондаренко О. и др. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // Сахарный диабет. 2013. Vol. №. 1 (58).
27. Criqui M. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects // Vasc. Med. 2001. Vol. T. 6., № 1_suppl. P. 3–7.
28. Forsythe R.O. et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2020. Vol. 36, № S1.
29. Forsythe R.O. et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2020. Vol. 36, № S1.
30. Schaper N.C. et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update) // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2020. Vol. 36, № S1.
31. Forsythe R.O., Hinchliffe R.J. Assessment of foot perfusion in patients with a diabetic foot ulcer // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2016.
32. Mills J.L. Lower limb ischaemia in patients with diabetic foot ulcers and gangrene: Recognition, anatomic patterns and revascularization strategies // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2016. Vol. 32.

33. Conte M.S. et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2019. Vol. 58, № 1.
34. 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. 2007. Vol. 33, № 4.
35. Bishara R. a et al. Ankle peak systolic velocity: new parameter to predict nonhealing in diabetic foot lesions. // Vascular. Vol. 17. P. 264–268.
36. Bishara R. a. et al. Duplex detected ankle peak systolic velocity: A new parameter for the assessment of degree of peripheral ischemia // International Angiology. 2004. Vol. 23. P. 368–372.
37. Braun J.D. et al. Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2012.
38. Igari K. et al. Intraarterial Injection of Indocyanine Green for Evaluation of Peripheral Blood Circulation in Patients with Peripheral Arterial Disease // Ann. Vasc. Surg. 2013.
39. Haneda M. et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016 // J. Diabetes Investig. 2018. Vol. 9, № 3.
40. Malyar N. et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: A nationwide population-based analysis // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, № 34. P. 2706–2714.
41. Abola M.T.B. et al. Asia-Pacific consensus statement on the management of peripheral artery disease: A report from the Asian Pacific society of atherosclerosis and vascular disease Asia-Pacific peripheral artery disease consensus statement project committee // J. Atheroscler. Thromb. 2020. Vol. 27, № 8.
42. Morbach S. et al. Diabetisches Fusyndrom // Diabetol. und Stoffwechsel. 2013. Vol. 8, № SUPPL.2.
43. Jude E.B. et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome // Diabetes Care. 2001. Vol. 24, № 8.
44. Takahara M. et al. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese

patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, № 12.

45. Prompers L. et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study // Diabetologia. 2007. Vol. 50, № 1.
46. Virkkunen J. et al. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2004. Vol. 40, № 4.
47. Bailey C.M.H. et al. A 1 year prospective study of management and outcome of patients presenting with critical lower limb ischaemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003. Vol. 25, № 2.
48. Freisinger E. et al. Impact of diabetes on outcome in critical limb ischemia with tissue loss: A large-scaled routine data analysis // Cardiovasc. Diabetol. 2017. Vol. 16, № 1.
49. Baser O. et al. Prevalence, incidence, and outcomes of critical limb ischemia in the US medicare population // Vasc. Dis. Manag. 2013. Vol. 10, № 2.
50. Spreen M.I. et al. Diabetes is associated with decreased limb survival in patients with critical limb ischemia: Pooled data from two randomized controlled trials // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, № 11.
51. Norman P.E. et al. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, № 3.
52. Abbott J.D. et al. Ankle-brachial index and cardiovascular outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial // Am. Heart J. 2012. Vol. 164, № 4.
53. Mohammedi K. et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the ADVANCE-ON study // Cardiovasc. Diabetol. 2016. Vol. 15, № 1.
54. Misra S. et al. Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices: A Scientific Statement from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 140, № 12.

55. Wang A. et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition) // Burn. Trauma. 2020. Vol. 8.
56. Correction: 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the american college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines (Circulation (2017) 135 (e726-e779) DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471) // Circulation. 2017. Vol. 135, № 12.
57. Iacopi E. et al. Adherence to guideline recommended medical therapies in type 2 diabetic patients with chronic critical limb ischemia // Diabetes Res. Clin. Pract. 2019. Vol. 158.
58. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Vol. 16, № 1.
59. Boyko E.J. et al. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus // J. Clin. Epidemiol. 1997. Vol. 50, № 6.
60. Shishehbor M.H., Bunte M.C. Time to Redefine Critical Limb Ischemia∗ // JACC: Cardiovascular Interventions. 2017. Vol. 10, № 22.
61. Sultan S., Tawfick W., Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2013. Vol. 57, № 4.
62. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. Vol. 18, № 3.
63. Haltmayer M. et al. Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease // Int. Angiol. 2001. Vol. 20, № 3.
64. Ferrier T.M. Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetics and non-diabetics (with special reference to feet arteries). // Med. J. Aust. 1967. Vol. 1, № 1.

65. Faglia E. et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers // Diabetes Care. 1998. Vol. 21, № 4.
66. Goss D.E. et al. Raised Ankle/Brachial Pressure Index in Insulin-treated Diabetic Patients // Diabet. Med. 1989. Vol. 6, № 7.
67. London G.M. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18, № 9.
68. Maser R.E. 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. 1991. Vol. 11, № 4.
69. Reinecke H. et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: Still poor outcomes and lack of guideline adherence // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, № 15.
70. Forsythe R. O. Forsythe R. O. et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review //Diabetes/metabolism research and reviews. – 2020. – Т. 36. – С. e3279. 2020.
71. Cao P. et al. Chapter II: Diagnostic methods: Journal Article // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011/12/30. 2011. Vol. 42 Suppl 2. P. S13-32.
72. Thurston B., Dawson J. Ankle Brachial Pressure Index: An update for the vascular specialist and general practitioner // Vascular. 2019. Vol. 27, № 5.
73. Aboyans V. et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2012. Vol. 126, № 24.
74. Silvestro A. et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia // Vasc. Med. 2006. Vol. 11, № 2.
75. Cole S.E.A. Vascular laboratory practice (Part III) // London IPEM. 2001.
76. De Graaff J.C. et al. Interobserver and intraobserver reproducibility of peripheral

blood and oxygen pressure measurements in the assessment of lower extremity arterial disease // J. Vasc. Surg. 2001. Vol. 33, № 5.

77. Gerhard-Herman M.D. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary // Vascular Medicine (United Kingdom). 2017. Vol. 22, № 3.
78. Бокерия Л. и соавт. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. 2019.
79. Espinola-Klein C. et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction // Circulation. 2008. Vol. 118, № 9.
80. Armstrong D.G. et al. Maggot therapy in “lower-extremity hospice” wound care: Fewer amputations and more antibiotic-free days // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2005. Vol. 95, № 3.
81. Darius H, Trampisch H P.D. Vergleich zweier Koronaräquivalente: Risikoerhöhung unter Diabetes mellitus und Peripherer Arterieller Verschlusskrankheit // Dtsch Med Wochenschr. 2008. Vol. 45:2317.
82. O’Hare A.M. et al. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: Results from the cardiovascular health study // Circulation. 2006. Vol. 113, № 3.
83. Fowkes G. et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2008. Vol. 300, № 2.
84. Zander et al. Periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2: Unterscheiden sich die Risikofaktoren? // Vasa. 2002. Vol. 31, № 4.
85. Marston W.A. et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization // J. Vasc. Surg. 2006. Vol. 44, № 1.
86. Alnaeb M.E. et al. Assessment of lower extremity peripheral arterial disease using a novel automated optical device // Vasc. Endovascular Surg. 2008. Vol.

41, № 6.
87. 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, № 9.
88. Brechow A. et al. Improving major amputation rates in the multicomplex diabetic foot patient: Focus on the severity of peripheral arterial disease // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 4, № 3.
89. Jeon B.J. et al. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation // Int. Wound J. 2017. Vol. 14, № 3.
90. Wang Z. et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot // Journal of Vascular Surgery. 2016. Vol. 63, № 2.
91. Rajagopalan C. et al. Diabetic foot ulcers—comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. 2018. Vol. 38, № 2.
92. Гурмикова Н.Л. Оптимизация методов диагностики заболеваний периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом. 2015.
93. Resnick H.E. et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study // Circulation. 2004. Vol. 109, № 6.
94. Smith C.D. et al. Medial artery calcification as an indicator of diabetic peripheral vascular disease // Foot Ankle Int. 2008. Vol. 29, № 2.
95. Randhawa M.S. et al. Prevalence of Tibial Artery and Pedal Arch Patency by Angiography in Patients with Critical Limb Ischemia and Noncompressible Ankle Brachial Index // Circ. Cardiovasc. Interv. 2017. Vol. 10, № 5.
96. Zgonis T. Surgical Reconstruction of the Diabetic Foot and Ankle // Surgical Reconstruction of the Diabetic Foot and Ankle. 2012.
97. Iida O. et al. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions // J. Vasc. Surg. 2012. Vol. 55, № 2.

98. Fowkes F.G.R. et al. Variability of ankle and brachial systolic pressures in the measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease // J. Epidemiol. Community Health. 1988. Vol. 42, № 2.
99. Chaudru S. et al. Training to perform ankle-brachial index: Systematic review and perspectives to improve teaching and learning // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016. Vol. 51, № 2.
100. Lipsky B.A. et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2016. Vol. 32.
101. Hinchliffe R.J. et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2016. Vol. 32.
102. Aboyans V. et al. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects // J. Vasc. Surg. 2008. Vol. 48, № 5.
103. Salaun P. et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort // Angiology. 2019. Vol. 70, № 3.
104. Reed G.W. et al. Hemodynamic Assessment Before and After Endovascular Therapy for Critical Limb Ischemia and Association With Clinical Outcomes // JACC Cardiovasc. Interv. 2017. Vol. 10, № 23.
105. Tehan P.E., Santos D., Chuter V.H. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease // Vasc. Med. (United Kingdom). 2016. Vol. 21, № 4.
106. Hinchliffe R. J. et al. Hinchliffe R. J. et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update) //Diabetes/metabolism research and reviews. – 2020. – T. 36. – C. e3276. 2020.
107. White R.A. et al. Noninvasive evaluation of peripheral vascular disease using transcutaneous oxygen tension // Am. J. Surg. 1982. Vol. 144, № 1.
108. Benitez E. et al. Contemporary assessment of foot perfusion in patients with

critical limb ischemia. 2015.
109. Falstie-Jensen N. et al. The influence of epidermal thickness on transcutaneous oxygen pressure measurements in normal persons // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1988. Vol. 48, № 6.
110. McPhail I.R. et al. Transcutaneous partial pressure of oxygen after surgical wounds // Vasc. Med. 2004. Vol. 9, № 2.
111. Пиковер К. Великая физика. От Большого взрыва до Квантового воскрешения. 250 основных вех в истории физики. Бином. Лаборатория знаний, 2016.
112. Wu Q., Merchant F.A., Castleman K.R. Microscope Image Processing // Microscope Image Processing. 2007.
113. Alander J.T. et al. A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery // Int. J. Biomed. Imaging. Hindawi Publishing Corporation, 2012.
114. Flower R.W. Injection technique for indocyanine green and sodium fluorescein dye angiography of the eye // Invest. Ophthalmol. 1973. Vol. 12, № 12.
115. Sekijima M. et al. An intraoperative fluorescent imaging system in organ transplantation // Transplantation Proceedings. 2004. Vol. 36, № 7.
116. Ishizawa T, Bandai Y K.N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. // Arch Surg. 2009. Vol. 44(4). P. :381–2.
117. Alacam B. et al. Pharmacokinetic-rate images of indocyanine green for breast tumors using near-infrared optical methods // Phys. Med. Biol. 2008. Vol. 53, № 4.
118. Hawrysz D.J., Sevick-Muraca E.M. Developments toward diagnostic breast cancer imaging using neer-infrared optical measurements and fluorescent contrast agents // Neoplasia. 2000. Vol. 2, № 5.
119. Balacumaraswami L. et al. Does off-pump total arterial grafting increase the incidence of intraoperative graft failure? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004. Vol. 128, № 2.
120. Balacumaraswami L. et al. A comparison of transit-time flowmetry and

intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. Vol. 130, № 2.

121. Rubens F.D., Ruel M., Fremes S.E. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG // Heart Surg. Forum. 2002. Vol. 5, № 2.
122. Taggart D.P. et al. Preliminary experience with a novel intraoperative fluorescence imaging technique to evaluate the patency of bypass grafts in total arterial revascularization // Ann. Thorac. Surg. 2003. Vol. 75, № 3.
123. Killory B.D. et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green angiography during cerebral arteriovenous malformation surgery // Neurosurgery. 2009. Vol. 65, № 3.
124. Kikuchi M., Hosokawa K. Near-infrared fluorescence venography: A navigation system for varicose surgery // Dermatologic Surg. 2009. Vol. 35, № 10.
125. Holm C. et al. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green // Br. J. Plast. Surg. 2002. Vol. 55, № 8.
126. Holm C. et al. Perfusion zones of the DIEP flap revisited: A clinical study // Plast. Reconstr. Surg. 2006. Vol. 117, № 1.
127. Holm C. et al. Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: A preliminary experience // Microsurgery. 2002. Vol. 22, № 7.
128. Ludolph I. et al. Enhancing safety in reconstructive microsurgery using intraoperative indocyanine green angiography // Front. Surg. 2019. Vol. 6.
129. Глинка Н. Общая химия. 1980.
130. Л.К. Мартинсон Е.В.С. Квантовая физика (4-е издание). 2012.
131. Федорова В. С.Л.А. Краткий курс медицинской и биологической физики с элементами реабилитологии. М : ФИЗМАТЛИТ, 2005.
132. Флуоресцентная микроскопия (Часть 1).
133. Björnsson Ó.G., Murphy R., Chadwick V.S. Physicochemical studies of indocyanine green (ICG): absorbance/concentration relationship, pH tolerance and assay precision in various solvents // Experientia. 1982. Vol. 38, № 12.
134. Engel E. et al. Light-Induced Decomposition of Indocyanine Green // Invest

Ophthalmol Vis Sci. 2008. Vol. 49. P. 1777–1783.

135. Landsman M.L.J. et al. A fiberoptic reflection oximeter // Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 1978. Vol. 373, № 3.
136. Landsman M.L.J. et al. Light absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green // J. Appl. Physiol. 1976. Vol. 40, № 4.
137. Yoneya S. et al. Binding properties of indocyanine green in human blood // Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998. Vol. 39, № 7.
138. Ciamberlini C. Indocyanine green videoangiography using cooled charge-coupled devices in central serous choroidopathy // J. Biomed. Opt. 1997. Vol. 2, № 2.
139. Fickweiler S. et al. Indocyanine green: Intracellular uptake and phototherapeutic effects in vitro // J. Photochem. Photobiol. B Biol. 1997. Vol. 38, № 2–3.
140. Weersink R.A. et al. Accuracy of Noninvasive in vivo Measurements of Photosensitizer Uptake Based on a Diffusion Model of Reflectance Spectroscopy // Photochem. Photobiol. 1997. Vol. 66, № 3.
141. Genina É.A. et al. The interaction of Indocyanine Green dye with the human epidermis studied in vivo // Tech. Phys. Lett. 2001. Vol. 27, № 7.
142. Kochubey V.I. et al. Spectral characteristics of indocyanine green upon its interaction with biological tissues // Opt. Spectrosc. (English Transl. Opt. i Spektrosk. 2005. Vol. 99, № 4.
143. Tuchin V. V. Tissue optics: Light scattering methods and instruments for medical diagnosis: Third edition // Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis: Third Edition. 2015.
144. Kamisaka K. et al. The binding of indocyanine green and other organic anions to serum proteins in liver diseases // Clin. Chim. Acta. 1974. Vol. 53, № 2.
145. Marshall M. V et al. Near-Infrared Fluorescence Imaging in Humans with Indocyanine Green: A Review and Update. // Open Surg. Oncol. J. NIH Public Access, 2010. Vol. 2, № 2. P. 12–25.
146. Obana A. et al. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. // Am. J. Ophthalmol. 1994. Vol. 118, № 6. P. 749–753.

147. Hope-Ross M. et al. Adverse reactions due to indocyanine green. // Ophthalmology. 1994. Vol. 101, № 3. P. 529–533.
148. Speich R. et al. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration. // Ann. Intern. Med. 1988. Vol. 109, № 4. P. 345–346.
149. Michie D.D. et al. Adverse reactions associated with the administration of a tricarbocyanine dye (Cardio-Green) to uremic patients. // J. Allergy Clin. Immunol. 1971. Vol. 48, № 4. P. 235–239.
150. Bonte C.A., Ceuppens J., Leys A.M. Hypotensive shock as a complication of infracyanine green injection // Retina. 1998. Vol. 18, № 5.
151. Carski T.R. et al. Adverse Reactions After Administration of Indocyanine Green // JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1978. Vol. 240, № 7.
152. Инфрацианин зеленый. Инструкция.
153. Perry D. et al. Intraoperative fluorescence vascular angiography: During tibial bypass // J. Diabetes Sci. Technol. 2012.
154. Joh J.H. et al. Intraoperative indocyanine green angiography for the objective measurement of blood flow // Ann. Surg. Treat. Res. 2016. Vol. 90, № 5.
155. Igari K. et al. Quantitative evaluation of microvascular dysfunction in peripheral neuropathy with diabetes by indocyanine green angiography // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 104. P. 121–125.
156. Igari K. et al. Intraarterial Injection of Indocyanine Green for Evaluation of Peripheral Blood Circulation in Patients with Peripheral Arterial Disease. 2013.
157. Terasaki H. et al. A Quantitative Method for Evaluating Local Perfusion Using Indocyanine Green Fluorescence Imaging // Ann. Vasc. Surg. 2013. Vol. 27. P. 1154–1161.
158. Kang Y. et al. Application of novel dynamic optical imaging for evaluation of peripheral tissue perfusion // Int. J. Cardiol. 2010. Vol. 145, № 3.
159. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде // Сахарный диабет. 2013. № 1 (58).
160. Старостин ИВ и др. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный

кровоток в миокарде // Сахарный диабет. 2015. Vol. №. 1, № 58.
161. Simon F. et al. Pathophysiology of chronic limb ischemia // Gefasschirurgie. 2018. Vol. 23.
162. Andersen C.A. Noninvasive Assessment of Lower-extremity Hemodynamics in Individuals with Diabetes Mellitus Screening for PAD.
163. Tinder C.N. et al. Efficacy of duplex ultrasound surveillance after infrainguinal vein bypass may be enhanced by identification of characteristics predictive of graft stenosis development // Journal of Vascular Surgery. 2008. Vol. 48. P. 613–618.
164. Гамзатов Т. Оптимизация лечебно-диагностической тактики при атеросклеротическом поражении артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. 2010.
165. Гамзатов Т.Х., Светликов А.В. Б.Ю.М. и др. Патент РФ на изобретение №2487656.
166. Chung J. Endovascular Devices and Revascularization Techniques for Limb-Threatening Ischemia in Individuals with Diabetes // Journal of Diabetes Science and Technology. 2017. Vol. 11, № 5.
167. Дедов И.И. Дедов И. И. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова 9-й выпуск //Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – №. 1S1. – С. 1-144. https://doi.org/10.14341/DM221S1.
168. Ramirez-Acuña J.M. et al. Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments // Antibiotics. 2019. Vol. 8, № 4.
169. Uccioli L. et al. Critical limb ischemia: Current challenges and future prospects // Vascular Health and Risk Management. 2018. Vol. 14.
170. Selvin E. et al. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: The atherosclerosis risk in communities study // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, № 4.
171. Bruno G. et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a

Mediterranean population with type 2 diabetes: The Casale Monferrato study // Diabetologia. 2006. Vol. 49, № 5.

172. Brunström M. et al. Blood pressure treatment levels and choice of antihypertensive agent in people with diabetes mellitus: An overview of systematic reviews // Journal of Hypertension. 2017. Vol. 35, № 3.
173. Lajous M. et al. Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, № 9.
174. Kottke T.E. et al. Attributes of Successful Smoking Cessation Interventions in Medical Practice: A Meta-analysis of 39 Controlled Trials // JAMA J. Am. Med. Assoc. 1988. Vol. 259, № 19.
175. Schaper N.C. et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2012. Vol. 28, № SUPPL. 1.
176. Elgzyri T. et al. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2013. Vol. 46, № 1.
177. Lepantalo M., Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1996. Vol. 11, № 2.
178. Charlson M.E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // J. Chronic Dis. 1987. Vol. 40, № 5.
179. Mills J.L. et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) // J. Vasc. Surg. 2014. Vol. 59, № 1.
180. Dyck P.J. et al. Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy: Insights from the Rochester Diabetic Neuropathy Study // Diabetes. 1997. Vol. 46, № SUPPL. 2.
181. Ступин В.А., Аникин А.И., Алиев С.Р. Министерство здравоохранения и социального развития РФ ГОУ ВПО «Российский государственный

медицинский университет» Росздрава Транскутанная оксиметрия в клинической практике (методические рекомендации) Москва Содержание. 2010.

182. Реброва О. Ю. Ф.В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. Vol. №. 3 (25).
183. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition // Diabetes Mellit. 2017. Vol. 20, № 1S.
184. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛОДЫЖЕЧНОЙ ПИКОВОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ // Сахарный диабет. 2019. Vol. 22, № 2.
185. Lloyd-Jones D.M. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The american heart association's strategic impact goal through 2020 and beyond // Circulation. 2010. Vol. 121, № 4.
186. Fang N., Jiang M., Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: A meta-analysis // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 214.
187. Blonde L. et al. Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes // Diabetes and Vascular Disease Research. 2017. Vol. 14, № 3.
188. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al.. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1642–1651.e3.
189. Wolfe JH, Wyatt MG.Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 578–582